

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

### SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.  
Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

#### Sahibi / Owner

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

#### Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Tolga ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Bölüm Editörleri / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Akdeniz Üniversitesi, Antalya, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Özel Meddem Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Tuba BAYKAL (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Sekreteryaya / Editorial Office

Dr. Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

#### Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

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





## **Uluslararası Danışma Kurulu / International Scientific Advisory Board** (Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

---

Prof. Dr. Arjan KORTHOLT (University of Groningen, Groningen, HOLLANDA)

Prof. Dr. Dariusz PATKOWSKI (Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław, POLONYA)

Dr. Edin KABIL (University of Sarajevo, Sarajevo, BOSNA HERSEK)

Prof. Dr. Emin ERGEN (Haliç Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE)

Prof. Dr. Figen SEVGİCAN PEDERSEN (Estetika Tannklinikk, Bergen, NORVEÇ)

Prof. Dr. Füsün OZER (University of Pennsylvania, Philadelphia, ABD)

Doç. Dr. Işıl ARAS (Jacksonville University, Jacksonville, ABD)

Dr. Lavorgna LUCA (Giorgio Leo Servidio, Rome, İTALYA)

Dr. Sherief ELZAHAR (Future University, Cairo, MISİR)

---



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

## Hakkında

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır. Bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişimli (Open Access), çevrimiçi/basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde; sağlık bilimleri alanındaki özgün klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir.

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

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara veya üçüncü kişilere telif ücreti ödenmemektedir. Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelerine uyar ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

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

## Etik İlkeler

Deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ile bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurullar tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu "İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler"ine göre, [www.wma.net](http://www.wma.net)) gereklidir. İlgili etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı dergipark sistemine yüklenmelidir.

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

**• Bilgilendirilmiş onam ve etik kurul onayı (etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler) makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

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

**• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir. İlgili etik kurullardan alınan onaylar makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

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

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz

ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerekliğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

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

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>) ile birlikte dergi şablonuna (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>) uygun olarak gönderilmelidir. Gönderilmesi gereken zorunlu belgelere <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden ulaşılabilir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir. Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca çevrimiçi olarak <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez. Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, istenilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Tüm kısımlar eksiksiz ve detaylı olarak doldurulmalıdır)
- Ana belge (Şablona göre hazırlanmalıdır, bölümlendirilmiş türkçe ve ingilizce öz ile türkçe ve ingilizce başlıkları da içermelidir)
- Şekiller (JPEG formatında, en az 300 DPI, en fazla 6 adet)
- Tablolar (Microsoft word dosyası formatında, en fazla 6 tablo)
- Etik Kurul Kararları (Gerekliyse)
- Yazar Katkı Formu (CRediT sistemine göre, Bknz: Şablon)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. **Özgün makaleler bölümlendirilmiş bir Öz (abstract) içermelidir (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç, Anahtar Kelimeler).** Olgular sunumları ve derlemeler için bölümlendirilmiş öz gerekmez. Öz bölümü 300 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılmaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen ve Türkçe bilmeyen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri parantez içinde verilmelidir.

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

Özgün araştırma yazıları **en fazla 4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Olgu sunumları **en fazla 2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Derleme yazıları **en fazla 5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Editöre Mektuplar **en fazla 1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Editöre Mektup
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

### Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekiller, basılı hali rahatça okunacak şekilde yüksek çözünürlükte olmalı ve en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalıdır.

- Şekillerin açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

- Tablolar Microsoft Word dosyası formatındaayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı en fazla 6 adet olmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

### Kaynaklar

**Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır.** Metin içinde ikiden fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (örn; 2-6). Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

*Dergi için;*

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

*Kitap için;*

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

*Kitap bölümü için;*

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

*Web sitesi için;*

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

*Bildiriler için;*

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

*Tez için;*

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

### Geri Çekme veya Reddetme

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

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

### Kabul Sonrası

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu dergipark sistemi üzerinden sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir. Yazarlar, yazılarının basılmasından önce makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlamamalıdır.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

## About Med J SDU

Medical Journal of Süleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Süleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December. Med J SDU is an international, scientific, open access, online/printed journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including original clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor. The journal's publication language is Turkish and English.

**Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) and national (TRDizin) indexes.**

There is no charges for publishing or publishing process. No copyright price are payable to the authors or other third parties for the articles published in the journal. Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication. Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

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

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

## Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Ethics committee approvals or an equivalent official documents must be uploaded into the [dergipark](https://dergipark.org.tr) system.

- For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.
- Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.
- It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

All submissions are screened by a **similarity detection software (iThenticate) and the similarity limitation is 25%**. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within

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

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript is considered to be assign back to the authors. Each submission must be submitted in accordance with the journal template (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>), together with a Copyright Transfer Form (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>). Mandatory documents to be sent can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>.

When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors. Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated. Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text. The editor reserves the right to reject the articles that do not meet the required conditions.

## Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, authors' name, title and institution, corresponding author's contact information, ORCID addresses, name of the organization supporting the research and ethical approvals)
- Main document (It should be prepared according to the template and should include a sectioned abstract.)
- Figures (Jpeg format, at least 300 DPI, up to 6 figures)
- Tables (Microsoft Word format, up to 6 table)
- Ethical Approvals (If applicable)
- Author Contributions (according to CRediT, please see Template)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations. **Original articles should have a structured abstract (Objective, Material and Methods, Results, Conclusion, Keywords).** For case reports and reviews, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the Non-Turkish authors, submission of Turkish

title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition. When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company, should be provided in parentheses.

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

Original Research Articles should be **maximum of 4000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Case Reports should be **maximum of 2000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Reviews should be **maximum of 5000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Main text
- Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Letters to Editor should be **maximum of 1000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Letter to Editor
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

#### Preparation of the Figures and Tables

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

- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figures should be in high resolution so that the printed version can be read easily and should be limited to a maximum of 6 figures.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.
- Tables should be submitted as separate Microsoft Word files and are limited with six pieces. All tables should be numbered consecutively. Table legends should be listed at the end of the main document.

#### References

All references should be numbered consecutively in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified (for example; 2-6). Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al." The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

##### *For journals;*

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

##### *For book section;*

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

##### *For website;*

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

##### *For conference proceeding;*

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

##### *For Thesis;*

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

#### Retraction or Reject

*Manuscript Retraction:* For any reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

*Manuscript Reject:* The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations.

#### After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter and the last version of manuscript are sent to corresponding author through submission system. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed. Authors may publish their articles on their personal or corporate websites with the appropriate cite and library rules after publication.



## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

|  |     |
|--|-----|
| İlk Trimester Gebeliklerinde Subklinik ve Aşık Hipotiroidi İnsidansı<br>Aylin SAĞLAM   | 1   |
| Retinopati Bulgusu Olmayan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Retinal Mikrovasküler Farklılıklar:<br>Optik Koherans Tomografi Anjiyografi Çalışması<br>Müjdat KARABULUT, Aylin KARALEZLİ, Sinem KARABULUT, Sabahattin SÜL  | 7   |
| Gebelikte Akut Apandisit Olgularına Yaklaşım; Bir Devlet Hastanesi Pratiği<br>Serdar KIRMIZI   | 15  |
| Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet ve İlişkili Faktörler: Araştırma Uygulama Hastanesi Örneği<br>Ersin USKUN, Kıymet BATMAZ, Gamze AYDIN  | 23  |
| Acil Servise Akut Karın Ağrısı İle Başvuran Geriatrik Hastaların Değerlendirilmesi<br>Nezih KAVAK, Cemil KAVALCI   | 37  |
| B12 Vitamin Eksikliği Olan Çocuklarda Hematolojik Bulgular<br>Nergiz ÖNER, Gülcihan ÖZEK   | 47  |
| Melatonin Agonisti Olan Ramelteonun Metotreksat Kaynaklı Kemik Toksisitesine Karşı Koruyucu Etkisi<br>Recep DİNÇER, Tuba BAYKAL, Duygu KUMBUL DOĞUÇ, Emine SARMAN, Devran CEYLAN   | 53  |
| Pentosan Polisülfat Sodyum Tedavisi Alan Primer Mesane Ağrısı Sendromu Hastalarında<br>Pigmenter Makulopati İlişkisinin Değerlendirilmesi<br>Çağrı DOĞAN, Arzu MALAK, Murat AKGÜL, Cenk Murat YAZICI, Ayşe SARIFAKIOĞLU,<br>Tansu GÖNEN, Hulusi DAYISOYLU, Ece KARASU GÜNDER | 59  |
| Çölyak Hastalarında Pelvik Venöz Dilatasyonunun Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi<br>İlyas DÜNDAR, Cemil GÖYA, Ensar TÜRKÖ, Sercan ÖZKAÇMAZ, Mesut ÖZGÖKÇE,<br>Fatma DURMAZ, Veysel Atilla AYYILDIZ   | 67  |
| Yaygın Bazı Nörolojik Hastalıklarda Komorbid Psikiyatrik Bozukluklar<br>Ümit GÖRGÜLÜ, Nermin GÜRHAN, Yasemin YALÇIN AKMAN, Ülkü POLAT, Kevser ALTAY, Şükrü ÖZEN,<br>Behçet COŞAR, Giray KOLCU  | 75  |
| Rotator Manşet Yırtıklarında Biceps Tendon Patolojilerinin Saptanmasında Preoperatif MR'ın Etkinliği:<br>MR ve İntraoperatif Bulguların Koreasyonu<br>Ahmet Çağdaş BIÇEN, Meriç ÜNAL, Ahmet EKİN, Mustafa Hulusi ÖZKAN   | 85  |
| TSH Düzeyi Normal, Düşük ve Yüksek Hastalarda Vücut Kitle İndekslerine Göre HDL Düzeylerinin Karşılaştırılması<br>Ferda KAYA ZAMAN   | 93  |
| Akut Aşil Tendon Ruptür Tedavisinde Mini-Açık ve Perkütan Tamir Yöntemlerinin Karşılaştırılması<br>Fatih İNCİ, İbrahim Alper YAVUZ   | 101 |
| Doku Mühendisliği İçin Yüzeysel Modifiye Edilmiş Titanyum Dioksit/Poli (Laktik Asit) Nanokompozit Filmler<br>Şükran Melda ESKİTÖROS TOĞAY, Ulya TOKGÖZ   | 111 |
| C-Reaktif Protein/Albumin Oranının İleus Tipini ve Prognozu Belirlemedeki Yeri<br>Bora ÇEKMEN, Giray KOLCU   | 121 |
| Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Uygulanmış Normal ve Obez Bireylerin Fonksiyonel Sonuçlarının Karşılaştırılması<br>Lokman KEHRİBAR, Hüseyin Sina COŞKUN   | 127 |
| Glial Tümör Tedavisinde Tamamlayıcı Hedef Tedavi: Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)<br>Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Hasan YASAN, Ramazan Oğuz YÜCEER,<br>Cengiz GAZELOĞLU, İbrahim Metin ÇİRİŞ   | 133 |
| <b>Olgu Sunumu</b>   |     |
| Sezaryen Sonrası Sütür Nedenli İyatrojenik Mesane Taşı<br>Harun KILIÇÇALAN   | 139 |
| <b>Derleme</b>   |     |
| Diyabet Özyönetiminde Engeller ve Kolaylaştırıcılar<br>Özlem CANBOLAT, Şükrü EKENLER, Ülkü POLAT   | 143 |



## Contents

---

### Clinical Investigations

|   |     |
|---|-----|
| The Incidence Of Subclinical And Overt Hypothyroidism In First Trimester Pregnancies<br>Aylin SAĞLAM  | 1   |
| Retinal Microvascular Differences In Type 2 Diabetes Without Clinically Apparent Retinopathy:<br>An Optical Coherence Tomography Angiography Study<br>Müjdat KARABULUT, Aylin KARALEZLİ, Sinem KARABULUT, Sabahattin SÜL  | 7   |
| An Approach To Acute Appendicitis Cases During Pregnancy: A Public Hospital Practice<br>Serdar KIRMIZI  | 15  |
| Violence Against Healthcare Workers And Related Factors: Research Practice Hospital Example<br>Ersin USKUN, Kıymet BATMAZ, Gamze AYDIN  | 23  |
| Evaluation Of Geriatric Patients That Admitted To The Emergency Department With Acute Abdominal Pain<br>Nezih KAVAK, Cemil KAVALCI  | 37  |
| Hematological Findings In Children With Vitamin B12 Deficiency<br>Nergiz ÖNER, Gülcihan ÖZEK  | 47  |
| Protective Effect Of The Ramelteon, A Melatonin Agonist, Against Methotrexate-Induced Bone-Toxicity<br>Recep DİNÇER, Tuba BAYKAL, Duygu KUMBUL DOĞUÇ, Emine SARMAN, Devran CEYLAN   | 53  |
| Evaluation Of The Association Of Pigmentary Maculopathy In Primary Bladder Pain Syndrome Patients<br>Receiving Pentosan Polysulfate Sodium Treatment<br>Çağrı DOĞAN, Arzu MALAK, Murat AKGÜL, Cenk Murat YAĞICI, Ayşe SARIFAKIOĞLU,<br>Tansu GÖNEN, Hulusi DAYISOYLU, Ece KARASU GÜNDER | 59  |
| Evaluation Of Pelvic Venous Dilatation With Computed Tomography In Patients With Celiac Disease<br>İlyas DÜNDAR, Cemil GÖYA, Ensar TÜRKÖ, Sercan ÖZKAÇMAZ, Mesut ÖZGÖKÇE,<br>Fatma DURMAZ, Veysel Atilla AYYILDIZ   | 67  |
| Comorbid Psychiatric Disorders In Some Common Neurological Diseases<br>Ümit GÖRGÜLÜ, Nermin GÜRHAN, Yasemin YALÇIN AKMAN, Ülkü POLAT, Kevser ALTAY,<br>Şükrü ÖZEN, Behçet COŞAR, Giray KOLCU  | 75  |
| Efficacy of Preoperative Mri In Detecting Biceps Tendon Pathologies in Rotator Cuff Tears:<br>Correlation Of MRI and Intraoperative Findings<br>Ahmet Çağdaş BİÇEN, Meriç ÜNAL, Ahmet EKİN, Mustafa Hulusi ÖZKAN  | 85  |
| Comparison Of HDL Levels According to Body Mass Indexes In Patients With Normal, Low and High TSH Levels<br>Ferda KAYA ZAMAN  | 93  |
| Comparison of Mini-Open and Percutaneous Repair Methods in Treatment of Acute Achilles Tendon Rupture<br>Fatih İNCİ, İbrahim Alper YAVUZ  | 101 |
| Surface Modified Titanium Dioxide/Poly (Lactic Acid) Nanocomposite Films for Tissue Engineering<br>Şükran Melda ESKİTOROS TOĞAY, Ulya TOKGÖZ  | 111 |
| The Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Determining Ileus Type And Prognosis<br>Bora ÇEKMEN, Giray KOLCU  | 121 |
| Comparison of Functional Results of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in<br>Obese Patients With Normal Individuals<br>Lokman KEHRİBAR, Hüseyin Sina COŞKUN  | 127 |
| Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) For A Complementary Target Therapy In Glial Tumors<br>Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Hasan YASAN, Ramazan Oğuz YÜCEER,<br>Cengiz GAZELOĞLU, İbrahim Metin ÇİRİŞ   | 133 |
| <b>Case Report</b>  |     |
| Iatrogenic Bladder Stone Due to Suture Material After Cesarean Section<br>Harun KILIÇÇALAN  | 139 |
| <b>Review</b>   |     |
| Barriers and Facilitators in Diabetes Self-Management<br>Özlem CANBOLAT, Şükrü EKENLER, Ülkü POLAT  | 143 |

---



## İLK TRİMESTER GEBELİKLERİNDE SUBKLİNİK VE AŞIKAR HİPOTİROİDİ İNSİDANSI

### THE INCIDENCE OF SUBCLINICAL AND OVERT HYPOTHYROIDISM IN FIRST TRIMESTER PREGNANCIES

Aylin SAĞLAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Sağlam A. İlk Trimester Gebeliklerinde Subklinik ve Aşikar Hipotiroidi İnsidansı. Med J SDU 2022; 29(1): 1-6.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışma Aksaray ilindeki ilk trimester gebeliklerinde subklinik ve aşikar hipotiroidi sıklığının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu bir retrospektif çalışma olup kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine gebeliğin 7-12inci haftasında başvuran ve geçmişinde hipotiroidi tanısı ve/veya tiroit hormon replasman tedavisi öyküsü bulunmayan tekil 502 gebenin yaş, serum tiroit-stimulan hormon, serbest tri-iyodotronin ve serbest tiroksin düzeyleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Serum TSH için üst sınır 4 mIU/L olarak kabul edildi. Karşılaştırmalarda Mann Whitney U ile ki-kare testleri kullanıldı ve p <0.05 istatistiksel olarak alındı.

#### Bulgular

Olguların yaş ortalaması 26.3 ± 5.9 yıl idi. Subklinik ve aşikar hipotiroidi sıklığı sırasıyla %4 ve %0 olarak bulundu. Tiroit fonksiyon test sonuçları normal olan ve subklinik hipotiroidisi olan gebelerin yaşları benzer olarak saptandı (p=0.201).

#### Sonuç

Gebelik öncesinde hipotiroidi tanısı olmayan asemptomatik gebelerin ilk trimesterde hipotiroidi açısından taranması, anne yaşından bağımsız olarak aşikar

hastalık tanısında kısıtlı role sahip gözükmektedir. Toplum tabanlı trimestere özgül TSH normal referans değerlerinin belirlenmesi, gerçek subklinik hipotiroidi insidansının saptanması bakımından önem taşıyabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşikar hipotiroidi, Gebelik, Subklinik hipotiroidi, Tiroit stimulan hormon

#### Abstract

#### Objective

This study aims to define the first-trimester prevalence of overt and subclinical hypothyroidism in Aksaray province.

#### Material and Methods

This is a retrospective study carried out in a single obstetrics and gynecology outpatient unit, including hospital-based data on maternal age, serum thyroid-stimulating hormone, thyroxine, and tri-iodothyronine levels from 502 singleton pregnancies at 7-12 weeks of gestational age. Cut-off for serum TSH was considered as 4 mIU/L. Mann-Whitney U and chi-square tests were used for comparisons, with p <0.05 considered statistically significant.

#### Results

The mean maternal age was 26.3 ± 5.9 years. Subclinical and overt hypothyroidism was present in 4% and 0% of included women, respectively. Mean

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.S. / aylinsgl728@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 01.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.S: 0000-0002-6820-5147

maternal age in euthyroid and subclinical hypothyroid pregnancies were similar ( $p=0.201$ ).

### Conclusions

First trimester screening of asymptomatic women without a prepregnancy diagnosis of hypothyroidism seems to be limited for diagnosing overt hypothyroidism during pregnancy, regardless of maternal age.

Definition of population-based trimester specific reference ranges for serum TSH may be important to detect the genuine prevalence of subclinical hypothyroidism

**Keywords:** Overt hypothyroidism, Pregnancy, Subclinical hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone

## Giriş

Hipotiroidizm, tiroit fonksiyon bozukluklarının en sık görülen tipidir. Aşık hipotiroidide, yüksek serum tiroit stimulan hormon (TSH), serbest tri-iyodotronin (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) düşüşü saptanırken subklinik hipotiroidizmde (SKH), TSH yüksek, sT3 ve sT4 ise normal seviyelerde saptanmaktadır. Tiroit fonksiyon bozuklukları sık görülmekte olup İskandinav toplumlarında prevalansı %4-5'dir. Tiroit disfonksiyonu, kadınlarda erkeklerden 4-6 kat daha fazla görülmektedir ve yaş ile prevalansı artmaktadır (1, 2). Subklinik hipotiroidi, infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir (3). Aşık hipotiroidi ve SKH, gebelik komplikasyonlarında genel olarak artışa yol açabilir (4,5)

Önceki çalışmalarda, subklinik hipotiroidi prevalansı %2-5 iken aşık hipotiroidi prevalansı 1%'in altında saptanmıştır. Hipotiroidizmin prevalansı kullanılan tanısal kriterlere, maternal beslenme durumuna ve gebelik trimesterine göre değişiklik gösterebilir (6-9). Gebelikte hipotiroidi tanısında Amerikan Tiroit Birliği (ATA) tarafından önerilen iki kabul görmüş kriter kullanılmaktadır: İlk kriter, trimester spesifik iken ikinci kriter TSH'nın üst limitini kullanmaktadır (10). Bununla birlikte ATA 2017 ye göre ilk trimester TSH için kullanılan değerler 0.1-2.5 mIU/L'dir ve bu da gebelik haftası için alınan sınır değerler uygun değildir. İlk trimesterde human koryonik gonadotropin (hCG) artışı nedeniyle T3 ve T4 üretimi ve günlük iyot ihtiyacı %50'ye kadar artarken, TSH seviyeleri nispeten baskılanmaktadır (11).

Türkiye'de gebelik esnasında tiroid hormonlarının değişimini gösteren veri bulunmakla beraber farklı bölge ve popülasyonlarda tiroid hormon değişimleri ve özellikle subklinik hipotiroidi sıklığının ortaya konulmasına dair çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna dayanarak mevcut çalışmada, Aksaray ilinde üçüncü basamak bir merkezde takip edilen ilk trimester gebeliklerinde aşık ve subklinik hipotiroidinin sıklığının araştırılması planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Mevcut çalışma, Ekim 2018 ve Ekim 2020 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurmuş 502 gebe hastanın verilerinin hastane kayıt sisteminden elde edilmesine dayanan retrospektif bir araştırmadır. Çalışma için gerekli etik kurul onayı Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.07.2020 tarihli toplantısında 4076 sayı ve 2020/30 protokol numarasıyla alındı.

Araştırmaya 18 yaş altı gebelikler, geçmişte hipotiroidi tanısı almış ve replasman tedavisi alan gebeler ve çoğul gebelikler dahil edilmedi. Çalışmaya gebelik haftası 7-12 hafta arasında olan 18-45 yaş aralığındaki olgular dahil edildi. Hastane kayıt sisteminden gebelerin serum TSH, sT4, sT3 değerleri ve yaşları elde edildi. Tetkiklerin tamamı Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış olup hastanemizde bahsi geçen dönemde TSH, sT4 ve sT3 hormon seviyeleri Beckman Coulter DXI-800 immunassay analiz (Beckman Coulter, Inc., Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) cihazında analiz edilmekteydi. Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında aşık hipotiroidi tanısı konulmasında tiroit fonksiyon testlerinin referans aralığı hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından sT3 ve sT4 için sırasıyla 0.61-1.20 pg/mL, 2.60-4.47 ng/dL olarak kabul edilmekteydi. Bu çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde SKH tanısının konulmasında TSH'nın üst eşik değeri için 4.0 mIU/L kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

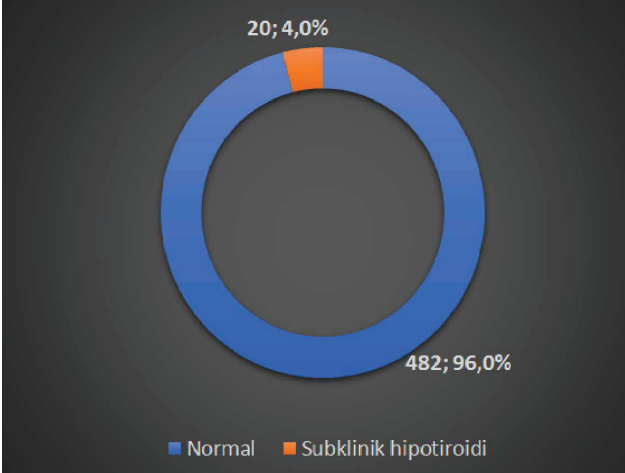
Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı (frekans) ve yüzde (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yaş düzeyleri yönünden farkların önemliliği

Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise Pearson ki-kare testi kullanılarak incelendi.  $P < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

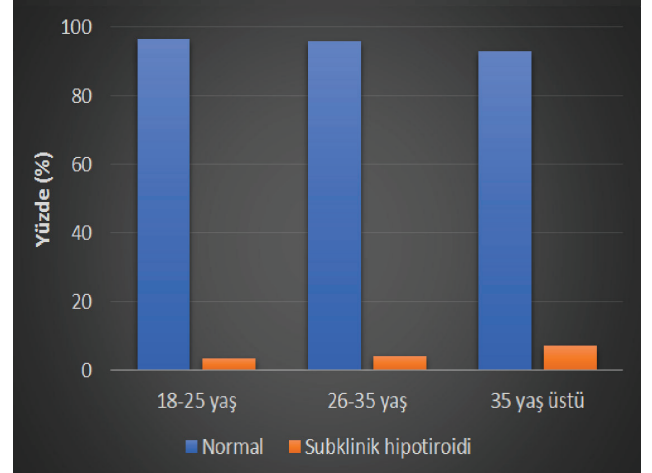
## Bulgular

Maternal yaş ortalaması  $26.3 \pm 5.9$  idi. Olguların ortalama TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri sırasıyla  $1.84 \pm 1.12$  mU/L,  $0.93 \pm 0.19$  ng/dL ve  $3.18 \pm 0.49$  pg/mL olarak bulundu (Tablo 1). Subklinik hipotiroidi insidansı TSH için üst limit değer 4.0 mIU/L alındığında %4 olarak saptandı (Şekil 1). Aşikar hipotiroidi bu çalışmaya dahil edilen hastalarda saptanmadı (Tablo 2). Tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçlarına göre olguların yaşları yönünden yapılan karşılaştırmalar Tablo 3'te veril-

miştir. İlk trimesterde TFT sonucu normal ve subklinik hipotiroidi olarak saptanan gruplar arasında olguların yaşları istatistiksel olarak benzer idi ( $p=0.201$ ). Başka bir ifade ile, TFT bulguları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik yoktu. Tablo 4'te ise yaş gruplarına (18-25 yaş, 26-34 ve 35 yaş üstü) göre olguların TFT sonuçları yönünden sıklık dağılımları verilmiştir. Gebelerin yaş gruplarına (18-25, 25-35 ve 35 yaş üzeri) göre subklinik hipotiroidi sıklığı 18-25 yaş grubunda %3.5, 26-35 yaş grubunda %4 ve 35 yaş üzeri grupta %7.1 idi. Yaş grupları arasında TFT sonuçlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ( $p=0.527$ ). Şekil 2'de olguların ötiroid ve subklinik hipotiroidi sıklığının yaş grubuna göre dağılımı %100 birikimli sütun grafik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 1:**  
Subklinik hipotiroidi insidansı



**Şekil 2:**  
Olguların ötiroid ve subklinik hipotiroidi insidansının yaş gruplarına göre dağılımı

**Tablo 1** Olguların yaş ve TFT ölçümlerine ait tanımlayıcı istatistikler

|     | Ortalama | Std.Sapma | Minimum | Maksimum |
|-----|----------|-----------|---------|----------|
| Yaş | 26.3     | 5.9       | 18.0    | 43.0     |
| TSH | 1.84     | 1.12      | 0.34    | 8.73     |
| sT4 | 0.93     | 0.19      | 0.08    | 1.55     |
| sT3 | 3.18     | 0.49      | 0.62    | 5.60     |

**Tablo 2** Olguların ilk trimestir TFT ölçümlerine göre frekans dağılımları

|                       | Olgu sayısı | Yüzde |
|-----------------------|-------------|-------|
| Normal                | 482         | 96.0  |
| Subklinik hipotiroidi | 20          | 4.0   |
| Toplam                | 502         | 100.0 |

**Tablo 3** TFT sonuçlarına göre olguların yaşları

|                       | Yaş (yıl) |
|-----------------------|-----------|
| Normal                | 26.2±5.8  |
| Subklinik hipotiroidi | 27.9±6.4  |
| p-değeri †            | 0.201     |

† Mann Whitney U test.

**Tablo 4** Yaş gruplarına göre olguların TFT sonuçları yönünden frekans dağılımları

|                       | 18-25 yaş<br>(n=260, 51.8%) | 26-35 yaş<br>(n=200, 39.8%) | 35 yaş üstü<br>(n=42, 8.4%) | p-değeri |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>TFT bulguları</b>  |                             |                             |                             |          |
| Normal                | 251 (96.5%)                 | 192 (96.0%)                 | 39 (92.9%)                  | 0.527†   |
| Subklinik hipotiroidi | 9 (3.5%)                    | 8 (4.0%)                    | 3 (7.1%)                    |          |

† Pearson's  $\chi^2$  test.

## Tartışma

Bu çalışmadaki olguların yaş ortalaması 26.3±5.9 yıl idi. Çalışma 502 hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiş olup Aksaray ilindeki ilk trimester gebeliklerinde SKH sıklığı %4 olarak bulunurken, aşikar hipotiroidi olgusu bu çalışmada saptanmamıştır.

Subklinik hipotiroidin ileri yaş gebeliklerinde daha sık olabileceği ve TSH'nın 2.5-4.5 mU/L arasında bulunma olasılığı 20-29 yaş aralığında %6.5, 30-39 yaş aralığında %9.5 ve 40-49 yaş aralığında %11.5 olarak bildirilmiştir (12,13). Bu çalışmada TFT sonucu normal olan grup ile subklinik hipotiroidi olan grup arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulun-

madı. Bu durum çalışma örnekleminde ileri yaş gebelik sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yaş grupları arasında TFT sonuçlarının dağılımında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir. Aşikar hipotiroidi ile komplike gebeliklerde erken gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme kısıtlılığı, postpartum kanama, erken doğum, plasenta dekolmanı, hipertansiyon, preeklampsi, ölü doğum, anemi ve kalp yetmezliği risklerinin artabileceği belirtilmektedir (14). Gebelik süresince tedavi almamış hipotiroidizmi olan kadınların çocuklarında psikomotor gelişimde gecikme, konuşma ve dikkat bozuklukları, entelektüel gelişim bozuklukları görülme riski ötiroid kadınların çocuklarından daha fazla olduğu da öne sürülmektedir (10,15). Bununla birlikte Nazarpour ve ark. SKH ile kötü maternal fetal sonuçlar arasında iliş-



ki olmadığını da belirtmektedir (16). Ayrıca, hipotiroidizm tedavisinin maternal ve yenidoğan üzerine olan negatif veya pozitif etkileri de net değildir (17).

Subklinik hipotiroidi tanısı için belirlenen üst limit TSH düzeyi sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir. TSH için üst limit değeri 2.5 mIU/L alındığında birinci trimester gebe kadınların % 30'u SKH tanısı almaktadır (18). İsveç'te yapılan retrospektif bir çalışmada TSH için eşik değer 2.5 mIU/L alınmış ve SKH insidansı %12.5 olarak bulunurken Finlandiya'da yapılan prospektif bir çalışmada ise TSH için eşik değer olarak 3.9 mIU/L kullanılmış ve SKH insidansı %3.6 olarak bildirilmiştir (19,20). Kabaca ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan prospektif bir çalışmada ise TSH için eşik değer olarak 2.5 mIU/L kullanılarak ve TSH, sT4 ve sT3 değerlerine göre, gebeliğin ilk trimester döneminde SKH tanısı %19.4 olarak bildirilmektedir (21). Bu çalışmada TSH için üst limit değeri 4.0 mIU/L yerine 2.5 mIU/L alındığında SKH %20.5 olarak bulunmaktadır.

Gebelik boyunca TSH'nın hem alt hem de üst referans aralığı gebe olmayan popülasyona göre düşmektedir. Alt referans aralığı yaklaşık 0.1 mIU/L, üst referans aralığında ise 0.5-1.0 mIU/L azalma meydana gelmektedir. Serum TSH seviyesindeki azalma, yüksek hCG nedeniyle ilk trimesterde daha fazladır. İki ve üçüncü trimesterde TSH ve TSH'nın referans aralığı dereceli olarak artış göstermektedir (22,23). TSH seviyesindeki azalma aslında tüm popülasyonlarda görülmesine rağmen, TSH referans aralığındaki azalmanın derecesi farklı ırk ve etnik gruplar arasında önemli derecede değişebilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınlar üzerinde yapılan ilk çalışmalar birinci trimester için üst referans limitini 2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak belirlenmesine yol açmıştır (10,22-24). Bununla beraber Asya, Hindistan ve Hollanda'da gebe kadınlar üzerinde yapılan daha yeni çalışmalarda üst referans limit değerinde orta derecede bir azalma olduğunu gösterilmiştir (25,26). Çin'de 4800 gebe kadın üzerinde yapılan bir çalışma TSH referans aralığında azalmanın 7-12 gebelik haftası arasında olduğunu fakat üst referans limit değerinin 5.31 mIU/L'den 4.34 mIU/L'ye düştüğünü göstermiştir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prospektif bir çalışma da bu bulguyu desteklemektedir (23). Gebeliğin ilk trimesterinde serum TSH için üst eşik değer olarak SKH tanısında 2.5 mIU/L değerinin kullanılması ATA'nın 2011 kılavuzunda önerilmektedir (10). Bununla birlikte farklı toplumlarda TSH ve sT4'ün referans aralıklarında büyük farklılıklar görülmekte olup ilgili çalışmaların %90'ında TSH'nın üst eşik değerinin 2.5 mIU/L üstünde olduğu gösterilmiştir. Bu durum, aşikar ve SKH

tanılarının farklı şekillerde konulma oranını arttırmaktadır (27). ATA 2017 kılavuzunda ise lokal olarak gebeliğe spesifik TSH referans değerlerinin olmaması durumunda TSH için üst eşik değeri olarak 4.0 mIU/ml değerinin kullanılabilmesine işaret edilmektedir (28). Çalışmalar arasındaki farklı insidans değerleri TSH için farklı eşik değerlerinin temel alınması yanında TSH'nın normal değer aralığının etnik orijin, vücut kitle indeksi, yaş, coğrafya, iyot eksikliği ve kullanılan ölçüm metodlarına göre değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir (29).

Sonuç olarak, ATA'nın TSH için önerdiği referans değerleri kullanıldığında bölgemizdeki gebelerde SKH insidansı % 4 olarak bulunmuştur. Gebelik boyunca tiroit fonksiyon testleri için toplum tabanlı trimester spesifik referans aralıklarının olmaması gebelikte tiroit fonksiyonlarının hatalı olarak sınıflandırılıp değerlendirilmesine neden olabilmektedir ve dolayısıyla bu durum aşikar ve SKH hipotiroidi tanısı konulan gebe sayısında artışa neden olarak gebe kadınlarda gereksiz ve potansiyel olarak zararlı olabilecek tedavilere ve tanının doğru bir şekilde konulamamasına yol açabilir. Ülkemizde toplum tabanlı trimester spesifik TSH'nın normal referans değerlerinin belirlenmesi gerçek SKH sıklığının saptanması ve SKH nedeniyle oluşabilecek maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi bakımından önemlidir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Niğde Ömer Halis Demir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kurulu'nun 23.07.2020 tarihli toplantısında 4076 sayılı kurul toplantısında görüşülerek 2020/30 protokol numarasıyla onay almıştır.

#### Finansman (Funding)

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Kaynaklar

1. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. [Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in Nord-Trøndelag]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122:1022-1028.
2. Krassas GE. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010;31:702-755.
3. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:167-181.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2005; 105:239-245.

5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–555.
6. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130.
7. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 85–92.
8. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 777–784.
9. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11: 471–481.
10. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W, American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;1081–1125.
11. Yamamoto T, Amino N, Tanizawa O, et al. Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:459-468.
12. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotrophin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-4582.
13. Chakroborti S, Chakroborti T, Mandal M, Das S, Batabyal SK. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process. *Clin Chim Acta* 1999;288:137-145.
14. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76-94.
15. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:225-248.
16. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2017;176:253-265.
17. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007752.
18. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73-79.
19. Granfors M, Akerud H, Skogo J, Stridsberg M, Wikstrom AK, Sundstrom-Poromaa I. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice. *Obstet Gynecol* 2014;124: 10–15.
20. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1084–1094.
21. Subclinical Thyroid Dysfunction In The First Trimester And Effects On Obstetric Outcomes. Sedef Kabaca, Halenur Bozdağ, Fatma Bilge Selvi Öğütçüoğlu, Fulya Gökdağlı, Hacer Kavak, Necati Cihan Tanyolaç. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2016; 13:143-147.
22. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkinen AJ. The reference range and within person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* 2004:170–174.
23. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001:329–332.
24. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;2543–2565.
25. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP 2011 Trimester- and method- specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 20011:262–269.
26. Moon HW, Chung HJ, Park CM, Hur M, Yun YM. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann Lab Med* 2015:198–204.
27. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem (2015)* 61:704-13.
28. Erik K, Alexander, Elizabeth N, Pearce, Gregory A, Brent, Rosalind S, Brown, Herbert Chen, Chrysoula Dosiou, William A, Grobman, Peter Laurberg, John H. Lazarus, Susan J. Mandel, Robin P. Peeters, and Scott Sullivan. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2017; 27:315-388.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996-1005.

## RETINAL MICROVASCULAR DIFFERENCES IN TYPE 2 DIABETES WITHOUT CLINICALLY APPARENT RETINOPATHY: AN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY

### RETİNOPATİ BULGUSU OLMAYAN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA RETİNAL MİKROVASKÜLER FARKLILIKLAR: OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ ÇALIŞMASI

Müjdat KARABULUT<sup>1</sup>, Aylin KARALEZLİ<sup>1</sup>, Sinem KARABULUT<sup>1</sup>, Sabahattin SÜL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Medical School, Department of Ophthalmology, Muğla, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Karabulut M, Karalezli A, Karabulut S, Sül S. Retinal Microvascular Differences in Type 2 Diabetes without Clinically Apparent Retinopathy: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. Med J SDU 2022; 29(1): 7-13.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmada, klinik olarak tespit edilebilen diyabetik retinopati bulgusu olmayan tip 2 diyabetli hastalarda optik koherans tomografi anjiyografi ile mikrovasküler değişimlerin saptanması amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışma gözlemsel, olgu-kontrol çalışma olarak planlanmıştır. Klinik olarak tespit edilebilen retinopatisi olmayan (Dilate fundus muayenesinde ve fundus fluorescein anjiyografide) 40 tip 2 diyabet hastasının 80 gözü çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından benzer 40 sağlıklı hastanın 80 sağlam gözü kontrol grubu olarak seçilmiştir. Bütün hastalara tam oftalmolojik muayene sonrası makula merkezli 6x6 mm büyüklüğünde optik koherans tomografi anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Derin ve yüzeysel kapiller ağlarda vasküler yoğunluk, foveal avasküler alan, koryokapiller akım alanı parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

#### Bulgular

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.971$  ve  $p=1.000$ ; sırasıyla). Ortalama diyabet süresi  $10.38\pm 6.31$  yıl (1-25 yıl aralığında) olarak bulunmuştur. Koryokapiller akım alanı çalışma grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Derin kapiller ağdaki vasküler yoğunluk, fovea dışındaki tüm kadrantlarda çalışma grubunda düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yüzeysel kapiller ağdaki vasküler yoğunluk, parafoveal kadranda çalışma grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p=0.013$ ). İki grup arasında foveal avasküler alan açısından fark saptanmamıştır.

#### Sonuç

Klinik olarak retinopati bulgusu saptanamayan tip 2 diyabetli hastalarda erken dönem vasküler değişimler optik koherans tomografi anjiyografi ile saptanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Derin kapiller ağ, Diyabetik retinopati, Optik koherans tomografi anjiyografi, Parafoveal vasküler yoğunluk, Vasküler yoğunluk.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** M.K. / mujdatkarabulut@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 09.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.06.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.K: 0000-0002-7844-5638; A.K: 0000-0003-1316-4656;

S.K: 0000-0002-3139-6402; S.S: 0000-0003-4812-7636

## Abstract

### Objective

We aimed to determine early microvascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinically apparent retinopathy by optical coherence tomography angiography.

### Material and Methods

80 eyes of patients with diabetes mellitus and without clinically apparent retinopathy, and 80 eyes of age and sex-matched healthy participants were included in this observational case-control study. Vessel density in superficial and deep retinal vessel plexus, foveal avascular zone area, and choriocapillaris flow area in a macular 6.00 × 6.00 mm scan size were evaluated and compared.

### Results

The groups were similar for age and gender ( $p=0.971$  and  $p=1.000$ , respectively). The mean duration of

diabetes was  $10.38\pm 6.31$  years (range, 1-25 years) in the study group. Choriocapillaris flow area was significantly lower in the study group than in the control group ( $p<0.001$ ). Vessel density in the deep retinal plexus was markedly lower in the study group in all quadrants except the fovea ( $p<0.001$ ). Parafoveal vessel density in superficial retinal plexus was markedly reduced in the study group ( $p=0.013$ ). The mean foveal avascular zone area was similar in the two groups.

### Conclusion

Optical coherence tomography angiography can detect early microvascular changes in diabetic patients without clinically apparent retinopathy.

**Keywords:** Deep capillary plexus, Diabetic retinopathy, Optical coherence tomography angiography, Parafoveal vessel density, Vessel density.

## Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes mellitus (DM), and possible results might range from mild visual impairment to blindness. As stated by the World Health Organization, 422 million adults live with DM, and this number is expected to increase rapidly (1).

The development of DR might be related to the type and extent of diabetes, blood sugar, arterial blood pressure, and plasma lipids (2, 3). The principal mechanism of how hyperglycemia results in microvascular injury remains unclear (4).

According to neovascularization, DR is categorized as proliferative (PDR) or non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). Intraocular neovascularization, retinal edema, hemorrhage, exudates, and microaneurysms are significant complications of DR. PDR and diabetic macular edema might lead to severe visual impairment. Timely diagnosis, tight regulation of blood lipids, glucose, and pressure are critical to avoid progression.

Fundus fluorescein angiography (FFA), direct fundoscopic examination, and optical coherence tomography (OCT) are commonly used for diagnosis. However, they give findings only after vasculopathy, and macroscopic findings appear.

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a custom motion contrast imaging technique to gain highly resolved volumetric blood cell movement data and can create angiographic pictures within seconds. OCT-A offers mechanical and functional data and visualizes the microvasculature of choroidal and retinal vascular plexus. It can assign vessel density (VD) of superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), retinal thickness, foveal avascular zone (FAZ), and choriocapillaris flow area by using different scan sizes.

This study aimed to define the initial retinal microvascular variations detected by OCT-A in type 2 DM patients without clinically apparent retinopathy on FFA, OCT, and fundus examination.

### Material and Methods

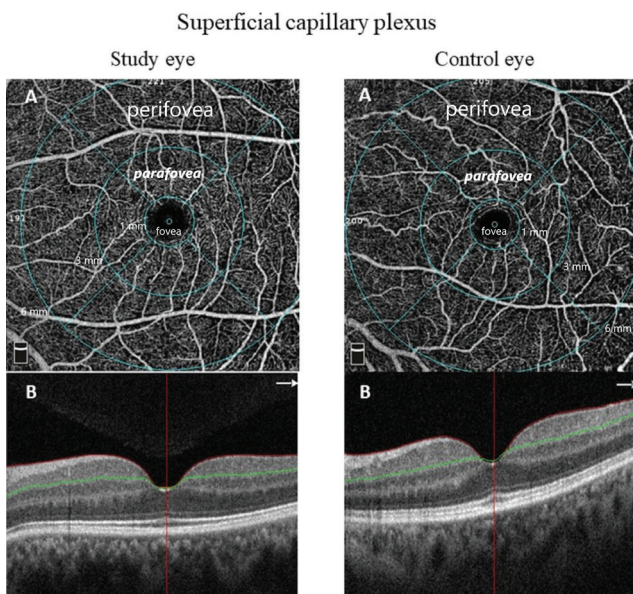
This study was planned as an observational case-control study. 80 eyes of patients who had been diagnosed with type 2 DM and using only oral antidiabetic(s) and 80 eyes of healthy participants were enrolled as study and control groups. The study group included patients referred to our clinic for DR scans and had no DR findings on OCT, FFA images, and dilated fundus examination. Patients with poor DM control (Hemoglobin A1c [HbA1c] levels more than 6.5%), retinal vascular diseases (i.e., hypertensive retinopathy, senile maculopathy,

and uveitis), nystagmus, history of previous ocular surgery, amblyopia, glaucoma, systemic diseases (i.e., arterial hypertension, dyslipidemia, vasculitis, rheumatologic and neurologic diseases), optic nerve disease, high refractive error, axial length greater (AL) than 26 mm in either eye, any stage of clinically apparent retinopathy detected with FFA, OCT or fundus examination and history of insulin injection were excluded. Pictures with movement artifacts and signal strength index fewer than 6/10 were not involved. After a complete ophthalmological checkup, macula-centered images were taken automatically by a single person using RTVue-XR Avanti (Optovue, CA, USA) with a 6.0 × 6.0 mm image size. The VD of both SCP and DCP (Figure 1 and 2), choriocapillaris flow area (Figure 3), and FAZ area (Figure 4) were measured and compared. OCT-A examinations and OCT-A data were analyzed by an author who masked the groups. The VD was automatically calculated by the software embedded in the OCT-A scanner. Retinal microvasculature was analyzed using the automated retinal layer segmentation algorithm available on the

device. The correction was performed manually when an automatic layer segmentation insufficiency was obtained.

We used SPSS software version 21.0.0.0 (IBM Corporation, 1989, 2012.) to analyze the data. The data were represented as the mean ± standard deviation (SD) for continuous variables and frequencies (percentages) for categorical variables. An independent samples t-test was used to compare the groups after verifying the normal distribution of all variables with Shapiro-Wilk tests and homogeneity of variance with Levene's test. A Chi-square test with Yates' correction was applied to compare all groups for gender.  $P < 0.05$  was defined as statically significant.

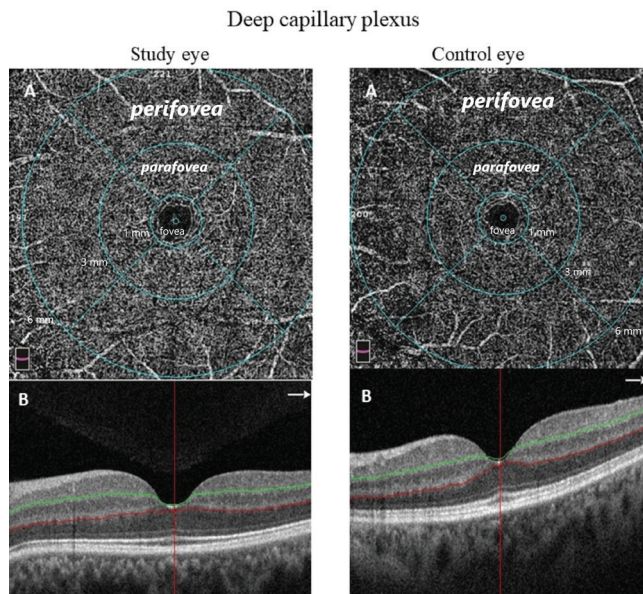
All patients provided written informed consent. We adhered to the Declaration of Helsinki principles. Ethical approval was attained from the Local Clinical Research Ethics Committee (Date and decision number: 07/02/2019:02-III).



**Figure 1:** Demonstration of the SCP. It was imaged between the ILM and the IPL in a 6.00 × 6.00 mm scan size.

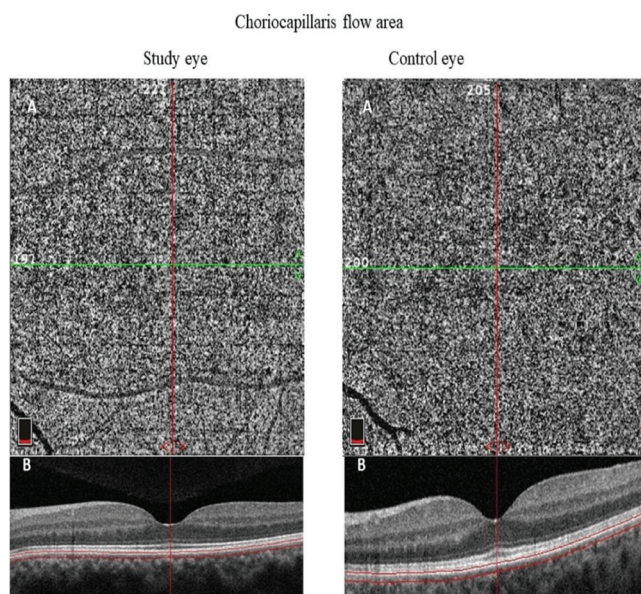
Pictures A and B show the angiographic and cross-sectional view of the selected area. The perifoveal, parafoveal and foveal areas were encircled by 6, 3, and 1 mm diameter rings. In the study group, PRVD (bold italic) was significantly reduced compared to the control group.

ILM: Internal limiting membrane, IPL: Inner plexiform layer, PRVD: Parafoveal vessel density, SCP: Superficial capillary plexus.



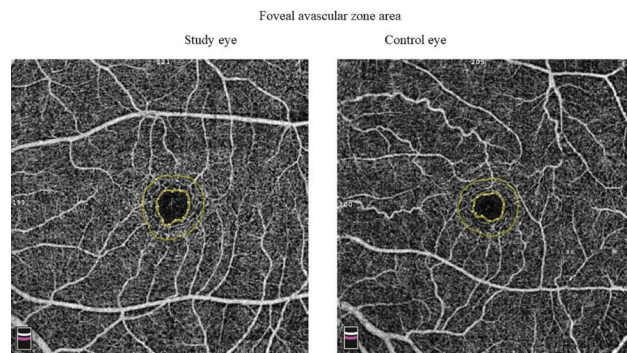
**Figure 2:** Demonstration of the DCP. It was imaged between IPL and OPL in a 6.00 × 6.00 mm scan size.

Pictures A and B show the angiographic and cross-sectional view of the selected area. The perifoveal, parafoveal and foveal areas were encircled by 6, 3, and 1 mm diameter rings. In the study group, VD in the whole, perifoveal, and parafoveal areas (bold italic) was significantly reduced compared to the control group. DCP: Deep capillary plexus, ILM: Internal limiting membrane, OPL: Outer plexiform layer, VD: Vessel density.



**Figure 3:** Demonstration of the choriocapillaris flow area. It was imaged 30 μm deep from the BRM.

Pictures A and B show the angiographic and cross-sectional view of the selected area. In the study group, the choriocapillaris flow area was significantly reduced compared to the control group. BRM: Bruch's membrane.



**Figure 4:** Demonstration of the FAZ area in a study and control eye. The mean FAZ area was similar in both groups. FAZ: Foveal avascular zone.

### Results

All patients in the study group had well-controlled type 2 DM (HbA1c less than 6.5%) and took at least one oral antidiabetic. None of them had been using any type of insulin when they enrolled in the study. The mean ± SD of the HbA1c and DM duration was 5.71 ± 0.72 % and 10.38 ± 6.31 years (range, 1-25 years) in the study group. The mean ± SD of the age was

55.43 ± 10.73 years (range, 42-64 years) and 52.34 ± 8.04 years (range, 40-63 years) in the study and control groups. The groups were similar for gender and age (p = 1.000. and p = 0.971, respectively) (Table 1). The best-corrected visual acuity (BCVA) was 1.00 decimal in all participants in both groups. For the mean FAZ area, the difference between the groups was not substantial (p=0.804) (Table 1). The mean choriocapillaris flow area was reduced in the

**Table 1**

Comparison of the demographic information, FAZ area, and choriocapillaris flow area of the groups.

|  | Study group (n=80)               | Control group (n=80)            | P-value |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| <b>Gender</b>                                      |                                  |                                 |         |
| Female   | 22 (55%)                         | 21 (52.5%)                      | 1.000   |
| Male   | 18 (45%)                         | 19 (47.5%)                      |         |
| <b>Age (years)</b>                                 | 55.43±10.73 (range, 42-64 years) | 52.34±8.04 (range, 40-63 years) | 0.971   |
| <b>FAZ area (mm<sup>2</sup>)</b>                   | 0.29±0.12                        | 0.29±0.11                       | 0.804   |
| <b>Choriocapillaris flow area (mm<sup>2</sup>)</b> | 2.03±0.12                        | 2.11±0.09                       | <0.001  |

FAZ: Foveal avascular zone, n: Number.

Table 2

Comparison of VD in SCP and DCP on a 6.00 × 6.00 mm macular scan.

|                    | Study group<br>(n=80) | Control group<br>(n=80) | P-value          |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Density (%)</b> |                       |                         |                  |
| <b>Superficial</b> |                       |                         |                  |
| Whole image        | 50.67±3.15            | 51.77±2.72              | 0.054            |
| Perifovea          | 51.31±3.12            | 52.33±2.83              | 0.060            |
| Parafovea          | 52.71±4.63            | 54.53±2.91              | <b>0.013</b>     |
| Fovea              | 21.15±6.73            | 20.83±6.53              | 0.792            |
| <b>Deep</b>        |                       |                         |                  |
| Whole image        | 53.01±6.62            | 57.74±5.18              | <b>&lt;0.001</b> |
| Perifovea          | 54.09±6.89            | 59.42±5.47              | <b>&lt;0.001</b> |
| Parafovea          | 55.71±5.79            | 60.09±3.53              | <b>&lt;0.001</b> |
| Fovea              | 37.76±8.09            | 38.78±7.69              | 0.477            |

DCP: Deep capillary plexus, n: Number, SCP: Superficial capillary plexus, VD: Vessel density.

study group ( $p < 0.001$ ) (Table 1) compared to the control group. The VD of DCP was decreased in the study group compared to the control group in all regions ( $p < 0.001$  for the whole image, parafovea, and perifovea) except the fovea ( $p = 0.792$ ). The VD of SCP was reduced only in the parafoveal region ( $p = 0.013$ ) in the study group (Table 2).

## Discussion

In this observational case-control study, we found a significant decrease in the whole, perifoveal, and parafoveal vessel density (PRVD) of DCP and a considerable decrease in PRVD of SCP of diabetic patients' eyes. Additionally, the mean choriocapillaris flow area was significantly reduced in the study group. Although VD in other SCP regions was decreased, and the FAZ area was more extensive in the study group, these differences did not reach significance.

The primary mechanism that leads to the progress of DR is controversial. Nevertheless, many interconnecting biochemical pathways can cause microvascular damage. Improved activation of polyol flux and protein kinase diacylglycerol C pathway, insulin-like and vascular endothelial growth factors (VEGF), inflammation, oxidative stress, leukocytosis, and the renin-angiotensin-aldosterone system can accelerate vascular injury (5). These microvascular changes lead to retinal swelling, leakages, vascular closing

off, and ischemia; eventually, DR can be observed macroscopically with fundus examination, OCT, or FFA. However, it may be too late in these stages, and DR's sight-threatening complications might have already begun. The early stages of diabetic retinopathy are usually asymptomatic and often progress unnoticed until vision is affected. Thus, the detection of diabetic microvasculopathy in the initial phase has a vital role in preventing progression to sight-threatening complications.

OCT-A enables a dyeless visualization of the retinal and choroidal microvasculature and creates angiographic pictures within seconds.

Vessel density is calculated as the mass of vascular structure in a measured area (6). A decrease in VD is a signal of retinal changes in the early stage of DR. Reduction in VD has been reported in many studies in diabetic patients even before clinically apparent DR (7,8). Simonett et al. reported a reduction in the PRVD of DCP in DM patients without DR. However, they detected no significant difference in the PRVD of SCP (9). Besides, Carnevali et al. also reported no significant decrease in VD of SCP in DM patients without DR (10).

Conversely, Cao et al. reported that the PRVD of both SCP and DCP declined in patients with DM without DR (11). Some authors thought that decreased

PRVD of both DCP and SCP might be an early sign of the parafoveal capillary nonperfusion initial stage of DR (12, 13). This study found a significant decrease in the whole, perifoveal, and parafoveal VD of the DCP and a considerable decrease in PRVD of the SCP in patients with type 2 DM. Some preclinical retinal changes such as FAZ remodeling and capillary nonperfusion detected by OCT-A, have been described in diabetic patients without clinically apparent DR (11,14). Furthermore, some authors have suggested that the enlargement of FAZ could be an excellent criterion to detect the early stage of DR (15). Enlargement of FAZ in diabetic patients without DR has been reported in many studies but remains controversial (16-18). Goudot et al. reported no substantial enlargement of the FAZ area. Conversely, Lee et al. reported a significantly larger FAZ area in diabetic patients without clinically apparent DR (19, 20). [16]Like Lee et al., De Carlo et al. wrote about the widening of the FAZ area of patients without clinically apparent DR (14). However, Simonett et al. detected no change in patients with early or mild NPDR (9). In this study, we did not detect a substantial difference in the mean FAZ area between the groups.

Choriocapillaris is the primary source of metabolic change for the outer layers of the retina's avascular fovea and outer layers. In diabetic patients, changes in blood flow and hemodynamics in choroid have been reported (21). Microaneurysms, vascular dilatation, obstruction, increased tortuosity, vascular dropout, and new choroidal vessels are choroidal vascular changes in diabetic eyes (22).

The changes in the choriocapillaris flow area of diabetic patients without clinically apparent DR remain controversial. Li et al. reported a reduced choriocapillaris flow area in diabetic patients without clinically apparent DR. They commented that reduced choriocapillaris flow area might be valuable criteria for initial microvascular impairments in DR (23). Likewise, Cao et al. reported significantly decreased choriocapillaris blood flow in patients with type 2 DM (11). Nevertheless, Carnevali et al. did not detect a significant difference in choriocapillaris blood flow in patients with type 1 DM (10). In the current study, we found a reduced choriocapillaris flow area in the study group compared to the control group.

This study showed similar results with other reports as a significant decrease in PRVD of DCP and SCP, and choriocapillaris flow area in diabetic patients without clinically apparent retinopathy compared to the healthy controls. Additionally, we found a significant decrease in the whole and perifoveal VD

in DCP. These findings might be a novel sign of the early stage of DR in diabetic patients without clinically apparent retinopathy.

This study has some limitations. Although the groups were similar regarding age, gender, and BCVA, the number of eyes studied was relatively small. We did not consider the effects of some confounding factors such as refractive error and AL though some OCT-A studies showed that myopic refractive errors and longer AL were related to narrowed arterioles, venules, and decreased flow area (24, 25). Therefore, we excluded the eyes with AL greater than 26 mm and high refractive error. However, we did not match the groups for refractive error and AL.

## Conclusion

In conclusion, OCT-A can identify early changes in retinal vascular plexuses and choriocapillaris flow area in patients with type 2 DM. Like our results, reduction in choriocapillaris flow area and VD, especially PRVD in both SCP and DCP, can be detected by OCT-A. Furthermore, a decrease in the whole and perifoveal VD in DCP might be a novel sign of the early stage of DR in diabetic patients without clinically apparent retinopathy.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

We adhered to the Declaration of Helsinki principles. Ethical approval was attained from the Local Clinical Research Ethics Committee (Date and decision number: 07/02/2019:02-III).

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-49.
2. Knowles JW, Reaven G. Usual blood pressure and new-onset diabetes risk: Evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1656-7.
3. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 dia-



- betes. *Diabetes Care*. 2004;27:1496-504.
4. Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: A vicious cycle with widespread consequences. *Diabetes*. 2018;67:1729-41.
  5. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560.
  6. You Q, Freeman WR, Weinreb RN, et al. Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy. *Retina*. 2017;37:1475-82.
  7. Czako C, Ecsedy M, Récsán Z, et al. Bilateral quantification of vascular density in diabetic patients using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:259.
  8. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:190-6.
  9. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e751-e5.
  10. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2017;54:695-702.11.
  11. Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in the eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018;55:469-77.
  12. Cicinelli MV, Carnevali A, Rabiolo A, et al. Clinical spectrum of macular-foveal capillaries evaluated with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017;37:436-43.
  13. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:306-12.
  14. Carlo TE CA, Bonini Filho Ma, Adhi M, et al. Detection of microvascular changes in the eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2364-70.
  15. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:1051-8.
  16. Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:367-73.
  17. Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:873-9.
  18. Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2377-2383.
  19. Goudot MM, Sikorav A, Semoun O, et al. Parafoveal OCT angiography features in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy: A qualitative and quantitative analysis. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8676091.
  20. Lee DH, Yi HC, Bae SH, et al. Risk factors for retinal microvascular impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2018;13:e0202103.
  21. Pemp B, Schmetterer L. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2008;43:295-301.
  22. Luttj GA. Diabetic choroidopathy. *Vision Res*. 2017;139:161-7.
  23. Li Z, Alzogool M, Xiao J, et al. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018;55:1075-82.
  24. Lim LS, Cheung CY, Lin X, et al. Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(2):669-678.
  25. Sampson DM, Gong P, An D, et al. Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3065-3072.



## AN APPROACH TO ACUTE APPENDICITIS CASES DURING PREGNANCY: A PUBLIC HOSPITAL PRACTICE

### GEBELİKTE AKUT APANDİSİT OLGULARINA YAKLAŞIM; BİR DEVLET HASTANESİ PRATİĞİ

Serdar KIRMIZI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> General Surgery, Yozgat City Hospital, Yozgat, TURKEY.

**Cite this article as:** Kirmızı S. An Approach to Acute Appendicitis Cases during Pregnancy: A Public Hospital Practice. Med J SDU 2022; 29(1): 15-22.

#### Öz

##### Amaç

Akut apandisit, gebelikte en sık yapılan non-obstetrik cerrahidir. Gebeliğin kendine özgü fizyolojik, anatomik değişiklikleri tanı ve tedavi sürecini güçleştirir. Literatürde bu konuyla ilgili çalışmaların çoğunlukla tersiyer merkezlerin deneyimlerini yansıttığı görülmektedir. Bu çalışmanın amacı gebelikte akut apandisit vakalarına ilişkin ikinci basamak bir hizmet hastanesindeki perioperatif deneyiminin sunulmasıdır.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışma Ocak 2015- Kasım 2020 tarihleri arasında ikinci basamak bir devlet hastanesinde retrospektif olarak yapıldı. Gebelik döneminde akut apandisit tanısı alan, postoperatif takipleri ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilen hastalar çalışmaya alındı.

##### Bulgular

Hastaların yaş aralığı 24 yaş (18-35), ortanca gestasyonel hafta 17 hafta (8-32) idi. Ortanca lökosit sayısı  $11,6 \times 10^3$  uL, nötrofil sayısı  $8,6 \times 10^3$  uL, lenfosit sayısı  $2 \times 10^3$  uL, trombosit sayısı  $271 \times 10^3$  uL, C-reaktif protein 4,5, nötrofil/lökosit oranı 4,3, trombosit/ lenfosit oranı 120,8, lökosit/ C-reaktif protein oranı 0,7 olarak saptandı. Spinal anestezi en çok tercih edilen yöntemdi ve hastaların tamamında açık cerrahinin uygulanmış olduğu görüldü. Ortanca doğum haftası 38

idi (36-40), sadece bir hastada preterm doğumun geliştiği saptandı. Ek maternal veya fetal komplikasyon gelişmediği görüldü.

##### Sonuç

Multidisipliner yaklaşım koşuluyla ikinci basamak hizmet hastanelerinde de gebe akut apandisit'li hastalar başarıyla tedavi edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut apandisit, Appendektomi, Doğum, Gebelik, Devlet hastanesi.

#### Abstract

##### Objective

Acute appendicitis is the most common non-obstetric surgery performed during pregnancy. Physiological and anatomical changes specific to pregnancy complicate the diagnosis and treatment processes. It has been seen in the literature that the studies on this subject mostly reflect the experiences of tertiary centers. The present study aimed to present the perioperative experience of acute appendicitis cases in pregnancy in a secondary care hospital.

##### Materials and Methods

The present study was carried out retrospectively between January 2015 and November 2020 in a secondary state hospital. Patients diagnosed with

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** S.K. / drserdarkirmizi@hotmail.com  
**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.06.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.07.2021  
**ORCID IDs of the authors:** S.K: 0000-0001-9385-1450

acute appendicitis during pregnancy and whose postoperative follow-ups and labors were carried out in our hospital were included in the study.

### Results

The median age of the patients was 24 years (18-35), the median gestational week was 17 weeks (8-32). The median leukocyte count was  $11.6 \times 10^3$  uL, neutrophil count was  $8.6 \times 10^3$  uL, lymphocyte count was  $2 \times 10^3$  uL, thrombocyte count was  $271 \times 10^3$  uL, C-reaktif protein was 4.5, neutrophil/ leukocyte ratio was 4.3, thrombocyte/lymphocyte was ratio 120.8, and the leukocyte /C-reaktif protein ratio was 0.7. Spinal anesthesia was the most preferred method and

it was observed that open surgery was performed in all patients. The median week of delivery was 38 (36-40) and preterm labor was seen in only one patient. It was observed that no additional maternal or fetal complications developed.

### Conclusion

Pregnant acute appendicitis patients can also be successfully treated in secondary service hospitals on the condition of a multidisciplinary approach.

**Keywords:** Acute appendicitis, Appendectomy, Labor, Pregnancy, State hospital.

### Introduction

The most common cause of non-obstructive emergency surgery in pregnant women is acute appendicitis (AA). Its incidence is 0.074% in the first trimester and 0.073.3% in the second trimester, and 0.046% in the trimester (1). Since the classical symptoms of AA such as abdominal pain, nausea, and vomiting are seen in the natural course of pregnancy, there may be delays in diagnosis (2). Also, as the uterus grows into the abdomen during pregnancy, the localization of the intraperitoneal appendix often changes. In addition to these reasons, physiological changes including leukocytosis during pregnancy and an increase in some acute phase reactants are other reasons that challenge the diagnostic process (3). The first and most preferred imaging method in diagnosis is ultrasonography. Magnetic resonance imaging (MRI) is applied as the second option. Computed tomography (CT) is used in exceptional cases due to ionizing radiation (2, 4, 5). Although the general approach in treatment is conventional open appendectomy, laparoscopic surgery is also applied safely today. However, it is also suggested that a non-operative approach (antibiotherapy) can be applied in some selected patients (6, 7). Delay in diagnosis and treatment of AA may lead to miscarriage, preterm labor, and even fetal/maternal losses (8). Similarly, negative appendectomy creates fetal/maternal risks related to anesthesia and surgery (8, 9). Therefore, the management of AA in pregnant patients requires a perioperative multi-disciplinary approach between anesthesiologists, obstetrics, radiology, and general surgery physicians.

There are a limited number of studies in the literature regarding the diagnosis and treatment of AA in pregnancy. Studies showing the experience of service

hospitals are quite limited due to the low frequency of these cases in Turkey and the tendency of surgeons to direct patients to tertiary hospitals. In the present study, the perioperative approach and surgical experience related to the process were investigated in this patient group in a secondary service hospital; and the effects of AA on pregnancy, baby, and mother were evaluated.

### Material and Methods

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Ethical approval was obtained from Clinical Research Ethics Committee of Bozok University (2017-KAEK-189\_2020.11.25\_05). The present study was conducted retrospectively at the Yozgat City Hospital General Surgery Service between January 2015 and November 2020. A total of 9 patients over the age of 18 who were pregnant at the time of the diagnosis of AA, underwent appendectomy, and performed pregnancy follow-up and delivery in our hospital were included in the study. In the study, the demographic data, hemogram parameters, C-reactive protein (CRP) values, diagnostic imaging reports, surgical information, histopathological reports, morphological dimensions (width, length) of the appendix, the drugs used perioperatively, and the duration of hospital stay were recorded. Gestational week, birth data, infant APGAR score, infant birth weight data were recorded. The data were accessed through the hospital's electronic registration system. For the gestational age, 0-14 weeks were regarded as the first trimester, 14-28 weeks second trimester, and 28> week was taken as the third trimester. Fetal losses with a gestational age less than 20 weeks were considered as abortion, and births before 37 weeks as preterm labor. APGAR points in the 1st and 5th minutes below 7 were considered low. Leukocyte

(WBC) reference range was  $3.8-11.8 \times 10^3$  uL, neutrophil count (percentage) range was  $2.2-4.8 \times 10^3$  uL (43-65%), lymphocyte count (percentage) range was  $1.3-2 \times 10^3$  uL (5.5-%) 20.5), thrombocyte count range was  $130-400 \times 10^3$   $\mu$ L, and the CRP reference range was 0-0.8 mg/dl. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte/lymphocyte ratio (TLR), and lymphocyte/CRP (LCR) ratio were obtained by dividing the numerical values found on the hemogram.

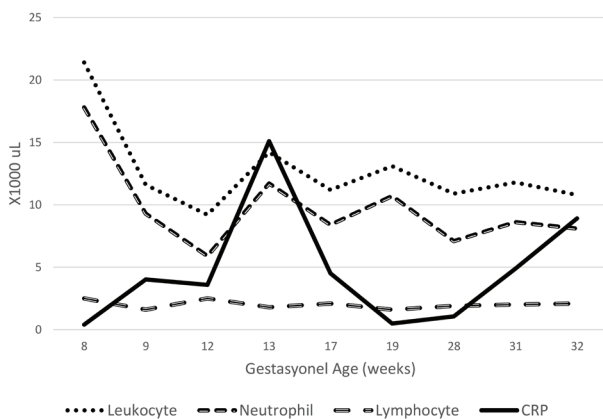
In abdominal USG imaging, appendix diameter greater than 7 mm with a blunt end, increased echogenicity in surrounding tissues, the presence of pericecal fluid were considered acute appendicitis. Abdominal USG failure, clinical or radiological suspicion was evaluated with MRI. In histopathological evaluations, lymphoid hyperplasia was accepted as a normal appendix, perforated appendicitis as complicated appendicitis, and other cases as simple acute appendicitis. The Clavien-Dindo classification was used as a reference in the evaluation of postoperative complications (10). Descriptive statistical analysis was performed using SPSS-22 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc, Chicago, IL, USA) for statistical analysis. Categorical data were shown as number (N) and percentage (%), while the numerical values were shown as median (lower-upper values).

## Results

A total of 14,174 live births (7904 vaginal (55.8%), 6270 cesareans (44.2%), and 1298 appendectomy operations were performed in our hospital during the study dates. Of the appendectomy operations, 499 (38.4%) were performed laparoscopically. Spinal anesthesia was adopted in 84 (6.5%) of the total

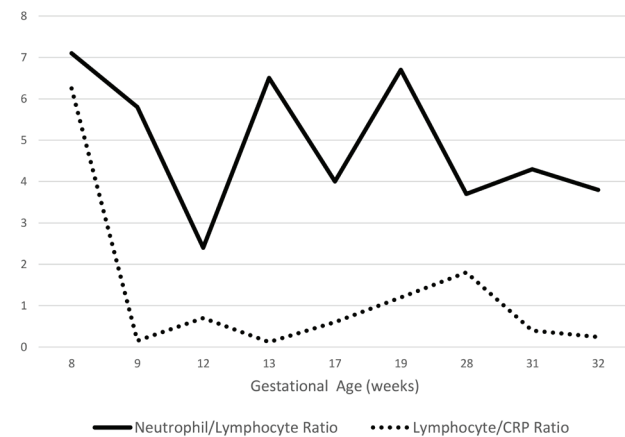
patients. Of all the 1298 patients who underwent an appendectomy in our hospital, 557 (43%) were women, 211 of these 557 (37.9%) were treated laparoscopically. Spinal anesthesia was performed in 34 (6.1%) of the female patients and 7 of them were pregnant. The mean age range of the cases was 24 years (18-35), and the mean gestational fetal age was 17 weeks (8-32). Five patients, more than half of the pregnant women, were in the first trimester, two patients were in the second trimester, two patients were in the 3rd trimester. It was found that open surgery with Mc Burney incision was adopted in all patients. It was observed that no non-operative treatment was applied to any patient. The median and value range in hemogram parameters were, WBC  $11.6 \times 10^3$  uL ( $9.2 \times 10^3$  -  $21.4 \times 10^3$  uL), neutrophil count  $8.6 \times 10^3$  uL ( $5.9 \times 10^3$  uL- $17.8 \times 10^3$  uL), lymphocyte count  $2 \times 10^3$  uL ( $1.6 \times 10^3$  uL) - $2.5 \times 10^3$  uL), thrombocyte count  $271 \times 10^3$  uL ( $169 \times 10^3$  uL- $583 \times 10^3$  uL), CRP 4.5 (0.4-15.1), NLR 4.3 (2.4-7.1) TLR was determined to be 120.8 (84.8-306.8), and LCR to be 0.7 (0.12-6.25) (Table 1). The distribution of CRP and hemogram parameters by gestational week is shown in Graphs 1a, 1b, 1c. The median birth weight of the babies was 3100 grams (2100-3500) and very low birth weight, fetal anomaly, or fetal loss was not detected. The median delivery week was 38 (36-40). Only one patient had preterm labor at 36 weeks (Table 2). It was observed that tocolytic therapy was not given in this patient in the preoperative and postoperative periods.

Two cases underwent MRI procedure since the appendix could not be visualized in one and due to clinical and radiological suspicions in the other. Retrocecal acute appendicitis was detected on MRI imaging of both patients. CT was not performed on



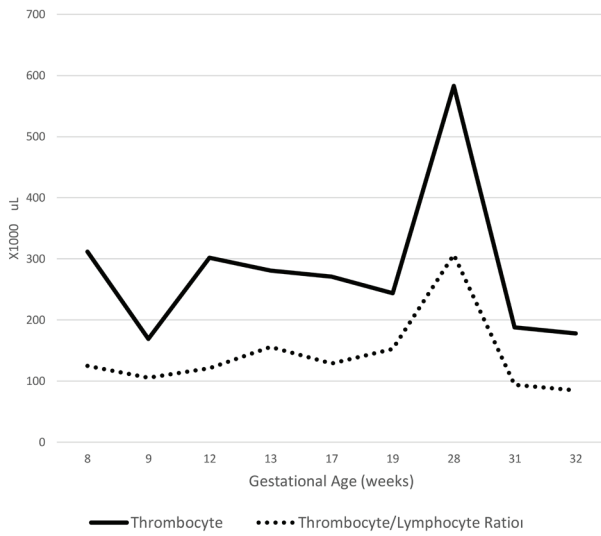
**Graphic 1a:**

Changes in leukocyte, neutrophil, lymphocyte, CRP according to gestational week



**Graphic 1b:**

Changes in neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/CRP ratio according to gestational week



any patient. In the pathological examination, normal appendix findings were detected in only one patient. The mean hospitalization period of the patients was 2 (range: 1-3) days and no postoperative complications were observed in the cases (Table 3). Penicillin, cephalosporins, and metronidazole as antibiotics, paracetamol as an analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug according to the week of gestation were used. Tocolytic therapy was applied to only one patient to prevent post-operative uterine contractions. Fetal heart rate was evaluated by the obstetrician in the pre-operative and post-operative periods.

**Graphic 1c:** Changes in neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/CRP ratio according to gestational week

**Table 1** Laboratory values according to gestational weeks

| Gestational Age (weeks) | Leukocyte (uL)        | Neutrophil (uL) (%)          | Lymphocyte (uL) (%)         | Thrombocyte (uL)     | CRP (mg/dl) | NLR | TLR   | LCR  |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------|-----|-------|------|
| 8                       | 21.4 x10 <sup>3</sup> | 17.8 x10 <sup>3</sup> (83.3) | 2.5 x10 <sup>3</sup> (11.5) | 312x10 <sup>3</sup>  | 0.4         | 7.1 | 124.8 | 6.25 |
| 9                       | 11.6 x10 <sup>3</sup> | 9.3x10 <sup>3</sup> (80.3)   | 1.6x10 <sup>3</sup> (14.1)  | 169 x10 <sup>3</sup> | 4.02        | 5.8 | 105.6 | 0.15 |
| 12                      | 9.2 x10 <sup>3</sup>  | 5.9x10 <sup>3</sup> (63.8)   | 2.5x10 <sup>3</sup> (27.5)  | 302 x10 <sup>3</sup> | 3.6         | 2.4 | 120.8 | 0.7  |
| 13                      | 14.2 x10 <sup>3</sup> | 11.7 x10 <sup>3</sup> (82.8) | 1.8 x10 <sup>3</sup> (12.4) | 281x10 <sup>3</sup>  | 15.1        | 6.5 | 156.1 | 0.12 |
| 17                      | 11.2 x10 <sup>3</sup> | 8.4 x10 <sup>3</sup> (74.3)  | 2.1 x10 <sup>3</sup> (18.5) | 271x10 <sup>3</sup>  | 4.9         | 0.6 | 129   | 0.4  |
| 19                      | 13.1 x10 <sup>3</sup> | 10.7x10 <sup>3</sup> (81.7%) | 1.6x10 <sup>3</sup> (12.2%) | 244 x10 <sup>3</sup> | 0.5         | 6.7 | 152.5 | 1.2  |
| 28                      | 10.9 x10 <sup>3</sup> | 7.1x10 <sup>3</sup> (65.1)   | 1.9x10 <sup>3</sup> (17)    | 583 x10 <sup>3</sup> | 1.05        | 3.7 | 306.8 | 1.8  |
| 31                      | 11.8 x10 <sup>3</sup> | 8.6 x10 <sup>3</sup> (72.6)  | 2 x10 <sup>3</sup> (17)     | 188x10 <sup>3</sup>  | 4.5         | 4.3 | 94    | 0.4  |
| 32                      | 10.8 x10 <sup>3</sup> | 8.1 x10 <sup>3</sup> (75)    | 2.1 x10 <sup>3</sup> (20)   | 178x10 <sup>3</sup>  | 8.9         | 3.8 | 84.8  | 0.24 |

NLR neutrophil-lymphocyte ratio, TLR thrombocyte-lymphocyte ratio, LCR lymphocyte-CRP ratio, CRP C-reactive protein

**Table 2** Obstetric data of patients

| Patients    | 1#   | 2#      | 3#      | 4#      | 5#      | 6#      | 7#      | 8#      | 9#      |
|-------------|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gravidity   | 5    | 1       | 1       | 3       | 2       | 3       | 1       | 1       | 1       |
| Parity      | 2    | 1       | 1       | 1       | 2       | 2       | 1       | 1       | 1       |
| Abortus     | N/A  | 0       | 1       | 1       | 0       | 2       | 0       | 0       | 0       |
| Labor Type  | C/S  | Vaginal | Vaginal | Vaginal | Vaginal | Vaginal | Vaginal | Vaginal | Vaginal |
| Labor Week  | 37   | 39      | 37      | 38      | 39      | 36      | 40      | 37      | 38      |
| Baby weight | 2800 | 3100    | 2100    | 3400    | 3500    | 2980    | 3300    | 2700    | 3160    |
| APGAR       | 9-10 | 9-10    | N/A     | 9-10    | N/A     | N/A     | N/A     | N/A     | N/A     |

C/S Cesarean section, N/A Not available, APGAR Activity - Pulse - Grimace - Appearance - Respiration,

**Table 3** Perioperative characteristics of the patients

| Patients | Age (years) | GA (Weeks) | Surgery history | USG   | MRI  | Anesthesia Type | Pathological Diagnosis   | Duration of Hospital Stay (days) |
|----------|-------------|------------|-----------------|---|--|-----------------|--|----------------------------------|
| 1#       | 29          | 32         | +               | Compatible with AA, 10-mm-diameter.                           | -  | S               | Compatible with AA, 10-mm-diameter.                                  | 2                                |
| 2#       | 24          | 8          | -               | Compatible with AA, 7-mm-diameter.                            | -  | G               | AA, Length: 6 cm, Diameter: 8 mm                                     | 3                                |
| 3#       | 28          | 31         | -               | Appendix diameter 7 mm, clinical correlation was recommended. | Retrocecal acute appendicitis, 10 mm in diameter | S               | AA, Length: 10 cm, 12-mm-diameter                                    | 3                                |
| 4#       | 35          | 17         | -               | The appendix could not be visualized.                         | Retrocecal acute appendicitis, 12-mm-diameter    | S               | Normal appendix (Lymphoid hyperplasia), Length: 7 cm, Diameter: 6 mm | 1                                |
| 5#       | 24          | 13         | -               | Compatible with AA, 7.6-mm-diameter.                          | -  | G               | AA, Length: 10 cm, Diameter: 8 mm                                    | 1                                |
| 6#       | 24          | 9          | -               | Compatible with AA, Diameter: 14 mm                           | -  | S               | AA, Length: 8 cm, Diameter: 7mm                                      | 2                                |
| 7#       | 19          | 12         | -               | Compatible with acute appendicitis, 8-mm-diameter             | -  | S               | AA, Length: 7 cm Diameter: 10 mm                                     | 2                                |
| 8#       | 18          | 28         | -               | Compatible with AA, Diameter: 9.2 mm                          | -  | S               | Perforated AA, Length: 6 cm, Diameter: 10 mm                         | 2                                |
| 9#       | 19          | 19         | -               | Compatible with AA, Diameter: 8.2 mm                          | -  | S               | AA, Length: 5.5 cm, Diameter 10 mm,                                  | 3                                |

GA Gestational Age (weeks), USG Abdominal ultrasonography, MRI Magnetic resonance imaging, AA Acute Appendicitis, (-) not present, (+) present, S Spinal, G General.

## Discussion

Evaluating all the appendectomies performed in the hospital in the present study, it was seen that 0.7% of the cases were pregnant and open surgery was performed in all patients. Preterm labor (36 weeks) developed in only one of the 9 patients.

There were no specific inflammatory markers for AA. Considering the physiological changes observed during pregnancy, the proportional values of the inflammatory markers obtained from CRP and hemogram can complement each other with other auxiliary diagnostic methods and facilitate the diagnostic process. Yazar et al., in their retrospective study of pregnant women with AA, have reported  $13.8 \times 10^3$  uL for WBC,  $1.54 \times 10^3$  uL for lymphocyte,  $234.4 \times 10^3$  uL for thrombocyte, 1.01 mg/dl for CRP, 6.84 for NLR, and 0.13 for LCR values as the cut-off value for the diagnosis of acute appendicitis. In the present study, it was determined that, unlike WBC, CRP, and lymphocyte, NLR and PLR do not have diagnostic values alone, but when used with other markers, the accuracy rate of hematological tests will increase (11). Çınar et al. calculated  $10.3 \times 10^3$  uL for WBC,  $7.9 \times 10^3$  uL for neutrophil,  $1.3 \times 10^3$  uL for lymphocyte,  $225 \times 10^3$  uL for thrombocyte, 5.5 for NLR,  $155.2 \times 10^3$  uL for TLR as the cut-off values and suggested that each of these parameters had independent diagnostic significance (12). Pregnancy causes changes in hematological parameters due to its unique physiological interactions. Therefore, it may not be possible to accept the values belonging to the general population during pregnancy. In the present study, the median leukocyte was  $11.6 \times 10^3$  uL, neutrophil was  $8.6 \times 10^3$  uL, lymphocyte was  $2 \times 10^3$  uL, thrombocyte was  $271 \times 10^3$  uL, CRP was 4.5 mg/dl, NLR was 4.3, TLR was 120.8, and LCR was determined to be 0.7. Compared to the literature, NLR, LCR, and TLR values were low; whereas thrombocyte, CRP, lymphocyte values were high and leukocyte and neutrophil counts were similar. Examining the hemogram parameters and CRP values according to the week of gestation in the present study, as the gestational week advanced, it was observed that WBC and neutrophil count decreased, lymphocyte values remained constant, and CRP fluctuated. This situation can be explained by the hemoconcentration caused by pregnancy-related nausea and vomiting in the first trimester. In studies conducted with healthy pregnant women, it has been suggested that as the week of gestation increases, the number of CRP, leukocyte, and neutrophils increased, whereas the number of lymphocytes was variable (3, 13). Studies examining the relationship of inflammatory markers

with the week of gestation in patients with AA are limited. The low number of patients in the present study made it difficult to make a healthy evaluation.

Imaging methods are an important auxiliary diagnostic tool. USG is an affordable, accessible, diagnostic tool that does not pose fetal and maternal risks. Its reliability varies according to the week of gestation, the weight of the patient, and the experience of the operator. Its sensitivity is 84%, specificity 96%, and positive and negative predictive values are 94% and 40%, respectively. In cases where abdominal USG is inconclusive or cannot be performed, the first option is MRI. Although our hospital is a secondary hospital, it has MRI facilities. Although the sensitivity of MRI varies in the range of 60-90%, specificity 92-100%, positive and negative predictive values are 92-100% and 94-100, respectively, these values decrease in the further weeks of gestational period (14, 15). AA was detected by abdominal USG in most of the patients in the present study (7/9) while MRI was used in two patients who could not be diagnosed. Acute appendicitis with retrocecal location was observed in both of these cases. It is known that the reliability of USG in retrocecal appendicitis is decreased due to colon gas. CT is rarely used in pregnant patients due to its ionizing radiation effect. An abdominopelvic CT scan can create up to an average of 50mGy radiation exposure. Exposure of the fetus to radiation above a certain threshold value may lead to congenital malformations, miscarriage, growth retardation, behavioral disorders, and mental retardation. The most sensitive period is the 1st trimester, the radiation threshold value is accepted as 100-150 mGy, this threshold value can go up to 500 mGy in the 3rd trimester (16). Therefore, CT can be applied in special cases by reducing the dose of the ionized substance, applying single-phase protocols, and considering the profit-loss ratio (16, 17).

Although laparoscopic surgery is performed safely during pregnancy, it differs from traditional laparoscopic techniques. Gestational age should be taken into account when inserting trocars, and it should be applied with an open method and under direct vision. The narrow operation area, lack of experience, and concerns about harming the fetus are the main reasons for preferring open surgery. Although laparoscopic surgery was performed in approximately 38% of women diagnosed with acute appendicitis between the study dates, especially in recent years, it was observed that open appendectomy was performed in all pregnant patients. Examining the literature, it was seen that similar results are given in small centers, in accordance with the data in the present study (9, 18,



19). Laparoscopic surgery is more commonly used in larger centers. However, it has been stated that as the comorbidity and the gestational week increased, the preference for open surgery increased in these centers (20). In comprehensive meta-analyses, it was shown that laparoscopic surgery did not increase the risk of fetal loss and preterm labor, however, decreased hospital stay and wound site infection rates (7, 21). Similarly, in the guidelines of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, it has been stated that laparoscopic appendectomy can be performed safely during all gestational weeks (22). Non-operative anti-biotherapy treatment of AA in the general population has become a new area of interest in recent years. Despite the 39% recurrence rate in 5 years, it has been suggested that an alternative treatment to surgical treatment can be used in simple non-pregnant AA patients (23). The data in the literature on nonoperative treatment in pregnant women are limited. Liu et al. treated 34 of 54 pregnant patients with AA non-operatively, and 20 surgically. The researchers have suggested that non-operative treatment is a safe and effective treatment with low recurrence rates (8.8%) in all trimesters (6). There is no study on these cases in Turkey. In the present study, surgery was applied to all cases and spinal anesthesia was the most preferred method.

It has been known that most of the drugs used in general anesthesia pass to the placenta. Some side effects found in animal experiments were not detected in human studies. However, it has been suggested that general anesthesia causes a slight increase in the risk of preterm labor and miscarriage (24). Since midazolam, propofol and some inhaler substances used in general anesthesia may have a negative effect on fetal brain development, it has been recommended that the fetal exposure should be kept at a minimum level and the surgical procedure should not exceed three hours (25). In the present study, it was seen that spinal anesthesia was preferred in 6.1% of non-pregnant patients, while 77.8% of pregnant patients. These rates were higher than those reported in the literature (9, 18, 19). This may be due to the defensive approach of anesthesiologists and surgeons.

The most important limitation of this study, which is important in terms of revealing the experience of a secondary hospital in Turkey, was the low number of cases and the fact that it was a retrospective study.

## Conclusion

As a result, AA is a condition that can be difficult for general surgeons to diagnose and treat during

pregnancy. One should be careful while approaching these cases, especially in diagnostic evaluations. Provided that a multidisciplinary approach was adopted in the management of cases, surgical treatment can be applied safely in public secondary hospitals.

## Conflict of Interest Statement

The author has no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Ethical approval was obtained from Clinical Research Ethics Committee of Bozok University (2017-KAEK-189\_2020.11.25\_05).

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Zingone F, Sultan AA, Humes DJ, West J. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England. *Ann Surg*. 2015;261(2):332-7.
2. Franca Neto AHd, Amorim MMRd, Nóbrega BMSV. Apendicite aguda na gestação: revisão de literatura. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(2):170-7.
3. Sancı M, Töz E, Ince O, Özcan A, Polater K, Inan AH, et al. Reference values for maternal total and differential leukocyte counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(5):571-5.
4. Moreno CC, Mittal PK, Miller FH. Nonfetal Imaging During Pregnancy: Acute Abdomen/Pelvis. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(2):363-80.
5. Masselli G, Derme M, Laghi F, Framarino-dei-Malatesta M, Gualdi G. Evaluating the acute abdomen in the pregnant patient. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(6):1309-25.
6. Liu J, Ahmad M, Wu J, Tong XJ, Zeng HZ, Chan FSY, et al. Antibiotic is a safe and feasible option for uncomplicated appendicitis in pregnancy-A retrospective cohort study. *Asian J Endosc Surg*. 2020.
7. Lee SH, Lee JY, Choi YY, Lee JG. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy for suspected appendicitis during pregnancy: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC surg*. 2019;19(1):41.
8. McGory ML, Zingmond DS, Tillou A, Hiatt JR, Ko CY, Cryer HM. Negative appendectomy in pregnant women is associated with a substantial risk of fetal loss. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):534-40.
9. Vujic J, Marsoner K, Lipp-Pump A, Klaritsch P, Mischinger H, Kornprat P. Non-obstetric surgery during pregnancy—an eleven-year retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):382.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of sur-

- gical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205.
11. Akbas A, Aydın Kasap Z, Hacim NA, Tokocin M, Altinel Y, Yigitbas H, et al. The value of inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis in pregnant patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(5):769-76.
  12. Çınar H, Aygün A, Derebey M, Tarım İA, Akalın Ç, Büyükkakıncak S, et al. Significance of hemogram on diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(5):423-8.
  13. Mei Z, Li H, Serdula MK, Flores-Ayala RC, Wang L, Liu JM, et al. C-reactive protein increases with gestational age during pregnancy among Chinese women. *Am J Hum Biol.* 2016;28(4):574-9.
  14. Patel D, Fingard J, Winters S, Low G. Clinical use of MRI for the evaluation of acute appendicitis during pregnancy. *Abdom Radiol.* 2017;42(7):1857-63.
  15. Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, Daye ZJ, Gilbertson-Dahdal D, Keim SM, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of MRI for evaluation of acute appendicitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(3):508-17.
  16. Yoon I, Slesinger TL. Radiation Exposure In Pregnancy. 2019.
  17. Practice CoO. Committee opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e210.
  18. Mantoglu B, Altintoprak F, Firat N, Gonullu E, Dikicier E, Akdeniz Y, et al. Reasons for Undesirable Pregnancy Outcomes among Women with Appendicitis: The Experience of a Tertiary Center. *Emerg Med Int.* 2020;2020:6039862
  19. Şenocak R, Çelik Su, Kaymak Ş. Diagnosis, Management And Clinicopathological Features Of Acute Appendicitis In Pregnant Women And Its Impact On Fetal Outcomes. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 135-40.
  20. Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, Ford JB. Appendicectomy during pregnancy and the risk of preterm birth: a population data linkage study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(1):45-53.
  21. Frountzas M, Nikolaou C, Stergios K, Kontzoglou K, Toutouzias K, Pergialiotis V. Is the laparoscopic approach a safe choice for the management of acute appendicitis in pregnant women? A meta-analysis of observational studies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(4):235-48.
  22. Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc.* 2008;22(4):849-61.
  23. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(12):1259-65.
  24. Kuczkowski KM. Nonobstetric surgery during pregnancy: what are the risks of anesthesia? *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(1):52-6.
  25. Olutoye OA, Baker BW, Belfort MA. FDA Warning on Anesthesia and Brain Development: *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):98-102.

## SAĞLIK ÇALIŞANLARINA YÖNELİK ŞİDDET VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: ARAŞTIRMA UYGULAMA HASTANESİ ÖRNEĞİ

### VIOLENCE AGAINST HEALTHCARE WORKERS AND RELATED FACTORS: RESEARCH PRACTICE HOSPITAL EXAMPLE

Ersin USKUN<sup>1</sup>, Kıymet BATMAZ<sup>1</sup>, Gamze AYDIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Hava ve Uzay Hekimliği Ana Bilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Uskun E, Batmaz K, Aydın G. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet ve İlişkili Faktörler: Araştırma Uygulama Hastanesi Örneği. Med J SDU 2022; 29(1): 23-35.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmada bir Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan sağlık personelinin şiddet ile karşılaşma sıklığı ve ilişkili etmenlerin saptanması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Örnekleme seçilmeden Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan tüm sağlık personeli çalışma kapsamına alınmış, 481 personele (%70.6) ulaşılmıştır. Verilerin toplanmasında Şiddet Olay Formu'ndan (The Violent Incident Form-VIF) faydalanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare testi kullanılmıştır.

#### Bulgular

Çalışanların %30.2'sinin meslek hayatlarının herhangi bir döneminde şiddete uğradığı; son bir yıl içinde şiddete uğrayanların ise %19.6 olduğu tespit edildi. Saldırganların büyük çoğunluğu hasta (%58.7) ve hasta yakınlarından (%60.2) oluşmaktaydı ve %75.5'i erkekti. Şiddete maruz kalanların olaydan sonra %19.6'sı tepki vermezken; sadece %16.1'i şikâyetçi

olmuştu. Beyaz kod uygulamasını 474 sağlık çalışanının sadece %11.8'inin doğru olarak bildiği tespit edildi. Şiddet sonrası %68.5'inin nereye başvurulacağını ya hiç bilmediği ya da eksik/yanlış bildiği tespit edildi. Şiddete uğradıktan sonra %30.1'i işi bırakmayı düşünmüştü ve sadece %22.4'ü şikâyetçi olmuştu. Şiddete uğrayan 143 sağlık çalışanının sadece %5.6'sı darp raporu almış; sadece 1 (%0.7) olayda şiddet nedeniyle iş kazası raporu alınmıştı.

#### Sonuç

Her 3 sağlık çalışanından birinin meslek hayatının bir döneminde şiddete maruz kaldığı, maruziyetin kadın sağlık çalışanlarında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Şiddet olaylarının ülke genelinde ve çalışılan kurumda arttığını düşünmenin, şiddet olayına şahit olma ve hasta hakları birimine şikâyet edilmenin sağlık çalışanlarının şiddete uğrama riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Buna karşın şiddet olayı sonrasında çalışanların büyük çoğunluğunun nereye başvurulacağını ve beyaz kod uygulamasını ise hiç, eksik veya yanlış bildikleri tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Çalışma ortamı, İşyerinde şiddet, Sağlık çalışanları, Şiddet

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** K.B. / batmazkymt@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.06.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.11.2021

**ORCID IDs of the authors:** E.U: 0000-0001-6446-0186; K.B: 0000-0002-3615-7953;

G.A: 0000-0001-6319-4349

## Abstract

### Objective

In this study, it was aimed to determine the frequency of encountering violence by healthcare personnel working in a Research and Application Hospital and related factors.

### Material and Methods

Without choosing a sample, all healthcare personnel working in Süleyman Demirel University Research and Application Hospital were included in the study, and 481 personnel (70.6%) were reached. The Violent Incident Form (VIF) was used to collect the data. Descriptive statistics, independent groups t-test, chi-square test and multiple advanced analyzes were used in statistical evaluation.

### Results

It is stated that 30.2% of the employees have been subjected to violence in any period of their professional life; It was found that 19.6% of those who have experienced violence in the last year. The majority of the aggressors were patients (58.7%) and their relatives (60.2%) and 75.5% were men. While 19.6% of those who were exposed to violence did not react after the incident; only 16.1% of them had complained. It was determined that only 11.8% of 474

healthcare workers knew the white code application correctly. It was found that 68.5% of them either did not know where to apply after the violence or knew incompletely / wrongly. 30.1% had thought to quit their job after being subjected to violence and only 22.4% had complained. Only 5.6% of 143 healthcare workers who were subjected to violence received a report of assault; Only 1 (0.7%) incident had a work accident report due to violence.

### Conclusion

It was observed that one out of every 3 healthcare workers was exposed to violence in a period of their professional life, and the exposure was significantly higher in female healthcare workers. It has been determined that thinking that violence incidents increase throughout the country and in the institution where they work, witnessing an incident of violence and complaining to the patient rights unit increase the risk of violence for healthcare workers. On the other hand, it was determined that after the violence, most of the employees knew where to apply and the application of white code at all, incompletely or incorrectly.

**Keywords:** Health care workers, Violence, Working environment, Workplace violence

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre her yıl dünyada yarım milyona yakın insan öldürülmekte ve milyonlarca kişi şiddetle ilintili yaralanmaların kurbanı olmaktadır (1). Öyle ki şiddet; bir gazete haberinde, okul yolunda, trafikte, belki de evde artarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Sağlık alanındaki şiddeti ise toplumda var olan bu şiddetten ayrı düşünmek olanaksızdır. Sağlıkta şiddet ile ilgili kavramlara bir göz atacak olursak; kendi kendine ya da bir başkasına, grup ya da topluluğa yönelik olarak ölüme, yaralanmaya, ruhsal zedelenmeye ve gelişimsel bozukluğa neden olabilecek; fiziksel zorlama, güç kullanımı ya da tehdidin, maksatlı olarak kullanılması "şiddet" olarak tanımlanmaktadır (2). Yine literatürde çalışanın işiyle ilgili durumlar sırasında kişi veya kişiler tarafından istismar edildiği veya saldırıya uğradığı olaylar "iş yeri şiddeti" ; hasta, hasta yakınları ya da diğer herhangi bir bireyden gelen, sağlık çalışanı için risk oluşturan, tehdit davranışı, sözel tehdit, ekonomik istismar, fiziksel ve cinsel saldırı ise "sağlık kurumlarındaki şiddet" olarak ifade edilmektedir (3, 4).

Gündelik yaşamda bütün sektörlerde çalışanlar, iş yeri şiddeti ile karşı karşıya kalabilme ihtimaline sahipse de, sağlık çalışanlarının daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda sağlık kurumlarında çalışmanın; şiddete uğrama açısından, diğer işyerlerine göre 16 kat daha riskli olduğu gösterilmiştir (5, 6).

Dünya'da sağlık alanında şiddet sıklığı beklenildiği üzere ülkelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye'de bu rakamların %49-91 arasında değiştiği görülmektedir (7). Ayrıca literatüre bakıldığında sağlık kurumlarındaki şiddetin olduğundan daha az oranda bildirildiği çalışmalarla gösterilmiştir. Yine çalışmalarda sağlık çalışanlarının çalışırken saldırıya uğramayı mesleğin doğası gibi algıladığı, yalnızca yaralanma gibi ciddi olayları şiddet olarak değerlendirdiği tespit edilmiştir (8).

Literatüre göre sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin nedenlerinin; sağlık çalışanları ve hastalar arasında iletişim eksikliği, yüksek stres seviyesi, yargı sistemindeki boşluklar, güvenlik önlemlerinin eksikliği, sağlık çalışanlarının korunmasıyla ilgili mevzuat uygulamalarındaki eksiklikler olduğu görülmektedir (9).

Sağlıkta artan şiddet olaylarının; DSÖ, ILO (International Labour Organization), ICN (International Competition Network), PSI (Public Services International) gibi önemli kuruluşları bir araya getirdiği görülmektedir. Bu kuruluşlar işyeri şiddetini, uluslararası düzeyde öncelikli olarak ilgilenilmesi ve müdahale politikaları geliştirilmesi gereken bir konu olarak değerlendirmektedir. Kuruluşlarca sağlık alanında şiddet; iş yeri için uyuşturucu-alkol-sigara-HIV/AIDS gibi önemli bir risk faktörü; sağlık hizmeti verimliliğini de azaltan, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak nitelendirilmektedir (10). Bu kapsamda bu çalışma ile sağlık alanındaki şiddetin, Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan sağlık personelindeki sıklığının ve şiddetin ortaya çıkışında etkili faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Araştırma, kesitsel-analitik tipte gözlemsel bir çalışmadır. Araştırmanın evreni örneklem seçilmeden Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan sağlık personelinin tümü olarak belirlenmiştir (n=678). Araştırmada örneklem seçilmemiş, tüm evrene ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırma 2019 yılı eylül-ekim aylarında yürütülmüştür. Ancak çalışmaya katılmak istememe, izinli olma gibi sebeplerden dolayı 481 çalışana ulaşılabilmektedir (%70.9). Toplanan anket formlarının yedi tanesi eksik cevaplar, tutarsız bilgiler ve benzeri nedenlerden dolayı geçersiz sayılmış ve analiz dışı bırakılmıştır. Gözlem altında veri toplama yöntemi ile veri toplama formu (anket) uygulanmıştır. Çalışanların şiddet ile karşılaşma sıklığı ve ilişkili etmenlerin belirlenebilmesi için Arnetz (1998) tarafından geliştirilen Şiddet Olay Formu'nun (The Violent Incident Form (VIF)) tamamı kullanılmıştır (11). Anketin içeriği, katılımcıların tanımlayıcı özelliklerini (cinsiyet, yaş, medeni durum, meslek grubu, çalışılan branş ve çalışma yılı) sorgulayan yedi soru; şiddet ile ilgili şiddet olay formunun da içinde bulunduğu şiddet ile ilgili durumları (çalışanların meslek hayatı boyunca ve son bir yılda şiddete maruz kalma, şiddet olayının zamanı, karşılaşılan şiddetin türü, saldırganın tahmini yaşı, cinsiyeti ve kim olduğu, başvurusu ile şiddet olayı arasında geçen süre, olayın meydana geldiği yer, o esnada yapılan işlem, şiddetin nedeni, sağlık sistemi ile ilişkisi, fiziksel yaralanma, tıbbi yardım alma, olay karşısında verilen tepki ve olaydan sonra ne hissedildiği, yardım alma durumu, kimden yardım alındığı, olaydan sonra hastalarla olan ilişkisi, işi bırakmayı düşünme, şiddet sonrası nereye başvurulacağını bilme, şikayetçi olma, şikayet sonrası yapılan işlem, darp raporu, iş kazası raporu, son 1 yılda sağlıkta şiddetin ülke genelinde ve çalışılan kurumda arttığını düşünme, artışın nede-

ninin ne olabileceği, şiddete şahit olma, hasta hakları birimine şikayet edilme ve beyaz kod uygulamasını bilme durumlarını) sorgulayan 33 soru ile toplam 40 sorudan oluşmaktadır.

Meslek hayatı boyunca şiddete maruz kalma durumu ve meslek hayatının son bir yılında şiddete maruz kalma durumu araştırmanın bağımlı değişkenlerini oluşturmaktadır. Araştırmanın bağımsız değişkenleri; cinsiyet, yaş, medeni durum, meslek, çalışma yılı, çalışılan branş, son bir yılda sağlıkta şiddet olaylarında ülke genelinde artış olduğunu düşünme durumu, son bir yılda çalışılan kurumda şiddet olaylarında artış olduğunu düşünme durumu, şiddete şahit olma durumu, hasta hakları birimine şikayet edilme durumu, beyaz kod uygulamasını bilme durumudur. Veriler bilgisayar ortamında istatistik paket programı ile tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerler) ve ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Merkezi limit teoremi dikkate alınarak karşılaştırılan grupların her birinin büyüklüğü (n) 30 ve üzerinde iken parametrik testler uygulanıp, en az bir grupta n<30 ise non-parametrik testler uygulanmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (12).

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.11.2019 tarih ve 289 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Anket uygulaması öncesi, araştırma ile ilgili gerekli bilgilendirilme yapılmış ve araştırmanın yürütülmesi için gerekli kurum izinleri alınmıştır. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri; Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışan sağlık personeli olmak ve katılımcının gönüllü olmasıdır.

## Bulgular

Araştırmaya katılan toplam 474 sağlık çalışanının %61.4 (n=291)'ü kadın, %67.3 (n=319)'ü evli ve %87.8 (n=416)'i lisans veya yüksek lisans mezundu. Grubun yaş ortalaması 33.8±7.2 (minimum-maksimum:22-56); çalışma yılı ortalaması ise 10.5±8.3 (minimum-maksimum:1-32)'tü. Grubun büyük bir bölümünü hekim (%46.4, n=220) ve hemşire/ebeler (%34.8, n=165) oluşturmaktaydı. Dahili bilimler grubun %60.9'unu (n=289), cerrahi bilimler %30.0'ünü (n=142) ve temel bilimler %9.1'ini (n=43) oluşturmaktaydı (Tablo 1).

Çalışanların %30.2 (n=143)'si meslek hayatlarının herhangi bir döneminde şiddete uğradığını belirtirken; son bir yıl içinde şiddete uğrayanlar ise %19.6 (n=43)'ydı. Son bir yıl içinde şiddete uğrayan grubun

tamamı sözel şiddete maruz kalırken; fiziksel şiddet %15.1 (n=14) ve cinsel şiddet %2.2 (n=2) oranındaydı. Sözel şiddet büyük oranda yüksek sesle bağırma, hakaret, tehdit ve küftretmeyi içeriyordu. Fiziksel şiddet ise itme, nesnelere kullanarak şiddet, vurma/tokat atma ve yumruklamaydı. Şiddete maruz kalan çalışanların %3.5 (n=5)'i fiziksel yaralandıklarını, %2.1 (n=3)'i tıbbi yardım aldığını belirtti. Şiddet olayının yarından fazlası ise muayene/tedavi odasında (%57.3, n=82), muayene işlemi sırasında (%39.2, n=56) veya tedavi uygularken (%24.4, n=35) meydana gelmişti. Çalışanların, kendisine değil de birlikte çalıştığı başka bir sağlık çalışanına uygulanan şiddet olayına şahit olma oranı %36.3 (n=172)'tü. Şahit olunan olayda şiddete uğrayanların büyük çoğunluğunu ise hekim (%50.0, n=86) ve ebe/hemşire/sağlık memurları (%37.2, n=64) oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Olay saldırganın hastane başvurusundan itibaren %44.8 (n=64) ilk bir saat içinde, %84.0 (n=120) ilk 24

saat içinde gerçekleşmişti. Şiddet uygulayanların büyük çoğunluğu hasta (%58.7, n=84) ve hasta yakınlarından (%60.2, n=99) oluşmaktaydı. Saldırganların %75.5'i (n=108) erkek ve yaş ortalamaları  $39.9 \pm 10.7$  (minimum-maksimum:11-74) 'ydi (Tablo 3).

Şiddete maruz kalanlara göre şiddetin nedeni; "saldırganın kaynaklanan bir problem" (%66.5, n=95), "güvenlik önlemlerinin yetersiz olması" (%21.0, n=29), "bence hiçbir nedeni yoktu" (%11.2, n=16), "tıbbi müdahalenin gecikmesi" (%8.4, n=12), "yeterli bilgilendirme yapılmaması" (%7.7, n=11), "hasta yakınlarının içeri alınmaması" (%7.7, n=11) ve "diğer" (hastanın isteklerini yerine getirmeme, alkol – uyuşturucu madde kullanımı, özel ilgi isteme vd.) (%14.7, n=21) olarak belirtildi. Sağlık çalışanlarının %76.2 (n=109)'si ise şiddetin; sağlık sistemi ya da uygulamalarıyla ilişkisi olduğunu düşünmekteydi. Şiddete maruz kalanların şiddet olayından sonraki duyguları; endişe, korku, öfke, utanç ve diğer (üzüntü, mutsuzluk, pişmanlık,

**Tablo 1** Sağlık Çalışanlarının Sosyo-demografik Özellikleri

|   | n              | (%)              |
|---|----------------|------------------|
| <b>Cinsiyet (n=474)</b>                         |                |                  |
| Kadın   | 291            | 61,4             |
| Erkek   | 183            | 38,6             |
| <b>Medeni Durum (n=474)</b>                     |                |                  |
| Evli  | 319            | 67,3             |
| Bekar   | 149            | 31,4             |
| Boşanmış/dul                                    | 6              | 1,3              |
| <b>Eğitim Durumu (n=474)</b>                    |                |                  |
| Lise  | 19             | 4,0              |
| Ön lisans                                       | 39             | 8,2              |
| Lisans  | 248            | 52,3             |
| Yüksek lisans                                   | 168            | 35,5             |
| <b>Meslek (n=474)</b>                           |                |                  |
| Hekim   | 220            | 46,4             |
| Hemşire/ebe                                     | 165            | 34,8             |
| Sağlık teknisyeni                               | 76             | 16,0             |
| Diğer   | 13             | 2,8              |
| <b>Çalışılan branşlara göre dağılım (n=474)</b> |                |                  |
| Dahili bilimler                                 | 289            | 60,9             |
| Cerrahi bilimler                                | 142            | 30,0             |
| Temel bilimler                                  | 43             | 9,1              |
|   | <b>Ort±SS*</b> | <b>Min-Maks*</b> |
| <b>Yaş (yıl)</b>                                | 33,8±7,2       | 22 - 56          |
| <b>Çalışma süresi (yıl)</b>                     | 10,5±8,3       | 1 - 32           |

\*Ort±SS: ortalama±standart sapma ve min-maks: minimum- maksimum

Tablo 2

## Sağlık Çalışanlarının Şiddet Olayı ile İlgili Özellikleri

|   | n   | (%)   |
|---|-----|-------|
| <b>Mesleğini uygularken şiddete uğrama durumuna göre dağılım (n=474)</b>    |     |       |
| Evet  | 143 | 30,2  |
| Hayır   | 331 | 59,8  |
| <b>Son 1 yıl içinde mesleğini uygularken şiddete uğrama durumu (n=474)</b>  |     |       |
| Evet  | 93  | 19,6  |
| Hayır   | 381 | 80,4  |
| <b>Son 1 yılda maruz kalınan şiddetin türü* (n=93)</b>                      |     |       |
| Sözel şiddet, tehdit  | 93  | 100,0 |
| Fiziksel şiddet   | 14  | 15,1  |
| Cinsel şiddet   | 2   | 2,2   |
| <b>Son 1 yılda maruz kalınan sözel şiddet türü* (n=93)</b>                  |     |       |
| Yüksek sesle bağırma  | 75  | 80,6  |
| Hakaret   | 61  | 65,6  |
| Tehdit etme   | 47  | 50,5  |
| Küfretme  | 38  | 40,9  |
| <b>Son 1 yılda maruz kalınan fiziksel şiddet türü* (n=93)</b>               |     |       |
| İtme  | 7   | 38,9  |
| Nesneleri kullanarak şiddet   | 3   | 16,7  |
| Vurma – tokat atma  | 2   | 11,1  |
| Yumruklama  | 2   | 11,1  |
| Diğer   | 2   | 11,1  |
| <b>Şiddete maruz kalanların fiziksel yaralanma durumu (n=143)</b>           |     |       |
| Evet  | 5   | 3,5   |
| Hayır   | 138 | 96,5  |
| <b>Şiddete maruz kalanların tıbbi yardım alma durumu (n=143)</b>            |     |       |
| Evet  | 3   | 2,1   |
| Hayır   | 140 | 97,9  |
| <b>Şiddet olayının gerçekleştiği yer (n=143)</b>                            |     |       |
| Muayene/televizyon odası  | 82  | 57,3  |
| Doktor/asistan/hemşire odası  | 21  | 14,7  |
| Koridor   | 19  | 13,3  |
| Banko (desk, karşılama masası)  | 15  | 10,5  |
| Bekleme odası   | 5   | 3,5   |
| Hastane dışı  | 1   | 0,7   |
| <b>Şiddet olayının gerçekleştiği durum (n=143)</b>                          |     |       |
| Muayene sırasında   | 56  | 39,2  |
| Tedavi uygularken   | 35  | 24,4  |
| Yalnız çalışırken   | 22  | 15,4  |
| Hasta ziyaretleri sırasında   | 12  | 8,4   |
| Hasta kayıt-yatış işlemleri sırasında                                       | 10  | 7,0   |
| Tanı işlemleri sırasında  | 8   | 5,6   |
| <b>Başkasına şiddet uygulandığına şahit olma (n=474)</b>                    |     |       |
| Evet  | 172 | 36,3  |
| Hayır   | 302 | 63,7  |
| <b>Şahit olunan şiddetin uygulandığı kişi (n=172)</b>                       |     |       |
| Hekim   | 86  | 50,0  |
| Ebe/hemşire/sağlık memuru   | 64  | 37,2  |
| Diğer sağlık çalışanları (sağlık teknisyenleri, diyetisyen, tıbbi sekreter) | 22  | 12,8  |

\*Bu soruda birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 3 Şiddet Uygulayanlara Ait Özellikler

|   | n               | (%)               |
|---|-----------------|-------------------|
| <b>Şiddet uygulayan kişilerin cinsiyeti * (n=143)</b>                                     |                 |                   |
| Kadın   | 46              | 32,2              |
| Erkek   | 108             | 75,5              |
| <b>Şiddete maruz kalınan kişilere göre dağılım* (n=143)</b>                               |                 |                   |
| Hasta yakını  | 99              | 69,2              |
| Hasta   | 84              | 58,7              |
| Dışarıdan biri  | 10              | 7,0               |
| Sağlık çalışanı   | 13              | 9,1               |
| <b>Saldırmanın hastane başvurusu ile olayın gerçekleşmesi arasında geçen süre (n=143)</b> |                 |                   |
| İlk 1 saat  | 64              | 44,7              |
| 1-5 saat  | 37              | 25,9              |
| 6-24 saat   | 9               | 6,3               |
| 1 gün   | 10              | 7,0               |
| 1-2 hafta   | 5               | 3,5               |
| 2 haftadan daha fazla   | 3               | 2,1               |
| Bilmiyorum  | 15              | 10,5              |
|   | <b>Ort±SS**</b> | <b>Min-Maks**</b> |
| <b>Şiddet uygulayan kişilerin yaş ortalaması</b>  | 39,9±10,7       | 11 - 74           |

\*Bu soruda birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

\*\* Ort±SS: ortalama±standart sapma ve min-maks: minimum- maksimum

hayal kırıklığı) şeklindeydi. Buna karşın olaydan sonra şiddete maruz kalanların %16.1 (n=23)'i hiçbir tepki vermemişti. Şiddete uğradıktan sonra %30.1 (n=43)'i ise işi bırakmayı düşünmüştü. Sağlık çalışanlarının %91.8 (n=435)'i son bir yılda sağlıkta şiddet olaylarında ülke genelinde bir artış olduğunu; yine %67.9 (n=322)'u son bir yılda görev yaptıkları kurumdaki şiddet olaylarının da arttığını düşünmekteydi. Çalışanlar şiddet artışının sorumlusunu; eğitimsizlik, düşük sosyo-ekonomik durum, psikolojik ve toplumsal sorunlar, sağlık politikaları, yasal düzenlemelerin ve güvenlik önlemlerinin yetersizliği ve medya olarak görmekteydi (Tablo 4).

Şiddete maruz kalanların %32.9 (n=47)'u olaydan sonra güvenlik görevlisi, çalışma arkadaşları veya hastane polisinden yardım almıştı. Şiddet olayı sonrası %68.5 (n=98)'i nereye başvurulacağını ya hiç ya da eksik/yanlış bilirken; beyaz kod uygulamasını doğru bilme oranı ise %11.8 (n=56)'di. Şiddete uğrayan 143 sağlık çalışanından %5.6 (n=8)'si darp raporu alırken; 1 (%0.7) olayda şiddet nedeniyle iş kazası raporu alınmıştı. Şikâyetçi olma oranı ise %22.4 (n=32)'tü. Şikâyetten sonra %6.3 (n=2) olayda kişi gözaltına

alınmış ve %46.9 (n=15)'unda olay mahkemeye girmişti. Diğerlerinde ise çalışan kurumdan ayrılmış, hasta taburcu edilmiş ya da konuşularak uzlaşmıştı. Olaydan sonra hastalara karşı davranış ve tutumlar; %39.2 (n=56) "artık daha dikkatli ve kendini koruyor" ve %30.1 (n=43) "işini eskisi kadar sevmiyor" şeklindeydi. Çalışanların %14.3 (n=68)'ü yetersiz ilgi/isteklerin karşılanmaması, bekleme süresinin uzunluğu veya komplikasyon gelişmesi gibi nedenlerle hasta hakları birimine şikâyet edilmişti (Tablo 5).

Meslek hayatının herhangi bir döneminde şiddete uğrama durumu; kadın sağlık çalışanlarında (%34.0), erkeklere göre (%24.0) yüksekti (p=0.021). Sağlıkta şiddet olaylarının ülke genelinde (%32.2) ve çalışılan kurumda arttığını düşünenlerde (%40.4); düşünmeyenlere göre (sırasıyla %7.7 ve %8.6) meslek hayatının herhangi bir döneminde şiddete uğrama durumu anlamlı biçimde yüksek bulundu (sırasıyla p=0.001 ve p<0.001). Şiddete şahit olanlarda (%47.1) ve şikâyet edilenlerde (%57.4); diğerlerine göre (sırasıyla %20.5 ve %25.6) meslek hayatının herhangi bir döneminde şiddete uğrama durumu anlamlı biçimde yüksekti (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001). Son bir yılda şiddete



Tablo 4

## Sağlık Çalışanlarının Şiddet Olayıyla İlgili His ve Düşünceleri

|   | n   | (%)  |
|---|-----|------|
| <b>Şiddete maruz kalanların şiddetin meydana gelme nedeni ile ilgili düşünceleri*(n=143)</b>              |     |      |
| Saldırgandan kaynaklanan bir problemdi  | 95  | 66,5 |
| Güvenlik önlemleri yetersiz olduğu için   | 29  | 21,0 |
| Bence hiçbir nedeni yoktu   | 16  | 11,2 |
| Tıbbi müdahale geciktiği için   | 12  | 8,4  |
| Yeterli bilgilendirme yapılmadığı için  | 11  | 7,7  |
| Hasta yakınları içeri alınmadığı için   | 11  | 7,7  |
| Diğer **  | 21  | 14,7 |
| <b>Şiddet durumunun sağlık sistemi ile ilişkisi olduğunu düşünenler (n=143)</b>                           |     |      |
| Evet  | 109 | 76,2 |
| Hayır   | 34  | 33,8 |
| <b>Şiddete maruz kalanların şiddet sonrası hissettikleri duygular* (n=143)</b>                            |     |      |
| Endişe  | 57  | 39,9 |
| Korku   | 27  | 18,9 |
| Öfke  | 23  | 16,1 |
| Utanç   | 14  | 9,8  |
| Diğer***  | 12  | 8,4  |
| <b>Şiddete maruz kalanların tepkileri* (n=143)</b>  |     |      |
| Kızgın hissettim  | 70  | 49,0 |
| Üzgün hissettim   | 35  | 24,5 |
| Korktum   | 28  | 19,6 |
| Şikâyet ettim   | 28  | 19,6 |
| Tepki vermedim  | 23  | 16,1 |
| <b>Şiddete uğrama sonrası iş bırakma düşüncesi (n=143)</b>  |     |      |
| Evet  | 43  | 30,1 |
| Hayır   | 100 | 59,9 |
| <b>Son bir yılda sağlıkta şiddet olaylarında ülke genelinde bir artış olduğunu düşünme durumu (n=474)</b> |     |      |
| Evet  | 435 | 91,8 |
| Hayır   | 41  | 8,2  |
| <b>Son bir yılda görev yaptığınız kurumda şiddet olaylarında artış olduğunu düşünme durumu (n=474)</b>    |     |      |
| Evet  | 322 | 67,9 |
| Hayır   | 152 | 32,1 |
| <b>Katılımcıların şiddet artışı nedeni ile ilgili beyan ettikleri fikirleri* (n=322)</b>                  |     |      |
| Eğitimsizlik ve düşük sosyo-ekonomik durum  | 127 | 39,4 |
| Sağlık politikaları   | 97  | 30,1 |
| Psikolojik ve toplumsal sorunlar  | 51  | 15,8 |
| Medya   | 42  | 13,0 |
| Yasal düzenlemelerin ve güvenlik önlemlerinin yetersizliği  | 39  | 12,1 |

\*Bu soruda birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

\*\*Diğer (hastanın isteklerini yerine getirmeme, alkol – uyuşturucu madde kullanımı, özel ilgi isteme)

\*\*\*Diğer (üzüntü, mutsuzluk, pişmanlık, hayal kırıklığı)

**Tablo 5** Sağlık Çalışanlarının Şiddet Sonrası İle İlgili Özellikleri

|  | n   | (%)  |
|--|-----|------|
| <b>Şiddete maruz kalanların yardım alma durumları (n=143)</b>                                    |     |      |
| Evet   | 47  | 32,9 |
| Hayır  | 96  | 67,1 |
| <b>Yardım aldıkları kişiler* (n=143)</b>   |     |      |
| Güvenlik görevlisi   | 29  | 20,3 |
| Çalışma arkadaşları  | 25  | 17,5 |
| Hastane polisi   | 12  | 8,4  |
| Sorumlu hemşire  | 9   | 6,3  |
| Kurum yöneticileri   | 2   | 1,4  |
| Başka hasta- hasta yakınları   | 2   | 1,4  |
| <b>Şiddet sonrası nereye başvuracaklarını bilme durumu (n=143)</b>                               |     |      |
| Evet diyen ve doğru cevap verenler   | 45  | 31,5 |
| Evet diyen; ancak yanlış cevap verenler  | 11  | 7,7  |
| Evet diyen; ancak cevap vermeyenler  | 40  | 28,0 |
| Bilmiyorum diyenler  | 47  | 32,8 |
| <b>Beyaz kod uygulamasını bilme durumu (n=474)</b>   |     |      |
| Evet diyen ve doğru cevap verenler   | 56  | 11,8 |
| Evet diyen; ancak yanlış cevap verenler  | 7   | 1,5  |
| Evet diyen; ancak cevap vermeyenler  | 391 | 82,5 |
| Bilmiyorum diyenler  | 20  | 4,2  |
| <b>Şiddet sonrası darp raporu alma durumu (n=143)</b>  |     |      |
| Evet   | 8   | 5,6  |
| Hayır  | 135 | 94,4 |
| <b>Şiddet nedeniyle İş Kazası Raporu alma durumu (n=143)</b>                                     |     |      |
| Evet   | 1   | 0,7  |
| Hayır  | 142 | 99,3 |
| <b>Şiddet uğrama sonrası şikâyetçi olma durumu (n=143)</b>                                       |     |      |
| Evet   | 32  | 22,4 |
| Hayır  | 111 | 77,6 |
| <b>Şikâyetçi olduktan sonra yapılan işlemlere göre dağılım* (n=32)</b>                           |     |      |
| Güvenlik tarafından saldırgan uzaklaştırılmış  | 19  | 59,5 |
| Olay mahkemeye yansımış  | 15  | 46,9 |
| Olay nedeniyle hasta taburcu edilmiş   | 4   | 12,6 |
| Kişi gözaltına alınmış   | 2   | 6,3  |
| Diğer **   | 6   | 18,9 |
| <b>Şiddet sonrası hastalara karşı olan davranış-tutum değişikliğine göre dağılımları*(n=143)</b> |     |      |
| Artık daha dikkatli ve kendini koruyor   | 56  | 39,2 |
| Etkilenmemiş   | 54  | 37,8 |
| İşini eskisi kadar sevmiyor  | 43  | 30,1 |
| Korkmuş hissediyor   | 14  | 9,8  |
| Kurum/bölüm değiştirmek istiyor  | 9   | 6,3  |
| Hasta ile konuşmuyor   | 6   | 4,2  |
| <b>Hasta hakları birimine şikâyet edilme durumu (n=474)</b>                                      |     |      |
| Evet   | 68  | 14,3 |
| Hayır  | 306 | 95,7 |
| <b>Hasta hakları birimine şikâyet edilme nedenleri (n=68)</b>                                    |     |      |
| Yetersiz ilgi ve istekleri karşılanmaması  | 33  | 48,5 |
| Bekleme süresi uzunluğu  | 25  | 36,8 |
| Tartışma-şiddet olayından sonra  | 7   | 10,3 |
| Komplikasyon gelişmesi   | 3   | 4,4  |

\*Bu soruda birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

\*\*Diğer (Kişi kurum değiştirmiş, hasta ile konuşulmuş, saldırgan hakkında işlem yapılmamış)

Tablo 6

## Sağlık Çalışanlarının Şiddet Maruziyetleri ve İlişkili Özellikleri

|   |                          | Meslek hayatının herhangi bir döneminde şiddete uğrama durumu |       |      |      |        | Meslek hayatının son bir yılında şiddete uğrama durumu |       |      |                    |        |
|---|--------------------------|---|-------|------|------|--------|--|-------|------|--------------------|--------|
|   |                          | Toplam  |       | Evet |      | p**    | Toplam   |       | Evet |                    | p**    |
|   |                          | n   | %*    | n    | %*   |        | n  | %*    | n    | %*                 |        |
| Cinsiyet  | Kadın                    | 291   | 100,0 | 99   | 34,0 | 0,021  | 291  | 100,0 | 62   | 21,3               | 0,244  |
|   | Erkek                    | 183   | 100,0 | 44   | 24,0 |        | 183  | 100,0 | 31   | 16,9               |        |
| Medeni hal  | Evli                     | 319   | 100,0 | 92   | 28,8 | 0,431  | 319  | 100,0 | 54   | 16,9               | 0,093  |
|   | Bekar                    | 149   | 100,0 | 48   | 32,2 |        | 149  | 100,0 | 37   | 24,8               |        |
|   | Boşanmış                 | 6   | 100,0 | 3    | 50,0 |        | 6  | 100,0 | 2    | 33,3               |        |
| Eğitim durumu   | Lise                     | 19  | 100,0 | 3    | 15,8 | 0,255  | 19   | 100,0 | 2    | 10,5               | 0,700  |
|   | Ön lisans                | 39  | 100,0 | 12   | 30,8 |        | 39   | 100,0 | 7    | 30,8               |        |
|   | Lisans                   | 248   | 100,0 | 83   | 33,5 |        | 248  | 100,0 | 48   | 33,5               |        |
|   | Yüksek lisans            | 168   | 100,0 | 45   | 26,8 |        | 168  | 100,0 | 36   | 21,4               |        |
| Meslek grubu  | Hekim                    | 220   | 100,0 | 71   | 32,3 | 0,111  | 220  | 100,0 | 36   | 21,4 <sup>a</sup>  | 0,013  |
|   | Ebe/hemşire              | 165   | 100,0 | 51   | 30,9 |        | 165  | 100,0 | 29   | 17,6 <sup>ab</sup> |        |
|   | Sağlık teknisyeni        | 76  | 100,0 | 15   | 19,7 |        | 76   | 100,0 | 7    | 9,2 <sup>b</sup>   |        |
|   | Diğer sağlık çalışanları | 13  | 100,0 | 6    | 46,2 |        | 13   | 100,0 | 5    | 3,5 <sup>a</sup>   |        |
| Branş   | Cerrahi bilimler         | 142   | 100,0 | 43   | 30,3 | 0,180  | 142  | 100,0 | 33   | 23,2               | 0,557  |
|   | Dahili bilimler          | 289   | 100,0 | 95   | 32,9 |        | 289  | 100,0 | 60   | 20,8               |        |
|   | Temel bilimler***        | 43  | 100,0 | 5    | 11,6 |        | 43   | 100,0 | 5    | 11,6               |        |
| Çalışma yılı  | 0-5 yıl                  | 189   | 100,0 | 68   | 36,0 | 0,053  | 189  | 100,0 | 47   | 24,9               | 0,025  |
|   | 6-10 yıl                 | 77  | 100,0 | 19   | 24,7 |        | 77   | 100,0 | 13   | 16,9               |        |
|   | 11≤ yıl                  | 208   | 100,0 | 56   | 26,9 |        | 208  | 100,0 | 33   | 15,9               |        |
| Sağlıkta şiddet olaylarında ülke genelinde bir artış olduğunu düşünme | Evet                     | 435   | 100,0 | 140  | 32,2 | 0,001  | 435  | 100,0 | 88   | 20,2               | 0,001  |
|   | Hayır                    | 39  | 100,0 | 3    | 7,7  |        | 39   | 100,0 | 1    | 2,6                |        |
| Çalışılan kurumda şiddet olaylarında artış olduğunu düşünme           | Evet                     | 322   | 100,0 | 130  | 40,4 | <0,001 | 322  | 100,0 | 83   | 25,8               | <0,001 |
|   | Hayır                    | 152   | 100,0 | 13   | 8,6  |        | 152  | 100,0 | 6    | 3,9                |        |
| Şiddete şahit olma  | Evet                     | 172   | 100,0 | 81   | 47,1 | <0,001 | 172  | 100,0 | 52   | 30,2               | <0,001 |
|   | Hayır                    | 302   | 100,0 | 62   | 20,5 |        | 302  | 100,0 | 37   | 12,3               |        |
| Şikayet edilme  | Evet                     | 68  | 100,0 | 39   | 57,4 | <0,001 | 68   | 100,0 | 28   | 41,2               | <0,001 |
|   | Hayır                    | 406   | 100,0 | 104  | 25,6 |        | 406  | 100,0 | 61   | 15,0               |        |
| Beyazkod bilme  | Evet                     | 56  | 100,0 | 18   | 32,1 | 0,732  | 56   | 100,0 | 12   | 21,4               | 0,717  |
|   | Hayır                    | 418   | 100,0 | 125  | 29,9 |        | 418  | 100,0 | 81   | 19,4               |        |

\*sadır yüzdesi \*\* ki-kare testi p değeri

\*\*\*Temel bilimlerde meslek hayatının son bir yılında şiddete uğrayan kişi olmadığı için ki-kare analizine dahil edilmemiştir.

uğrama durumu; meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde sağlık teknisyenlerinin (%9.2) hem hekim (%21.4) hem de diğer sağlık çalışanlarına göre (%3.5) daha az şiddete maruz kaldığı tespit edildi. ( $p=0.013$ ) Çalışma yılı arttıkça son bir yıl içinde şiddete uğrama oranı anlamlı olarak azalmaktaydı. ( $p=0.025$ ) Sağlıkta şiddet olaylarının ülke genelinde (%20.2) ve çalışılan kurumda arttığını düşünenlerde (%25.8), düşünmeyenlere göre (sırasıyla %2.6 ve %3.9); son bir yılda şiddete uğrama durumu anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p<0.001$ ). Şiddete şahit olanlarda (%30.2) ve şikâyet edilenlerde (%41.2), diğerlerine göre (sırasıyla %12.3 ve %15.0) son bir yılda şiddete uğrama durumu anlamlı biçimde daha yüksek düzeydeydi (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ) (Tablo 6).

## Tartışma

Bu çalışmada her 3 sağlık çalışanından birinin meslek hayatının bir döneminde şiddete maruz kaldığı saptanmıştır. Şiddet maruziyetinin; kadın sağlık çalışanlarında, şiddet olaylarının ülke genelinde ve çalışılan kurumda arttığını düşünen bireylerde, şiddet olayına şahit olan veya hasta hakları birimine şikâyet edilen sağlık çalışanlarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Meslek yılı arttıkça ve sağlık teknisyenlerinin görece daha az şiddete uğradıkları gözlenmiştir. Buna karşın şiddet olayı sonrasında çalışanların büyük çoğunluğunun nereye başvurulacağını ve beyaz kod uygulamasını ise hiç, eksik veya yanlış bildikleri tespit edilmiştir.

Bu çalışmada yaklaşık her üç sağlık çalışanından birinin meslek hayatının bir döneminde şiddete maruz kaldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalara göre Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık alanında şiddet sıklığı %25, İran'da %19 ve Hong Kong'da %18'dir (13-15). Ülkemizde ise bu sıklık %49-91 arasında değişmektedir (16). Literatür bilgileri doğrultusunda sağlıkta şiddet olaylarının sıklığının, diğer ülkelere nazaran ülkemizde daha yüksek olduğu bu çalışma ile de ortaya konmuştur. Ancak ülkemizde yapılmış bazı çalışmalara göre şiddet sıklığının bu çalışmada daha düşük olduğu görülmüştür. Araştırmaya dâhil olan çalışanların şiddeti sadece fiziksel şiddet olarak değerlendirmeleri ve diğer şiddet türleri hakkında bilgi sahibi olmamaları buna neden olmuş olabilir.

Literatürde şiddet sıklığı ile ilgili çalışmalarda genel olarak kadın sağlık çalışanlarının daha çok şiddete uğradıkları gözlenmesine karşın; istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (17, 18). Bu çalışmada ise anlamlı olarak kadın sağlık çalışanlarında şiddet sıklığı, daha yüksek tespit edilmiştir. Literatürde hemşirelerde bu sıklık %67.1; kadın doktor ve hemşirelerden

oluşan başka bir grupta %69.8 gibi yüksek değerlerin bildirildiği çalışmaların varlığı da bu bulguyu desteklemektedir (19, 20). Kadın sağlık çalışanlarının, hem cinsiyetleri hem de meslekleri nedeniyle; erkek meslektaşlarına göre daha çok şiddete maruz kalabildikleri bir risk ortamında çalıştıkları sonucu çıkarılabilir. Bu durum, biyolojik cinsiyetin ötesinde toplumda sosyal ve geleneksel ilişkilerle ortaya çıkmış, her alanda kendine yer bulabilen toplumsal cinsiyet algısından kaynaklanmış da olabilir.

Meslek yılı arttıkça sağlık çalışanlarının daha az şiddete uğradıkları gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda meslek yılı ile şiddet riskinin artışı arasındaki ilişki farklı değerler arz etmektedir. Bazı araştırmalarda çalışma hayatının ilk beş yılında, bazılarında takip eden 5-10 yıllık süreçte riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8, 17, 21). Çalışan kişilerin deneyimlerinin az olmasının şiddete uğrama riskini arttırabileceği ifade edilmiştir (16, 21). Buradan hareketle çalışarak geçirilmiş yılların kişinin deneyimini ve iletişim becerilerini artırarak şiddete uğramadan koruyucu etki sağladığı düşünülebilir.

Meslek grupları açısından sağlık teknisyenlerinin görece daha az şiddete uğradıkları gözlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda en sık şiddet maruziyetinin hekim ve hemşire meslek gruplarında olduğu görülmüşse de; daha az şiddete uğrayan grup olarak bu çalışmadan farklı olarak öğretim görevlileri olduğu bildirilmiştir (8). Bu durum çalışma grubunun hekim ve hemşire ağırlıklı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sağlık teknisyenlerinde görece böyle bir düşüklük var yanılığı yaratmış olabilir. Daha geniş gruplarda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sağlık çalışanlarının son 1 yılda sağlıkta şiddet olaylarında ülke genelinde (%91.8) ve görev yaptıkları kurumda (%67.9) bir artış olduğunu düşündükleri görülmüştür. Aynı bölgede tabip odaları tarafından daha önce bildirilen verilerle bu bulgu örtüşmektedir. Şöyle ki tabip odaları tarafından; son bir yıl içinde toplumda şiddet olaylarının %86, sağlık hizmetlerindeki şiddetin %72, sağlık çalışanlarının işyerlerinde %51'lik bir artış olduğu ve çalışanların %91'inin son yıllarda ülkemizde şiddetin yaygınlaştığını düşündükleri bildirilmiştir (22). Bu çalışmaya göre şiddet artışının nedeni sıklık sırasına göre; eğitimsizlik, düşük sosyo-ekonomik durum, psikolojik ve toplumsal sorunlar, sağlık politikaları, yasal düzenlemelerin ve güvenlik önlemlerinin yetersizliği ile medya olarak görülmektedir. Tabip odaları tarafından bildirilen en önemli ilk üç sebep ise; kişilerin yaşadığı ve ülkenin içinde bulunduğu ekonomik sıkıntılar, toplumun içinde bulunduğu sosyokültürel problemler, kişisel ve toplumsal eğitim problemleri

olarak bildirilmiştir (22). Beyan edilen ifadelerdeki ortak gerekçelerin toplumdaki eğitim, kültür, ekonomi ve psikoloji ile ilgili olduğu görülmektedir. Şiddetin nedeni ve çözümüne yönelik atılacak adımlarda, çok boyutlu temellerle ele alınması gereken bir konu olduğu çıkarımında bulunulabilir.

Yaşanılan şiddet olaylarının olay-kişi-yer zaman özellikleri daha önce yapılmış çalışmalarla benzerlikler göstermektedir. Daha çok hastane başvurusundan sonraki ilk 1 saat içinde, muayene/televizyon odasında, muayene veya tedavi hizmeti verilirken, 40 yaşlarında, erkek, hasta ve/veya hasta yakını olan bir saldırgan tarafından, kadın doktor veya hemşire/ebe bir çalışana yönelik, saldırgandan kaynaklanan bir sebeple, sıklıkla sözel ve/veya fiziksel şiddet şeklinde ortaya çıktığı tespit edilmiştir (17, 23). Olaydan sonra ise çalışanların büyük oranda şikâyetçi olmadığı; ancak hastalarla iletişimlerinin etkilendiği, korktukları, işlerini eskisi kadar sevmedikleri, kurum/bölüm değiştirmek; hatta istifa etmeyi düşündükleri görülmüştür. Kanada'da acil servis çalışanlarında yapılmış bir çalışmada şiddete uğrayan çalışanların da benzer reaksiyonlar gösterdikleri bildirilmiştir. Aynı çalışmada çalışanlarda bu durumun iş verimlerini zamanla etkisi azalsa da %25 azalttığı gösterilmiştir (24). Ayrıca bu çalışmada şiddete kendisi uğramasa da şahit olmanın bile, kişinin şiddete uğrama riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu doğrultuda hem daha kaliteli bir sağlık hizmeti sunmak hem de çalışanları bunun bir parçası olmaktan korumak için şiddet ile ilgili iyileştirmelerin ne kadar önemli olduğu çıkarımında bulunulabilir.

Şiddete uğradıktan sonra sadece %22.4 (n=32) çalışanın şikâyetçi olduğu saptanmıştır. Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalarda; sağlık alanında şiddetin fazla olduğu; ancak daha azının kayıtlara geçtiği bildirilmiştir. Sadece yaralanma gibi olayların şiddet olarak algılandığı, diğerlerinin ise bildirilmediği belirtilmiştir (25, 26). Bu çalışmada şiddete uğrayanların sadece %5.6 (n=8)'sının darp raporu alması; sadece bir (%0.7) olayda şiddet nedeniyle iş kazası raporu alınması da bu tespiti desteklemektedir. Ayrıca beyaz kod uygulamasını (%11.8) ve şiddet olayı sonrası nereye başvurulacağını bilme (%31.5) oranlarının beklendikden düşük olduğu görülmüştür. Ek olarak sağlık çalışanlarının şiddet konusunda haklarının bilincinde olmadığı ve sonrasındaki hak arama süreci ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıkları sonucuna varmak olasıdır.

Şiddete şahit olma ve hasta hakları birimine şikâyet edilmenin çalışanın şiddete uğrama riskini arttırdığı görülmüştür. Literatürde çalışanın işyerinde bir şiddet olayına sadece şahit olmasının bile travmatik reaksi-

yonları tetikleyebileceği; hatta bazı durumlarda sözel tehdidin, fiziksel saldırıdan daha ciddi etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (27-29). İşyerinde yaşanılmış bu çeşit kötü tecrübelerin çalışanın psikolojik açıdan travmatize ettiği açıktır. İşyerinde yaşanan bu tür tatsız olayların, çalışanın ön yargılı bir şekilde işini yapmasına ve çevresine karşı tahammülünün azalmasına yol açarak şiddet riskini arttırdığı düşünülebilir. Bu çalışmada çalışanların şiddet sonrasındaki duygu, düşünce, davranış ve tutumlarına yönelik sorgulamada elde edilmiş olan; çalışanların hasta, hasta yakınları ve mesleğine bakışı konusundaki beyanları, bu durumu desteklemektedir.

## Sonuç

Her üç sağlık çalışanından birinin meslek hayatının bir döneminde şiddete maruz kaldığı, maruziyetin kadın sağlık çalışanlarında anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Şiddet olaylarının ülke genelinde ve çalışılan kurumda arttığını düşünmenin, şiddet olayına şahit olma ve hasta hakları birimine şikâyet edilmenin sağlık çalışanların şiddete uğrama riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Buna karşın şiddet olayı sonrasında çalışanların büyük çoğunluğunun nereye başvurulacağını ve beyaz kod uygulamasını ise hiç, eksik veya yanlış bildikleri tespit edilmiştir.

Bu çalışmada; kadın sağlık çalışanlarının, hekim ve diğer sağlık çalışanlarının (tıbbi sekreter, psikolog, diyetisyen), son bir yılda ülke genelinde ve çalışılan kurumda şiddet olaylarında artış olduğunu düşünenlerin, çalışırken şiddet olayına şahit olanların ve daha önce hasta hakları birimine şikâyet edilenlerin daha çok şiddet olayına maruz kaldığı saptanmıştır.

Toplumsal cinsiyet algısı, biyolojik cinsiyetin de ötesinde sosyal ve geleneksel ilişkilerden türeyen ve toplumsal ilişkilerin her alanında kendine yer bulan bir düşünme ve davranış biçimini temsil eder. Bu nedenle, ülkemizde toplumsal cinsiyet algısı konusunda daha fazla "somut" adımlar atılmalı, cinsiyete duyarlı politikalar geliştirilmelidir.

Sağlık sektörü iletişimin en yoğun yaşandığı alanlardan biridir. Bu nedenle sağlıkta iletişimin rolü çok önemli ve değerlidir. Sağlık çalışanları, mesleklerinin doğası gereği sosyo-kültürel özellikleri birbirinden farklı hasta ve yakınları ile iletişim kurmak durumunda kalmaktadır. Hekimler gibi şiddete daha çok maruz kalan sağlık çalışanlarına birbirinden farklı hasta ve yakınları ile nasıl iletişim kurulacağı öğretilmelidir. Kötü haberin nasıl verileceği ve zor hastalar ile nasıl iletişim kurulacağını eğitiminin verilmesi gerekir. Fakülte eğitimi sırasında iletişim becerisi ile ilgili dersle-

rin sayısının ve içeriğinin artırılması hasta ile iletişim kurarken sağlık çalışanlarına yol gösterici olabilir.

Sağlık çalışanlarının hasta ve yakınlarına sağlık hizmetini en iyi şekilde verebilmeleri için çalıştıkları ortamın sağlıklı ve güvenli olması önemlidir. Ayrıca sağlık çalışanı fiziksel ve ruhsal anlamda sağlıklı olabilirse, işini daha verimli yapabilecektir. Hastanelerde şiddetin en yoğun yaşandığı birimler belirlenerek ek düzenlemeler yapılabilir. Bu birimlere gelen hastalarla kurulan iletişimin daha özenli olması için çaba gösterilebilir, bu birimlerde çalışan personel sayısı artırılabilir ve hasta sayısını azaltmaya yönelik planlamalar yapılabilir.

Sağlıkta yaşanan şiddetin devam etmesi çok yönlü olumsuzluklara neden olmaktadır. Bu olumsuzluklar sağlık hizmetinin sekteye uğramasına ve hizmette kalitenin düşmesine neden olmaktadır. Sağlık çalışanlarının fiziksel ve ruhsal olarak olumsuz etkilenmesine, işgücünde azalmaya ve dolayısıyla ekonomik kayıplara, sağlık sistemine ve kuruluşlarına yönelik güvensizliğin artmasına yol açmaktadır. Sağlıkta şiddetin önlenmesi için bu alanda faaliyet gösteren bütün kamu kurum ve kuruluşları birlikte hareket etmelidir. Bu olumsuz durumun düzeltilmesi için hasta ve yakınları, sağlık çalışanları, sağlık meslek kuruluşları ve politikacıların işbirliği önem arz etmektedir.

Şiddeti önleme amaçlı aktif bir yaklaşım benimsemeli, korunma stratejileri geliştirilmeli ve güvenlik sistemleri kurulmalıdır. Hastanın daha iyi hizmet alabilmesi ve sağlık çalışanlarının koruyucu yasalar ile her iki tarafında bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır. İki tarafında hak kayıplarının önüne geçmek için yasal yaptırımların uygulanabilirliği artırılmalıdır. Hasta hakkı kadar sağlık çalışanının da hakları gündeme gelmelidir. Hiçbir hakkın diğerinden daha değerli olmadığı topluma benimsetilmelidir.

Bu çalışmada da şiddetin artış gerekçelerinden biri olarak görülen medyada da sağlık çalışanlarına yönelik onur kırıcı, imaj zedeleyici haberlerin önü alınmalıdır. Medyanın şiddeti azaltıcı, kabul edilebilir gösterdiği yayınlar yapması engellenmeli, yaptırımlar artırılmalıdır. Yine basın yayın organlarının gücünden, şiddetin çözüm olmayacağı mesajını kitlelere ulaştırmada faydalanılabilir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.11.2019 tarih ve 289 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Kaynaklar

1. US Department of Labor, OSHA [Internet]. Workplace Violence [Cited 11 November 2019]. Available from: www.osha.gov/SLTC/workplaceviolence/index.html.
2. Krug EG. World Report on Violence and Health: Summary [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. [Cited 11 November 2019]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42495/9241545615\_eng.pdf;jsessionid=1A696C1C6FFB3C6F350A8820DE3317D0?sequence=1.
3. Warsaw LJ, Messite J. Workplace Violence: Preventive and Interventive Strategies. J Occup Environ Med 1996;38:993-1006.
4. Saines JC. Violence and Aggression in A&E: Recommendations for Action. Accid Emerg Nurs 1999;7:8-12.
5. Özcan NK, Bilgin H. Türkiye'de Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet: Sistematik Derleme. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(6):1452-56.
6. Atan SÜ, Dönmez S. Hemşirelere Karşı İşyeri Şiddeti. Adli Tıp Derg 2011;25(1):71-80.
7. Türk Tabipler Birliği. Şiddetle Başa Çıkmak. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, İstanbul, 2019. ISBN - 978-605-9665-44-5, 4. Baskı, s.26.
8. Ayrancı Ü, Yenilmez Ç, Günay Y, Kaptanoğlu C. Çeşitli Sağlık Kurumlarında ve Sağlık Meslek Gruplarında Şiddete Uğrama Sıklığı. Anadolu Psikiyatr Derg 2002;3:147-54.
9. Madhok P. Violence Against Doctors. Bombay Hospital J, 2009;51:301-302.
10. ICN, PSI, WHO, ILO. Framework Guidelines for Addressing Workplace Violence in the Health Sector- The Training Manual, Switzerland, 2005.
11. Arnetz JE. The Violent Incident Form (VIF): A Practical Instrument for the Registration of Violent Incidents in the Health Care Workplace. Work & Stress 1998;12(1):17-28.
12. Kul S. Uygun İstatistiksel Test Seçim Kılavuzu. Plevra Bülteni. 2014;8(2):26.
13. Gacki-Smith J, Juarez A, Boyett L, Homeyer C, Robinson L, MacLean SL. Violence Against Nurses Working in US Emergency Departments. J Nurs Adm 2009;39(7-8):340-9.
14. Abou El Wafa HS, El Gilany AH, Abd El Raouf SE, Abd Elmouty SM, El Sayed Hassan El Sayed R. Workplace Violence Against Emergency Versus Non-Emergency Nurses in Mansoura University Hospitals, Egypt. J Interpers Violence 2015;30(5):857-72.
15. Kwok RP, Law YK, Li KE, Ng Y, Cheung M, Fung V. Prevalence of Workplace Violence Against Nurses in Hong Kong. Hong Kong Med J 2006;12(1):6-9.
16. Şiddetle Başa Çıkmak. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, İstanbul, 2019. ISBN - 978-605-9665-44-5, 4. Baskı, s.26.
17. Ayrancı Ü, Yenilmez C, Balcı Y, Kaptanoğlu C. Identification of Violence in Turkish Health Care Settings. J Interpers Violence 2006;21:276-296.
18. Lau J, Magarey J, McCutcheon H. Violence in the Emergency Department: A Literature Review. Aust Emerg Nurs J 2004;7:27-37.
19. Büyükbayram A, Okçay H. The Socio-Cultural Factors That

- Affect Violence in Health Care Personnel. *J Psychiat Nurs* 2013;4(1):46-53.
20. Öztürk GZ, Toprak D. Kadın Sağlık Personellerinin Kadına Yönelik Şiddet Hakkında Bilgi Tutum ve Davranışları. *Konuralp Med J* 2017;9(1).
  21. Barlow CB, Rizzo AG. Violence Against Surgical Residents. *West J Med* 1997;167:74-78.
  22. Aydın M. Isparta-Burdur Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet ve Şiddet Algısı. Türk Tabipleri Birliği, Isparta-Burdur Tabip Odası Başkanlığı 2008.
  23. Crilly J, Chaboyer W, Creedy D. Violence Towards Emergency Department Nurses by Patients. *Accid Emerg Nurs* 2004;3:1-7.
  24. Fernandes CM, Bouthillette F, Raboud JM, Bullock L, Moore CF, Christenson JM, et al. Violence in the Emergency Department: A Survey of Health Care Workers. *CMAJ* 1999;16:161-170.
  25. Barrett S. Protecting Against Workplace. *Public Manag* 1997;79:9-12.
  26. Gates DM. Workplace Violence. *AAOHN J* 1995;43:536-543.
  27. Flannery RB. Violence in the Workplace, 1970- 1995: A Review of the Literature. *Aggression and Violent Behavior*. 1996;1(1):55-68.
  28. Budd T. Violence at Work: Findings from the British Crime Survey. London: Health and Safety Executive, 1999.
  29. Flannery RB, Hanson MA, Penk WE. Patients' Threats: Expanded Definition of Assault. *Gen Hosp Psychiat* 1995;17(6):451-453





## EVALUATION OF GERIATRIC PATIENTS THAT ADMITTED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH ACUTE ABDOMINAL PAIN

### ACİL SERVİSE AKUT KARIN AĞRISI İLE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nezih KAVAK<sup>1</sup>, Cemil KAVALCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kavak N, Kavalci C. Evaluation of Geriatric Patients that Admitted to the Emergency Department with Acute Abdominal Pain. Med J SDU 2022; 29(1): 37-46.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmanın amacı acil servise (AS) nontravmatik akut karın ağrısı ile başvuran 65 yaş ve üzeri geriatric hastaların demografik bulgularını, klinik özelliklerini, radyolojik inceleme yöntemlerini ve mortalite oranlarını değerlendirmektir.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya dahil edilen 2253 hasta yaş aralıklarına göre; 65-74 ve 75 yaş ve üzeri olarak ayrıldı. Cinsiyet, komorbidite, eşlik eden şikayetler, muayene bulguları (hassasiyet, defans, rebound), radyolojik inceleme yöntemleri (radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi), tanıları, tedaviler (tıbbi, cerrahi), taburculuk ve mortalite oranları karşılaştırıldı.

##### Bulgular

Hastaların %62,3'ü kadın olup, yaş ortalaması 72,2±5,1 yıl (65-88) idi. Hastaların %59,4'ü 65-74 yaş aralığında iken, %40,6'sı 75 yaş ve üzerinde idi. Hipertansiyon, diabetes mellitus, demans/Alzheimer hastalığı, atriyal fibrilasyon 65-74 yaş aralığındaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Eşlik eden yakınmalardan biri olan ishal, 65-74 yaş

aralığındaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p<0,001$ ). Hassasiyet, defans ve rebound, 65-74 yaş aralığındaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Radyolojik inceleme yöntemleri açısından yaş aralıkları arasında fark yok idi (sırasıyla;  $p=0,434$ ;  $p=0,321$ ;  $p=0,634$ ). 65-74 yaş aralığındaki hastalarda akut gastroenterit, nonspesifik karın ağrısı, abdominal aort anevrizması, 75 yaş ve üzerinde safra kesesi ve yollarına ait hastalıklar, konstipasyon, gastrointestinal sistem kanaması, peptik ülser, divertikülit ve komplikasyonları, mide perforasyonu, abdominal aorta diseksiyonu ve akut mezenterik iskemi tanılarını anlamlı yüksek idi ( $p<0,05$ ). Tedavi açısından yaş aralıkları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,478$ ;  $P=0,182$ ). 75 yaş ve üzerinde ölen hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p<0,001$ ).

##### Sonuç

Mevcut çalışma, AS'e akut karın ağrısı ile başvuran geriatric hastalarda muayene bulguları, mortaliteyi etkileyen hastalıklar ve mortalite oranlarında yaşa bağlı anlamlı farklılıklar bulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, Geriatric hasta, Karın ağrısı

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** N.K. / nezih\_kavak@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 20.06.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.10.2021

**ORCID IDs of the authors:** N.K: 0000-0003-2751-0046; C.K: 0000-0003-2529-2946

## Abstract

### Objective

The goal of the study is to investigate demographic findings, clinical characteristics, radiological examination methods, and mortality rate of geriatric patients (aged 65 and above) with non-traumatic acute abdominal pain, that were admitted to the emergency department (ED).

### Materials and Methods

2253 patients included in the study were divided by age as patients aged 65 to 74 years and patients aged 75 years and above. Gender, comorbidity, concomitant complaints examination findings (tenderness defense, rebound), radiological examination methods (radiography, ultrasonography, and computed tomography), diagnoses, treatments (medical, surgical), discharge, and mortality rate were compared between these patients.

### Results

Of the patients, 62.3% were female, and the mean age was 72.2±5.1 years (65-88). While 59.4% of the patients were in the 65–74 age group, 40.6% of them were aged 75 years and above. Hypertension, diabetes mellitus, dementia/Alzheimer's disease, atrial fibrillation were significantly higher in the aged 65 to 74 years patients ( $p<0.001$ ). Diarrhea, one

of the concomitant complaints, was significantly higher in the aged 65 to 74 years patients ( $p<0.001$ ). Tenderness, defense, and rebound were significantly higher in the aged 65 to 74 years patients ( $p<0.001$ ). There was no difference between the age ranges in terms of radiological examination methods ( $p=0.434$ ;  $p=0.321$ ;  $p=0.634$ , respectively). Acute gastroenteritis, nonspecific abdominal pain, abdominal aortic aneurysm were higher in the aged 65 to 74 years patients, while biliary and biliary tract diseases, constipation, gastrointestinal tract bleeding, peptic ulcer, diverticulitis and complications, stomach perforation, abdominal aortic dissection, and acute mesenteric ischemia were higher in the aged 75 years and above ( $p<0.05$ ). There was no difference between the age groups in terms of treatment ( $p=0.478$ ;  $p=0.182$ , respectively). The number of patients who died aged 75 years and above was significantly higher ( $p<0.001$ ).

### Conclusion

The current study found significant age-related differences in examination findings, diseases affecting mortality, and mortality rate in geriatric patients admitted to ED with acute abdominal pain.

**Keywords:** Abdominal pain, Emergency department, Geriatric patient

## Introduction

Acute abdominal pain is a nontraumatic complaint lasting for a maximum of five days and is observed in a wide spectrum of diseases, ranging from benign to life-threatening (1,2).

Due to the changing global demographics, the rate of elderly in the population is gradually increasing. Consequently, more and more elderly patients are admitted to the emergency department (ED) every year (3). Approximately 10% of the patients admitted to ED suffer from abdominal pain, and approximately 20% of them are geriatric patients (4).

The evaluation and management of these patients in the ED are complicated and time-consuming due to a variety of reasons such as age-related health complications, increases in comorbidities, decreased functional status, using multiple prescriptions, and impotent immune system. In addition, atypical

symptoms are more frequently observed in these patients and, physical examination findings are not strongly related to the severity of their diseases (5). Furthermore, length of stay in the ED and hospitalization period are higher, surgical interventions are more frequently required, and mortality rates are higher (6,7).

This study aims to evaluate the demographic findings, clinical characteristics, radiological examination methods, and mortality rate of geriatric patients who applied to ED with acute abdominal pain.

## Material and Methods

### Study Design and Setting

This retrospective study was conducted between July 1, 2015, and January 1, 2020, in the ED of a tertiary hospital in the capital city. University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics

Committee approved the study (number: 106/30, date: 08/3/2021). Data were obtained from the patient's hospital medical records.

During the study period, 1.071.685 patients were admitted to ED, of which 139.319 (13%) consisted of geriatric patients. Of the patients aged 65 and above, 8359 (6%) were applied with abdominal pain.

### Study Population

The exclusion criteria were as follows: (1) traumatic abdominal pain; (2) missing hospital records; (3) abdominal pain due to extra-abdominal reasons; (4) refused treatment; (5) patients who died of causes other than the pathology that caused abdominal pain.

The total number of patients included in the study was 2253. The patients included in the study were classified into groups by age as patients aged 65-74 years (group 1) and patients aged 75 years and above (group 2). The patients included in the study were classified by age as 65-74 years (group 1) and those aged 75 years and above (group 2).

Gender, comorbidities, concomitant complaints, examination findings (tenderness defense, rebound), radiological examination methods (radiography, ultrasonography, computed tomography [CT]), diagnoses, treatments (medical, surgical), discharge, and mortality rate were compared between the groups.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). In the study, mean standard deviation ( $\pm$ ) was given for numerical data as descriptive statistics, while number (n) and percentage (%) were given for categorical data. In addition, Pearson's Chi-Square test was used to compare categorical data. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The gender distribution of the study was 1403 (62.3%) female and 850 (38.7%) male and, the mean average age was  $72.2 \pm 5.1$  years (65-88). The number of patients in group 1 and 2 was 1338 (59.4%) and 915 (40.6%), respectively. Of the patients in group 1, 791 (59.1%) and in group 2, 612 (66.9%) were female. The mean age of the patients in group 1 and 2 was  $68.6 \pm 2.8$  and  $77.6 \pm 2.3$  years, respectively.

At least one comorbidity was present in 1411 (62.6%) patients. The most common comorbidities

were hypertension (HT) 548 (24.3%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 457 (20.3%), diabetes mellitus (DM) 399 (17.7%). The number of patients with HT, DM, dementia/Alzheimer's disease, atrial fibrillation were significantly higher in group 2 ( $p < 0.001$ ).

1948 (86.5%) patients in the study had at least one concomitant complaint. The most common concomitant complaints were; 1213 (53.8%) nausea, 851 (37.8%) vomiting, 732 (32.5%) loss of appetite, 577 (25.6%) constipation, and 326 (14.5%) diarrhea. Diarrhea was significantly higher in group 1 ( $p < 0.001$ ).

Examination findings of tenderness (85.5%), defense (40.3%) and, rebound (16.6%) were significantly higher in group 1 ( $p < 0.001$ ).

The total number of patients who had radiological examinations (radiography, ultrasonography, and computed tomography) were 1843 (81.8%). There was no difference between the groups in terms of radiological examination methods ( $p = 0.434$ ;  $p = 0.321$ ; and  $p = 0.634$ , respectively) (Table 1).

The most common diagnoses were acute gastroenteritis, biliary and biliary tract diseases, and constipation in 348 (15.4%), 257 (11.4%), and 235 (10.4%) patients, respectively. Acute gastroenteritis, nonspecific abdominal pain, abdominal aortic aneurysm were higher in group 1, while biliary and biliary tract diseases, constipation, gastrointestinal tract bleeding, peptic ulcer, diverticulitis and complications, stomach perforation, abdominal aortic dissection, and acute mesenteric ischemia were higher in group 2 ( $p < 0.05$ ) (Table 2) (Figure 1,2,3).

The number of patients whom received medical or surgical treatment were 1765 (78.3%) and 488 (21.7%), respectively. There was no difference between the groups in terms of treatment ( $p = 0.478$ ;  $p = 0.182$ , respectively).

The total number of discharged patients was 1164 (51.7%), of whom, 832 (71.5%) were in group 1, and 332 (28.5%) in group 2. The patients discharged from group 1 was significantly higher ( $p < 0.001$ ).

Total 273 (12.1%) patients died. Of the patients in group 1, 98 (7.3%) died, and in group 2, 175 (19.1%) died (Figure 5). The number of patients who died in group 2 was significantly higher ( $p < 0.001$ ), and 17 (6.2%) of these patients died in the ED (Figure 6).

**Table 1** Comparison of demographic findings and clinical characteristics according to the groups.

|  | <b>Group 1<br/>(65-74 years)</b> | <b>Group 2<br/>(75 years and above)</b> | <b>p value</b>   |
|--|----------------------------------|---|------------------|
| <b>Gender, n (%)</b>                     |                                  |   |                  |
| Female                                   | 791 (59.1)                       | 612 (66.9)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Male                                     | 547 (40.9)                       | 303 (33.1)                              |                  |
| <b>Comorbidities n (%)</b>               |                                  |   |                  |
| Hypertension                             | 250 (18.7)                       | 298 (32.6)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Cardiovascular disease                   | 233 (17.4)                       | 172 (18.8)                              | 0.401            |
| Diabetes mellitus                        | 196 (14.6)                       | 203 (25.5)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Chronic obstructive pulmonary disease    | 260 (19.4)                       | 197 (21.5)                              | 0.224            |
| Dementia/Alzheimer's disease             | 34 (2.5)                         | 167 (18.3)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Atrial fibrillation                      | 48 (3.6)                         | 87 (9.5)                                | <b>&lt;0.001</b> |
| Others                                   | 58 (4.3)                         | 41 (4.5)                                | 0.868            |
| <b>Concomitant complaints n (%)</b>      |                                  |   |                  |
| Nausea                                   | 718 (53.7)                       | 495 (54.1)                              | 0.838            |
| Vomiting                                 | 507 (37.9)                       | 344 (37.6)                              | 0.887            |
| Constipation                             | 323 (24.1)                       | 254 (27.8)                              | 0,053            |
| Intestinal gas extraction inability      | 158 (11.8)                       | 83 (9.1)                                | 0.039            |
| Loss of appetite                         | 439 (32.8)                       | 293 (32)                                | 0.695            |
| Jaundice                                 | 57 (4.3)                         | 44 (4.8)                                | 0.537            |
| Dysuria                                  | 125 (9.3)                        | 98 (10.7)                               | 0.286            |
| Distension                               | 129 (9.6)                        | 69 (7.5)                                | 0.084            |
| Diarrhea                                 | 221 (16.5)                       | 105 (11.5)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Examination findings n (%)</b>        |                                  |   |                  |
| Tenderness                               | 1144 (85.5)                      | 713 (77.9)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Defense                                  | 539 (40.3)                       | 277 (30.3)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| Rebound                                  | 222 (16.6)                       | 102 (11.1)                              | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Radiological examinations methods</b> |                                  |   |                  |
| Radiography                              | 414 (30.9)                       | 279 (30.5)                              | 0.820            |
| Ultrasonography                          | 615 (46)                         | 440 (48.1)                              | 0.321            |
| Computed tomography                      | 838 (62.6)                       | 564 (61.6)                              | 0.634            |

Others: Depression, cerebrovascular disease, cirrhosis, malignancy

Table 2 Comparison of diagnoses by groups.

|                                    | Group 1<br>(65-74 years) | Group 2<br>(75 years and above) | p value          |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|
| <b>Diagnosis, n (%)</b>            |                          |                                 |                  |
| Nonspecific abdominal pain         | 181 (13.5)               | 41 (4.5)                        | <b>&lt;0.001</b> |
| Biliary and biliary tract diseases | 126 (9.4)                | 131 (14.3)                      | <b>&lt;0.001</b> |
| Pancreatitis                       | 31 (2.3)                 | 20 (2.2)                        | 0.837            |
| Constipation                       | 111 (8.3)                | 124 (13.6)                      | <b>&lt;0.001</b> |
| Acute gastritis                    | 59 (4.4)                 | 33 (3.6)                        | 0.344            |
| Globe vesicale                     | 45 (3.4)                 | 45 (4.9)                        | 0.064            |
| Urinary tract infection            | 149 (11.1)               | 79 (8.6)                        | 0.053            |
| İleus                              | 42 (3.1)                 | 37 (4)                          | 0.252            |
| Peptic ulcer                       | 57 (4.3)                 | 57 (6.2)                        | <b>0.036</b>     |
| Stomach perforation                | 18 (1.3)                 | 33 (3.6)                        | <b>&lt;0.001</b> |
| Diverticulitis and complications   | 22 (1.6)                 | 41 (4.5)                        | <b>&lt;0.001</b> |
| Gastrointestinal tract bleeding    | 43 (3.2)                 | 64 (7)                          | <b>&lt;0.001</b> |
| Inguinal hernia                    | 25 (1.9)                 | 17 (1.9)                        | 0.986            |
| Strangulated hernia                | 36 (2.7)                 | 15 (1.6)                        | 0.099            |
| Abdominal aortic aneurysm          | 79 (5.9)                 | 26 (2.8)                        | <b>&lt;0.001</b> |
| Abdominal aortic dissection        | 13 (1)                   | 27 (3)                          | <b>&lt;0.001</b> |
| Appendicitis                       | 11 (0.8)                 | 5 (0.5)                         | 0.444            |
| Acute mesenteric ischemia          | 14 (1)                   | 24 (2.6)                        | <b>0.004</b>     |
| Acute gastroenteritis              | 260 (19.4)               | 88 (9.6)                        | <b>&lt;0.001</b> |
| Others                             | 16 (1.2)                 | 8 (0.9)                         | 0.192            |

Others: Urolithiasis, colon perforation, malignancy

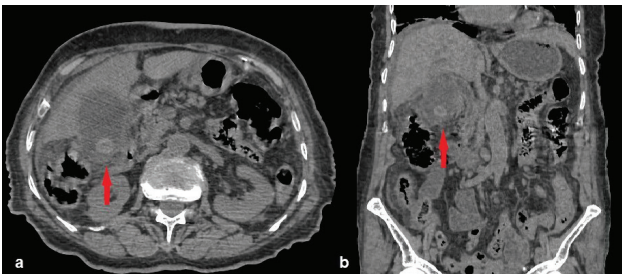


Figure 1 a-b:

Axial and coronal abdominal computed tomography images showing gallbladder perforation in a 78-year-old female patient with acute cholecystitis due to gallstone (red arrows).

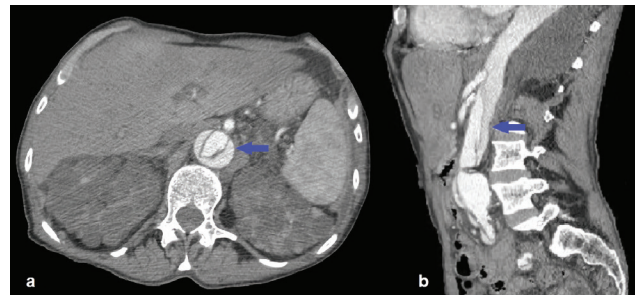
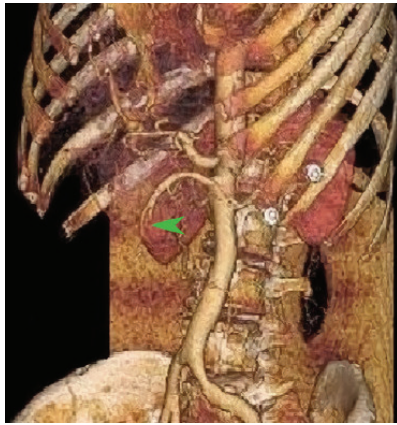
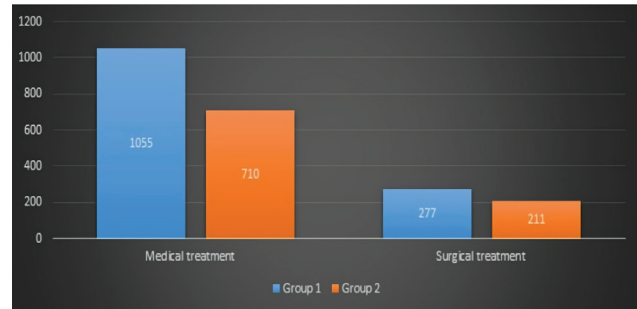


Figure 2 a-b:

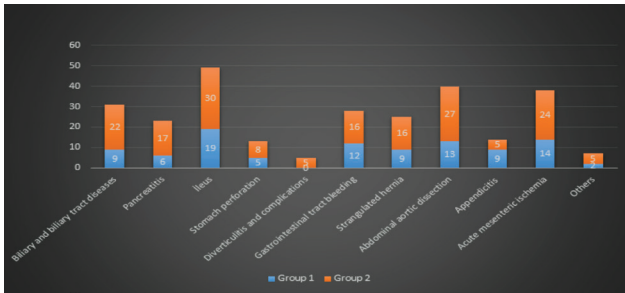
Axial and sagittal abdominal computed tomography images showing abdominal aortic dissection (blue arrows) in an 81-year-old male patient.



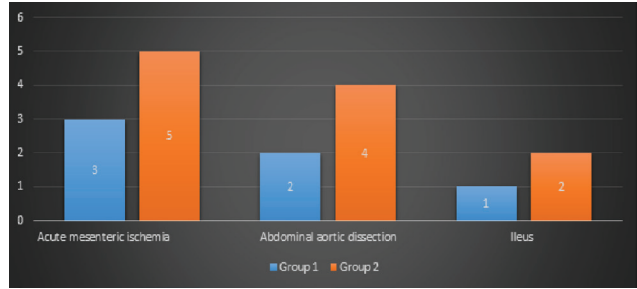
**Figure 3:** 3D abdominal computed tomography image showing a filling defect in the superior mesenteric artery (green arrowhead) in a 77-year-old male patient with acute mesenteric ischemia.



**Figure 4:** Treatments implemented to the groups.



**Figure 5:** Causes of death in the groups.



**Figure 6:** Causes of death in groups in the emergency department.

## Discussion

Acute abdominal pain is one of the important causes of ED admissions in geriatric patients. The management of these patients is difficult and time-consuming due to reasons such as an increase in the number of comorbidities due to advanced age and changes in physiological responses. Our study evaluated geriatric patients who applied ED with acute abdominal pain by classification of two age groups.

Compared to young adults, elderly patients are admitted more frequently, constituting 12%-24% of ED applications (8). And approximately 4-24% of elderly patients are admitted with abdominal pain (4,5,9-12). In our study, the percentage of geriatric patients admitted to ED with abdominal pain was 6% and observed to be in parallel with the literature.

In a study conducted on a number of patients aged above 60 years, that was admitted to ED with abdominal pain, 66% of the patients were female (13). Similarly, most of the patients in the study of Henden

Çam et al. were women (4). Laurel et al. classified patients with abdominal pain into three age groups and no significant differences were found in terms of gender in patients aged 65-79 years (14). Of the patients in our study, 62.3% were female. Moreover, the number of female patients in both groups was higher than that of male patients. A previous study observed that it is known that females have a longer life expectancy than males (15). We believe that the same circumstances in that study are also valid for this study in terms of the number of female patients.

In the study conducted by Hustey et al. with patients aged 60-94 with acute abdominal pain, the mean age was 73.2 years (16). In their study, Pérez-Hernández et al. observed the mean age as 78 years (17). In similar studies conducted with geriatric patients in Turkey, Dündar et al. found the mean age as 75.2 years, while Henden Çam et al. found it as  $74.8 \pm 6.5$  (4,18). In the current study, the mean age was  $72.2 \pm 5.1$ , which was lower than mentioned studies. That could be explained by the higher number of patients in the lower age group.

Dündar et al. have classified the patients into three groups by age; there were 52.5% patients in the 65-74 age group, 35.2% in the 75-84 age group, and 12.3% in the  $\geq 85$  age group in the study (18). In the Henden Çam et al. study, 52.4% of the patients were 65-74, and 47.6% were in the age group  $\geq 75$  (4). In the current study, 59.4% of the patients were in the 65-74 age group, and 40.6% in the  $\geq 75$  age group.

The frequency of many comorbidities such as HT, DM, ischemic heart disease increases with age. Some comorbidities may pose a risk for significant pathologies, such as the risk of acute mesenteric ischemia in the presence of atrial fibrillation (19). In addition, it is difficult to communicate with patients diagnosed with such as dementia/Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and depression, which cause limitation in cognitive functions and may result in insufficient examination. Depending on the number of comorbidities, there is an increase in the use of multiple drugs for treatment which causes the process of examining these patients to be substantially more complex. In the study of Öncül et al., geriatric patients with abdominal pain complaints have found DM to be at a rate of 28.8%, HT at 24.4%, and coronary artery disease at 29.7% (20). In the study of Henden Çam et al., it has been observed that HT was present at a rate of 47.2%, DM at 25.7%, and malignancy at 24% (4). In this study, the rate of HT was 24.3%, COPD 20.3%, and DM 17.7%. The higher rate of COPD might be explained by smoking and tobacco use, which often starts at an early age and increasingly damages the lungs over the years. In addition, HT, DM, dementia/Alzheimer's disease and atrial fibrillation were significantly higher in group 2. The fact that the patients in group 2 were older, an increased number of patients with single or multiple comorbidities were expected due to old age.

In some studies, nausea and vomiting were reported to be the most common complaints accompanying abdominal pain in elderly patients (4,9). In a study conducted in ED, abdominal pain was most often accompanied by vomiting (32.8%) and diarrhea (16%). In this study, gastroenteritis accounted for 12.8% of patients' diagnoses in ED (21).

The most common infectious disease in the study of Henden Çam et al. was gastroenteritis, with 10.9% of the 65-74-year-olds and 11.3% of the patients above 75 years of age having diarrhea. Furthermore, diarrhea was observed in 13.2% of internal prediagnoses (4). It has been shown in previous studies that nearly one-third of elderly patients with acute mesenteric ischemia usually experience nausea, vomiting, or

diarrhea that resembles gastroenteritis. Many patients with large bowel obstruction did not experience classic constipation or vomiting, and many of them experience diarrhea (22, 23). We believe that the reason for the prevalence of diarrhea in group 1 may be due to the fact that patients with acute mesenteric ischemia and ileus were also included in this group, and additionally, the number of patients with acute gastroenteritis was greater than in group 2.

The current research has indicated significantly higher physical examination findings in group 1. Abdominal muscles atrophy due to aging and lowered sense of pain due to changes in nerve conduction are observed in elderly patients (24). Therefore elderly patients have a higher chance of providing faint physical examination findings, even with severe abdominal pathologies.

In a study by Miettinen et al., the most common cause of acute abdominal pain in adults was nonspecific abdominal pain (33%) (25). In this study, nonspecific abdominal pain was observed in 9.9% of total study patients, in 13.5% of group 1 patients. In the study by Lewis et al. on abdominal pain, 14.8% was due to nonspecific abdominal pain, 8.6% due to urinary tract infection, 8% due to bowel obstruction, and 6.8% due to gastroenteritis (13). Henden Çam et al. have found in their study that abdominal pain was related to biliary tract diseases (19.6%), nonspecific abdominal pain (11.9%) and, malignancy (9.8%) (4). In another similar study, 23.2% urinary tract infection, 21% peptic ulcer, 15.5% acute gastroenteritis were the causes of abdominal pain (26). The causes of abdominal pain were 15.4% acute gastroenteritis, 11.4% biliary and biliary tract diseases, 10.4% constipation, 9.9% nonspecific abdominal pain in this study. Our study showed that the most common diagnosis of patients was acute gastroenteritis, which was significantly higher in group 1. The elderly become vulnerable to acute gastroenteritis due to weakened immune system, changes in gastrointestinal physiology due to advanced age, and increased use of antacids and antibiotics.

Changes in the biliary system, increased lithogenicity of the bile, and increased incidences of gallstones due to aging cause acute cholecystitis, which is the most common indication for surgery in the elderly population. (22). Gallbladder stones are observed in approximately 50% of patients above 65 years of age in patients with cholelithiasis (27). Moreover, complications of acute cholecystitis such as gallbladder perforation and ascending cholangitis occur in more than half of them (22). Diseases of

the biliary and biliary tract were seen in the second frequency in our study, and it was significantly higher in group 2.

According to data published in previous studies, the frequency of constipation in the general population is between 2-28%, while it is 40% in the elderly and up to 50% in the elderly nursing home residents (28). The prevalence of constipation increases with age due to reasons such as malnutrition, decreased motility, sedentary life, and comorbidities. In our study, while the rate of constipation was 10.4% and was observed to be higher in group 2.

The elderly become susceptible to peptic ulcers due to reasons such as changes in the stomach microbiota, decrease in mucosal protective mechanisms, and increase in *Helicobacter pylori* colonization due to aging. In addition, the increase in the use of nonsteroidal inflammatory drugs, aspirin, anticoagulants, and steroids also contributes to this (23). Complications such as bleeding and perforation are observed more frequently in these patients, and occasionally the first complaint of admission (19,23).

Diverticular disease dramatically increases with age; its incidence reaches 80% in people  $\geq 85$ , and diverticulitis is observed in 10-20% of these patients (23). The higher incidence of diverticulitis and complications in group 2 is due to the fact that this group consists of an increased number of older people.

One of the most common surgical emergencies in young people is appendicitis. It is observed with a rate of 5-10% in the elderly (29). In the study conducted by Mert et al., in 11.9% of patients aged  $\geq 65$ , there was appendicitis. (10). In the study of Henden Çam et al., 1.8% of the patients had appendicitis, and the majority were in the 65-74 age group (4). In this study, appendicitis was at 0.7%, which is lower than in previous studies. However, similar to the age group of the previous study, the majority of the patients with appendicitis were in group 1.

It should not be overlooked that elderly patients with some rare vascular disorders may suffer from acute abdominal pain; the mortality of acute mesenteric ischemia and abdominal aortic dissection resulting from these diseases is quite high. The incidence of acute mesenteric ischemia has increased approximately ten times in 80-year-old patients compared to 60-year-olds (25). Older men using tobacco who have HT and/or peripheral vascular disease are at high risk for an acute abdominal aneurysm (22). Furthermore,

advancing age HT and smoking increase the risk of abdominal aorta dissection, which is a catastrophic event.

Physical examination and laboratory findings may provide faint results in elderly patients; therefore, radiological examinations play an important role. CT strongly influences clinical management in these patients (30). In this study, CT was the most commonly used radiological examination method.

At least 50% of the patients who are admitted to ED with abdominal pain are hospitalized, and 30-40% are treated surgically (31). In the study conducted by Papas et al., the rate of surgical treatment was 9% in patients under 65 years with acute abdominal pain, while it was 8% above 65 years of age, and observed results concluded no statistically significant difference (12). In the study of Henden Çam et al., the surgical rate was 14.2% in the 65-74 age group, while the surgical rate was 21.2% in the  $\geq 75$  years group (4). In this study, the surgical rate was 20.7% in group 1 and 23.1% in group 2, which coincides with previous studies.

The mortality rate in these patients varies between 2-13% (22). In the study of Durukan et al. conducted with 106 elderly patients admitted to ED with abdominal pain, no patients died in ED (9). However, it is important to underline that the number of patients included in this study was much lower compared to our study. In the study of Durukan et al., the mortality rate in hospitalized patients was 11.9%. In addition, the total number of patient death was 8, and details were as follows; 2 of these patients who died had acute mesenteric ischemia, 2 had acute cholecystitis, 2 had bleeding of the upper gastrointestinal tract, 1 had ileus, 1 had intestinal perforation (9). In the study of Henden Çam et al., the mortality rate was 12.2%, and this rate was 8.5% within the group aged 65-74 years and 16.2% in the group aged 75 years above (4). In the current study, the mortality rate within the hospital was 12.1%, which was in line with the findings of the relevant studies in the literature. In addition, the mortality rate in group 2 (19.1%) was observed to be significantly higher. This could be explained by the higher incidence of comorbidities in group 2, such as DM, HT, etc., and other serious diseases such as abdominal aortic dissection.

Our study is a single-center study with shortcomings related to any retrospective study. We do not have data on whether additional pathologies occurred in hospitalized patients. Moreover, we do not have any information about whether the patients discharged



from ED were admitted to other hospitals for the same reason in the short term and about their diagnoses and hospitalization.

## Conclusion

Evaluation of geriatric patients presenting to ED with acute abdominal pain is a challenging process. Awareness of the physiological changes that occur with aging has an important place in the management of geriatric patients. In these patients, weakness in physical examination findings, increase in comorbidities affecting mortality, and therefore increased mortality are observed due to aging. Our study is important in terms of investigating the effects of certain parameters on treatment and mortality in geriatric patients admitted to the ED with abdominal pain. Future studies should support a more detailed examination of other parameters or treatment processes with high case numbers.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee approved the study (number: 106/30, date: 08/3/2021).

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA; expert steering group. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg*. 2015;32(1):23-31
- Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, Cogliandro R, Cavazza M, Stanghellini V. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *United European Gastroenterol J*. 2016 Apr;4(2):297-304. doi: 10.1177/2050640615606012.
- Ellis G, Marshall T, Ritchie C. Comprehensive geriatric assessment in the emergency department. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2033-43.
- Henden Çam P, Baydin A, Yürüker S, Erenler AK, Şengüldür E. Investigation of Geriatric Patients with Abdominal Pain Admitted to Emergency Department. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2018;2018:9109326.
- Fagbohun CF, Toy EC, Baker I. The evaluation of acute abdominal pain in the elderly patient. *BJPCUfOG*, 1999; 6(6):181-5.
- Gardner RL, Almeida R, Maselli JH, Auerbach A. Does gender influence emergency department management and outcomes in geriatric abdominal pain? *J Emerg Med*. 2010 Sep;39(3):275-81.
- Leuthauser A, McVane B. Abdominal Pain in the Geriatric Patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(2):363-75.
- Samaras N, Chevalley T, Samaras D, Gold G. Older patients in the emergency department: a review. *Ann Emerg Med*. 2010;56(3):261-9.
- Durukan P, Çevik Y, Yıldız M. Acil servise karın ağrısı ile başvuran yaşlı hastaların değerlendirilmesi. *Turkish journal of geriatrics* 2005;8:111-14.
- Mert D, Durak V, Özdemir F, Armağan E. Acil Servise Karın Ağrısı Şikayeti ile Başvuran 45-64 Yaş ile 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Karşılaştırılması ve Tanılarının Fizyolojik Değişikliklerle İlişkinin Değerlendirilmesi. *Uludağ Tıp Derg*. 2017; 43(1): 7-12.
- Bilgili MA, Öncü MR. Evaluation of Geriatric Patients Applying to the Emergency Department. *Van Med J*. 2021; 28(1): 77-83.
- Pappas A, Toutouni H, Gourgiotis S, Seretis C, Koukoutsis I, Chrysikos I, et al. Comparative approach to non-traumatic acute abdominal pain between elderly and non-elderly in the emergency department: a study in rural Greece. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):300-4.
- Lewis LM, Banet GA, Blanda M, Hustey FM, Meldon SW, Gerson LW. Etiology and clinical course of abdominal pain in senior patients: a prospective, multicenter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(8):1071-6. doi: 10.1093/gerona/60.8.1071.
- Laurell H, Hansson LE, Gunnarsson U. Acute abdominal pain among elderly patients. *Gerontology*. 2006;52(6):339-44.
- Bedel C, Tomruk Ö. Bir Üniversite Acil Servisine Başvuran Geriatrik Hastaların Özellikleri. *SDU Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;25(4):393-99.
- Hustey FM, Meldon SW, Banet GA, Gerson LW, Blanda M, Lewis LM. The use of abdominal computed tomography in older ED patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2005;23(3):259-65.
- Pérez-Hernández JL, Teuffer-Carrion LT, Díaz-Aldana EV, Hernández-Guerrero S, Morón-Ventura P, Nieves-Durán M, et al. Dolor abdominal agudo en pacientes geriátricos evaluados en el servicio de urgencias en un hospital de tercer nivel [Acute abdominal pain in elderly patients evaluated in the emergency department at a tertiary level]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(3):261-6.
- Dündar ZD, Ayrancı MK. Karın Ağrısı Şikayetiyle Acil Servise Başvuran Geriatrik Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Prognozlarının Değerlendirilmesi. *Selcuk Med* 2021;37(1): 45-51.
- Magidson PD, Martinez JP. Abdominal Pain in the Geriatric Patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(3):559-74. doi: 10.1016/j.emc.2016.04.008.
- Öncül MV, Dağar S, Emektar E, Çorbacıoğlu ŞK, Aytar H, Çevik Y. Effects of Systemic Inflammatory Parameters on Mortality in Elderly Patients Admitted to Emergency Department with Abdominal Pain. *İstanbul Med J* 2019; 20(2):125-9.
- Velissaris D, Karanikolas M, Pantzaris N, Kipourgos G, Bampalis V, Karanikola K, Fafliora E, Apostolopoulou C, Gogos C. Acute Abdominal Pain Assessment in the Emergency Department: The Experience of a Greek University Hospital. *J Clin Med Res*. 2017;9(12):987-993. doi: 10.14740/jocmr3206w.
- Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician*. 1;74(9):1537-44.
- Spangler R, Van Pham T, Khoujah D, Martinez JP. Abdominal emergencies in the geriatric patient. *Int J Emerg Med*. 2014;7:43. doi:10.1186/s12245-014-0043-2.
- Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):819-829. doi:10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
- Miettinen P, Pasanen P, Lahtinen J, Alhava E. Acute abdominal pain in adults. *Ann Chir Gynaecol*. 1996;85(1):5-9.
- Lamsal D, Bhandari J. Status of Geriatric Patients with Abdominal Pain Presented To Emergency Department. *Journal of Chitwan Medical College*, 2019;9(2), 90-6.
- Torrance AD, Powell SL, Griffiths EA. Emergency surgery in the elderly: challenges and solutions. *Open Access Emerg Med*. 2015;7:55-68. doi:10.2147/OAEM.S68324.

28. Dumic I, Nordin T, Jecmenica M, Stojkovic Lalosevic M, Milosavljevic T, Milovanovic T. Gastrointestinal Tract Disorders in Older Age. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;6757524. doi: 10.1155/2019/6757524.
29. Omari AH, Khammash MR, Qasaimeh GR, Shammari AK, Yaseen MK, Hammori SK. Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation. *World J Emerg Surg*. 2014;9(1):6.
30. Gardner CS, Jaffe TA, Nelson RC. Impact of CT in elderly patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2877-82.
31. Chang CC, Wang SS. Acute abdominal pain in the elderly. *International Journal of Gerontology* 2007;1(2):77-82.



## HEMATOLOGICAL FINDINGS IN CHILDREN WITH VITAMIN B12 DEFICIENCY

### B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Nergiz ÖNER<sup>1</sup>, Gülcihan ÖZEK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Şanlıurfa, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Öner N, Özek G. Hematological Findings in Children with Vitamin B12 Deficiency. Med J SDU 2022; 29(1): 47-51.

#### Öz

##### Amaç

Vitamin B12 eksikliği çocukluk çağında sık görülen bir durumdur ve eksikliğine bağlı olarak çeşitli nörolojik, hematolojik ve dermatolojik bulgular görülebilmektedir. Çalışmanın amacı B12 vitamini eksikliği tanısı alan çocuklarda hematolojik bulguları değerlendirmektir.

##### Gereç ve Yöntem

Çocuk Hematoloji Bölümü'nde B12 eksikliği tanısı ile izlenen hastaların hematolojik verileri geriye dönük olarak incelendi.

##### Bulgular

Çalışmamızda yüz yirmi dört hastanın hematolojik verileri değerlendirildi. Kırksekiz hastada anemi, 8 hastada trombositopeni ve 6 hastada lökopeni tespit edildi. İki süt çocuğu uzamış sarılık ve hemolitik anemi ile başvurdu. Hastaların ortalama vitamin B12 düzeyleri 97.3±30.6 (5-140) pg/ml idi.

##### Sonuç

Vitamin B12 eksikliği gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir hastalıktır ve çoğunlukla annedeki eksiklikten kaynaklanır. Çalışmamızda 52 bebekten 42'sinin (%80) annesinde B12 vitamini eksikliği saptandı. Buda gebelerde B12 vitamini düzeyinin belirlenmesi-

nin ve eksiklik durumunda tedavisinin önemini açıkça göstermektedir. B12 vitamini eksikliği olan hastalar çeşitli nedenlerle hastaneye başvurabilirler. Bu nedenle özellikle uzamış sarılık ve hemolitik anemi ile başvuran hastalarda B12 vitamini eksikliğinin neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, Hematolojik bulgular, Vitamin B12 eksikliği

#### Abstract

##### Objective

Vitamin B12 deficiency is a common condition in childhood and various neurological, hematological, and dermatological findings could be seen due to its deficiency. The aim of the study is to evaluate the hematological findings in children diagnosed with vitamin B12 deficiency.

##### Materials and Methods

Hematological data of children with B12 deficiency who were examined in Pediatric Hematology Department were retrospectively reviewed.

##### Results

Hematological data of one hundred twenty-four patients were assessed in our study. Anemia, thrombocytopenia and leucopenia were detected in

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** N.Ö. / nbattaloglu@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 02.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** N.Ö: 0000-0002-8569-3971; G.Ö: 0000-0001-7111-4214

48 patients, 8 patients and 6 patients, respectively. Two infants presented with prolonged jaundice and hemolytic anemia. The mean vitamin B12 levels of the patients were  $97.3 \pm 30.6$  (5-140) pg/ml.

### Conclusion

Vitamin B12 deficiency is a common disease in developing countries and it is mostly of maternal origin. In our study, vitamin B12 deficiency in mothers of 42 out of 52 infants (80%) were discovered. This percentage clearly shows the importance of the vitamin

B12 level determination in pregnant women and its treatment in case of deficiency. Patients with vitamin B12 deficiency might be admitted to the hospital for various reasons. Therefore, it is recommended to keep in mind that vitamin B12 deficiency might be the base of various diseases, especially for patients presenting prolonged jaundice and hemolytic anemia.

**Keywords:** Vitamin B12 deficiency, hematological findings, children, Turkey.

## Introduction

Vitamin B12 deficiency is commonly seen in children of developing countries and its frequency increases in infancy and adolescents. Various neurological, hematological and dermatological disorders could be seen due to vitamin B12 deficiency. Here, maternal vitamin B12 deficiency is a major cause of neonatal deficiency. Other reasons of this deficiency could be inadequate consumption of animal foods, vegetarian or vegan diets and vitamin B12 absorption disorders (1-4). The aim of our study is to detect hematological findings in children diagnosed with vitamin B12 deficiency and to evaluate their response to the treatment.

## Material and Methods

Records of 124 patients between 1 month and 17 years of age admitted to the Pediatric Hematology Department between June 2014 and June 2015 and diagnosed with vitamin B12 deficiency were analyzed retrospectively. Patients' medical history, complaints and physical examination findings were recorded also with measurements of the following parameters: complete blood count, peripheral smear, serum vitamin B12 and folate levels, iron and iron binding capacity, ferritin levels, and vitamin B12 levels of the mothers of infancy. After evaluation of these parameters, the study continued with patients having a serum vitamin B12 level less than 200 pg/ml. The type of treatment given to these patients, and their vitamin B12 levels before and after the treatment were noted.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration principles and approved by Turgut Özal University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date: 10.08.2015, Number: 999506691/73).

## Statistical Analysis

All analyses were performed using IBM SPSS version 21 (SPSS IL, USA) and Graph Pad Prism 6 (San Diego, USA) software. The normality of variables was tested using aD'Agostino-Pearson omnibus normality test. On the other hand, categorical variables were compared using the chi-square test and Fisher's exact test. Student's t test was also used to compare variables between groups. A nonparametric test (Mann-Whitney U test) was used if the variables did not have Gaussian distribution. In this assessment, P value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

A total of 124 patients with vitamin B12 deficiency between the ages of 1 month and 17 years were included in the study. Fifty-six patients were girls and sixty-eight patients were boys. Their mean age was  $6.5 \pm 5.9$  years (1 month-17 years). Ninety-three of the 124 patients were either adolescents or infants. Fifty-two patients were infants and forty-one patients were adolescents in this category. The mean age of infants were  $10.3 \pm 6.8$  months (1-24 months), and the mean age of adolescents were  $14.0 \pm 1.7$  years (11-17 years). The patients were admitted to our clinic with complaints pallor (n: 17), growth retardation (n: 6), upper respiratory tract infection (n: 6), abdominal pain (n: 3), constipation (n: 2), syncope (n: 2), seizure (n: 1), difficulty in perception (n: 1), recurrent aphthous stomatitis (n: 1), palpitations (n: 1) and epistaxis (n: 1). The following diseases were identified in these children who has B12 deficiency: thrombocytopenia in four, prolonged jaundice in two, splenomegaly in two and hepatomegaly in one. Other patients were diagnosed during the routine control. All patients under 6 months in infancy were fed breast milk and those over 6 months were fed breast milk and additional foods.

Laboratory findings of the patients are shown in Table-1.

Anemia in 48 patients, thrombocytopenia in 8 patients, and pancytopenia in 5 patients were detected, respectively. The demographic and laboratory characteristics of the patients having pancytopenia are shown in Table-2. The mean hemoglobin values of the patients with anemia were  $8.3\pm 1.8$  (3.6-10.9) g/dL. Twenty patients had high mean corpuscular volume (MCV) values, and the mean was  $96.5\pm 6.6$  (90-116) fL.

Mean vitamin B12 levels were  $97.3\pm 30.6$  (5-140) pg/mL. Iron deficiency were detected in 38 patients. Folate deficiency was not found in our patients. Two of these patients had prolonged jaundice and anemia. They were 1.5 months old and their mothers had low vitamin B12 levels. Both patients had negative direct coombs, high reticulocyte count and hemolysis findings in their peripheral smear. There were no blood group and subgroup incompatibility between mothers and babies. Thyroid function tests, G6PD and pyruvate kinase enzyme levels were in normal ranges. Patients' urine analysis were normal and

**Table 1** Laboratory findings of the patients

|                                     | Mean±SD     | Min-max (SD) |
|-------------------------------------|-------------|--------------|
| Vitamin B12 (pg/mL)                 | 97.3 ± 30.6 | 5-140        |
| Haemoglobin (g/dL)                  | 11.2±2.7    | 3.6-16.1     |
| MCV (fL)                            | 79.1±13.3   | 45.0-116.0   |
| MCH (pg)                            | 25.1±5.6    | 12-41        |
| MCHC (g/dL)                         | 31.4±2.7    | 25.0-39.8    |
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)           | 8983±4549   | 2736-41230   |
| Platelet (/mm <sup>3</sup> )        | 362.7±15.5  | 13.9-916.0   |
| Iron (μg/dL)                        | 55.6±49.6   | 2-255        |
| Total iron-binding capacity (μg/dL) | 318.8±91.6  | 81-505       |
| Ferritin (ng/mL)                    | 41.8±71.1   | 0.8-546.0    |

Abbreviations: MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; WBC, white blood cell.

**Table 2** Demographic and laboratory characteristics of patients presenting with pancytopenia

| Case | Gender | Age (year) | VITAMİN B12 (pg/mL) | WBC (10 <sup>3</sup> /μL) | Hb (gr/dL) | MCV (fL) | MCH (pg) | MCHC (gr/dL) | Platelet (/mm <sup>3</sup> ) |
|------|--------|------------|---------------------|---------------------------|------------|----------|----------|--------------|------------------------------|
| 1.†  | male   | 1          | 38                  | 3130                      | 3.6        | 69       | 27       | 39           | 140000                       |
| 2.   | male   | 0.8        | 83                  | 3900                      | 6.5        | 91       | 30       | 33           | 146000                       |
| 3.   | male   | 10         | 97                  | 3400                      | 6          | 116      | 41       | 36           | 58100                        |
| 4.   | female | 0.3        | 5                   | 3870                      | 5.7        | 96       | 32       | 34           | 101000                       |
| 5.‡  | female | 0.8        | 124                 | 3560                      | 10.3       | 74       | 24       | 33           | 13900                        |

Abbreviations:Hb, haemoglobin; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; WBC, white blood cell.

† The case has accompanying thalassemia trait

‡ The case has accompanying iron deficiency

urine cultures were sterile. One patient's mother had accompanying thrombocytopenia and anemia. Transfusion was performed before cesarean delivery. Vitamin B12 deficiency was detected in the mother of 42 out of 52 (80%) infants.

All of the patients had received intramuscular (IM) treatment. In the first month of treatment, it was observed that vitamin B12 levels returned to normal, and anemia, thrombocytopenia and leucopenia improved. It was noticed that blood values of the mothers with thrombocytopenia and anemia returned to normal in the first month of treatment. Vitamin B12 treatment and iron treatment were given to patients with iron deficiency. The bilirubin levels of two infants who presented with hemolytic anemia and jaundice decreased to normal limits in the first month of the treatment, their hemolysis findings were completely recovered and hemoglobin values increased.

## Discussion

Although the frequency of vitamin B12 deficiency is not known exactly, it is more common in infancy and adolescence. The biggest factor in infants is of maternal origin (5). In the study conducted by Koç et al. (6) on 180 mothers and newborns in the Southeastern Anatolia Region, the frequency of vitamin B12 deficiency was found to be 72% in mothers in the immediate postnatal period and 41% in newborns, it was emphasized that the deficiency in babies was arisen from the maternal origin and that their mothers could be given vitamin B12 prophylactically.

Çoban et al. (7) in a study they conducted with 240 infants and their mothers, found cobalamin deficiency with a rate of 60.8% in infants and 76.7% in their mothers.

In our study, all patients under 6 months in infancy were fed breastmilk, and those over 6 months were fed breastmilk and additional foods. Vitamin B12 deficiency was detected in the mother of 42 out of 52 infants (80%).

In other studies conducted in our country, similar rates to our study is observed and the importance of determining the vitamin B12 level in pregnant women and its treatment in case of vitamin B12 deficiency is clearly seen (6-8). Especially in vegetarian or vegan pregnant women, vitamin B12 level and iron parameters are recommended to be checked before pregnancy and treatment should be started for deficient vitamins.

Hematological, neurological and dermatological findings are common in vitamin B12 deficiency. There are publications and case reports in the literature indicating that it progresses with neutropenia, macrocytosis, macrocytic anemia, thrombocytopenia, and pancytopenia (6, 8-10). In a study involving 201 adults with vitamin B12 deficiency, it was found that approximately 10% of patients showed life-threatening hematological symptoms. These included pancytopenia (5%), severe anemia (defined as hemoglobin level <6.0 g / dL; 2.5%), and hemolytic anemia (1.5%) (11). We detected anemia in 48 (38.7%), thrombocytopenia in 8 (6.4%), pancytopenia in five (4%) and hemolysis in two (1.6%) of our patients. 20 patients had high MCV values. Findings were similar to rates reported in the literature (6, 8-10). It has been reported that vitamin B12 deficiency may be among the causes of prolonged jaundice (12).

In our study, hemolytic anemia and prolonged jaundice were found in two infants. No abnormality was observed except for vitamin B12 deficiency in the examination results of these two patients for prolonged jaundice. Hemolysis of the patients improved in the first month of vitamin B12 treatment. Thrombocytopenia and anemia due to vitamin B12 deficiency were detected in the mother of one of the patients and she received transfusion before delivery. Iron therapy and vitamin B12 treatment were initiated due to accompanying iron deficiency.

Hematological values were within normal limits in the first month of vitamin B12 treatment. Accompanying iron deficiencies are common and should be evaluated in all patients. We found iron deficiency in 38 patients (30.6%). Folate deficiency was not found in our patients, and the rate of iron deficiency was not different from the literature (6, 8-10).

Although previous studies have shown palpable splenomegaly as a common finding in megaloblastic anemia, the exact prevalence of hepatosplenomegaly in severe vitamin B12 deficiency is not known (13,14). Two of our patients had splenomegaly and one had hepatomegaly.

Vitamin B12 deficiency may present with findings mimicking acute leukaemia (ie, pancytopenia and organomegaly), so it is important in differential diagnosis.

## Conclusion

Vitamin B12 deficiency is still a common health problem in our country. Especially in pregnancy and

infancy, it is very important to determine vitamin B12 level and to treat it quickly in case of deficiency. Patients with vitamin B12 deficiency may present with different clinical findings. It is recommended to keep in mind in patients presenting with prolonged jaundice and hemolytic anemia might have vitamin B12 deficiency.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration principles and approved by Turgut Özal University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (Date: 10.08.2015, Number: 999506691/73).

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

1. Tucker K.L, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PW, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Off spring study. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(2):514-522.
2. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Cobalamin status and its biochemical markers methyl malonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem.* 2003;49(12):2067-2075.
3. Fokkema MR, Woltil HA, van Beusekom CM, Schaafsma A, Dijk Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Plasma total homocysteine increases from day 20 to 40 in breast fed but not formula-fed low-birth weigh tinants. *ActaPaediatr.* 2002;91(5):507-511.
4. Greibe E, Lildballe DL, Streym S, Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde , et al.Cobalamin and haptocorrin in human milk and cobalamin-related variables in mother and child: a 9-mo longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):389-395.
5. Roumeliotis N, Dix D, Lipson A. Vitamin B(12) deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ.* 2012;184(14):1593-8.
6. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr.* 2006;45(5):291-7.
7. Çoban S, Yılmaz Keskin E, İğde M. Association between Maternal and Infantile Markers of Cobalamin Status During the First Month Post-Delivery. *Indian J Pediatr.* 2018;85(7):517-522.
8. Işık Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövüt I. Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. *Iran J Pediatr.*2012;22(1):77-81.
9. Yenicesu I. Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(4):365-367.
10. Erdeve O, Arsan S, Atasay B, Ileri T, Uysal Z. A breast-fed newborn with megaloblastic anemia-treated with the vitamin B12 supplementation of the mother. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(10):763-765.
11. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(1):50-6.
12. Eroglu N, Kandur Y, Kalay S, Kalay Z, Guney O. Neonatal hyperbilirubinemia in a Turkish cohort: association of vitamin B12. *J Clin Med Res.* 2015;7(7):556-559.
13. Bigg E. Spleen size in pernicious anemia. *Ann Int Med.* 1940;14(2):277-80.
14. Pruthi RK, Tefferi AI, Petitt RM. Reversible marked splenomegaly in pernicious anemia. *Ann Intern Med.*1953;119(10):1053.





## PROTECTIVE EFFECT OF THE RAMELTEON, A MELATONIN AGONIST, AGAINST METHOTREXATE-INDUCED BONE-TOXICITY

### MELATONİN AGONİSTİ OLAN RAMELTEONUN METOTREKSAT KAYNAKLI KEMİK TOKSİSİTESİNE KARŞI KORUYUCU ETKİSİ

Recep DİNÇER<sup>1</sup>, Tuba BAYKAL<sup>2</sup>, Duygu KUMBUL DOĞUÇ<sup>3</sup>, Emine SARMAN<sup>4</sup>, Devran CEYLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Isparta, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Dinçer R, Baykal T, Kumbul Doğuş D, Sarman E, Ceylan D. Protective Effect of The Ramelteon, A Melatonin Agonist, Against Methotrexate-Induced Bone-Toxicity. Med J SDU 2022; 29(1): 53-58.

#### Öz

#### Amaç

Metotreksat (MTX) büyüme durması ve kemik mineral yoğunluğunun azalması dahil olmak üzere kemik morbiditesine neden olan anti-metabolittir. Epifiz bezi tarafından üretilen melatonin, insan kemik hücrelerinde de birçok olumlu etkiye ve kemik üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Ramelteon (RMT), seçici olmayan bir melatonin reseptör agonistidir. Bu çalışmada, bir melatonin agonisti olan ramelteonun MTX kaynaklı kemik toksisitesi üzerinde koruyucu bir etkisinin olup olmadığını araştırdık.

#### Gereç ve Yöntem

Sıçanlar Grup 1 kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı; Grup 2 MTX grubu (20 mg/kg); Grup 3 MTX+R-MT (20 mg/kg + 10 mg/kg); Grup 4 RMT (10 mg/kg). Ratlara gruplara göre ikinci gün oral ramelteon ve intraperitoneal mtx uygulandı. 7 gün sonra uzun kemikler hematoksilen-eozin (HE) boyama ile histolojik olarak ve Catepsin K ve RUN X2 boyama ile immüno-

histokimyasal olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için grupların immünohistokimyasal skorları gruplar arasında karşılaştırıldı, bu amaçla SPSS-22.00 paket programı ile Oneway ANOVA Duncan testi kullanıldı.

#### Bulgular

Kemik doku kesitlerinin H&E boyamasında kontrol grubu (grup I) ile deney grupları (grup II-grup III-grup IV) arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). CAT-K ve RUN-X immün boyamasında grupların hiçbirinde pozitif boyanma gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

#### Sonuç

Ramelteonun, sağlam kemik dokusu üzerinde yüksek doz metotreksatın neden olduğu kemik toksisitesinde, kemik döngüsünde, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak anabolik bir işlevi olmadığı gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Metotreksat; Ramelteon; Melatonin; Catepsin K, RUN X2

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** R.D. / recebed@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 06.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** R.D: 0000-0001-9088-3940; T.B: 0000-0003-4600-2207;

D.K.D: 0000-0002-3879-9917; E.S: 0000-0002-4671-9315; D.C: 0000-0002-7437-4465

## Abstract

### Objective

Methotrexate (MTX) used anti-metabolite, causes bone morbidity, including growth arrest and reduced bone mineral density. Melatonin, produced by the pineal gland, has also multiple positive effects in human bone cells, and positive effects on bone. Ramelteon (RMT) is a non-selective melatonin receptor agonist. In this study, we investigated whether ramelteon, a melatonin agonist, has a protective effect on MTX-induced bone toxicity.

### Material and Methods

The rats divided into 4 groups, including Group 1 control group; Group 2 MTX group (20 mg/kg); Group 3 MTX+RMT (20 mg/kg + 10 mg/kg); Group 4 RMT (10 mg/kg). Oral ramelteon and intraperitoneal mtx were applied to the rats on the second day according to the groups. After 7 days, long bones were evaluated histologically with hematoxylin-eosin (HE) staining and immunohistochemically with Catepsin K and RUN X2

staining. For statistical analysis immunohistochemical scores of the groups were compared between the groups for this purpose, the Oneway ANOVA Duncan test was used by SPSS-22.00 package program.

### Results

There was no significant difference between the control group (group I) and the experimental groups (group II-group III-group IV) in H&E staining of bone tissue sections ( $p>0.05$ ). No positive staining was observed in any of the groups in CAT-K and RUN-X immunostaining ( $p>0.05$ ).

### Conclusion

It was showed that ramelteon has no anabolic function in bone turnover, histopathological and immunohistochemical, in bone toxicity induced by high-dose methotrexate on intact bone tissue.

**Keywords:** Methotrexate, Ramelteon, Melatonin, Catepsin K, RUN X2

## Introduction

Methotrexate (MTX) is a cytotoxic drug commonly used at low dosage as a disease-modifying drug in rheumatologic diseases (1). MTX, used anti-metabolite, causes bone morbidity, including growth arrest and reduced bone mineral density (BMD). At chemotherapeutic doses, MTX inhibits RNA/DNA synthesis via the inhibition of dihydrofolate reductase. After MTX treatment, bone formation is attenuated (2), and bone synthesis (indicated by levels of circulating osteocalcin) and mineralization are depressed (3). It is metabolized in the liver. MTX and its metabolites are excreted by the kidney both by glomerular filtration and proximal tubular secretion. The plasma half-life is less than 10 hours, but may increase in renal failure (4).

Melatonin, produced by the pineal gland, has been shown to be an effective antioxidant and free radical scavenger, and has in vivo and in vitro activity because of its lipophylic property which can easily enter the nucleus and other organelles (5). Many in vitro studies have shown multiple positive effects of melatonin in human bone cells (6, 7), and positive effects of melatonin on bone (8, 9). Ramelteon is a non-selective melatonin receptor agonist. In the United States, it received Food and Drug Administration approval in 2005 for the treatment of

insomnia (10). Ramelteon is a melatonin receptor agonist with both high affinity for melatonin MT1 and MT2 receptors and selectivity over the MT3 receptor. Ramelteon demonstrates full agonist activity in vitro in cells expressing human MT1 or MT2 receptors. Following oral administration of ramelteon, 84% is excreted in the urine and approximately 4% in the faeces. Elimination is essentially complete 96 hours post-dose (11).

RUNX2 is a multifunctional transcription factor that controls skeletal development by regulating the differentiation of chondrocytes and osteoblasts and the expression of many extracellular matrix protein genes during chondrocyte and osteoblast differentiation (12). During bone development, RUNX2 induces osteoblast differentiation and increases the number of immature osteoblasts, which form immature bone (13). Cathepsin K (Cat K), a member of cysteine proteases, is predominantly expressed in osteoclasts and plays crucial roles in degradation of bone matrix composed of hydroxyapatite and protein, especially type I collagen (14). Cat K with a relatively restricted expression pattern exhibits high activity against elastin and type I collagen and is obviously responsible for the relation of osteoclastic bone resorption (15).

The aim of this study was to investigate the protective effect of the ramelteon against methotrexate-induced bone-toxicity. We hypothesized that CAT-K activity

would increase, ramelteon would increase bone formation and repair, and RUN-X2 activity would increase in the group given methotrexate.

To our knowledge, this is the first study to investigate the effects ramelteon on methotrexate induced bone-toxicity.

## Material and Methods

### Ethical Approval

All experiments were conducted in accordance with the Ministry of Health of Turkey, the Declaration of Helsinki, and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals as adopted and promulgated by the National Institutes of Health (NIH) of the United States. The Experimental Animal Center and Animal Experiments Ethics Committee of Süleyman Demirel University approved all experimental procedures in this study (Date: 11/09/2020, Number: 06/14).

### Animals and Surgical Procedures

32 male Wistar rats (20 to 24 weeks of age, weighting 200–300 g) were purchased from the Experimental Animal Center, Isparta, Turkey. Experimental animals divided into 4 groups (Table 1):

Control group; Oral gavage with 0.1 ml of saline for 7 days and also on the 2nd day intraperitoneal (i.p.) saline applied.

Methotrexat group; On the second day of the experiment, a single dose of 20 mg/kg MTX (i.p., Methotrexate 50 mg/ml flk, Kocak, Turkey) administered and saline administered by oral gavage for 7 days.

MTX + RMT 10mg group; On the second day of the experiment, a single dose of 20 mg/kg MTX

(i.p., Methotrexate 50 mg/ml flk, Kocak, Turkey) administered and 0.1 ml 10 mg/kg RMT was given by oral gavage for 7 days.

RMT10 mg group; On the second day of the experiment, a single dose of i.p. 0.1 ml of saline was applied with oral gavage and 0.1 ml of 10 mg/kg RMT was given for 7 days.

At the end of seven days, anaesthesia was produced by means of a cocktail prepared by using xylazine hydrochloride (10mg/kg) and ketamine hydrochloride (90mg/kg) i.p. Then, all rats were sacrificed, bone tissue samples obtained were placed in 10% nitric acid solution for histochemical and immunohistochemical analyzes.

### Histological Evaluation

Hard bone tissue samples in fixative were immersed in 10% nitric acid. The solution was changed daily, and the degree of tissue softening was determined with a needle. Decalcification was performed in the tissues for 2–10 days. Afterward, the tissues were washed overnight and were dehydrated in ethanol (50-60-70-80-90-100%), made transparent in xylol and embedded into paraffin. Samples were sectioned with a thickness of 3–4 mm by using a sliding microtome (Leica SM2000R, Germany) from the prepared paraffin blocks and stained by H–E than covered with entellan evaluated with photomicroscope according to scoring by Refaiy (16).

### Immunohistochemical Evaluation

Two series of sections taken from all blocks drawn on poly-L-lysine coated slides were stained immunohistochemically for Catepsin K (Catalog no: sc-48353, Santa Cruz Biotechnology) and RUN X2 (Catalog no: sc-390351, Santa Cruz Biotechnology)

Table 1

32 male Wistar rats divided into four groups. The drug doses applied to the experimental group and the placebo doses applied to the control group are given in the table.

| Days        | Control (0.1ml)           | MTX (20mg/kg)           | MTX +RMT (20mg/kg + 10mg/kg) | RMT (10mg/kg)           |
|-------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| First day   | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |
| Second day  | Salin (O.G) + Salin (I.P) | Salin (O.G) + MTX (I.P) | RMT (O.G) + MTX (I.P)        | RMT (O.G) + Salin (I.P) |
| Third day   | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |
| Fourth day  | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |
| Fifth day   | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |
| Sixth day   | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |
| Seventh day | Salin (O.G)               | Salin (O.G)             | RMT (O.G)                    | RMT (O.G)               |

expression by streptavidin biotin technique according to manufacturer instruction. The sections were incubated with the primary antibodies for a period of 60 min, and immunohistochemistry was carried out using biotinylated secondary antibody and streptavidin-alkaline phosphatase conjugate. EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (ab80436) (Abcam, Cambridge, UK) were used as secondary antibody. Diaminobenzidine (DAB) was used as the chromogen. For negative controls, antigen dilution solution was used instead of primary antibody. Tissue samples were analysed and evaluated and the receptor densities observed were identified using the semi-quantitative evaluation method

To evaluate the severity of the immunohistochemical reaction of cells with markers, semiquantitative analysis was performed using a grading score ranging from (0) to (3) as; follows:

- (0-) = negative,
- (1) = focal weak staining,
- (2) = diffuse weak staining,
- (3) = diffuse strong staining.

For evaluation, 10 different areas under 40X objective magnification in each section were examined. The results were saved and statistically analyzed.

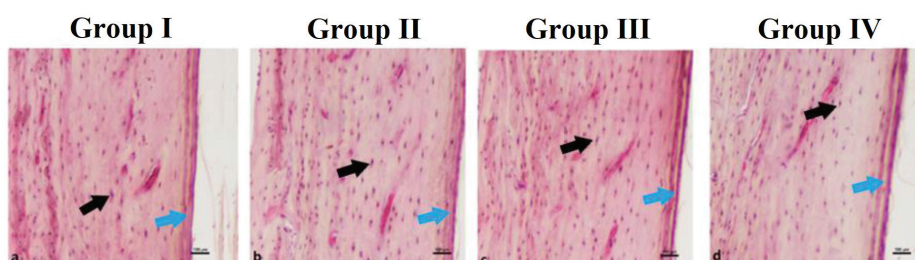
### Statistical Analysis

For statistical analysis, of spermatozoon counts and immunohistochemical scores of the groups were compared between the groups for this purpose, the Oneway ANOVA Duncan test was used by SPSS-22.00 package program. The level of significance was considered at  $P < 0.05$ .

## Results

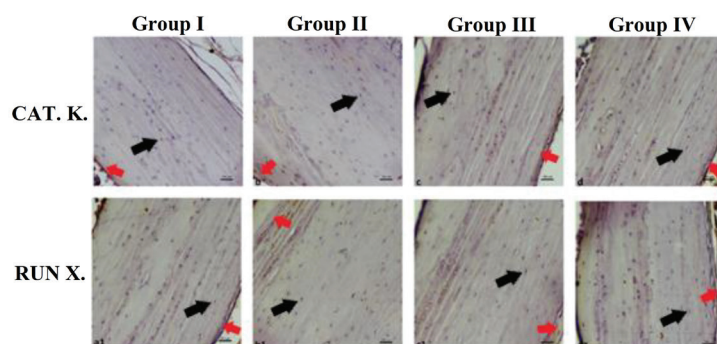
### Histochemical Results

Structural changes in the bone tissue sections of the control and experimental groups were evaluated according to the grading of Refaiy et al. (1). There was no significant difference between the control group (group I) and the experimental groups (group II-group III-group IV) in H&E staining of bone tissue sections ( $p > 0.05$ ). Normal histological findings were observed in the bone tissues of both the control and experimental groups (Figure 1).



**Figure 1**

Histopathological findings in the bone tissue of the control and experimental groups. a: control group (group I); no histopathological findings were found, b: Mtx group, c: Mtx + Rmt group, d: Rmt group bone tissue samples, no difference was found between them and the control group. Black arrow: osteocytes in the lacunae, blue arrow: Periosteum. H-E x20, scale bar=100  $\mu$ m.



**Figure 2**

RUN X and CAT K immunostaining in bone tissue of control and experimental groups. a-a1: control group; b-b1: Mtx group, c-c1: Mtx + Rmt group, d-d1: Rmt group bone tissue samples. No positive staining was observed in any of the groups in immunostaining with CAT K and RUN X. Black arrow: osteocytes in the lacunae, red arrow: Periosteum. DABx20, scale bar=100  $\mu$ m.

### Immunohistochemical Results

There was no significant difference between the control group (group I) and the experimental groups (group II-group III-group IV) in Catepsin K and RUN X2 staining of bone tissue sections ( $p>0.05$ ). No positive staining was observed in any of the groups in CAT-K and RUN-X immunostaining ( $p>0.05$ ), (Figure 2).

### Discussion

We investigated whether ramelteon, which is used in the treatment of insomnia and major depression in adults, has a toxic effect on long bones due to experimentally induced methotrexate in rats. Our histopathology results show that the application of MTX 20 mg/kg, combined with MTX 20 mg/kg and RMT 10 mg/kg, and RMT 10 mg/kg resulted in no significant difference between groups in H&E staining of bone tissue sections. The IHC staining results showed no positive staining was observed in any of the groups in immunostaining with CAT-K and RUN X, when compared.

Methotrexate is an antimetabolite that interferes with the metabolism of folic acid. Low-dose methotrexate is an effective first-line treatment for early rheumatoid arthritis and other inflammatory arthropathies, and as a maintenance therapy in Crohn disease, vasculitis and refractory atopic dermatitis (17). When looking at overall toxicity, pancytopenia, hepatotoxicity, pulmonary toxicity are major, painful stomatitis and gastrointestinal discomfort are the most common minor adverse effects (18). High-dose methotrexate (500 mg/m<sup>2</sup>) is used to treat a number of adult and childhood cancers, nevertheless can exert significant nephrotoxic effects in 2-12% of patients, including acute kidney injury (AKI) (19). Decreased bone formation and increased bone resorption are seen in children treated with high-dose MTX in combination with corticosteroids (20). Animal studies have provided our understanding of the mechanisms underlying chemotherapy-induced skeletal damage. In Wheeler et al's study comparing the long-term and short-term effects of methotrexate on bone volume in rats, the Cancellous bone volume was significantly lower in the MTX-treated group, the Cancellous mineralizing surface and longitudinal bone growth were always significantly depressed (21).

Melatonin, produced by the pineal gland, has been shown to be an effective antioxidant, and has in vivo and in vitro activity because of its lipophilic property which can easily enter the nucleus and other organelles (5). Also, in recently years, the in vitro osteoblastic differentiation and bone formation effect has been

demonstrated (22-24). Melatonin at pharmacological doses (30 mg/kg) stimulates osteoblast differentiation and mineralization of matrix and it may regulate osteoclastic activity via superoksid dismutase in vitro. Therefore, the effect of melatonin in fracture healing depends in part on the free radical scavenging and osteoblastic- osteoclastic regulatory properties of melatonin (23). Ramelteon (RMT) is non-selective peripheral melatonin receptor (MT) agonist too. Kose D. et al has showed their application of RMT 3 mg/kg resulted in bone healing with increased new knitting bone tissue but in different RMT doses they reported that there was no difference between 6 mg/kg RMT dose and 3 mg/kg RMT dose on bone union (24).

RUNX2 is a multifunctional transcription factor that increases osteoblastic activity by regulating the expression of many extracellular matrix protein genes (13). During bone turnover, RUNX2 induces osteoblast differentiation and increases the number of immature osteoblasts (12). CAT-K is mostly produced by osteoclasts and exhibits high activity against type I collagen, the main collagen of the bone matrix, and is responsible for bone resorption with increased osteoclastic activity (15). In our study, we aimed to observe the increase in osteoclastic function of MTX with CAT-K in cortical and cancellous long bone localizations in rats which administered high-dose MTX, and the increase in osteoblastic activity and anabolic activity of RMT with RUNX2 against this catabolic activity. However, we did not observe any significant histopathological and immunohistochemical differences in both the cortical and spongiotic components of the long bones between the four groups, which can be explained by the small sample size and the intact bone tissue without damage used in our study.

### Conclusion

Our study showed that ramelteon has no anabolic function in bone turnover, histopathological and immunohistochemical, in bone toxicity induced by high-dose methotrexate on intact bone tissue.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

All experiments were conducted in accordance with the Ministry of Health of Turkey, the Declaration of Helsinki, and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals as adopted and promulgated by the National Institutes of Health (NIH) of the United States. The Experimental Animal Center and Animal

Experiments Ethics Committee of Süleyman Demirel University approved all experimental procedures in this study (Date: 11/09/2020, Number: 06/14).

### Funding

This study was supported by Scientific Research Fund of the Süleyman Demirel University (project ID: TSG-2020-8134)

### Authors Contributions

RD: Methodology, Validation, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing

TB: Investigation, Visualization

DKD: Conceptualization, Ideas

ES: Resources, Data curation

DC: Investigation, Visualization

### References

- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
- Nilsson OS, Bauer FC, Brostrom LA, Nilsson U. Effect of the antineoplastic agent methotrexate on experimental heterotopic new bone formation in rats. *Cancer Res*. 1984;44(4):1653-6.
- Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(4):602-7.
- Demirel A, Kırnap M. Romatoid Artrit Tedavisinde Geleneksel Ve Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;19(1):74-84.
- Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci*. 2000;7(6):444-58.
- Chen J, Zhang L, Li C, Chen R, Liu C, Chen M. Lipophilized Epigallocatechin Gallate Derivative Exerts Anti-Proliferation Efficacy through Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis on DU145 Human Prostate Cancer Cells. *Nutrients*. 2019;12(1).
- Maria S, Samsonraj RM, Munmun F, Glas J, Silvestros M, Kotlarczyk MP, et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J Pineal Res*. 2018;64(3).
- Amstrup AK, Sikjaer T, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *J Pineal Res*. 2015;59(2):221-9.
- Kotlarczyk MP, Lassila HC, O'Neil CK, D'Amico F, Enderby LT, Witt-Enderby PA, et al. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women. *J Pineal Res*. 2012;52(4):414-26.
- McGechan A, Wellington K. Ramelteon. *CNS Drugs*. 2005;19(12):1057-65; discussion 66-7.
- Initial U.S. Approval [Internet]. 2005. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021782s-011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021782s-011lbl.pdf).
- Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010;339(1):189-95.
- Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. *J Cell Biochem*. 2011;112(3):750-5.
- Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, et al. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K. Expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem*. 1996;271(21):12517-24.
- Zaidi M, Troen B, Moonga BS, Abe E. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res*. 2001;16(10):1747-9.
- A. Refaiy EM, E. ElGanainy. Semiquantitative Smoothelin Expression in Detection of Muscle Invasion in Transurethral Resection and Cystectomy Specimens in Cases of Urinary Bladder Carcinoma. *African Journal of Urology*. 2011;17(1):6-10.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
- Romao VC, Lima A, Bernardes M, Canhao H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014;60(2-3):289-310.
- Howard SC, McCormick J, Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. . Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
- Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3121-9.
- Wheeler DL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE. The short- and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone*. 1995;16(2):215-21.
- Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*. 1999;274(31):22041-7.
- Halici M, Oner M, Guney A, Canoz O, Narin F, Halici C. Melatonin promotes fracture healing in the rat model. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*. 2010;21(3):172-7.
- Kose D, Kose A, Halici Z, Gurbuz MA, Aydin A, Ugan RA, et al. Do peripheral melatonin agonists improve bone fracture healing? The effects of agomelatine and ramelteon on experimental bone fracture. *Eur J Pharmacol*. 2020;887:173577.

## EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF PIGMENTARY MACULOPATHY IN PRIMARY BLADDER PAIN SYNDROME PATIENTS RECEIVING PENTOSAN POLYSULFATE SODIUM TREATMENT

### PENTOSAN POLİSÜLFAT SODYUM TEDAVİSİ ALAN PRİMER MESANE AĞRISI SENDROMU HASTALARINDA PİGMENTER MAKULOPATİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çağrı DOĞAN<sup>1</sup>, Arzu MALAK<sup>2</sup>, Murat AKGÜL<sup>1</sup>, Cenk Murat YAZICI<sup>1</sup>, Ayşe SARIFAKIOĞLU<sup>3</sup>, Tansu GÖNEN<sup>4</sup>, Hulusi DAYISOYLU<sup>1</sup>, Ece KARASU GÜNDER<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Namık Kemal University, School of Health, Department of Nursing, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Depart. of Physical Therapy and Rehabilitation, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Tekirdağ, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Doğan Ç, Malak A, Akgül M, Yazıcı CM, Sarıfakioğlu A, Gönen T, Dayısoylu H, Karasu Gündere E. Evaluation of the Association of Pigmentary Maculopathy in Primary Bladder Pain Syndrome Patients Receiving Pentosan Polysulfate Sodium Treatment. Med J SDU 2022; 29(1): 59-65.

#### Öz

##### Amaç

Primer mesane ağrı sendromu (PMAS); suprapubik bölgede ağrı, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve nokturi gibi alt üriner sistem semptomlarının en az birinin 6 haftadan uzun bir süre eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır. Primer mesane ağrı sendromu tedavisinde birçok alternatif tedavi olmasına rağmen oral olarak onaylanan tek ilaç pentosan polisülfat sodyumdur (PPS). Yaygın kullanımı sonrasında retinal toksiteyle ilişkilendirilmesinden dolayı çalışmamızda PPS kullanımı ile makulopati arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

##### Gereç ve Yöntem

2010-2020 yılları arasında tek merkezli PMAS tanısı alıp sadece PPS kullanımından fayda görebilecek alt grup ve fenotip değerlendirmesi (üriner ve non-ülseratif organa özgü alt gruplar) sonucunda çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan önce geçmişinde dejene-

ratif makulopatisi olan veya makulopatiye yatkınlık yaratan hastalıkları olanlar çalışmadan çıkarılmışlardır. Hastalara Snellen görme eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ölçümü, slit lamp biyomikroskop ile ön segment ve fundus incelemesi yapıldı ve göz içi basınçları ölçüldü. Renkli görme testi, arka segment optik koherans incelemesi ve 10-2 görme alanı testi uygulandı ve fundus renkli ve otofloresans fotoğrafları çekildi. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, renkli görme sonuçları, makula, koroid ve ortalama retina sinir lifi kalınlıkları, görme alanı ortalama sapma değeri ve fundus bulguları kaydedildi.

##### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 15 hastanın 4'ü (%37,5) erkek, 11'i (%73,3) kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 53,3±11,2 olarak gözlemlendi. Takipleri sırasında ortalama oral PPS kullanım süresi 33,01±10,59 ay ve kümülatif oral PPS dozu 216,02±97,63 gr tanı süreleri ise 66,64±39,37 ay olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortalama merkezi makula ve koroid kalınlığı sırasıyla

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** Ç.D. / drcagrıdogan@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.11.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ç.D: 0000-0001-9681-2473; A.M: 0000-0002-3123-9626;

H.M.A: 0000-0001-6187-1940; C.M.Y: 0000-0001-6140-5181; B.S:0000-0002-2819-3233;

T.G: 0000-0003-4604-2399; H.D: 0000-0001-8090-4031; E.K.G: 0000-0001-5440-2847

254,55±33,11 mikron, 261,82±34,22 mikron olarak ölçüldü. Hastaların görme alanı sapma değeri ortalaması -1,89±-1,25 dB, fundus-otofloresans görüntülerinde ortalama retina sinir lif kalınlığı ise 98,1±17,62 mikron ölçüldü. Ek olarak çalışmamızda ortalama kümülatif dozun ve maruziyet süresinin altında ve üstündeki hastaların da göz bulguları kendi içinde karşılaştırıldı.

### Sonuç

Çalışmamızda kronik PPS kullanımı ile makulopati arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hasta grubunun oluşturulmasında; diyabet ve hipertansiyon gibi ek hastalıkları olan hastaların çıkartılması, fenotip ve alt grup değerlendirmesi sonucunda homojen bir şekilde oluşturulması son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Tedavi, Pentosan Polisülfat Sodyum, Pigmenter Makulopati, Primer Mesane Ağrı Sendromu, Yan Etki

### Abstract

#### Objective

Primary bladder pain syndrome (PBPS) is characterized with suprapubic pain accompanied by at least one lower urinary tract symptoms including frequent urination, urinary urgency and nocturia for more than 6 weeks. While there are many alternative therapies for the treatment of PBPS, the only approved oral medication is PPS (pentosan polysulfate sodium). As it has been associated with retinal toxicity after its widespread use, this study aims to evaluate the relationship between PPS use and maculopathy.

#### Material and Methods

The patients diagnosed with PBPS between 2010 and 2020 who may only benefit from PPS use were included into the study after subgroup and phenotype assessment (urinary and non-ulcerative organ-specific subgroups). In our study, patients who had history of degenerative maculopathy or diseases predisposing to maculopathy (age-related macular degeneration, diabetes mellitus, hypertension, chronic vascular disorders, central serous chorioretinopathy, retinal dystrophy, epiretinal membrane, and chronic exposure to hydroxychloroquine) were excluded to

prevent possible misdirection. Patients underwent best-corrected visual acuity assessment using Snellen chart, anterior segment and fundus examination using slit lamp biomicroscopy, and intraocular pressure measurement. Color vision test (Ishihara test), posterior segment optical coherence examination and 10-2 visual field test were performed, and color images of the fundus and autofluorescence imaging were obtained. Best-corrected visual acuity, color vision results, macular, choroidal and mean retinal nerve fiber thicknesses, mean deviation of the visual field and fundus findings were recorded.

#### Results

Out of 15 patients included into the study, 4 (37.5%) were male and 11 (73.3%) were female. The mean age of the patients was 53.3±11.2 years. During the follow-up, the duration of oral PPS use was found to be 33.01±10.59 months, cumulative oral PPS dose to be 216.02±97.63 g and duration of diagnosis to be 66.64±39.37 months. The mean central macular thickness of the patients was measured to be 254.55±33.11 µm, and the mean choroidal thickness to be 261.82±34.22 µm. Mean deviation of the visual field of the patients was found to be -1.89 ±-1.25 dB. The mean retinal nerve fiber thickness was measured to be 98.1±17.62 µm from the fundus autofluorescence images of the patients. Furthermore, in the present study, the ocular findings of the patients who are at below and above the mean cumulative dose and exposure period were compared.

#### Conclusion

This study detected no correlation between long-term PPS use and maculopathy. When forming the patient group; it is crucial to exclude patients with comorbidities such as diabetes mellitus and hypertension, and to form a homogeneous group by phenotype and subgroup assessment. Randomized, prospective, multi-center studies are needed to better assess this correlation.

**Keywords:** Pentosan Polysulfate Sodium, Pigmentary Maculopathy, Primary Bladder Pain Syndrome, Side Effects, Treatments

### Introduction

Primary bladder pain syndrome (PBPS) is defined as perineal pain or discomfort, mainly in the suprapubic region, accompanied by at least one lower urinary

tract symptoms including frequent urination, urinary urgency and nocturia for more than 6 weeks. (1) This condition is characterized with exacerbation of pain and urgency with bladder filling. The prevalence varies between 0.06% and 30% (2,3). It is seen 10-



fold more in females with no effect of ethnic factors on the prevalence. (4-6) The first-line treatment in PBPS consists of lifestyle changes and behavioral therapies. Other treatment options include oral medical therapies (pentosan polysulfate sodium (PPS), amitriptyline), intra-vesical therapies (PPS, hyaluronic acid, and chondroitin sulfate), intra-vesical Botox injection, neuromodulation, and aggressive therapeutic options such as cystectomy. (7)

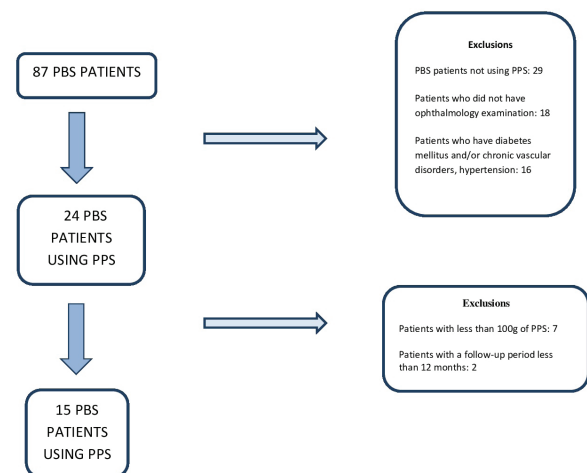
Being one of the medications used for the treatment of PBPS, PPS is a polysaccharide, and an analogue of the glycosaminoglycan (GAG) layer which protects the bladder epithelium from the toxic components of the urine (8). It was used as an anticoagulant in 1950s due to its thrombolytic activity (9,10). Oral PPS use for the treatment of PBPS was approved by FDA in 1996 (11). To date, it remains to be only oral medication approved for the treatment of PBPS (12). In the United States, approximately 490.000 boxes of PPS were prescribed in 2008 and approximately 450.000 boxes in 2012 (13). These data show how widespread the PPS use is and the level of demand.

Upon this widespread use of oral PPS, its side effects started to draw attention as much as its efficacy. In addition to its systemic side effects, it is thought to have ophthalmologic side effects. Ophthalmologic side effects were first described in 2018 in a series of 6 cases by Pearce et al. Signs of maculopathy causing reading disability and difficulty with dark adaptation have been reported after chronic exposure to PPS in patients diagnosed with PBPS. (14) Controversial results have been observed in the foreign clinical studies on the correlation between PPS use and maculopathy. (15,16) However, to the best of our knowledge, there is no local study on this topic in our country. The present study aimed to assess the correlation between PPS use and pigmentary maculopathy in patients with PBPS.

## Material and Methods

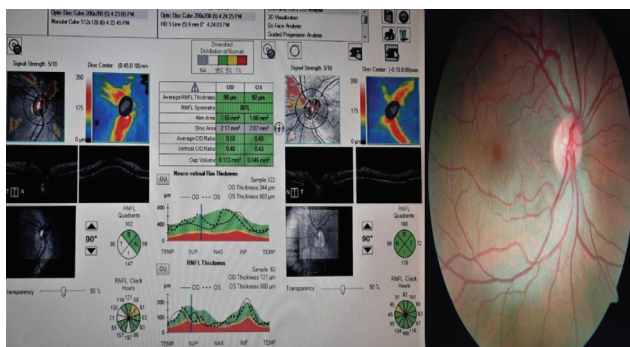
Upon Tekirdağ Namık Kemal University ethics committee approval (Protocol no: 2021.20.01.20), patients diagnosed with PBPS and who received regular oral PPS treatment for at least 12 months were retrospectively included into the study. For every patient diagnosed with PBPS, conditions which may also cause these symptoms (Uro-gynecological cancer, urogenital tract infections, upper urinary tract stone diseases, bladder dysfunction, psychiatric disorders etc.) have been ruled out. All PBPS patients underwent cystoscopic assessment for both subgroup determination and malignancy exclusion. The present

study included PBPS patients who were followed in a single center, were in the urinary and non-ulcerative organ-specific phenotype group, and used PPS between 2010 and 2020. In our clinic, PBPS patients are being followed by a multidisciplinary team (by a council consisting of psychiatry, physical therapy and rehabilitation, obstetrics and gynecology, and urology departments). The patients' phenotypes are determined in detail in this council. Upon phenotype assessment, PPS was only initiated to the patients with urinary and non-ulcerative organ-specific phenotype; it was not initiated to the patients in other phenotype groups as the possibility of these patients benefiting from PPS is low. Patients with history of degenerative maculopathy or history of conditions predisposing to maculopathy (age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, retinal dystrophy, epiretinal membrane, chronic exposure to hydroxychloroquine etc.), who are younger than 18 years, whose pentosan polysulfate sodium dose is less than 100 g, patients with irregular medication use and follow-ups, and patients with a follow-up period less than 12 months were excluded from the study. Moreover, patients with hypertension, chronic vascular diseases and diabetes mellitus predisposing to maculopathy were excluded from the study to avoid possible misdirection. Demographic characteristics, duration of PPS use and total PPS dose of all patients were obtained from the medical records. Patients who were found to be eligible for the study were called to the hospital, informed about the study and referred to the ophthalmology clinic after written informed consent was obtained. Patients who did not want to participate in the study or did not return for eye examination were excluded from the study. Figure 1 shows the patients' study inclusion algorithm.



**Figure 1:** Primary bladder pain syndrome patients using pentosan polysulfate sodium.

All patients who accepted to undergo eye examination were assessed by the same ophthalmologist. Best-corrected visual acuity assessment using Snellen chart, anterior segment and fundus examination using slit lamp biomicroscopy, and intraocular pressure measurement were performed in all patients. Color vision test (Ishihara test), posterior segment optical coherence tomography (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) examination and 10-2 visual field test (Humphrey Visual Field Analyzer II-i, Carl Zeiss Meditec, Inc) were performed, and color photos and autofluorescence images of fundus (Zeiss Visupac FF450; Carl Zeiss) were taken. (Figure 2) Best-corrected visual acuity, color vision results, macular, choroidal and mean retinal nerve fiber thicknesses, mean deviation of the visual field and fundus findings obtained from the work-up and examinations were recorded.



**Figure 2:** Optic nerve analysis and fundus autofluorescence image

**Statistical Analysis**

Statistical analysis of the data was performed using SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) statistics software. Frequency, rate, mean and standard deviation values were used for the descriptive statistics of the data. The distribution and normality assumption of the data was assessed using Kolmogorov-Smirnov test. Based on the distribution pattern of the data, Student’s t test and Mann-Whitney U test were used

for the pairwise comparisons of the independent quantitative data.

**Results**

Out of 15 patients included into the study, 4 (37.5%) were male and 11 (73.3%) were female. The mean age of the patients was 53.3±11.2 years. During their follow-up, the duration of oral PPS use was found to be 33.01±10.59 months, cumulative oral PPS dose to be 216.02±97.63 g and duration of diagnosis to be 66.64±39.37 months. Table 1 shows the PPS use characteristics of the patients in detail.

As one patient had one prosthetic eye, 29 eye units were assessed in a total of 15 patients. The best-corrected visual acuity of the patients was detected to be 0.98. In the anterior segment examination, senile cataract was observed in both eyes of 1 (6.7%) patient, and anterior segment examination was usual in all the other patients. Intraocular pressure values were normal in all patients, and there was no sign of glaucoma in any of the patients. No pathology was detected in optic nerve head and macula assessment. Color vision was normal in all patients. The mean central macular thickness of the patients was measured to be 254.55±33.11 µm with mean choroidal thickness being measured to be 261.82±34.22 µm. The patients had normal visual field tests with mean deviation being detected to be -1.89 ±-1.25 dB. All patients had normal fundus autofluorescence images with mean retinal nerve fiber thickness being measured to be 98.1±17.62 µm. The ocular results of 8 patients with a mean cumulative dose less than 216 g and 7 patients with a mean cumulative dose more than 216 g were assessed within their own subgroup. Macular and choroidal thicknesses, mean optic nerve thicknesses and visual field findings of the patients were compared within their own subgroups. (Table 2) Patients with a total duration of use less than 216 g had macular and choroidal thicknesses of 262.12 ±18.08 µm and 251.87±34.19 µm, respectively. Patients with a total

**Table 1** Demographic characteristics and PPS use data of the patients

|   |                |
|---|----------------|
| <b>Age, years</b>                         | 53.36 ± 11.22  |
| <b>Daily PPS use, mg</b>                  | 242.86 ± 51.35 |
| <b>Cumulative PPS dose, g</b>             | 216.02 ± 97.63 |
| <b>Duration of Use, months</b>            | 33.01 ± 10.59  |
| <b>Duration of PBPS diagnosis, months</b> | 62.64 ± 39.37  |

PPS: Pentosan polysulfate sodium , PBPS: Primary bladder pain syndrome,

Table 2

The relationship between the patients' dose and ocular findings

|  | Cumulative PPS dose $\leq$ 216 g | Cumulative PPS dose $\geq$ 216 g | p value | Exposure time $\leq$ 33 months | Exposure time $\geq$ 33 months | p value |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Macular thickness ( $\mu\text{m}$ )                  | 262.12 $\pm$ 18.08               | 245.23 $\pm$ 44.48               | 0.176   | 260.71 $\pm$ 21.84             | 251.92 $\pm$ 46.63             | 0.558   |
| Choroidal thickness ( $\mu\text{m}$ )                | 251.87 $\pm$ 34.19               | 274.07 $\pm$ 31.25               | 0.082   | 242.51 $\pm$ 36.69             | 263.14 $\pm$ 31.14             | 0.671   |
| Visual field (dB)                                    | -2.02 $\pm$ 1.21                 | -1.78 $\pm$ 1.33                 | 0.054   | -1.83 $\pm$ 1.01               | -2.24 $\pm$ 0.81               | 0.394   |
| Mean retinal nerve fiber thickness ( $\mu\text{m}$ ) | 93.68 $\pm$ 9.04                 | 92.38 $\pm$ 24.92                | 0.847   | 97.21 $\pm$ 21.74              | 94.91 $\pm$ 28.37              | 0.811   |

PPS: Pentosan polysulfate sodium

duration of use more than 216 g had macular and choroidal thicknesses of 245.23  $\pm$ 44.48  $\mu\text{m}$  and 274.07 $\pm$ 31.25  $\mu\text{m}$ , respectively. While there are numerical differences between the values, they did not reach a clinical or statistical significance.

## Discussion

Clinical classification was first developed by Nickel et al. (17). The patients were classified in 6 phenotypes (UPOINT) by their symptoms (urinary, psycho-social, organ-specific, infectious, neurological/systemic, muscle tenderness). This classification explains that there is no standard therapy for PBPS; the treatment should be tailored to each patient by assessing them individually. Moreover, the treatment even varies within the subgroup itself; for example, while therapeutic options such as chondroitin sulfate, PPS, intravesical Botox injection were used in patients with predominant organ-specific symptoms without Hunner ulcer, endoscopic methods are recommended for cases with Hunner ulcer. (18) Patients included in our study were patients in the urinary and/or organ-specific phenotypic subgroup recommended to use PPS who do not have Hunner ulcer in the endoscopic examination. PBPS reflects a highly heterogeneous patient population with its subgroups and phenotypic characteristics. Therefore, it is difficult to perform a specific study by forming a homogeneous group of PBPS patients. The PBPS patients in our study were only patients in the urinary and/or organ-specific subgroup who do not have Hunner ulcer. We believe that this is the main difference from the other PBPS studies.

As pentosan polysulfate sodium is a close analogue of GAG, it has been shown to protect the bladder epithelium from the irritative effect of the urine by binding to the bladder epithelium. As the patients use PPS for years; discussions were made on the efficacy

as well as the side effects of the medication. When the recent studies are reviewed, it was observed that there are controversial results on the correlation between the long-term PPS use and maculopathy. In their study, Jain et al. reported that the risk of maculopathy is increased by 5.4% due to PPS use after 7 years of follow-up; in their study, Vora et al. found this rate to be 23.4%. (16,19). On the other hand, in their study, Ludwig et al. reported a maculopathy rate of 2.3% after 5 years of follow-up in patients using PPS and stated there is not a strong correlation between them. (15) Consistent with the results of the study by Ludwig et al., no sign of maculopathy was detected in any of the patients with long-term PPS use in our study.

In the present study, the mean duration of PPS exposure was detected to be 33 months. It is known that the duration of chronic exposure to PPS was short, 10-13 months in the study by Jain et al. To the best of our knowledge, our study is the first publication on this topic in our country, therefore, we believe that it is important as it helps generate local data and blazed the trail for further studies.

A total of 15 patients were evaluated in our study; while this sample size appears to be relatively low, the total number of patients was reduced due to the incidence of PBPS and the fact that the study only included PBPS patients who have phenotypes requiring PPS use. Furthermore, when the fact that patients with hypertension, diabetes mellitus or chronic vascular diseases which may cause maculopathy were excluded from the study to avoid misdirection is considered, the number of cases decreases further; therefore, since we used a completely homogeneous group, we believe that a sample size of 15 patients is sufficient. While a correlation was detected between PPS use and maculopathy in the studies by Jain et al. and Vora et al., they did not exclude patients with diabetes mellitus, hypertension and other chronic

vascular diseases. In line with this information, it is highly difficult to say whether the reason for the maculopathy detected in the patients is the chronic diseases or the cumulative effect of PPS. (16, 19) One of the most important advantages of the present study is the formation of a homogeneous group by performing phenotype and subgroup analysis, and excluding patients with comorbidities.

In their study, Vora et al. detected a maculopathy rate of 23.1% after a PPS exposure of 500 g and above, 30.0% after a PPS exposure of 500-1000 g and 41.7% after a PPS exposure above 1500 g. (19) In their study, William et al. found a maculopathy rate of 16% despite a total cumulative dose of 2263 g. (14) These varying findings in the literature show that the results on the correlation between PPS use and maculopathy are controversial. It would be expected that the more the cumulative dose to which the patients are exposed the more the incidence is increased.

There are publications reporting that retinal toxicity findings progress upon pentosan polysulfate sodium use even after the discontinuation of the medication. The reason for the development of the signs of delayed toxicity was considered to be the metabolization of PPS by desulfurization in the liver and the spleen, and in part, by depolymerization in the kidney. It is believed that chronic exposure to PPS over the years causes saturation in the depolymerization and desulfurization pathways. While no correlation was found between the PPS use and maculopathy in our study, the patients should be informed about the possibility of delayed retinal toxicity. (20,21).

Our study had several limitations including retrospective design and limited number of patients, and several strengths including having a group refined from the comorbidities which may predispose the patients to maculopathy, and a mean follow-up period of 33 months. While the fact that the total cumulative PPS dose was lower than the dose used in international studies is considered as a disadvantage, to the best of our knowledge, we believe that this study has the advantage of being the first publication in our country on this topic.

## Conclusion

Used for the treatment of patients diagnosed with PBPS, PPS is an effective method of treatment in urinary and non-ulcerative organ-specific phenotypes. While the present study did not detect any correlation between PPS use and maculopathy, the patients should be informed about the possibility of delayed

toxicity. Larger, multi-center, prospective studies are needed to assess the correlation between chronic exposure to PPS and maculopathy more clearly.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Ethical Approval was obtained from Tekirdağ Namık Kemal University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Date: 26.01.2021, No: 2021.20.01.20).

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Hanno P and Dmochowski R: Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourology and Urodynamics* 2009; 28: 274.
- G C Curhan 1, F E Speizer, D J Hunter, S G Curhan, M J Stampfer Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 1999. 161: 549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915446>
- C Lowell Parsons 1, Vasiliki Tatsis. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465>
- Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1137336>
- Michael J Barry 1, Carol L Link, Mary F McNaughton-Collins, John B McKinlay. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*, 2008. 101: 45.
- Sandra H Berry , Marc N Elliott, Marika Suttrop, Laura M Bogart, Michael A Stoto, Paul Eggers et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186: 540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683389>
- D. Engeler (Chair), A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira "EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain" 2021, <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/> ( 2 May 2021)
- Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, et al. Bladder pain syndrome committee of the International Consultation on Incontinence. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(1): 191–8.
- Frileux C. Un nouvel anticoagulant de synthèse le thrombocid [Thrombocid: a newsynthetic anticoagulant]. *Presse Med*. 1951;59(8):159. 13
- Koncz J, Bucherl E. Beitrag zur Wirkungsweise des Anticoagulans Thrombocid [On the mode of action of thrombocid]. *Klin Wochenschr*. 1951;29(37-38):650. doi:10.1007/BF01490174

11. van Ophoven A, Vonde K, Koch W, Auerbach G, Maag KP. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(9): 1495–503.
12. Arndt van Ophoven, Kirsten Vonde, Winfried Koch, Günter Auerbach & Klaus P. Maag. Efficacy of pentosan polysulfate for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: results of a systematic review of randomized controlled trials, *Current Medical Research and Opinion*, 2019; 35:9, 1495-1503, DOI: 10.1080/03007995.2019.1586401
13. Taneja, R. (2020). Current status of oral pentosan polysulfate in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *International Urogynecology Journal*, 1-9.
14. Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology.* 2018;125(11):1793-1802. doi:10.1016/j.ophtaha.2018.04.026
15. Ludwig CA, Vail D, Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology.* 2020;127(4):535-543. doi:10.1016/j.ophtaha.2019.10.036
16. Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort [published online ahead of print, 2019 Nov 6]. *Br J Ophthalmology.* 2019; bjophthalmol-2019-314765. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314765
17. Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol.* 2009;182:155-160.
18. Khullar, V., Chermansky, C., Tarcan, T., Rahnama'i, M. S., Dige-su, A., Sahai, Dmochowski, R. (2019). How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 1: ICI-RS 2018. *Neurourology and urodynamics*, 38, S66-S70.
19. Vora RA, Patel AP, Melles R. Prevalence of Maculopathy Associated with Long-Term Pentosan Polysulfate Therapy. *Ophthalmology.* 2020;127(6):835-836. doi:10.1016/j.ophtaha.2020.01.017
20. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Elmiron (Pentosan Polysulfate sodium). U.S. Food and Drug Administration website. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020193s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020193s009lbl.pdf). Revised June 2020. Accessed June 30, 2020.
21. Mogica, J. A. P., & De Elise, J. B. (2021). Pentosan polysulfate maculopathy: what urologists should know in 2020. *Urology*, 147, 109-118.



## EVALUATION OF PELVIC VENOUS DILATATION WITH COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

### ÇÖLYAK HASTALARINDA PELVİK VENÖZ DİLATASYONUNUN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

İlyas DÜNDAR<sup>1</sup>, Cemil GÖYA<sup>1</sup>, Ensar TÜRKO<sup>1</sup>, Sercan ÖZKAÇMAZ<sup>1</sup>, Mesut ÖZGÖKÇE<sup>1</sup>, Fatma DURMAZ<sup>1</sup>, Veysel Atilla AYYILDIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Van, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Dündar İ, Goya C, Türko E, Özkaçmaz S, Özgökçe M, Durmaz F, Ayyıldız VA. Evaluation of Pelvic Venous Dilatation with Computed Tomography in Patients with Celiac Disease. Med J SDU 2022; 29(1): 67-73.

#### Öz

##### Amaç

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak glutene duyarlı bireylerde, ince bağırsağın enflamatuvar hasarına yol açan bir immün yanıt ile karakterizedir. Pelvik venöz dilatasyonun (PVD) radyolojik olarak tanımlanması, pelvik ve sistemik hastalıkların farklı spektrumlarının teşhisine katkıda bulunabileceğinden önemlidir. Çalışmamızda ÇH olanlarda PVD prevalansını belirlemeyi ve bulgularımızı literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

##### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, kurumumuzdaki etik kurulu tarafından onaylandı. ÇH tanısı alan tüm hastalar, klinik değerlendirme, serolojik veriler ve bağırsak biyopsisi olan ve Ekim 2011-Mart 2020 tarihleri arasında tıp merkezimizde Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilen hastalardı. Kontrastlı BT yapılan ÇH olanlar (n=149) ve kontrol grubu (n=250) PVD açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalarda PVD prevalansı incelendi. Pelvik damarların çapı ölçüldü ve not edildi. Hastaların şikayetleri hastane kayıtlarından not edildi.

#### Bulgular

Histopatolojik olarak kanıtlanmış toplam 149 hasta grubunda, yaş ortalaması sırasıyla 35,11 ± 13,03 ve 36,23 ± 15,06 yıl olan 93 kadın ve 56 erkek hasta vardı. Toplam 250 kontrol grubu arasından; yaş ortalaması sırasıyla 38,65 ± 15,38 ve 37,25 ± 13,56 yıl olan 145 kadın ve 105 erkek vardı. Kadın ve erkekte PVD prevalansı ÇH'lerinde sırasıyla %60,22 (n=56) ve %41,07 (n=23) idi. ÇH'nin %46,75'inde (n=36) karın ağrısı vardı ve PVD ile korele idi (p < 0,05). Mezen-terik engorjman ve ince bağırsak kıvrım anormallikleri PVD ile korele idi (p < 0,05).

#### Sonuç

Pelvik konjesyon sendromu, kadınlarda çok yaygın olan ve potansiyel olarak önemli sakatlıklara yol açabilen PVD'nin neden olduğu düşünülen kronik pelvik ağrının nedenlerinden biridir. Karın ağrısı, ÇH'de görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasının önemli bir nedenidir. Çalışmamızda ÇH hastalarında karın ağrısı PVD ile korele idi. Ayrıca, PVD prevalansı oldukça yüksekti. Dolayısıyla, ÇH olanlarda kontrastlı BT'de görülen artmış PVD prevalansı pelvik şikayetlerin bir bileşeni olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pelvik venöz dilatasyon, çölyak hastalığı, bilgisayarlı tomografi

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** İ.D. / dundarilyas262@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 23.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.10.2021

**ORCID IDs of the authors:** İ.D: 0000-0002-1429-077X; C.G: 0000-0003-4792-8722;

E.T: 0000-0001-7989-5668; S.Ö: 0000-0002-9245-0206; M.Ö: 0000-0002-3095-2446;

F.D: 0000-0003-3089-7165; V.A.A: 0000-0003-0252-9023

## Abstract

### Objective

Celiac disease (CD) is characterized by an immune response in genetically gluten-sensitive individuals resulting in inflammatory damage of the small intestine. The radiological identification of pelvic venous dilatation (PVD) is important as it can contribute to the diagnosis of different spectrums of pelvic and systemic diseases. In our study, we aimed to determine the prevalence of PVD in CD patients and to present our findings with the literature.

### Materials and Methods

This retrospective observational study was approved by the institutional review board in our institution. All patients were patients diagnosed with CD by clinical evaluation, serological data, and intestinal biopsy, and who underwent CT between October 2011 and March 2020 in our medical center. CD patients (n=149) and control group (n=250) who had contrast-enhanced CT were evaluated for PVD. In all patients, PVD prevalence was examined in the patient and the control group. The diameter of the pelvic veins was measured and noted. Complaints of the patients were noted from the hospital records.

### Results

Among a total of 149 histopathologically proven patient groups, there were 93 female and 56 male patients with a mean age of  $35.11 \pm 13.03$  and  $36.23 \pm 15.06$  years, respectively. Among a total of 250 control groups; there were 145 females and 105 males with a mean age of  $38.65 \pm 15.38$  and  $37.25 \pm 13.56$  years, respectively. PVD prevalence in the female and male were 60.22% (n=56) and 41.07% (n=23) in CD patients, respectively. 46.75% (n=36) CD patients had abdominal pain and were correlated with PVD ( $p < 0.05$ ). Mesenteric engorgement and small bowel fold abnormalities were correlated with PVD ( $p < 0.05$ ).

### Conclusions

Pelvic congestion syndrome is one of the causes of chronic pelvic pain thought to be caused by PVD, which is very common in women and can potentially lead to significant disability. Abdominal pain is an important reason for the application of imaging methods in CD. In our study, abdominal pain with CD patients was correlated with PVD. Also, the prevalence of PVD was considerably high. Therefore the increased prevalence of PVD seen on contrast-enhanced CT in CD patients may be a component of pelvic complaints.

**Keywords:** Pelvic venous dilatation, coeliac disease, computed tomography

## Introduction

Celiac disease (CD) is characterized by an immune response in genetically gluten-sensitive individuals carrying the HLA-DQ-2 and/or HLA-DQ-8 haplotypes, resulting in T-cell mediated inflammatory damage of the small intestine (1). The worldwide known prevalence of this disease is between 0.6% and 1%, and the only known treatment is to follow a strict gluten-free diet (2, 3). In women with CD, as well as hypogonadal findings such as late menarche, early menopause, secondary amenorrhea, it can cause sexual dysfunction with recurrent miscarriages, fertility problems such as infertility, preterm birth and low birth weight (1, 4). In addition to the abnormal sperm motility and morphology seen in men, increased androgen resistance are blamed for infertility, while decreased libido associated with low levels of testosterone has been associated with sexual dysfunction (5,6).

Focal or diffuse dilation of pelvic vascular structures is rarely seen on magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT). Pelvic venous dilatation (PVD) has been defined by two mechanisms. The first

mechanism is the development of collateral vessels as a result of venous stenosis or occlusion. Findings associated with vascular enlargement vary according to the level of obstruction. Increased blood flow from collateral vessels associated with a neoplasm or a vascular lesion constitutes the second major mechanism for PVD (7). The radiological identification of abnormal pelvic vascularity and hemodynamics is important as it can contribute to the diagnosis of different spectrums of pelvic and systemic diseases. In the literature review, we did not find any study on the association of PVD and its prevalence in CD patients.

Our aim in this study is to determine the prevalence of PVD in CD patients and to present our findings with the literature.

### Material and Methods

#### Study Design

This single-center retrospective observational study was initiated after the approval of Van Yüzüncü Yıl University Non-Interventional Clinical Research



Ethics Committee with the approval number 2020/10-07 dated 11/12/2020 and continued in accordance with ethical principles. Written informed consent could not be obtained from the cases due to its retrospective nature of our study.

### Patient Population

All patients were diagnosed with CD based on intestinal biopsy, serological values and clinical evaluation, and underwent CT between October 2011 and March 2020 in our medical center. CD patients (n=149) and control group (n=250) were evaluated for PVD. Patients who had positive serological values and clinical symptoms at the first pathological diagnosis and had contrast-enhanced CT for other abdominal complaints were considered as the first patient group. Individuals who underwent contrast-enhanced CT due to non-specific abdominal complaints and who did not have any other comorbid disease were considered as the control group. Patients with abdominal vascular compression syndrome that may cause increased pelvic vascularity, such as May-Thurner Syndrome, Nutcracker Syndrome, and retro-aortic left renal vein, were excluded from the study. Patients with and inflammatory bowel disease, abdominal malignancy, cirrhosis, portal hypertension, radiation therapy, chemotherapy, abdominal and pelvic surgery, non-contrast abdominal CT, pregnancy were excluded from the study. Complaints of the patients (abdominal/pelvic pain and infertility) were noted from the hospital records.

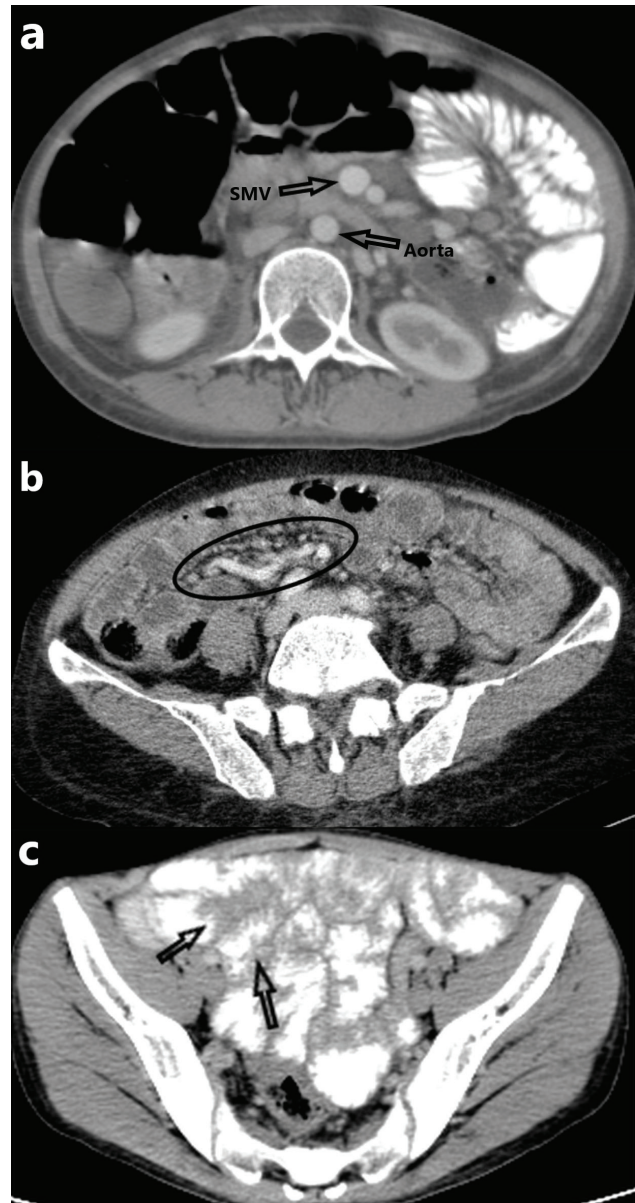
### CT Technique

All CT examinations have been performed with intravenous (IV) contrast agents in all patients in our center. The routine CT scan protocols in our center were as follows; CT scans were acquired using the multislice CT device with 16 detectors (Somatom Emotion 16-slice; CT 2012 Siemens AG Berlin and Munchen-Germany). IV contrast agent was applied to all patients and all normal subjects. A 100-150 ml non-ionic contrast agent (Omnipaque Nycomed) was applied with an injection rate of 1,5-2 ml/s by adjusting the contrast dose and injection rate according to the body weight of each patient. CT scans were started 70-90 second after the intravenous contrast administration and the slice thickness was chosen as 3-5 mm in all cases.

### Imaging Analysis

15 and 7 years of experienced two radiologists made evaluations, reaching the same consensus, without prior knowledge of patient data. PVD prevalence was examined in the patient and the control group. PVD correlation was determined with the equal or

increased superior mesenteric vein (SMV)/Aortic diameter rate, venous engorgement, and small intestinal fold abnormalities defined for CD (Figure 1). As a diagnostic criteria for PVD, a tortuous periuterine and periprostatic vein diameter was accepted to be more than 4 mm (8-11). The diameter of the pelvic veins was measured and noted (Figure 2).



**Figure 1:**

Axial contrast-enhanced CT images demonstrate; a. Increased SMV/aortic ratio in a 37 year old untreated female celiac patient. b. High vascular flow (black oval) through the small bowel showing mesenteric engorgement in a untreated female celiac patient. c. Reversed jejunoileal fold pattern consisting of greater number of ileal folds (arrows) showing ileal jejunation in 41 years old untreated female celiac patient.



**Figure 2:** Contrast-enhanced CT images demonstrate; a. Dilated paraovarian (utero and salpingo ovarian) veins (black ovals) in axial section. b. Increased mesenteric vascularity (black arrow) and collaterals (red arrow) in a 40-year-old untreated female patient in sagittal section. c. Bilateral periprostatic enlarged veins (arrows) in a 42 years old untreated male celiac patient in axial section and measurement of dilated vein on the left side (red arrow).

**Statistical analysis**

Descriptive statistics for studied variables (characteristics) were presented as mean, standard deviation, minimum and maximum values. Student t-test was used to compare Control and Patient group means for the studied variables. For determination

linear relations among the variables, Pearson correlation analysis was carried out. Statistical significance levels were considered as 5% and SPSS (Ver: 20) statistical program was used.

**Results**

In this retrospective study, among a total of 149 histopathologically proven patient groups, there were 93 female patients with a mean age of  $35.11 \pm 13.03$  years (18-80 years) and 56 male patients with a mean age of  $36.23 \pm 15.06$  years (18-75 years). Among a total of 250 control groups; there were 145 females with a mean age of  $38.65 \pm 15.38$  years (18-72 years) and 105 males with a mean age of  $37.25 \pm 13.56$  years (18-74 years) (Table 1).

PVD prevalence in the female and male were 60.22% (n=56) and 41.07% (n=23) in CD patients, respectively. In the control group, 25 female patients (17.24%) and 5 male patients (4.76%) had PVD (Table 2). The mean diameters of the pelvic veins in female patients with PVD were  $5.65 \pm 1.69$  mm (4.2-9.8 mm) in CD patients, and  $5.02 \pm 1.78$  mm (4.1-10 mm) in the control group. The mean diameter in male patients were  $4.97 \pm 1.22$  mm (4.1-8.3 mm) in CD patients, and  $4.67 \pm 1.94$  mm (4.2-8.4 mm) in the control group (Table 1).

In the patient group, 77 patients (51.68%) had abdominal pain. Among CD patients with abdominal pain, 46.75% (n=36) of the patients had PVD. Abdominal pain was correlated with PVD ( $p < 0.05$ ). Infertility was present in %6.49 of the patients (n=5).

In 98 (65.77%) of the CD patients, SMV/aortic ratio was equal or higher. Mesenteric engorgement was observed in 116 patients (77.85%). Small bowel fold

**Table 1**

The characteristics of the patients between Celiac Disease and Control Group

| Variables   | Celiac Disease Patients (n=149) |           |              | Control Group (n=250) |           |              |
|---|---------------------------------|-----------|--------------|-----------------------|-----------|--------------|
|   | Mean                            | SD        | Range        | Mean                  | SD        | Range        |
| <b>Age</b>  |                                 |           |              |                       |           |              |
| Female  | 35.11                           | 13.03     | 18-80        | 38.65                 | 15.38     | 18-72        |
| Male  | 36.23                           | 15.06     | 18-75        | 37.25                 | 13.56     | 18-74        |
| <b>The mean diameters of the pelvic veins (mm) with PVD</b> | <b>Mean</b>                     | <b>SD</b> | <b>Range</b> | <b>Mean</b>           | <b>SD</b> | <b>Range</b> |
| Female  | 5.65                            | 1.69      | 4.2-9.8      | 5.02                  | 1.78      | 4.1-10       |
| Male  | 4.97                            | 1.22      | 4.1-8.3      | 4.67                  | 1.94      | 4.2-8.4      |

**Table 2** The distribution of the patients between Celiac Disease and Control Group

| Variables                             | Celiac Disease Patients |                   | Control Group |                   |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|-------------------|
|                                       | n                       | %                 | n             | %                 |
| <b>All patients</b>                   |                         |                   |               |                   |
| Female                                | 93                      | 62.42             | 145           | 58                |
| Male                                  | 56                      | 37.58             | 105           | 42                |
| Total                                 | 149                     | 100               | 250           | 100               |
| <b>Pelvic venous dilatation (PVD)</b> | <b>n</b>                | <b>Prevalence</b> | <b>n</b>      | <b>Prevalence</b> |
| Female                                | 56                      | 60.22             | 25            | 17.24             |
| Male                                  | 23                      | 41.07             | 5             | 4.76              |
| Total                                 | 79                      | 53.02             | 30            | 12                |

**Table 3** Distribution of SMV/aortic ratio, mesenteric engorgement and small bowel fold abnormalities, and their correlation with pelvic venous dilatation (PVD).

| Variables                          | n   | %     | Correlation with PVD |         |            |
|------------------------------------|-----|-------|----------------------|---------|------------|
|                                    |     |       | R value              | P value | Odds ratio |
| SMV/aortic ratio (equal or higher) | 98  | 65.77 | 0.146                | 0.61    | 1.933      |
| Mesenteric engorgement             | 116 | 77.85 | 0.326                | <0.001  | 7.926      |
| Small bowel fold abnormalities     | 125 | 83.89 | 0.160                | 0.043   | 2.043      |

abnormalities were observed in 125 (83.89%) CD patients. It was correlated with PVD for mesenteric engorgement (R value: 0.326  $p < 0.001$ , odds ratio: 7.926,) and small intestinal fold abnormalities (R value: 0.160,  $p: 0.043$ , odds ratio: 2.043) from CT findings. For the SMV/aortic ratio, there was no significant correlation (R value: 0.146,  $p: 0.61$  odds ratio: 1.933) (Table 3).

## Discussion

CD or gluten-sensitive enteropathy is a proximal small intestine disease that develops in genetically susceptible individuals as a permanent intolerance to gluten-like grain proteins in wheat and cereals (1). CD has increased to include its impact on all body systems following recent findings related to the pelvic complaints. Infertility, late menarche, early menopause, pregnancy problems, and elevation of follicle-stimulating and luteinizing hormones have been reported in untreated female celiac patients (12-18). In addition, in male CD patients, elevated plasma testosterone, and free testosterone levels

and androgen resistances have been reported (19). In CD, the findings of the small intestine malabsorption pattern (MABP), the colonic MABP, and other organs (small spleen, mesenteric lymph node prominence, etc.) are described in the literature (20). However, PVD on CD patients has not been described in the literature.

There are collateral vascular networks in the pelvic region. The superior rectal venous plexus drains into the portal vein via the inferior mesenteric vein, while the middle and inferior rectal venous plexuses drain into the inferior vena cava (IVC) via the internal iliac vein. Retroperitoneal plexiform venous networks, also known as Retzius veins, sometimes form a vascular network between the colic or mesenteric veins and the IVC or gonadal veins (21). Diameter increase in SMV and venous occlusion described on CT refer to vascular prominence in the portal system in celiac patients. In patients with CD, the mesentery is seen as hypervascular, especially in the active inflammatory phase. The diameter of the SMV may increase to equal the aorta. In our study, the SMV/aortic ratio was equal or higher in 98 patients. Mesenteric engorgement

was observed in 116 patients. The mesenteric hypervascularity in the small bowel may appear, particularly during the active inflammatory process. Although the SMV/aortic ratio was not correlated, it was found to be numerically high. The reason for the increase in diameter in the SMV in CD patients is related to the active disease process due to ingested gluten. In this study, we think that the mesenteric-portal system pressure and mesenteric vascularity increase in CD patients who have not been treated for a long time, create PVD with connections between IVC or gonadal veins such as Retzius.

Chronic pelvic pain (CPP) is a common health problem for most women worldwide. However, revealing the causes of these pains can be a difficult situation to handle. Approximately 40% of all women in gynecology clinics report CPP. 25% of all hysterectomies and one-third of laparoscopic exploration procedures are performed to investigate CPP (22). Pelvic congestion syndrome (PCS) is a cause of CPP that should be considered in many women after other pelvic pathologies have been excluded. Imaging modalities can aid diagnosis and imaging findings can facilitate pre-procedure planning for definitive diagnosis. Abdominal pain is an important reason for the application of imaging methods in celiac patients. In our study, 51.68% of patients had abdominal pain and were correlated with PVD cases. The prevalence of PVD has been reported in the literature as 10-15% (23). In our series, PVD prevalence in control group (12%) was compatible with the literature. However, in our study, the prevalence of PVD in CD patients was 53.02% (women 60.22%, men 41.07%), which was considerably higher than the literature. However, clinical evaluation for PCS could not be made due to a lack of data.

Prostatodynia is an unexplained presentation of chronic pelvic pain associated with nonspecific voiding symptoms and pain located in the groin, genitalia, or perineum (24). Among patients with CD, 15.44% of men had dilatation of the periprostatic veins.

Our study has its limitations. Because it was retrospective, it was the absence of hormonal data and venous insufficiency in the lower extremities and no records of scrotal varices. In addition, there was no evaluation in terms of pelvic insufficiency clinical findings in patient records.

## Conclusion

PCS is one of the causes of chronic pelvic pain, a condition very common in women that can potentially

lead to significant disability. The condition is thought to be due to the PVD. Abdominal pain is an important reason for the application of imaging methods in CD. In our study, most of the CD patients had abdominal pain and were correlated with PVD. Also, the prevalence of PVD in CD patients was considerably higher than in the literature. Therefore the increased prevalence of PVD seen on contrast-enhanced CT in CD patients may be a component of pelvic complaints.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

This single-center retrospective observational study was initiated after the approval of Van Yüzüncü Yıl University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the approval number 2020/10-07 dated 11/12/2020 and continued in accordance with ethical principles.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*: WJG 2012;18(42):6036.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
- Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V, Puri H. Increasing incidence of celiac disease in India. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2804.
- Soni S, Badawy S. Celiac disease and its effect on human reproduction. *J Reprod Med* 2010;55:3-8.
- Ludvigsson JF, Reutfors J, Ösby U, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of mood disorders—a general population-based cohort study. *J Affect Disord* 2007;99(1-3):117-26.
- Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, Valenza V, Domenicali M, Caputo F, et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004;116(5):312-7.
- Umeoka S, Koyama T, Togashi K, Kobayashi H, Akuta K. Vascular dilatation in the pelvis: identification with CT and MR imaging. *Radiographics* 2004;24(1):193-208.
- Koo S, Fan C-M. Pelvic congestion syndrome and pelvic varicosities. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17(2):90-5.
- Park SJ, Lim JW, Ko YT, Lee DH, Yoon Y, Oh JH, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *Am J Roentgenol* 2004;182(3):683-8.
- Coakley FV, Varghese SL, Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23(3):429-34.
- Phillips D, Deipolyi AR, Hesketh RL, Midia M, Oklu R. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(5):725-33.
- Collin P, Vilks S, Heinonen P, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39(3):382-4.

13. Meloni G, Dessole S, Vargiu N, Tomasi P, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14(11):2759-61.
14. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini et al. Spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *The Lancet* 2000;356(9227):399-400.
15. Ferguson R, Holmes G, Cooke W. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1982;17(1):65-8.
16. McCann J, Nicholls D, Verzin J. Adult coeliac disease presenting with infertility. *Ulster Med J* 1988;57(1):88.
17. Sher K, Jayanthi V, Probert C, Stewart C, Mayberry J. Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *Dig Dis* 1994;12(3):186-90.
18. Farthing M, REES LH, Dawson A. Male gonadal function in coeliac disease: III. Pituitary regulation. *Clin Endocrinol* 1983;19(6):661-71.
19. Farthing M, Rees L, Edwards C, Dawson A. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut* 1983;24(2):127-35.
20. Scholz FJ, Afnan J, Behr SC. CT findings in adult celiac disease. *Radiographics* 2011;31(4):977-92.
21. Ibukuro K, Tsukiyama T, Mori K, Inoue Y. Veins of Retzius at CT during arterial portography: anatomy and clinical importance. *Radiol* 1998;209(3):793-800.
22. Nicholson T, Basile A. Pelvic congestion syndrome, who should we treat and how? *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9(1):19-23.
23. Bookwalter CA, VanBuren WM, Neisen MJ, Bjarnason H. Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome. *RadioGraphics*. 2019;39(2):596-608.
24. Engeler DS, Baranowski AP, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol* 2013;64(3):431-9.



## COMORBID PSYCHIATRIC DISORDERS IN SOME COMMON NEUROLOGICAL DISEASES YAYGIN BAZI NÖROLOJİK HASTALIKLARDA KOMORBİD PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Ümit GÖRGÜLÜ<sup>1</sup>, Nermin GÜRHAN<sup>2</sup>, Yasemin YALÇIN AKMAN<sup>3</sup>, Kevser ALTAY<sup>4</sup>, Ülkü POLAT<sup>5</sup>, Şükrü ÖZEN<sup>6</sup>, Behçet COŞAR<sup>7</sup>, Giray KOLCU<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Tokat, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, TÜRKİYE

<sup>4</sup> İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>6</sup> Bingöl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Bingöl, TÜRKİYE

<sup>7</sup> Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>8</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Görgülü Ü, Gürhan N, Yalçın Akman Y, Altay K, Polat Ü, Özen Ş, Coşar B, Kolcu G. Comorbid Psychiatric Disorders in Some Common Neurological Diseases. Med J SDU 2022; 29(1): 75-83.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışma, yaygın nörolojik hastalıklara eşlik eden psikiyatrik hastalıkları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif bir çalışmadır. 26.12.2016 - 26.12.2017 tarihleri arasında psikiyatri polikliniğinde ayaktan tedavi gören nörolojik hastalık tanısı olan 1125 hastanın dosyaları incelendi.

#### Bulgular

Psikiyatri polikliniğinde ayaktan tedavi gören nöroloji hastalarında en sık depresyon (%59.9) ve anksiyete bozukluğu (%42.5) saptandı. Anksiyete bozukluğu (%63.3) migrende daha yaygındı ve depresyon en sık multiple sklerozda (%67.2) görüldü. Parkinson hastalığında kognitif bozukluk (%11,9), uyku bozuklukları (%10), Alzheimer hastalığı (%21,1) ve demans (%12,6) daha sıklıkla.

#### Sonuç

Bu çalışma, psikiyatrik bozuklukların nörolojik hasta-

lıklara sık eşlik ettiğini desteklemektedir. Bu nedenle nörolojik hastalıklarda yaşam kalitesini artırmak için psikiyatrik değerlendirilmede gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Komorbid, Psikiyatrik bozukluklar, Nörolojik hastalıklar, Yaygınlık

#### Abstract

##### Objective

This study was conducted to determine psychiatric diseases accompanying common neurological diseases.

##### Material and Methods

The study is a retrospective study. The files of 1125 patients diagnosed with neurologic disease who were treated as an outpatient in the psychiatry outpatient clinic between 26.12.2016 - 26.12.2017 were examined.

##### Results

The most commonly depression 59.9% and anxiety disorder 42.5% were diagnosed in neurology patients

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** Ü.G. / drumitgorgulu@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 29.12.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.01.2022

**ORCID IDs of the authors:** Ü.G: 0000-0001-7548-1150; N.G: 0000-0002-3472-7115;

Y.Y.A: 0000-0003-3079-9135; K.A: 0000-0001-6425-3822; Ü.P: 0000-0002-4293-1394;

Ş.Ö: 0000-0001-7280-9093; B.C: 0000-0002-6422-499X; G.K: 0000-0001-8406-5941

receiving outpatient treatment in the psychiatry outpatient clinic. This anxiety was more common in migraine (63.3 %) and depression was most commonly seen in multiple sclerosis (67.2%). The cognitive impairment (11.9%), sleep disorders (10%), Alzheimer's disease (21.1%) and dementia (12.6%) were more common in Parkinson disease.

### Conclusion

This study supports that psychiatric disorders

frequently accompany neurological diseases. Therefore, psychiatric evaluation is required in order to increase the quality of life in neurological diseases.

**Keywords:** Comorbidity, Psychiatric disorders, Neurological diseases, Prevalence

## Introduction

Today, neurologists and psychiatrists frequently encounter comorbid psychiatric disorders in neurological diseases. The neurological diseases influence both body and mind functions, negatively affecting both the individual and his/her family, and increasing associated psychiatric disorders (1).

Studies in the literature have stated that psychiatric symptoms are often seen in almost all neurological diseases involving the central nervous system (2). According to previous studies, more than 50% of neurological patients have a mental illness that satisfies the criteria in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV), with the most common symptoms being mood disorders, followed by cognitive and anxiety disorders (3). Studies conducted on the patients presenting to the neurology departments have shown that many neurological diseases such as stroke, seizures, Parkinson's disease and multiple sclerosis (MS) are accompanied by psychiatric disorders (4,5). The prevalence of psychiatric comorbidities was lowest in patients with cerebrovascular disease (CVD) and highest among patients with cognitive decline and epilepsy (6).

The reasons for accompanying psychiatric diseases with neurological diseases are not fully known yet. Psychopathological manifestations during can be explained by alterations in specific brain networks. Indeed, structural and functional abnormalities involving brain regions and networks entangled in the emotional-affective regulation, i.e., frontal lobes, basal ganglia, and limbic system structures, have been associated with psychiatric manifestations in neurological diseases. (7).

Psychiatric disorders that are seen frequently with neurological diseases can be treated with appropriate pharmacologic treatment or counseling. However, some studies have demonstrated that neurologists

may overlook / neglect psychiatric comorbidity. In a study conducted by the neurology department of a large hospital, 72% of psychiatric morbidity was neglected by neurologists (8). This leads to a poor quality of life in patients with neurological disease accompanied by psychiatric disorders and increased socio-economic burden (9, 10).

Studies in the literature including those from our country on this issue are limited. The objective of this study was to determine psychiatric diseases accompanying common neurological diseases and raise awareness of this problem among neurologists and psychiatrists and to reveal that neurological and accompanying psychiatric symptoms should be addressed together in treatment plans.

## Material And Methods

### Study design and sample

This is a retrospective descriptive study, which population comprised the files of all the patients who were treated by the psychiatry clinic on an outpatient basis between 26.12.2016 and 26.12.2017. The files of all patients were evaluated in terms of diagnosis of neurological disease (MS, epilepsy, migraine and Parkinson's disease). 1125 patients who met the inclusion criteria were included in the study. The necessary written permissions were received from the institution where the study was conducted and from the local ethics committee. All psychiatric diagnoses was made a psychiatrist in the clinic, by interviewing the patient and using Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID) and DSM-III-R Axis II Disorders (SCID-II).

Structured Psychiatric Interview for DSM-IV Axis I Disorders I (SCID)

It is a semi-structured clinical interview scale developed for the diagnosis of DSM-IV axis-I including clinical psychopathological conditions. This form was developed by First et al (11). Turkish validity and



reliability studies were conducted by Özkürkçügil et al (12).

#### Structured Psychiatric Interview for DSM-III-R Axis II Disorders (SCID-II)

It is a semi-structured clinical interview scale developed for the diagnosis of DSM-III-R Axis II Disorders including personality disorders. This form was applied for the diagnosis of personality disorders in the second axis First et al. (1995) (13). Turkish validity and reliability studies was conducted by Coskunol et al (14).

#### Statistical Analysis

Data were assessed using SPSS (Statistical Package for Social Science) version 15.0 statistical software. Data were analyzed using the percentage, mean and Chi-square test. The level of statistical importance in our study has been taken as  $p < 0.05$ .

#### Ethical Approval

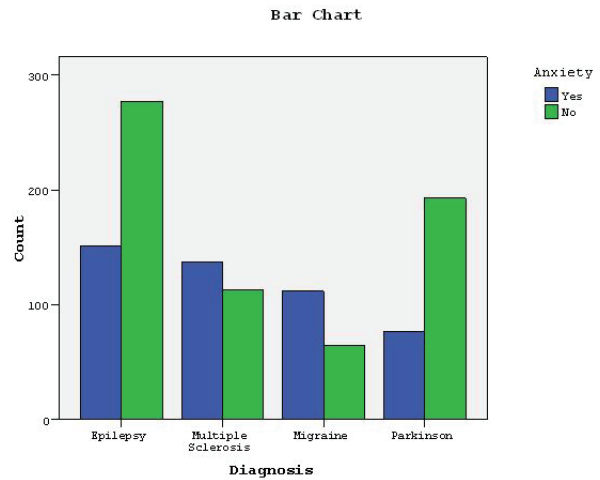
In order to collect data, necessary approval was obtained from the Gazi University Ethics Committee (date: 26/06/2019 and number: 91610558-604.01.02) a written permission was received from and from the institution where the study was conducted, respectively.

#### Results

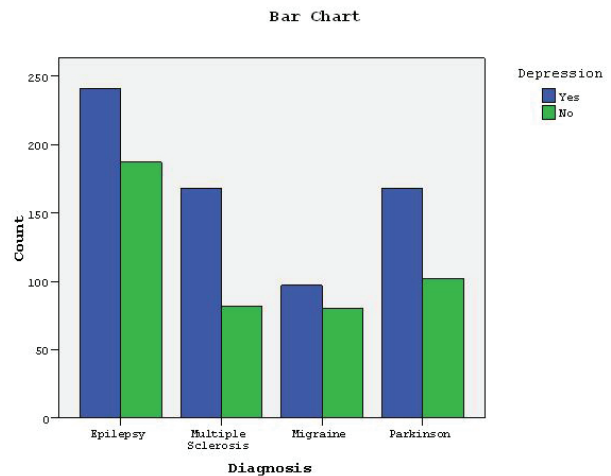
A total of 1125 patients, including epilepsy n: 428, MS n: 278, migraine 177, Parkinson's disease n: 270, were included in the study. The mean age of the patients was  $48.41 \pm 17.77$  years. The mean age was found as  $42.54 \pm 18.71$  years in epilepsy patients,  $41.51 \pm 11.44$  years in MS patients,  $42.41 \pm 13.54$  years in migraine patients and  $68.04 \pm 12.90$  years in Parkinson patients. There was a statistically significant difference between the disease groups in terms of age ( $p < 0.001$ ). Whereas 74.9% of all patients were female, this rate was 58.6% in epilepsy patients, 76.0% in MS patients, 85.3% in migraine patients and 51.1% in Parkinson patients.

Depression accompanied 59.9% and anxiety disorder 42.4% of the neurology patients. When the patients were evaluated in terms of the psychiatric diagnosis; it was found that anxiety disorder was most common in patients diagnosed with migraine (63.3%), followed by MS patients (54.8%), epilepsy patients (35.4%) and Parkinson patients (28.5%); respectively (Table 1, Figure1). Whereas, depression was most common in MS patients (67.2%) followed by the patients diagnosed with Parkinson (62.2%),

epilepsy (56.3%) and migraine (54.8%); respectively (Table 1, Figure 2).



**Figure 1:** Frequency of anxiety disorder in patients with neurological disorders



**Figure 2:** Frequency of depression in patients with neurological disorders

Acute and transient psychotic disorder (ATPD) was not common in patients with neurological diseases. ATPD in this study was found in epilepsy (8.2%) and Parkinson (7.8%) patients. The most common diagnoses of mental retardation and hyperkinetic disorder were found in epilepsy patients (9.1%, 10.5%; respectively). Enuresis and activated attention disorder were seen in patients with epilepsy and MS, but not in patients with migraine and Parkinson's disease.

Cognitive impairment and sleep disturbance were statistically most common in Parkinson patients. Schizophrenia was most commonly observed in epilepsy patients followed by Parkinson, MS and

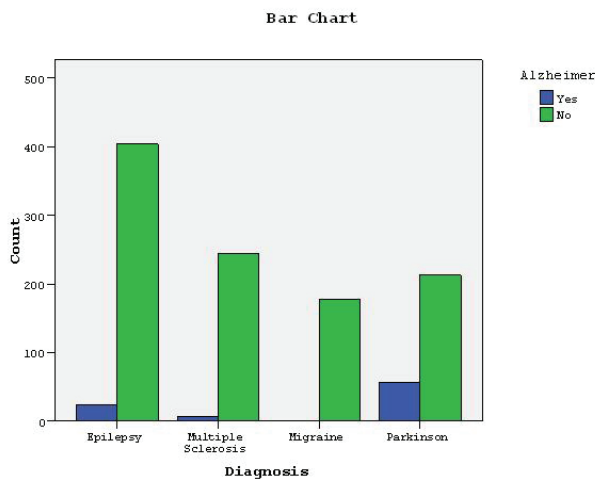
**Table 1** The Descriptive Features of Neurology Patients According to the Diagnosis of Psychiatric Disorders

|  | <b>Epilepsy<br/>(n=428)</b> | <b>MS<br/>(n=250)</b> | <b>Migraine<br/>(n=177)</b> | <b>Parkinson<br/>(n=270)</b> |
|--|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|
|  | <b>n (%)</b>                | <b>n (%)</b>          | <b>n (%)</b>                | <b>n (%)</b>                 |
| <b>Age</b>                             | 42,54 ±18,71                | 41,51±11,44           | 42,41±13,54                 | 68,04±12,90                  |
| <b>Female</b>                          | 251(58,6)                   | 190 (76)              | 151(85,3)                   | 138 (51,1)                   |
| <b>Psychiatric Disorders</b>           |                             |                       |                             |                              |
| Anxiety Disorder                       | 151(35,4)                   | 137 (54,8)            | 112 (63,3)                  | 77 (28,5)                    |
| Depression                             | 241(56,3)                   | 168 (67,2)            | 97(54,8)                    | 168(62,2)                    |
| Obsessive Compulsive Disorder          | 12(2,8)                     | 6(2,4)                | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Bipolar Disorder                       | 28(6,5)                     | 10(4)                 | 9(5,1)                      | 25(9,3)                      |
| Acute and Transient Psychotic Disorder | 35(8,2)                     | 7(2,8)                | 2(1,1)                      | 21(7,8)                      |
| Mental Retardation                     | 39(9,1)                     | 2(0,8)                | 1(0,6)                      | 0(0)                         |
| Hyperkinetic Disorder                  | 45(10,5)                    | 6(2,4)                | 7(4)                        | 2(0,7)                       |
| Enuresis                               | 3(0,7)                      | 3(1,2)                | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Cognitive Disorder                     | 26(6,1)                     | 4(1,6)                | 1(0,6)                      | 32(11,9)                     |
| Activated Attention Disorder           | 3(0,7)                      | 1(0,4)                | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Sleep Disturbance                      | 15(3,5)                     | 16(6,4)               | 7(4,0)                      | 27(10)                       |
| Schizophrenia                          | 21(4,9)                     | 4(1,6)                | 1(0,6)                      | 5(1,9)                       |
| Persistent delusional disorder         | 10(2,3)                     | 2(0,8)                | 0(0)                        | 4(1,5)                       |
| Organic delusional disorder            | 7(1,6)                      | 3(1,2)                | 0(0)                        | 6(2,2)                       |
| Behavioral disorder                    | 13(3,0)                     | 2(0,8)                | 1(0,6)                      | 2(0,7)                       |
| Stuttering                             | 3(0,7)                      | 1(0,4)                | 0(0)                        | 1(0,4)                       |
| Personality disorder                   | 21(4,9)                     | 12(4,8)               | 4(2,3)                      | 9(3,3)                       |
| Mood disorder                          | 12(2,8)                     | 4(1,6)                | 0(0)                        | 4(1,5)                       |
| Dissociative disorder                  | 20(4,7)                     | 2(0,8)                | 4(2,3)                      | 3(1,1)                       |
| Somatoform disorder                    | 8(1,9)                      | 6(2,4)                | 5(2,8)                      | 3(1,1)                       |
| Alzheimer's disease                    | 24(5,6)                     | 6(2,4)                | 0(0)                        | 57(21,1)                     |
| Delirium                               | 4(0,9)                      | 1(0,4)                | 0(0)                        | 6(2,2)                       |
| Panic disorder                         | 4(0,9)                      | 0(0)                  | 3(1,7)                      | 2(0,7)                       |
| Adjustment disorder                    | 16(3,7)                     | 10(4)                 | 10(5,6)                     | 2(0,7)                       |
| Dementia                               | 22(5,1)                     | 9(3,6)                | 2(1,1)                      | 34(12,6)                     |
| Psychological developmental disorder   | 15(3,5)                     | 4(1,6)                | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Post traumatic stress disorder         | 1(0,2)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 1(0,4)                       |
| Eating disorder                        | 1(0,2)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 1(0,4)                       |
| Trichotillomania                       | 1(0,2)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Pervasive developmental disorder       | 4(0,9)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 0(0)                         |
| Schizoaffective disorder               | 1(0,2)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 3 (1,1)                      |
| Substance abuse                        | 1(0,2)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 1(0,4)                       |
| Social phobia                          | 2(0,5)                      | 0(0)                  | 0(0)                        | 1(0,4)                       |

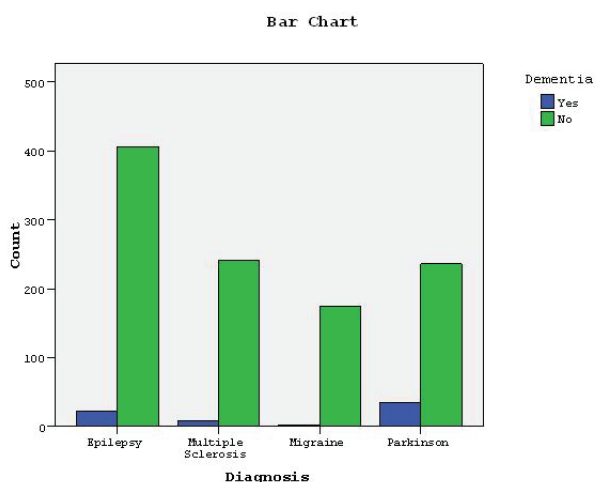
\* All psychiatric diagnoses was made a psychiatrist in the clinic, by interviewing the patient and using Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID) and DSM-III-R Axis II Disorders (SCID-II).

migraine patients; respectively. Persistent (2.3%) and organic delusional disorders (1.6%) were statistically significantly higher in epilepsy patients and were not found in migraine patients. Similarly, stuttering was higher in epilepsy patients (0.7%) and behavioral disorder (3.0%) and dissociative disorder (4.7%) were the most common in epilepsy patients, Personality disorder and mood disorder were most common in epilepsy patients.

Alzheimer's and dementia diseases were most common in Parkinson patients (21.1%, 12.6%; respectively) (Table 1, Figure 3 and Figure 4). The most common diagnosis of delirium was found in Parkinson patients (2.2%), while the most common diagnosis of panic disorder was observed in migraine patients (1.7%).



**Figure 3:**  
Frequency of dementia in Parkinson's patients



**Figure 4:**  
Frequency of Alzheimer's disease in Parkinson's patients

Adjustment disorder was most common in migraine patients. Posttraumatic stress disorder, eating disorder, social phobia, substance abuse and schizoaffective disorder were seen only in epilepsy and Parkinson patients. Pervasive developmental disorder and trichotillomania were seen only in epilepsy patients (Table 1).

## Discussion

In most neurological diseases, neurologically motor and sensory effects and psychologically cognitive, affective and behavioral effects may be seen together (6). Association of psychiatric, cognitive symptoms and neurologic signs of the underlying disease may lead to difficulty especially in the establishment of a diagnosis by neurologists or psychiatrists. In neurological diseases, psychiatric comorbidity negatively affects quality of life and physical functioning of the patient, and adaptation to the disease (15). Some psychiatric disorders (stress, depression and anxiety) are more common in some neurological diseases (16, 17). Knowing this by healthcare professionals may be helpful in the differential diagnosis attempts and, planning care and treatment in patients with neurological disease or psychiatric disease. In the present retrospective study, psychiatric comorbidities developed in patients with neurological disease were addressed.

Psychiatric disorders such as anxiety and depression are frequently seen in many neurological diseases due to the negative effects brought by the disease and treatment process to the patient and family life. In our study, most commonly depression and anxiety disorder were diagnosed in neurology patients. Anxiety is one of the comorbid psychiatric disorders seen in neurological diseases. Anxiety is seen in the majority of persons with neurological disease (6). Migraine ranks first among these diseases. In the current study, anxiety comorbidity was most commonly found in migraine patients. Looking at the literature, the rate of anxiety is high in migraine patients. This was attributed to several factors such as inability to control or stop worry, difficulty in relaxing, and worry about different things (18). Anxiety is also seen in other neurological diseases such as MS, epilepsy and Parkinson's disease (19, 20). However, it is not seen as high as in migraine disease. Depression is another comorbidity observed in neurological diseases. In our study, the rate of depression was highest in MS and Parkinson's disease (over 60%), while it was over 50% in epilepsy and migraine.

It is stated that bipolar disorder, suicide attempt, anxiety, and depression are comorbid psychiatric

disorders in MS patients and its incidence is higher in these patients compared to the normal population. This higher incidence is reported to be resulted from psychosocial factors such as the progressive course of the disease and resulting in serious functional loss. In addition, as a result of the known pathophysiology of the disease, treatments administered are thought to form a basis for psychiatric disorders (21). Cerebral lesions and autoimmune factors have also been held responsible for the etiology of depression, which is among the most common symptoms in MS (21). In a study by Hanna and Strober, depression in MS patients was found to be associated with social support, substance abuse and education status (22).

High depression level in Parkinson's disease has been associated with pain, constipation and gastrointestinal disorders (23). The most commonly seen disorder in Parkinson patients is depression with an incidence of 17-50%. Whereas, anxiety disorders are seen by 40-82% in these patients. Previous studies have shown that the number of depression and anxiety cases increase as the stage and duration of the disease increase (24). Depression seen in Parkinson patients may be associated with the advanced age of the patients, a reaction to the realization of period and disease emotional losses, decreased density of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, noradrenaline because of the striatal, mesolimbic and mesocortical involvement during the disease, and drugs used in the treatment (25).

Studies evaluating anxiety and depression disorders in migraine patients have reported that painful physical symptoms cause anxiety and depression in patients and impair quality of life (26, 27). In another study, a high rate of depression in migraine patients was associated with headache (28). It has been stated that the high rate of depression among epilepsy patients may be associated with the treatment regimen and the use of single or multiple drugs (29).

In parallel with our study, studies in the literature reported a high rate of obsessive compulsive disorder (OCD) in epilepsy patients. This was attributed to the drugs used, affected region and temporal region seizures (30). Consistently with the literature, in our study the rate of OCD was high among MS patients. The reasons for this include a high level of disability, duration of the disease, and the involvement of cranial, cerebellar, sensory and motor nerves (31). Although in the present study OCD was not found in Parkinson diseases, there are contrary studies in the literature reporting OCD in Parkinson (32). OCD seen in Parkinson patients was stated to be associated with

the left side involvement or bilateral motor disorder (33). Unlike this study, it has been reported that OCD is observed also in migraine patients and this is associated with age, gender, income level, race and pain frequency (34). Cognitive disorders are commonly seen in Parkinson's disease, epilepsy, MS and other neurological diseases. However, the rate of cognitive disorder is higher in Parkinson's disease. It was stated that this is related to factors such as the observation of Parkinson's disease in older ages, the activity level in the youth, and smoking (34).

It is stated that dementia is frequently seen in Parkinson patients, and 50% of these patients develop dementia within the first 10 years after being diagnosed with Parkinson. Alzheimer's disease and Parkinson's disease are the most common two neurodegenerative diseases. Both diseases are seen over 40 years of age and especially in advanced ages, and the main cause of dementia is Alzheimer (35). In our study, most patients aged over 40 years and dementia was most commonly found in Parkinson patients.

In addition, in our study the rate of sleep disturbance was statistically significantly higher in Parkinson patients. Similarly, it has been stated that sleep disturbances are frequently seen in Parkinson patients, sleep is markedly interrupted in polysomnographic studies, sleep efficiency is decreased, and sleep disorders such as REM (Rapid-Eye-Movement) behavior disorder and periodic movement disorder in sleep are more common in Parkinson patients compared to the general population (36). Parkinson patients show worsening by the progression of sleep disturbance and it was reported that this is pathophysiologically closely related to nigrostriatal dopamine loss (37). In addition, it was stated that sleep disturbance developed in Parkinson patients caused by snoring at night, difficulty in breathing and urination (38). Several sleep disorder such as insomnia and daytime drowsiness may be seen in Parkinson patients due to both the disease itself and the drugs used (26). Studies have shown that the prevalence of sleep disturbance is between 65-95% in Parkinson's disease and this rate increases as the disease progresses (39).

In parallel with our study, it was reported in a study that mental retardation is most commonly seen in epilepsy patients and this was shown to be caused by seizures experienced (40). Psychotic disorders are also more common in epilepsy patients compared to other diseases. This was demonstrated to be caused by antiepileptic drugs used (41). Consciousness disorders seen in epilepsy patients were associated with the post-seizure damage (42).

Schizophrenia is another comorbidity seen in neurological diseases. Schizophrenia is most commonly seen in epilepsy among patients with epilepsy, MS, migraine and Parkinson's disease. Although this result varies in ratio, it is similar among the studies (43). Psychosis symptoms in epilepsy patients were associated with status epilepticus, a history of psychosis symptoms, psychiatric disorder and the use of some drugs (44). Although delusional disorders are infrequent, they are observed in neurological diseases. Although a comprehensive study could not be found on this issue, delusional disorders in epilepsy have been studied as a case report (45). Behavioral disorders are more frequently seen in epilepsy patients compared to the general population and patients with other neurological diseases. Also in our study the frequency of behavioral disorders was higher in epilepsy patients compared to the patients with MS, Parkinson's disease and migraine. Behavioral disorders in epilepsy patients were associated with the drugs used, cerebral damage, the affected area and personality traits (46). In the current study, behavioral disorder was more common in epilepsy than in the other diseases. This may be associated with the high prevalence and lack of diagnosis of depression in epilepsy patients.

Mood disorder is one of the most commonly seen psychiatric disorders in epilepsy. Among mood disorders, depression is common in epilepsy patients, although anxiety and bipolar disorder can also be observed in epilepsy patients. Mood symptoms are thought to manifest in relation with seizures in epilepsy patients. Some epileptic persons may experience a depressive mood immediately after the seizure (namely in postictal state). It was reported that in some cases, hypomania or other manic symptoms may occur just before and after seizures (47). Although dissociative disorder is not a commonly seen disorder, it can be observed in epilepsy patients. In our study, the rate of dissociative disorder was higher in epilepsy compared to the other neurological diseases. Since posttraumatic stress disorder, dissociative disorders, and psychogenic seizures are often comorbid diagnoses in patients with epilepsy. Traumatic effect and associated dissociative disorder dimension of epilepsy should be included in the psychiatric approach (48). In a study by Ahmadvand et al., the rate of epilepsy was 1% in a group in which dissociative disorder was seen by 3.4% (49).

Alzheimer's disease is among the most frequently seen disorders in neurological diseases. Parkinson and Alzheimer are the two most commonly seen neurodegenerative diseases due to the similar clinical and pathophysiological features of Parkinson's and

Alzheimer's diseases (50).

Although no study could be found showing the relationship between adjustment disorder and Parkinson's disease, epilepsy, MS and migraine; it is thought that adjustment disorder seen with these diseases may be associated with anxiety and depression. Because the rates of anxiety and depression are higher in this group of patients. Dementia is more commonly seen in neurodegenerative diseases. This can explain dementia seen in epilepsy. In the present study, dementia ranked second in epilepsy patients. Looking at the literature, dementia is seen in epilepsy patients, while at the same time epilepsy is seen in dementia patients. It is not clear which affects the other, although both diseases influence each other (51, 52).

Problems such as attention disorder and altered cognitive processes are the other conditions observed in epilepsy patients (53-55). It is stated that neuropsychiatric disorders are seen in epileptic patients due temporary or permanent problems caused by seizure activity in the structures related to mental functions, development, connections and metabolisms of these structures (56, 57). It has been shown that repetitive seizures cause mental problems through various mechanisms. This result has been confirmed by studies conducted on children diagnosed with epilepsy, reporting that learning disabilities, attention deficit hyperactivity disorder, mood disorder and anxiety were seen in some of these children (57).

### Limitations

The records in the study were examined only in terms of MS, Parkinson's, epilepsy and migraine diseases. Psychiatry patients have been evaluated in terms of these four diseases, since it has been discussed more that psychiatric symptoms are common in these diseases in the literature. Stroke patients, a very common neurological disease, were not included in the study. Because psychiatric symptoms change over time after a stroke. It has also been reported that the prevalence of psychiatric comorbidities in stroke patients is low compared to other neurological diseases. It is also anticipated that it will facilitate the examination of the records. Another limitation of our study is the lack of evaluation according to age and gender distribution.

### Conclusion

Many psychiatric disorders are seen with neurological diseases. This study was demonstrated that OCD, acute or transient psychotic disorder, mental retardation, hyperkinetic disorder, schizophrenia,

persistent delusional disorder, behavioral disorder, mood disorder, dissociative disorder, and psychological development disorder were more commonly seen in epilepsy patients compared to the patients with the other diseases. Whereas, cognitive impairment, sleep disorders, Alzheimer's disease and dementia were more common in Parkinson disease. Although other disorders are also seen, anxiety and adjustment disorder were more common in migraine. Depression was most commonly seen in MS. This study was showed that health professionals should not overlook comorbid diseases in the diagnosis, treatment and care of neurological patients.

This study supports the opinion that comorbid psychiatric disorders are frequently seen with neurological diseases. The results of this study indicate that neurology patients should receive more effective care and treatment, they should be assessed also from psychiatric aspects in their routine examinations to increase their quality of life and whether the underlying pathology associated with a psychiatric disorder should be investigated.

#### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### Ethical 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 Declaration of Helsinki in 1995 (as revised in Brazil 2013) and its later amendments or comparable ethical standards. The necessary approval was received from Ethics Committee (Gazi University ethics committee, dated 26.06.2019 and numbered 91610558-604.01.02).

#### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors

#### Editorial Board Membership

GK is editorial board member of the journal, but he did not take any part in the editorial processes of this article.

#### References

- Kulaksızoğlu IB. Nörolojik Hastalıkların Psikiyatrik Yansımaları. <http://www.itfnoroloji.org/psikiyatrik/psikiyatrik.htm>. [Accessed 14 December 2020]
- Taj R, Mlanzoor M. Psychiatric disorders in neurology. *Pak J Neurological Sci* 2014;9(3):48-50.
- Jefferies, K.; Owino, A.; Rickards, H.; Agrawal, N. Psychiatric disorders in inpatients on a neurology ward: Estimate of prevalence and usefulness of screening questionnaires. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007, 78, 414–416
- Dale C. Hesdorffer. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders. *CNS Spectrums. Neuropsychiatry* 2016 Jun;21(3):230-2388
- Jasper Nuyena, Francois G. Schellevis et al. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: A general practice-based controlled study. *Journal of Clinical Epidemiology*: 59, 2006, nr. 12, p. 1274-1284
- Kim J, Kim Y, Bae JS, Lee JH, Song HK. Concomitant Psychiatric Symptoms in Neurological Outpatients. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(5):860.
- Menculini G, Chipi E, Paoletti P. E., Gaetani L, Nigro P, Simoni S, Mancini A. et al. Insights into the Pathophysiology of Psychiatric Symptoms in Central Nervous System Disorders: Implications for Early and Differential Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23;22(9):4440
- Bridges, K.W.; Goldberg, D.P. Psychiatric illness in inpatients with neurological disorders: Patients' views on discussion of emotional problems with neurologists. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984, 289, 656–658.
- Ho, R.C.; Fu, E.H.; Chua, A.N.; Cheak, A.A.; Mak, A. Clinical and psychosocial factors associated with depression and anxiety in Singaporean patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2011, 14, 37–47.
- Ho, R.C.; Mak, K.K.; Chua, A.N.; Ho, C.S.; Mak, A. The effect of severity of depressive disorder on economic burden in a university hospital in Singapore. *Expert Rev. Pharm. Outcomes Res.* 2013, 13, 549–559.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I). 1997, New York: Biometric Research Department.
- Özkürkçügil, A., Aydemir, Ö., Yıldız, M., Esen Danacı, A., & Köroğlu. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış, Klinik Görüş Menin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç ve Tedavi dergisi* 1999;12(4): 233–236.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. The structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders (SCID-II). Part I: Description. *Journal of Personality disorders*, 1995;9(2), 83–91
- Coskunol, H., Bağdiken, I., Sorias, S., & Saygılı, R. SCID-II (Türkçe versiyonu) görüşmesinin kişilik bozukluklarındaki güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994; 9(32): 26–29
- Carson A, Ringbauer B, MacKenzie L. et al Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:202–206.
- Qing-Fei Zhao, Lan Tan, Hui-Fu et al. Wang The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 190: 264-271
- Justine Orr, Charles N Bernstein, Lesley A. Graff et al. Factors associated with perceived need for mental health care in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 25 (2018): 179–185
- Peres M, Mercante J, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 37.
- Hartoonian N, Terrill AL, Beier ML, et al. Predictors of anxiety in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2015; 60(1): 91–98. <https://doi.org/10.1037/rep0000019>.
- Clary HMM, Snively BM, Hamberger MJ. Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;85:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ye->

- beh.2018.05.024.
21. Sönmez İ, Mut S, Bozkurt A. Psychiatric Symptoms and Disorders in Multiple Sclerosis: Review. *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2016;11(2):46-54. doi: 10.5336/neuro.2016-51118.
  22. Hanna M, Strober LB. Anxiety and depression in Multiple Sclerosis (MS): Antecedents, consequences, and differential impact on well-being and quality of life. *Mult. Scler. Relat. Disord* 2020;44:102261. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.10226>.
  23. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. Depression in Parkinson's disease: perspectives from an Australian cohort. *J Affect Disord* 2020;277:1038-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.032>.
  24. Pekel NB, Yıldız D, Şişirli D, Güneş A, Seferoğlu M. The Evaluation of Depression, Anxiety Disorder and Sleep Quality in Parkinson Disease Patients. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*. 2017; 43(3):91-96.
  25. Topbaş E, Eroğlu MZ, Zabun S, Güneş T, Çalışkan M. Electroconvulsive Therapy in a Depressive Patient with Comorbid Parkinson Disease. *Cukurova Medical Journal* 2014; 39(1):185-188. <https://doi.org/10.17826/cutf.26007>.
  26. Dindo LN, Recober A, Haddad R, Calarge CA. Comorbidity of migraine, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder in adolescents and young adults. *Int J Behav Med* 2017; 24(4):528-534. doi: 10.1007/s12529-016-9620-5.
  27. Yavuz BG, Aydınlar El, Dikmen PP, Incesu C. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. *J Headache Pain* 2013;14 (1):53. doi: 10.1186/1129-2377-14-53.
  28. Hung CI, Liu CY, Yang CH, Wang SJ. Migraine with active headache was associated with other painful physical symptoms at two-year follow-up among patients with major depressive disorder. *Plos One* 2019; 14(4): e0216108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216108>
  29. Sah SK, Rai N, Sah MK, et al. Comorbid depression and its associated factors in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy: A cross-sectional study from Himalayan country. *Epilepsy Behav* 2020; 112:107455. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107455>
  30. Kim SJ, Lee SA, Ryu HU, et al. Factors associated with obsessive-compulsive symptoms in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020; 102:106723. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106723>
  31. Foroughipour M, Behdani F, Hebrani P, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Res Med Sci* 2012;17(3), 248–253.
  32. Lo Monaco MR, Di Stasio E, Zuccalà G, et al. Prevalence of Obsessive-Compulsive Symptoms in Elderly Parkinson Disease Patients: A Case-Control Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28(2): 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.022>
  33. Maia AF, Pinto AS, Barbosa ER, Menezes PR, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder, and related disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(3): 371–374. <https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.371>
  34. Goulart AC, Santos IS, Brunoni AR, et al. Migraine headaches and mood/anxiety disorders in the ELSA Brazil. *Headache* 2014;54(8):1310–1319. <https://doi.org/10.1111/head.12397>.
  35. Amato MP, Prestipino E, Bellinva A, et al. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *Plos One*, 14(10), e0222929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222929>
  36. Weil RS, Hsu JK, Darby RR, et al. Neuroimaging in Parkinson's disease dementia: connecting the dots. *Brain Commun* 2019;1(1):fcz006. doi: 10.1093/braincomms/fcz006.
  37. Benbir G, Karadeniz G. Parkinson Hastalığında Uyku Bozuklukları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2011;14(2):59-72.
  38. Lai YY, Hsieh KC, Nguyen D, Peever J, Siegel JM. Neurotoxic lesions at the ventral mesopontine junction change sleep time and muscle activity during sleep: an animal model of motor disorders in sleep. *Neuroscience* 2008; 154(2):431-443. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.03.085.
  39. Melka D, Tafesse A, Bower JH, Assefa D. Prevalence of sleep disorders in Parkinson's disease patients in two neurology referral hospitals in Ethiopia. *BMC Neurology* 2019; 19(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1431-2>.
  40. Sahebzadeh N, Baf MMF, Homam SM. Sleep Quality and Cognitive Impairment in Patients with Parkinson's disease in Iran. *Turk J Neurol* 2016;22:121-6. doi:10.4274/tnd.84755.
  41. Dharmadhikari AS, Sinha VK. Psychiatric Comorbidity in Children with Epilepsy: A Cross-sectional 5 Years Rural Prevalence Study. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8(2); 179–184. [https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp\\_487\\_16](https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_487_16).
  42. Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, et al. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139(2668–2678). <https://doi.org/10.1093/brain/aww196>.
  43. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord* 2015;17(2):101–16. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>.
  44. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon, M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14:75. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>.
  45. Pinckaers F, Boon ME, Majoie M. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy behav* 2019;100(Pt A):106344. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.039>.
  46. MacDonald KE, Cozza K L, Vythilingam M. Epilepsy-Related Psychosis: A Case Report and Brief Review of Literature. *Psychosomatics* 2020; 61(4):400–404. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.11.004>.
  47. Dravet C. Troubles comportementaux des épileptiques [The behavioral disorders in epilepsy]. *Revue neurologique* 2002; 158(5 Pt 2): 4S33–4S38.
  48. Salpekar J. Mood Disorders in Epilepsy Focus. *Am Psychiatr Publ* 2016; 14(4): 465–72. doi: 10.1176/appi.focus.20160017
  49. Alyanak B., Psychogenic Seizure, Trauma in the Developmental Process. *Arch Neuropsychiatry* 2013; 50: 291-294. doi: 10.4274/npa.y6990.
  50. Ahmadvand A, Sepehrmanesh Z, Ghoreishi FS, Afshinmajid S. Prevalence of psychiatric disorders in the general population of Kashan, Iran. *Arch. Iran. Med* 2012;15(4): 205–209.
  51. McKenzie JA, Spielman LJ, Pointer CB, et al. Neuroinflammation as a Common Mechanism Associated with the Modifiable Risk Factors for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr. Aging Sci* 2017;10(3):158–176. <https://doi.org/10.2174/1874609810666170315113244>.
  52. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain* 2018;141(6):1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>.
  53. Subota A, Pham T, Jetté N, et al. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017; 58(6):962–972. <https://doi.org/10.1111/epi.13744>.
  54. Kim GH, Kim JY, Byeon JH, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in epileptic children. *J Korean Med Sci* 2012;27(10): 1229–1232. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.10.1229>
  55. Wang X, Lv Y, Zhang W, Meng H. Cognitive Impairment and Personality Traits in Epilepsy: Characterization and Risk Factor Analysis. *J Nerv Ment Dis* 2018; 206(10): 794–799. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000880>.
  56. Ayta S, Korkmaz B. Cognitive Dysfunctions in Epileptic Syndromes *Epilepsi* 2014;20(Ek 1):37-45 doi: 10.5505/epilepsi.2014.70894
  57. Ashjazadeh N, Sahraeian A, Sabzgolini I, Asadi-Pooya AA. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019; 101(Pt A), 106543. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106543>.





## EFFICACY OF PREOPERATIVE MRI IN DETECTING BICEPS TENDON PATHOLOGIES IN ROTATOR CUFF TEARS: CORRELATION OF MRI AND INTRAOPERATIVE FINDINGS

### ROTATOR MANŞET YIRTIKLARINDA BİSEPS TENDON PATOLOJİLERİNİN SAPTANMASINDA PREOPERATİF MR'İN ETKİNLİĞİ: MR VE İNTRAOPERATİF BULGULARIN KORELASYONU

Ahmet Çağdaş BİÇEN<sup>1</sup>, Meriç ÜNAL<sup>2</sup>, Ahmet EKİN<sup>1</sup>, Mustafa Hulusi ÖZKAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İzmir University of Economics, Medicalpark Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, İzmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel University, Medical Faculty, Department of Sports Medicine, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> İzmir Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology, İzmir, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Biçen AÇ, Ünal M, Ekin A, Özkan MH. Efficacy of Preoperative MRI in Detecting Biceps Tendon Pathologies in Rotator Cuff Tears: Correlation of MRI an Intraoperative Findings. Med J SDU 2022; 29(1): 85-91.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı rotator manşet yırtığı olan hastalarda biceps lezyonlarını saptamada manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) doğruluğunu değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Ocak 2012 ile Şubat 2020 arasında opere edilen toplam 168 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara rotator manşet yırtığı tanısı ile artroskopik cerrahi uygulandı. Tüm hastalar genel anestezi altında ve plaj sandalyesi pozisyonunda ameliyat edildi. Demografik veriler ve ameliyat öncesi MRG bulguları kaydedildi. Artroskopik bulgular standart referans olarak kabul edildi ve preoperatif MRG kayıtları ile korele edildi.

#### Bulgular

Ameliyat öncesi görüntülerde 118 (%70.2) olguda tam kat, 50 (%29.8) olguda parsiyel yırtık saptandı. Labrum/SLAP lezyonları 18 (%10,7) olguda tespit edildi.

51 (%30.4) olguda biceps patolojisi bildirilmişti. Ameliyat sırasında 41 (%24,4) olguda ameliyat öncesi tespit edilen lezyonların yanı sıra ek patolojiler gözlemledik. Rotator manşet ve labrum/SLAP onarımları aynı cerrahi seanslarda yapıldı. Yeni tespit edilen lezyonların çoğunluğu 26 (%15,5) vakada tespit edilen biceps lezyonlarıydı. 41 (%24.2) olguda biceps lezyonları için tenodez, tenoliz veya tenotomi uygulandı. MRG negatif olan 26 olguda LHBT cerrahisi uygulandı. Biceps lezyonları 77 (%45.8) olguda intraoperatif olarak doğrulandı; MRG'nin bu lezyonları saptamada ki doğruluğu %66,2 idi.

#### Sonuç

Biceps lezyonları omuzun sık görülen patolojileri arasındadır. Ameliyat öncesi MRG omuzun değerlendirilmesinde önemlidir, ancak MRG'nin biceps bozukluklarını tespit etmedeki etkinliği sınırlı olabilir. LHBT lezyonlarının tanı ve tedavisinde artroskopik cerrahi önemli bir rol oynar.

**Anahtar Kelimeler:** Biceps, Biceps tendonunun uzun başı, Omuz artroskopisi, Rotator manşet yırtığı

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.Ç.B. / cagdasbicen@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 20.09.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.10.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.Ç.B: 0000-0002-0711-9376; M.Ü: 0000-0001-9576-5994;

A.E: 0000-0001-9302-9475; M.H.Ö: 0000-0003-1097-6608

## Abstract

### Objective

The aim of this study is to evaluate the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in detecting biceps lesions in patients with rotator cuff tears.

### Material and Methods

A total of 168 patients operated on between January 2012 and February 2020 were included in the study. All the patients underwent arthroscopic surgery with the diagnosis of rotator cuff tears. All patients were operated on under general anesthesia and in the beach chair position. Demographic data and preoperative MRI findings were recorded. Arthroscopic findings were accepted as the standard reference and correlated with preoperative MRI records.

### Results

In preoperative images, full-thickness rotator cuff tears were identified in 118 (70.2%) cases and partial-thickness tears in 50 (29.8%) cases. Labrum/SLAP lesions were detected in 18 (10.7%) cases. Biceps

disorders were reported in 51 (30.4%) cases. During the surgeries, we observed additional pathologies in 41 (24.4%) cases besides the preoperatively detected lesions. Rotator cuff and labrum/SLAP repairs were performed in the same surgical sessions. The majority of newly detected lesions were biceps lesions, being identified in 26 (15.5%) cases. In 41 (24.2%) cases tenodesis, tenolysis, or tenotomy were performed for biceps lesions. LHBT surgery was performed in 26 cases with negative MRI. Biceps lesions were confirmed in 77 (45.8%) cases intraoperatively; therefore, the accuracy of MRI in detecting these lesions was 66.2%.

### Conclusion

Biceps lesions are among the common pathologies of the shoulder. Preoperative MRI is important in evaluation of the shoulder, but the efficacy of MRI may be limited in detecting biceps disorders. Arthroscopic surgery is crucial in diagnosis and treatment of LHBT lesions.

**Keywords:** Biceps, Long head of the biceps tendon, Shoulder arthroscopy, Rotator cuff tear.

## Introduction

The long head of the biceps tendon (LHBT) originates from the supraglenoid tubercle or the posterosuperior aspect of the labrum and continues through the rotator interval (1-3). The functional role of the LHBT in the shoulder joint has not been well defined (4). Biceps lesions and injuries are among the important problems of the shoulder. They lead to functional deterioration or pain (5). Pain especially occurs in the anterior aspect of the shoulder (6, 7). Biceps lesions mostly accompany subscapularis tears (8). The incidence of biceps lesions increases with the enlargement of rotator cuff tears (9). Multiple rotator cuff tears are also accused of causing increased biceps lesions because of compensation of impaired functions of rotator cuff muscles by the LHBT (9, 10). In the early stages of rotator cuff pathologies, tendinitis, mild thickening, synovitis, and functional subluxation are seen in the LHBT. In the late stages, hypertrophy, delamination, hourglass contracture, rupture, or instability of the LHBT are observed (4). When the biceps lesions are not detected and treated during rotator cuff surgeries, patients may suffer from persistent pain. Magnetic resonance imaging (MRI) has an important role in defining shoulder pathologies, but in some cases, MRI remains insufficient in detecting biceps lesions (11). In preoperative imaging, while evaluating rotator

cuff pathologies, biceps lesions may be misinterpreted and this affects the outcomes of treatments. Due to the oblique orientation and small dimension in the rotator interval, detection of the LHBT by MRI is difficult and the literature reports that arthroscopy is superior for detecting tears of the LHBT. In recent studies secondary signs are considered in order to detect lesions of the LHBT by MRI preoperatively (6, 12). Rates of biceps injuries accompanying rotator cuff tears have been investigated, but lesions of the LHBT detected during arthroscopy and those misdiagnosed in preoperative MRI images have not been studied. We aimed to compare our perioperative findings of biceps lesions with preoperative MRI findings in a group of patients who underwent arthroscopic repair with a diagnosis of rotator cuff tear. It was hypothesized in this study that; in patients with rotator cuff tear, misdiagnosis of LHBT lesions in preoperative MRI images was not so rare.

### Material and Methods

Between January 2012 and February 2020, 168 patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair were identified retrospectively. The study was approved by İzmir Ekonomi University Health Science Research Ethics Committee (Date: 22.03.2021 / 36, Approval no: B.30.2.İEÜSB.0.05.05-20-119).

Demographics, preoperative MRI findings, and surgical data of the patients were obtained from patient files and medical records. Inclusion criteria for the study were; having rotator cuff tear and undergoing arthroscopic rotator cuff repair. Patients with history of shoulder dislocation, patient who had irreparable rotator cuff tears or shoulder arthritis, patients whose medical records were lacking and patients under 18 years of age were excluded. All patients underwent MRI preoperatively. Ruptured tendons (supraspinatus, infraspinatus, subscapularis, teres minor) and type of rupture (partial thickness or full thickness) were identified for each patient from the preoperative MRI results. Accompanying lesions including those of the biceps tendons and labrum were also recorded for each patient. Arthroscopic shoulder operations were performed with a 30° arthroscope in beach chair position in our clinic. Initial arthroscopic visualization was conducted through a posterior portal and diagnostic arthroscopy was completed, examining the rotator cuff tendons, labrum, biceps tendon, and cartilage. Degenerations, tendinitis, and ruptures were recorded for the rotator cuff tendons, biceps tendon, and labrum. Existence of subacromial bursitis or impingement was also noted and subacromial decompression was added to the procedure. Ruptures of the rotator cuff tendons and labrum were repaired. For the lesions of the LHBT, tenotomy, tenodesis, or tenolysis was performed. All of the mentioned procedures were completed in the same surgical session. For this study, data of surgeries were extracted from patient files and medical records. Surgical findings of rotator cuff tears were noted for each tendon as partial thickness or full thickness. Degeneration and tendinitis were also noted for the rotator cuff tendons. Degeneration and ruptures were recorded for the labrum. Pathologic changes of the LHBT were noted as tendinitis and tears (partial thickness or full thickness). Additionally, the existence of subacromial bursitis or impingement was recorded. We compared the preoperative MRI findings of the patients with the arthroscopic findings. Pathologies that were detected during arthroscopic surgery but were not mentioned in preoperative MRI reports were identified. For the analysis, percentages and mean values were used.

## Results

The study group comprised 168 patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair. The mean age of the patients was 56 (23-83) years, 96 (57.1%) of the patients were women, and 72 (42.9%) were men. In 57 (33.9%) cases, the left shoulder was operated on, and in 111 (66.1%) cases the right. The operations

were performed by 2 senior surgeons those were specialized in shoulder arthroscopy. Double-row repair was performed for rotator cuff tears. For all patients, a rotator cuff tear was reported in the preoperative MRI, and 118 (70.2%) patients had full-thickness ruptures. Full-thickness ruptures were present in the supraspinatus tendon in 115 cases, in the infraspinatus tendon in 1 case, and in the subscapularis tendon in 5 cases. Partial-thickness ruptures were identified in 50 (29.8%) patients, 48 of whom had partial-thickness ruptures in the supraspinatus tendon, 11 in the subscapularis tendon and 1 in the infraspinatus tendon. Rotator cuff tendinitis was reported in 76 (45.2%) cases by preoperative MRI. The tendon most affected by tendinitis was the subscapularis tendon in 41 cases, followed by the infraspinatus tendon in 33 cases and the supraspinatus in 2 cases. Lesions of the biceps tendon were additionally reported in 51 (30.4%) cases. Labrum/SLAP degeneration or tears were identified in 18 (10.7%) cases. Impingement or subacromial bursitis was reported in MRI in 136 (81%) cases (Table 1).

While repairing rotator cuff tears, accompanying lesions were also treated in the same surgical session for all patients. Subacromial decompression or acromioplasty was performed for 159 (94.6%) patients, 5 (3%) patients underwent labrum/SLAP repair, and 4 (2.4%) patients underwent SLAP debridement. Forty-one (24.4%) patients needed an additional approach to the biceps. In 18 cases tenodesis, in 16 cases tenotomy, and in 7 cases tenolysis was performed (Table 2) (Figure 1-2). Tenotomy was preferred in patients older than 60 years old or with presence of more degenerative tendinosis. Tenodesis was preferred in younger and high demand patients. Tenolysis was preferred for patients who had fibrillations in LHBT. For tenodesis small-incision open, subpectoral soft tissue technique was used.

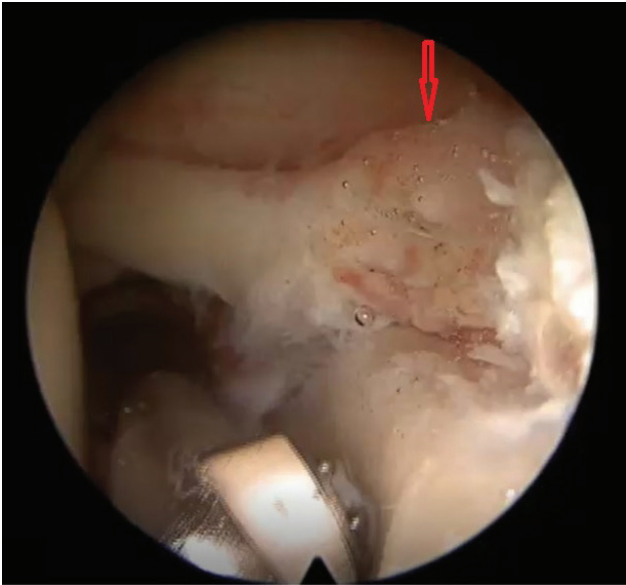
We observed a significant number of lesions detected during arthroscopic surgery that were not reported in preoperative imaging. In 41 (24.4%) cases, an additional lesion was visualized during arthroscopy. Most of the newly detected lesions were biceps pathologies (26 cases; 15.5% of all and 63.4% of newly detected), followed by infraspinatus (8 cases; 4.8% of all and 19.5% of newly detected), subscapularis (5 cases; 3% of all and 12.2% of newly detected), and teres minor ruptures (2 cases; 1.2% of all and 4.2% of newly detected) (Table 3).

We realized that the majority of our surgeries for biceps lesions were performed for patients whose

**Table 1** Preoperative MRI findings

| Preoperative findings                         | n=168 | %    |
|---|-------|------|
| <b>Rotator Cuff Full-Thickness Rupture</b>    | 118   | 70.2 |
| SS  | 115   | 68.5 |
| IS  | 1     | 0.6  |
| Subs  | 5     | 3    |
| <b>Rotator Cuff Partial-Thickness Rupture</b> | 50    | 29.8 |
| SS  | 48    | 28.6 |
| IS  | 1     | 0.6  |
| Subs  | 11    | 6.5  |
| <b>Biceps Tendinitis</b>                      | 51    | 30.4 |
| <b>Rotator Cuff Tendinitis</b>                | 76    | 45.2 |
| SS tendinit                                   | 2     | 1.2  |
| IS tendinit                                   | 33    | 19.6 |
| Subs tendinit                                 | 41    | 24.4 |
| <b>Labrum lesion</b>                          | 18    | 10.7 |
| <b>Impingement</b>                            | 136   | 81   |

MRI: magnetic resonance imaging; SS: supraspinatus; IS: infraspinatus; Subs: subscapularis

**Figure 1:**

Arrow shows partial rupture and degeneration of biceps tendon.

biceps lesions were not detected preoperatively. Preoperatively, a total of 51 patients were found to have biceps pathologies by MRI. Only 15 (29.4%) of these patients had an approach to the biceps tendons. Of 41 patients who underwent biceps procedures,

**Figure 2:**

Tenotomy of biceps tendon using radiofrequency ablator.

15 (36.6%) had preoperatively reported lesions by MRI and 26 (63.4%) had no lesions reported in preoperative imaging (Table 4). Surgeons were aware of the MRI results, but the records were evaluated by two radiologists in blinded fashion.

**Table 2** Performed surgeries

| Surgery  | n   | %    |
|--|-----|------|
| <b>Rotator cuff repair</b>                     | 168 | 100  |
| <b>Biceps surgery</b>                          | 41  | 24.4 |
| Tenodesis                                      | 18  | 10.7 |
| Tenotomy                                       | 16  | 9.5  |
| Tenolysis                                      | 7   | 4.2  |
| <b>Labrum repair</b>                           | 5   | 3    |
| <b>Subacromial decompression-Acromioplasty</b> | 159 | 94.6 |

**Table 3** Peroperative findings added to preoperative MRI findings

| New pathologies detected during arthroscopy | n=41 | % Overall (168) | % Detected |
|---|------|-----------------|------------|
| <b>Biceps pathology</b>                     | 26   | 15.5            | 63.4       |
| <b>Infraspinatus rupture</b>                | 8    | 4.8             | 19.5       |
| <b>Subscapularis rupture</b>                | 5    | 3               | 12.2       |
| <b>Teres minor rupture</b>                  | 2    | 1.2             | 4.2        |

MRI: magnetic resonance imaging.

**Table 4** Number of operations performed for biceps pathologies

| Number of biceps surgeries    | n  | Mean age of the patients | Detected in MRI before surgery n | Not detected preoperatively n |
|-------------------------------|----|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Biceps surgery (total)</b> | 41 | 59.5                     | 15/%36.6                         | 26/63.4                       |
| Tenodesis                     | 18 | 57.1                     | 8                                | 10                            |
| Tenotomy                      | 16 | 61.7                     | 5                                | 11                            |
| Tenolysis                     | 7  | 60.6                     | 2                                | 5                             |

MRI: magnetic resonance imaging.

## Discussion

Rotator cuff ruptures are among the common causes of pain of the shoulder. Conservative and surgical treatment options are available. Accompanying lesions are not rare in cases of shoulder pathologies. When the accompanying lesions are not treated, persistent postoperative pain and unsatisfactory functional outcomes may result (13). LHBT lesions were

defined to occur together with rotator cuff ruptures in the literature (14). MRI is performed preoperatively for most of these patients to plan the treatment. In order to prevent insufficient surgery, preoperatively identifying all lesions by imaging is quite important, but it is known that biceps lesions may not always be identified by MRI. The shoulder MRI protocol designed for imaging rotator cuff tears, partial volume artifacts, and signal intensity are blamed for the insufficiency

of MRI in detecting LHBT disorders (15). Walch et al. claimed that this may be due to the dynamic condition of the biceps (16). Lesions of biceps undiagnosed with static MRI may be visualized dynamically during arthroscopy. Misdiagnosis of LHBT disorders is especially common in preoperative images while treating rotator cuff tears. In rotator cuff surgeries, treatment of LHBT lesions is mainly performed with tenodesis or tenotomy (17). In the literature, the existence of LHBT disorders accompanying rotator cuff tears has been widely evaluated. In our study we observed that most misdiagnosed disorders accompanying rotator cuff tears were biceps lesions. We also saw that MRI did not reveal signs of LHBT lesions for most of the patients who needed tenotomy or tenodesis. We wanted to compare the preoperative and perioperative status of LHBT disorders in our group of patients.

Desai et al. conducted a study to evaluate clinical outcomes of patients treated arthroscopically for rotator cuff tears (18). Their study included patients with full-thickness rotator cuff tears. While repairing rotator cuff tears, tenotomy of the LHBT was also performed in cases in which LHBT lesions existed. They reported that, in their study group, 51 of 141 patients had accompanying LHBT lesions with a rate of 36.1%. In our study the rate of accompanying LHBT lesions was 45.8%.

In 2012 Chen et al. investigated the relation of LHBT and SLAP lesions with complete rotator cuff tears (9). They suggested that SLAP lesions were also a part of LHBT disorders. They classified the LHBT pathologies in a group of patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair, dividing LHBT lesions into 6 types. The sixth type was SLAP lesions. While 76% of the patients showed signs of LHBT lesions, 6% of the patients had SLAP lesions. The rates of LHBT lesions were lower in our study compared to the findings of Chen et al.

In the study of Lee et al., 80 patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair were evaluated (19). These authors investigated the efficacy of MRI in detecting LHBT lesions accompanying rotator cuff tears. They found during arthroscopic surgery that 40 (50%) of the patients had LHBT tears along with rotator cuff tears. Thirty-five patients had partial and 5 patients had total tears of the LHBT. MRI sensitivity and specificity in detecting partial tears were found to be between 70% and 80%, but for total tears MRI sensitivity and specificity were between 80% and 100%. The involvement of LHBT disorders in rotator cuff tears was similar in our study.

Accuracy of MRI in detecting shoulder pathologies preoperatively was evaluated by Houtz et al. (20). In their study, 69 MRI results and 35 MR arthrograms of 100 patients were examined preoperatively and compared with arthroscopic findings. They recorded rotator cuff, labrum, and biceps pathologies in both preoperative images and perioperative findings. Their study showed the accuracy of detecting subluxations, dislocations, and tears of the LHBT to be 73-78%. Another study published by Kang et al. in 2017 addressed the success of MR arthrography in defining biceps lesions preoperatively (21). The study included 101 patients who had rotator cuff tears and underwent arthroscopic surgery. Arthroscopic findings were accepted as the standard reference and correlated with preoperative images retrospectively. The accuracy of MRI was reported to be 66.3-74.3% in this study. In our patient group we found a concordant value of preoperative MRI detecting LHBT lesions at 66.2%.

In 2015 Razmjou et al. published a similar study comparing the accuracy of MRI with arthroscopy in detecting biceps disorders accompanying rotator cuff pathologies (22). Their study included 183 patients who underwent rotator cuff surgery. They found that for 54% of the patients with full-thickness biceps tears equivalent findings could be identified with preoperative MRI. In another study the accuracy of MRI in detecting biceps lesions was evaluated in 66 patients who all had preoperatively suspected biceps or SLAP pathologies based on physical examinations (23). Arthroscopy showed that 97% of the patients had rotator cuff tears. It was reported that the integrity of the biceps was not lost in only 7 cases. Only 23 of the patients could be diagnosed correctly by preoperative MRI with a concordance rate of 34.9%. Although biceps lesions could be detected at higher rates in our study, the success in predicting pathologies before surgeries was still meaningfully low.

The presented study has some limitations. The first limitation is its retrospective design. Second, a limited number of patients were evaluated. Another issue was the absence of control cases. Fourth, the operations were not performed by a single surgeon. This might have led to differences in defining and evaluating disorders during the arthroscopic surgeries. There was also no microscopic control of the ruptured tendons, consequently we cannot clearly define the extent of the degeneration in tendons. Despite these limitations, the results of our study emphasize the importance of preoperative imaging in defining biceps lesions.

## Conclusion

Biceps lesions are common problems accompanying rotator cuff tears. Degenerations, tendinitis, and tears of the biceps can be treated arthroscopically. Although preoperative MRI is very important in shoulder pathologies, MRI may be limited in detecting biceps disorders. In preoperative planning and during surgery, lesions of the biceps have to be considered carefully. Arthroscopy has a crucial role in diagnosis and treatment of LHBT lesions. Tenodesis, tenotomy or tenolysis can be chosen for biceps lesions. Attention has to be paid to biceps images in order to prevent persistent postoperative pain and poor functional results.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The study was approved by İzmir Ekonomi University Health Science Research Ethics Committee (Date: 22.03.2021 / 36, Approval no: B.30.2.İEÜSB.0.05.05-20-119).

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Authors Contributions

ÇB: Writing-Original draft preparation

MÜ: Methodology, Writing-Reviewing and Editing

MÖ: Investigation, Editing

AE: Investigation, Editing

## References

- Morag Y, Bedi A, Jamadar DA. The rotator interval and long head biceps tendon: anatomy, function, pathology, and magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2012; 20: 229-259.
- Lee JC, Guy S, Connell D, Saifuddin A, Lambert S. MRI of the rotator interval of the shoulder. *Clin Radiol*. 2007; 62: 416-423.
- Vangsness CT Jr, Jorgenson SS, Watson T, Johnson DL. The origin of the long head of the biceps from the scapula and glenoid labrum. An anatomical study of 100 shoulders. *J Bone Joint Surg Br*. 1994; 76: 951-954.
- Virk MS, Cole BJ. Proximal Biceps Tendon and Rotator Cuff Tears. *Clin Sports Med*. 2016; 35:153-161.
- Watson ST, Robbins CB, Bedi A, Carpenter JE, Gagnier JJ, Miller BS. Comparison of outcomes 1 year after rotator cuff repair with and without concomitant biceps surgery. *Arthroscopy*. 2017; 33: 1928-1936.
- Takahashi N, Sugaya H, Matsuki K, Miyauchi H, Matsumoto M, Tokai M, Onishi K, Hoshika S, Ueda Y. Hypertrophy of the extra-articular tendon of the long head of biceps correlates with the location and size of a rotator cuff tear. *Bone Joint J*. 2017; 99: 806-811.
- Singaraju VM, Kang RW, Yanke AB, McNickle AG, Lewis PB, Wang VM, Williams JM, Chubinskaya S, Romeo AA, Cole BJ. Biceps tendinitis in chronic rotator cuff tears: a histologic perspective. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008; 17: 898-904.
- Beall DP, Williamson EE, Ly JQ, Adkins MC, Emery RL, Jones TP, et al. Association of biceps tendon tears with rotator cuff abnormalities: degree of correlation with tears of the anterior and superior portions of the rotator cuff. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180: 633-639.
- Chen CH, Chen CH, Chang CH, Su CI, Wang KC, Wang IC, Liu HT, Yu CM, Hsu KY. Classification and analysis of pathology of the long head of the biceps tendon in complete rotator cuff tears. *Chang Gung Med J*. 2012; 35: 263-270.
- Toshiaki A, Itoi E, Minagawa H, et al. Cross-sectional area of the tendon and the muscle of the biceps brachii in shoulders with rotator cuff tears: a study of 14 cadaveric shoulders. *Acta Orthop*. 2005; 76: 509-512.
- Mohtadi NG, Vellet AD, Clark ML, Hollinshead RM, Sasyniuk TM, Fick GH, Burton PJ. A prospective, double-blind comparison of magnetic resonance imaging and arthroscopy in the evaluation of patients presenting with shoulder pain. *J Shoulder Elbow Surg*. 2004; 13: 258-265.
- Lafosse L, Reiland Y, Baier GP, Toussaint B, Jost B. Anterior and posterior instability of the long head of the biceps tendon in rotator cuff tears: a new classification based on arthroscopic observations. *Arthroscopy*. 2007; 23: 73-80.
- Popp D, Schöffl V. Superior labral anterior posterior lesions of the shoulder: Current diagnostic and therapeutic standards. *World J Orthop*. 2015; 6: 660-671.
- Cervilla V, Schweitzer ME, Ho C, Motta A, Kerr R, Resnick D. Medial dislocation of the biceps brachii tendon: appearance at MR imaging. *Radiology*. 1991; 180: 523-526.
- Baptista E, Malavolta EA, Gracitelli MEC, Alvarenga D, Bordalo-Rodrigues M, Ferreira Neto AA, de Barros N. Diagnostic accuracy of MRI for detection of tears and instability of proximal long head of biceps tendon: an evaluation of 100 shoulders compared with arthroscopy. *Skeletal Radiol*. 2019; 48: 1723-1733.
- Walch G, Nove-Josserand L, Levigne C, Renaud E. Tears of the supraspinatus tendon associated with "hidden" lesions of the rotator interval. *J Shoulder Elbow Surg*. 1994; 3: 353-360.
- Leroux T, Chahal J, Wasserstein D, et al. A systematic review and meta-analysis comparing clinical outcomes after concurrent rotator cuff repair and long head biceps tenodesis or tenotomy. *Sports Health*. 2015; 7: 303-307.
- Desai SS, Mata HK. Long Head of Biceps Tendon Pathology and Results of Tenotomy in Full-Thickness Repairable Rotator Cuff Tear. *Arthroscopy*. 2017; 33: 1971-1976.
- Lee RW, Choi SJ, Lee MH, Ahn JH, Shin DR, Kang CH, Lee KW. Diagnostic accuracy of 3T conventional shoulder MRI in the detection of the long head of the biceps tendon tears associated with rotator cuff tendon tears. *Skeletal Radiol*. 2016; 45: 1705-1715.
- Houtz CG, Schwartzberg RS, Barry JA, Reuss BL, Papa L. Shoulder MRI accuracy in the community setting. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20:537-542.
- Kang Y, Lee JW, Ahn JM, Lee E, Kang HS. Instability of the long head of the biceps tendon in patients with rotator cuff tear: evaluation on magnetic resonance arthrography of the shoulder with arthroscopic correlation. *Skeletal Radiol*. 2017; 46: 1335-1342.
- Razmjou H, Fournier-Gosselin S, Christakis M, Pennings A, El-Maraghy A, Holtby R. Accuracy of magnetic resonance imaging in detecting biceps pathology in patients with rotator cuff disorders: comparison with arthroscopy. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016; 25: 38-44.
- Dubrow SA, Streit JJ, Shishani Y, Robbin MR, Gobeze R. Diagnostic accuracy in detecting tears in the proximal biceps tendon using standard nonenhancing shoulder MRI. *Open Access J Sports Med*. 2014; 5: 81-87.





## TSH DÜZEYİ NORMAL, DÜŞÜK VE YÜKSEK HASTALARDA VÜCUT KİTLE İNDEKSLERİNE GÖRE HDL DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

### COMPARISON OF HDL LEVELS ACCORDING TO BODY MASS INDEXES IN PATIENTS WITH NORMAL, LOW AND HIGH TSH LEVELS

Ferda KAYA ZAMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kaya Zaman F. TSH Düzeyi Normal, Düşük ve Yüksek Hastalarda Vücut Kitle İndekslerine Göre HDL Düzeylerinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2022; 29(1): 93-99.

#### Öz

#### Amaç

Obezite dünyada prevalansı gittikçe artan bir sağlık problemidir. Obezite ayrıca dislipideminin önemli nedenlerinden biridir. Son yıllarda tiroid hormon düzeyleri ve vücut kitle indekslerini (VKİ) karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Ayrıca tiroid hormon testleri ve lipid profilini inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, erişkin bireylerde Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyleri normal, düşük ya da yüksek olmasının vücut kitle indeksine göre Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düzeylerine etkisinin değerlendirilmesidir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışma retrospektif olarak veri analiz yöntemiyle dizayn edildi. Aralık 2016- Eylül 2020 tarihleri arasında özel bir üniversite hastanesinin Checkup polikliniğine başvurmuş; Herhangi bir tiroid ilacı kullanmayan, TSH, VKİ, HDL değerleri bakılmış, 18 yaş üstü bireylerin verileri toplandı (n=1621). Sosyo-demografik veri olarak ayrıca her hasta için yaş ve cinsiyet verileri de kaydedildi. Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (min, maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve histogramlar ile incelendi. Bağımsız grup incelemelerinde;

Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Normal kilolu olan kişilerde TSH sınıflarına göre HDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. TSH değeri 0.5 ve 4 mIU/mL arasında olan kişilerin HDL değerleri TSH değeri 4 mIU/mL ve üzerinde olan kişilere göre anlamlı şekilde düşük bulundu (p=0,005). Obez kişilerde ise TSH durumlarına göre HDL durumlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).

#### Sonuç

Çalışmamızda normal kilolu olan kişiler arasında TSH değeri normal olanların HDL değerleri, TSH değeri yüksek olanlara göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Bu konuda hem erişkin hem çocuklarda yapılan bazı çalışmalar olsa da hala araştırmaya açık bir konudur. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar ile konu hakkında daha ayrıntılı ilişkiler saptanabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid Stimulan Hormon, Vücut Kitle İndeksi, Obezite, HDL Kolesterol

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** F.K.Z. / ferdakaya.zaman@isu.edu.tr  
**Müracaat tarihi/Application Date:** 26.09.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.11.2021  
**ORCID IDs of the authors:** F.K.Z: 0000-0002-2898-8669

## Abstract

### Objective

The prevalence of obesity is an increasing health problem throughout the world. Obesity is also one of the major causes of dyslipidemia. There have been many studies comparing thyroid hormone levels and body mass indexes (BMI) in recent years. There are also studies available in thyroid hormone tests and studies examining lipid profile. The aim of this study is to evaluate the effect of normal, low or high Thyroid Stimulated Hormone (TSH) levels on High Density Lipoprotein (HDL) levels according to body mass index in adult individuals.

### Material and Methods

The study was retrospectively designed with data analysis method. The study was applied in the private university hospital Checkup clinic between December 2016 and September 2020; TSH, VKİ, HDL values were studied, and data of individuals over 18 years of age were collected (n=1621). As sociodemographic data, age and gender data were also recorded for each patient. Data was analyzed via SPSS 25.0 package program. Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation and median (min, max), and categorical variables are expressed as numbers and percentages. Kolmogorov Smirnov Smirnov test and histograms was used to examine compliance

of data to normal distribution. In independent group reviews Mann Whitney U test and Kruskal Wallis Variance Analysis (post hoc: Mann Whitney U test with Bonferroni correction) were used. In the examination of the differences between categorical variables, the Ki square test was used. All analysis  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### Results

HDL values differed statistically significantly in people who were normal weight compared to TSH classes. HDL values of people with TSH values between 0.5 and 4 mIU/mL were found to be significantly lower than those with a TSH value of 4 mIU/mL or higher ( $p=0.005$ ). In obese people, it was observed that there was no statistically significant difference considering their HDL status according to TSH status ( $p > 0.05$ ).

### Conclusion

In our study, HDL values of normal people with normal TSH value were found to be significantly lower than those with high TSH values among people who were normal weight. Although there are some studies in both adults and children, it is still open to research. It would be possible to detect more detailed relationships on the subject with new studies to be carried out in this field.

**Keywords:** Thyroid Stimulating Hormone, Body Mass Index, Obesity, HDL Cholesterol

## Giriş

Obezite dünyada prevalansı gittikçe artan bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, Avrupa'da obezite oranı %20'nin üzerindedir (1). Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Teşkilatı verilerinde Türkiye'de obezite oranı %18,4 ve %22,3'tür (2).

Obezite ayrıca dislipideminin önemli nedenlerinden biridir (3). Kilosu yüksek tüm hastaların lipid profili bozuklukları açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Obeziteyi değerlendirmede DSÖ tarafından belirlenen VKİ değerleri kullanılmaktadır.

Hipotiroidizm, başta kadınlarda olmak üzere lipid yüksekliliğinin önemli bir nedenidir. Tiroid fonksiyonlarının yetersiz olmasının Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) metabolizmasını ve kardiyovasküler hastalık riskini ne oranda etkilediği çok net değildir (4).

Son yıllarda tiroid hormon düzeyleri ve vücut kitle indekslerini karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Ayrıca

tiroid hormon testleri ve lipid profilini inceleyen çalışmalarda mevcuttur. Tiroid bozukluğu olan hastaların; VKİ ile bağlantılı olarak lipid profilini bozduğu ve sonuçta kardiyak riski arttırdığı düşünülmektedir. TSH düzeyinde bozukluk olan hastalarda Düşük Dansiteli lipoprotein (LDL) ve Trigliserit (TG) değişiklikleri sorunlara yol açabilirken; HDL düşüklüğü diğerlerinden bağımsız bir kardiyak risk faktörüdür. Bu nedenle çoğunlukla göz ardı edilen HDL düşüklüğünün, TSH ve VKİ ile ilişkisinin irdelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada TSH düzeyi yüksek veya düşük bireylerde VKİ'lerine göre HDL düzeylerinde bir fark olup olmadığına bakmak ve TSH düzeyinin HDL düzeyine etkisi olup olmadığını görmek amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için İstinye Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.05.2020 tarih ve 2/2020.K-033 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışma retrospektif olarak veri analiz yöntemiyle ku-

ruldu. Aralık 2016 - Eylül 2020 tarihleri arasında İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi LİV Hastanesi Checkup polikliniğine başvurmuş; herhangi bir tiroid ilacı kullanmayan, TSH, VKİ, HDL değerleri bakılmış, 18 yaş üstü bireylerin verileri toplandı. Toplam 1621 hastanın verileri kaydedildi. Sosyo demografik veri olarak ayrıca her hasta için yaş ve cinsiyet verileri de kaydedildi ve istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Çalışmanın yapıldığı hastanede TSH değerine sabah 8 saat açlık sonrası Roche Elecsys Modular Analytics E170 İmmunoassay metoduyla bakılmaktadır.

TSH değeri 0.50-4 mIU/mL arasında ise; normal (ötiroidik)  
TSH değeri >4 mIU/mL ise; Yüksek (hipotiroidik)  
TSH değeri <0.50 mIU/mL ise; Düşük (hipertiroidik) olarak değerlendirildi.

VKİ vücut ağırlığının, "kilogram" cinsinden değerinin, boyun "metre cinsinden" değerinin "karesine" bölünmesiyle elde edilmektedir. VKİ için uluslararası referans aralıkları olan;  
≥30: Obez  
<30: Normal kabul edildi.

HDL Kolesterol için referans aralıkları;  
≥ 40 mg/dl: Normal,  
<40 mg/dl: Düşük olarak alındı.

Çalışmaya katılanlar yaşa göre ise 18-45: Genç erişkin, 46-65: Orta yaş, 66 ve üstü: Yaşlı hastalar olarak gruplandırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (min,maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve histogramlar ile incelendi. Bağımsız grup incelemelerinde; Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kişilerin 742'si (%45,20) kadındı. Ayrıca TSH değeri 4 ve üzerinde olan 135 kişi (%8,30) bulunurken, 0.5 altında TSH değerine sahip 47 kişi (%2,90) bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan kişilerin ortalama TSH değerleri 2,18 ± 2,08 mIU/mL (min0,01, maks47). VKİ değerleri 30 ve üzerinde olan 514 kişi (%31,30) bulunmaktaydı ve çalışmaya alınan kişilerin VKİ ortalaması 28,17 ± 5,12 (min16,07, maks53,59) idi. HDL değeri 40 altında olan 476 kişi (%29) mevcuttu ve ortalama HDL değerleri 48,46 ± 14,23 mg/dl (min2, maks127) bulundu. Ayrıca çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması 47,82 ± 12,91 (min18, maks88) idi. Bu kişilerin 785'i (%47,80) 18 – 45 yaş arası kişilerden, 690'ı (%42) 46-65 yaş arası kişilerden oluşmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1

Sosyo-demografik Veriler

|                 |       | n(%)         | Ortalama±s.d.<br>(min-maks)    |
|-----------------|-------|--------------|--------------------------------|
| Cinsiyet        | Kadın | 742 (45,20)  |                                |
|                 | Erkek | 900 (54,80)  |                                |
| Yaş             | 18-45 | 785 (47,80)  | 47,82 ± 12,91<br>(18-88)       |
|                 | 46-65 | 690 (42,00)  |                                |
|                 | ≥66   | 167 (10,20)  |                                |
| VKİ             | <30   | 1128 (68,70) | 28,17 ± 5,12<br>(16,07- 53,59) |
|                 | ≥30   | 514 (31,30)  |                                |
| HDL<br>(mg/dl)  | <40   | 476 (29,00)  | 48,46 ± 14,23<br>(2-127)       |
|                 | ≥40   | 1165 (71,00) |                                |
| TSH<br>(mIU/mL) | 18-45 | 785 (47,80)  | 2,18 ± 2,08<br>(0,01-47)       |

**Tablo 2** Çalışmaya katılanların VKİ ve HDL değerlerinin yaş ve cinsiyet durumuna göre karşılaştırılması

| VKİ    | HDL (mg/dl) | Yaş         |             |             |                       | Cinsiyet    |              |                        |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|--------------|------------------------|
|        |             | 18-45 n (%) | 46-65 n (%) | ≥66 n (%)   | p                     | Kadın n (%) | Erkek n (%)  | p                      |
| <30    | <40         | 140 (22,29) | 106 (25,30) | 30 (7,04)   | 0.013*                | 40 (7,86)   | 236 (38,13)  | 0.001*                 |
|        | ≥40         | 488 (77,71) | 313 (74,70) | 51 (62,96)  |                       | 469 (92,14) | 383 (61,87)  |                        |
| ≥30    | <40         | 80 (51,28)  | 94 (34,69)  | 26 (30,23)  | 0.001*<br>(cs=14.792) | 50 (21,55)  | 150 (53,38)  | 0.001*<br>(cs=54.123)  |
|        | ≥40         | 76 (48,72)  | 177 (65,31) | 60 (69,77)  |                       | 182 (78,45) | 131 (46,62)  |                        |
| Toplam | <40         | 220 (28,06) | 200 (28,99) | 56 (33,53)  | 0.368<br>(cs=2.002)   | 90 (12,15)  | 386 (42,89)  | 0.001*<br>(cs=186.523) |
|        | ≥40         | 564 (71,94) | 490 (71,01) | 111 (66,47) |                       | 651 (87,85) | 514 (957,11) |                        |

\*p&lt;0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; cs: ChiSquare test

**Tablo 3** Çalışmaya katılanların VKİ ve TSH değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırılması

| VKİ    | TSH (mIU/mL) | Yaş         |             |             |                        | Cinsiyet    |             |                        |
|--------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------|
|        |              | 18-45 n (%) | 46-65 n (%) | ≥66 n (%)   | p                      | Kadın n (%) | Erkek n (%) | p                      |
| <30    | <0,50        | 10 (1,59)   | 19 (4,59)   | 3 (3,75)    | 0.002*<br>(cs=17.064)  | 16 (3,16)   | 16 (2,6)    | 0.001*<br>(cs=13.618)  |
|        | 0,50-4       | 585 (93,30) | 360 (86,96) | 67 (83,75)  |                        | 440 (86,96) | 572 (93,01) |                        |
|        | >4           | 32 (5,10)   | 35 (8,45)   | 10 (12,5)   |                        | 50 (9,88)   | 27 (4,39)   |                        |
| ≥30    | <0,50        | 4 (2,58)    | 9 (3,32)    | 2 (2,35)    | 0.663<br>(cs=2.396)    | 9 (3,9)     | 6 (2,14)    | 0.12<br>(cs=4.241)     |
|        | 0,50-4       | 137 (88,39) | 231 (85,24) | 70 (82,35)  |                        | 190 (82,25) | 248 (88,57) |                        |
|        | >4           | 14 (9,03)   | 31 (11,44)  | 13 (15,29)  |                        | 32 (13,85)  | 26 (9,29)   |                        |
| Toplam | <0,50        | 14 (1,79)   | 28 (4,09)   | 5 (3,03)    | 0.0001*<br>(cs=21.791) | 25 (3,39)   | 22 (2,46)   | 0.0001*<br>(cs=16.173) |
|        | 0,50-4       | 722 (92,33) | 591 (86,28) | 137 (83,03) |                        | 630 (85,48) | 820 (91,62) |                        |
|        | >4           | 46 (5,88)   | 66 (9,64)   | 23 (13,94)  |                        | 82 (11,13)  | 53 (5,92)   |                        |

\*p&lt;0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; cs: ChiSquare test

Tablo 4 Kilo ve TSH durumuna göre HDL değerleri

| VKİ | TSH (mIU/mL) | HDL (mg/dl)<br>Ortalama ± s.d.(min,maks) | p                  |
|-----|--------------|--|--------------------|
| <30 | <0,50        | 49,87 ± 11,3(26 -73)                     | 0.005* (kw=10.487) |
|     | 0,50-4       | 49,75 ± 14,18(2 -116)                    |                    |
|     | >4           | 55,14 ± 16,27(21- 111)                   |                    |
| ≥30 | <0,50        | 45,49 ± 12,19(27,6-62,5)                 | 0.909 (kw=0.191)   |
|     | 0,50-4       | 44,93 ± 13,5(18-127)                     |                    |
|     | >4           | 43,84 ± 12,88(18-84)                     |                    |

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; kw: Kruskal Wallis Varyans Analizi; s.d: Standard Deviation; Med:Median

Çalışmaya katılanların VKİ ve HDL değerlerini yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda; VKİ normal olan kişilerden 18-45 yaş grubunda olanların HDL değerleri diğer yaş gruplarına göre anlamlı yüksekti (p=0,013). VKİ 30'un üzerinde olan 45 yaş üzerindeki kişilerde ise, HDL değeri genç yaş grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,001). VKİ normal olan kadınların HDL değerleri VKİ normal erkeklere göre anlamlı yüksekti (p=0,001). VKİ yüksek olan obez erkeklerde ise kadınlara göre HDL değerinin anlamlı olarak yükseldiği tespit edildi (p=0,001) (Tablo 2).

Çalışmaya katılanların VKİ normal olanlar büyük çoğunlukla ötiroidikti. Hipertiroidik olanların dağılımında anlamlı bir fark yoktu. 45 yaş üzerinde ise hipotiroidik olanlar anlamlı olarak fazlaydı (p=0,002). VKİ 30'un üzerinde olan obezlerde de büyük çoğunluk ötiroidikti. Yaşa göre anlamlı tiroid hormonlarında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). VKİ 30 altında olan katılımcıların cinsiyete göre tiroid hormon değerlerinde ise; özellikle VKİ si normal olan kadınların erkeklerden anlamlı olarak daha fazla hipotiroidik olduğu bulundu (p=0,001) (Tablo3).

Çalışmaya katılanların HDL ortalama değerlerinin VKİ ve TSH değerleriyle ilişkisi incelendiğinde;

VKİ 30'un altında olan çalışma katılımcılarında kişiler hipotiroidik ise HDL ortalama değerlerinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi (p=0,005). VKİ yüksek olan obezlerde ise kişilerin tiroid hormon değerlerinden HDL değerlerinin etkilenmediği tespit edildi (p>0,05) (Tablo4).

## Tartışma

Bu çalışmada VKİ normal olan genç erişkinlerde (18-45 yaş) HDL değerlerinin diğer yaş gruplarına göre

yüksekti. Obez olan 45 yaş ve üzeri kişilerde HDL değeri ise obez olan genç yaş gruplarına göre daha yüksekti. Obez olmayan kadınların HDL değeri obez olmayan erkeklere göre daha yüksek iken obez erkeklerde ise HDL değerlerinin obez kadınlara göre anlamlı olarak fazla yükseldiği bulundu.

Obezite ve lipid metabolizmasını araştıran birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalardan bazıları göstermiştir ki erken yaşlarda başlayan obezite ile yetişkinlikteki yüksek total kolesterol (TK), TG, LDL ve düşük HDL arasında ilişki vardır (5, 6).

Ekinci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde; normal kilolu gruba göre fazla kilolu ve obez gruplarda aterosklerik lipid düzeyleri (TK, LDL ve TG) daha yüksek; HDL düzeyleri daha düşük bulunmuştur. VKİ ile aterosklerik lipid düzeyleri arasında pozitif, VKİ ile HDL düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (7).

Çalışmamızda VKİ normal olanlar büyük çoğunlukla ötiroidikti. Hipertiroidik olanların dağılımında yaşa ve cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktu. Hipotiroidik olanlar ise 45 yaş üzerinde ve kadınlarda anlamlı olarak fazlaydı. Çalışmamızdaki obez kişilerde de büyük çoğunluk ötiroidikti. Yaşa göre anlamlı tiroid hormonlarında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ekinci ve arkadaşlarının yaptığı çalışma obezite ve tiroid fonksiyonu arasında ilişki olmadığını gösteren literatürdeki çalışmalardan biridir (7). Bu sonuç başka bazı çalışmalarla da desteklenmiştir. Buscemi ve arkadaşları vücut ağırlığının tiroid hormon hemostazı üzerinde herhangi bir bağımsız etkisinin olmadığını, bunun yerine beslenme faktörlerinden etkilendiğini öne sürmüşlerdir (8). Manji ve arkadaşları ötiroid denekler arasında TSH veya fT4 ve VKİ arasında bir ilişki bulmamıştır (9). Altunoğlu ve arkadaşları, obez hastalarda tiroid fonksiyonunun nor-

mal olduğunu bulmuşlardır (10). Shinkov ve arkadaşları çalışmalarında TSH ve VKİ arasında herhangi bir korelasyon bulamamıştır (11). Çalışmamız ve literatür obezite, tiroid hormon ilişkileri arasında net bir ilişki olmadığı yaşa, cinsiyete ve yemek yeme alışkanlıklarına göre değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Bu yüzden özellikle tiroid hormonları bozuk 45 yaş grubu üstü kişilere dengeli beslenme önerisi ve obeziteden korunması gerektiği önerilmelidir.

Tiroid hormonları, kolesterol esterleri HDL'den çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) ve TG'leri ters yönde değiştiren kolesterol ester transfer proteini (CETP) aktivitesini artırarak HDL metabolizmasını etkileyebilir (12). Hipotiroidik bireylerde artan HDL partikül konsantrasyonuna bağlı olarak; HDL seviyeleri yükselir (13). Hepatik Lipaz (HL) aktivitesinde azalmaya bağlı olarak, HDL katabolizmasında bir azalma gözlenir (14). Ayrıca, CETP'nin azalmış aktivitesi, kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferinin azalmasına ve dolayısıyla HDL seviyelerinin artmasına neden olur (15). Duntas'ın çalışmasında da çalışmamıza benzer bulgulardan bahsedilmiştir. HDL seviyeleri tiroid hormonları ile regüle edilen CETP ve HL aktivitesinin azalmasından dolayı hipotiroidizmde normal veya yükselmiştir. CETP ve HL aktivitesinin azalması; kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transportunun azalması ile sonuçlanmıştır (16). Bir başka çalışmada; TSH değerlerinin normal aralığında bile, seviyeleri artan TSH ile TK, LDL ve TG'de doğrusal bir artış ve HDL kolesterolünde doğrusal bir azalma gözlenmiştir (17). Kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye artmış CETP aracılı transferine ve HDL'nin HL aracılı katabolizmasına bağlı olarak hipertroidizmde de HDL seviyelerinde bir düşüş gözlenmiştir (18, 19).

Çalışmamızda HDL ortalama değerlerinin VKİ ve TSH değerleriyle ilişkisi incelendiğinde; VKİ 30'un altında olan çalışma katılımcılarında kişiler hipotiroidikse HDL ortalama değerlerinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. VKİ yüksek olan obezlerde ise kişilerin tiroid hormon değerlerinden HDL değerlerinin etkilenmediği tespit edildi (Tablo4). Bu da bize kişinin beslenme alışkanlığı bozuksa ve obez ise artık tiroid hormonlarının HDL değerlerine etkisini kaybettiğini göstermektedir. Bu yüzden özellikle tiroid hormonu dengesi bozulmuş olsa da olmasa da dengeli beslenme sağlanarak ve düzenli egzersizle HDL değerlerini yüksek tutabilme ve ateroskleroz lipid profillerini düşük tutabilme olasılığı daha yüksektir.

## Sonuç

Sonuç olarak; Çalışmamızda VKİ 30'un altında olan çalışma katılımcılarında kişiler hipotiroidikse HDL or-

talama değerlerinin anlamlı olarak arttığı buna karşılık VKİ yüksek olan obezlerde ise kişilerin tiroid hormon değerlerinden HDL değerlerinin etkilenmediği tespit edildi.

Çalışmamızın checkup polikliniğinde sağlıklı hastalar ile yapılması nedeniyle çalışmaya katılanların büyük çoğunluğu ötroid bireylerdir ve TSH'ı normal aralıklarda olmayan hasta sayımız diğer gruba göre düşüktür. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Bu konuda hem erişkin hem çocuklarda yapılan bazı çalışmalar olsa da hala araştırmaya açık bir konudur. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar ile konu hakkında daha net bilgilere ulaşabileceğimiz aşikardır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için İstinye Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.05.2020 tarih ve 2/2020.K-033 karar numarası ile onay alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Erişim tarihi: 23.09.2021
2. OECD Health Statistics 2014. Available at: <https://www.oecd.org/els/health-systems/oecd-health-statistics-2014-frequently-requested-data>. Erişim tarihi: 23.09.2021
3. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S ve ark. Obezite ve Metabolik Sendrom. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2008; 6: 3.
4. Carantoni M, Vigna GB, Stucci N, et al. Low Levels of HDL Cholesterol in Hypothyroid Patients with Cardiovascular Diseases. *Minerva Endocrinol.* 1997; 22(4): 91-7.
5. Reinehr T, Andler W, Denzer C, et al. Cardiovascular Risk Factors in Overweight German Children and Adolescents: Relation to Gender, Age and Degree of Overweight. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2005; 15(3): 181-187.
6. Burke V, Beilin LJ, Simmer K, et al. Predictors of Body Mass Index and Associations with Cardiovascular Risk Factors in Australian Children: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Obesity.* 2005; 29(1): 15-23.
7. Ekinci F, Coşkun DM, Tuncel B ve ark. Relationship between Obesity and Thyroid Function in Adults. *Marmara Medical Journal.* 2018; 31: 76-80.
8. Buscemi S, Verga S, Maneri R, et al. Influences of Obesity and Weight Loss on Thyroid Hormones. A 3–3.5- Year Follow- Up Study on Obese Subjects With Surgical Bilio-Pancreatic Bypass. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20: 276-81.
9. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Lack of Association Between Serum TSH or Free T4 and Body Mass Index in Euthyroid Subjects. *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 125-8.
10. Altunoğlu E, Ülgen E, Müderrisoğlu C ve ark. Obezite ve Tiroid

- Fonksiyonları. İstanbul Tıp Dergisi. 2009; 1: 24-5.
11. Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome Increases through The Quartiles of Thyroid Stimulating Hormone in A Population-Based Sample of Euthyroid Subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58: 926-32.
  12. Lagrost L. Regulation of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Activity: Review of invitro and invivo Studies. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1215:209-36.
  13. Pearce EN, Wilson WF, Yang Q, et al. Thyroid Function and Lipid Subparticle Sizes in Patients with Short-Term Hypothyroidism and a Population-Based Cohort. *J Clin Endocrinol Metab,* 2008; 93: 888-94.
  14. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density Lipoprotein Cholesterol, Hepatic Lipase and Lipoprotein Lipase Activities in Thyroid Dysfunction-Effects of Treatment. *QJ Med.* 1986; 59: 513-21.
  15. Dullaart RP, Hoogenberg K, Groener JE, et al. The Activity of Cholesteryl Ester Transfer Protein is Decreased in Hypothyroidism: A Possible Contribution to Alterations in High-Density Lipoproteins. *Eur J Clin Invest.* 1990; 20: 581-7.
  16. Duntas LH. Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid Journal.* 2002; 12(4): 287-93.
  17. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen IL, et al; The Association Between TSH Within the Reference Range and Serum Lipid Concentrations in a Population-Based Study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 181-6.
  18. Kung AW, Pang RW, Lauder I, et al. Changes in Serum Lipoprotein(a) and Lipids During Treatment of Hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1995; 41: 226-31.
  19. Aviram M, Luboshitzky R, Brook JG. Lipid and Lipoprotein Pattern in Thyroid Dysfunction and the Effect of Therapy. *Clin Biochem.* 1982; 15: 62-6.





# AKUT AŞIL TENDON RÜPTÜR TEDAVİSİNDE MİNİ-AÇIK VE PERKÜTAN TAMİR YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF MINI-OPEN AND PERCUTANEOUS REPAIR METHODS IN TREATMENT OF ACUT ACHILLES TENDON RUPTURE

Fatih İNCİ<sup>1</sup>, İbrahim Alper YAVUZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**Cite this article as:** İnci F, Yavuz İA. Akut Aşil Tendon Rüptür Tedavisinde Mini-açık ve Perkütan Tamir Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2022; 29(1): 101-110.

### Öz

#### Amaç

Akut aşil tendon rüptürü (ATR) tedavisi halen tartışmalı bir konudur. Geleneksel açık cerrahi tedaviye göre daha düşük re-rüptür oranları ve daha az yara yeri sorunları gözlenmesi nedeniyle akut ATR'nin mini-açık ve perkütan olarak uygulanan minimal invaziv tekniklerle tedavisi daha iyi bir seçenektir. Bu teknikler ile başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, sural sinir yaralanması bu tekniklerin en önemli komplikasyonudur. Bu çalışmada, akut ATR tedavisinde kullanılan minimal invaziv tekniklerin (mini-açık ve perkütan tamir) klinik sonuçlarının ve komplikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

016-2019 yılları arasında akut ATR'si minimal invaziv yöntemler ile tamir edilen toplam 42 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar, cerrahi kesiden tendon uçlarının gözlenebildiği mini-açık tamir grubu (Grup 1, n=22) ve gözlenemediği perkütan tamir grubu (Grup 2, n=20) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Klinik değerlendirme için AOFAS skoru, ayak bileği plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon açıları, işe ve spora geri dönüş süreleri kullanıldı. Cerrahi sonrası komplikasyonlar ise minör (tekrar cerrahi gerektirmeyen) ve majör (tekrar cerrahi gerektiren) komplikasyonlar olmak üzere iki kategoriye ayrıldı. Gruplar fonksiyonel sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 40,30±5,56 (23-50) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ameliyata kadar geçen süre, ameliyat süresi, takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (hepsi için p>0.05). Hastaların ameliyat sonrası ikinci yıl fonksiyonel sonuçları ile işe ve spora dönüş süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (hepsi için p>0.05). Mini-açık grupta 2 hastada ve perkütan tamir grubunda 3 hastada minör komplikasyon gözlemlendi. Sural nöropati perkütan tamir sonrası 3 (%15) hastada görülürken, mini-açık tamir sonrası hiçbir hastada görülmedi. Her iki grubun birer hastasında tekrar ameliyat gerektiren major komplikasyon görüldü. Gruplar arasında hem minör hem majör komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0,566 ve p=0,947).

#### Sonuç

Akut ATR'nin mini-açık veya perkütan tamirle tedavisinin fonksiyonel sonuçları ve komplikasyonları benzerdir. Daha düşük sural sinir yaralanma riski olması nedeniyle mini-açık tamir yöntemi daha avantajlı olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşil Tendon Rüptürü; Mini-açık; Perkütan; Tamir; Sural Sinir

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** F.İ. / fatihinci@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 12.10.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.01.2022

**ORCID IDs of the authors:** F.İ: 0000-0002-7960-4880; İ.A.Y: 0000-0002-5287-7934

## Abstract

### Objective

Treatment of acute Achilles tendon rupture (ATR) is still a controversial issue. Treatment of acute ATR with mini-open and percutaneously applied minimally invasive techniques has become a better option because of lower re-rupture rates and less wound site problems than traditional open surgical treatment. Although successful results have been obtained with these techniques, sural nerve injury is the most important complication of these techniques. In this study, it was aimed to compare the clinical results and complication rates of minimally invasive techniques (mini-open and percutaneous repair) used in the treatment of acute ATR.

### Material and Methods

A total of 42 patients whose acute ATR was repaired with minimally invasive methods between 2016 and 2019 were included in the study. The patients were divided into two groups: the mini-open repair group in which the tendon ends could be observed from the surgical incision (Group A, n=22) and the percutaneous repair group in which they could not be observed (Group B, n=20). AOFAS score, ankle plantar flexion and dorsiflexion angles, return to work and sports were used for clinical evaluation. Post-surgical complications were divided into two categories: minor (not requiring re-surgery) and major (requiring re-surgery) complications. The groups

were compared in terms of functional outcomes and complications.

### Results

The mean age of the patients was 40.30±5.56 (23-50). No statistically significant difference was found between the groups in terms of demographic data ( $p>0.05$  for all). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the functional results of the patients in the second year after surgery and the time to return to work and sports ( $p>0.05$  for all). Minor complications in 2 patients in the mini-open group and in 3 patients in the percutaneous repair group observed. While sural neuropathy was seen in 3 (15%) patients after percutaneous repair, it was not seen in any patient after mini-open repair. Major complication requiring reoperation was seen in one patient of each group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of both minor and major complications. ( $p=0.566$  and  $p=0.947$ , respectively).

### Conclusion

The functional outcomes and complication rates of the treatment of acute Achilles tendon rupture with mini-open or percutaneous repair are similar. Because of the lower risk of sural nerve injury, the mini-open repair method may be more advantageous.

**Keywords:** Achilles tendon rupture, Mini-open, Percutaneous, Repair, Sural nerve

## Giriş

Akut aşil tendon rüptürü (ATR), özellikle 30-50 yaş arası erkeklerde en sık görülen spor yaralanması olup, ortopedik cerrahlar arasında optimal tedavisi halen tartışmalıdır (1,2). Sedarter yaşayan veya cerrahi için kontrendikasyonu olan hastalarda konservatif tedaviler tercih edilirken fonksiyonel sonuçların daha iyi olması ve düşük re-rüptür oranları olması nedeniyle genç ve aktif hastalarda daha çok cerrahi tedaviler tercih edilmektedir (3). Akut ATR'nin klasik açık cerrahisi, artmış yara sorunları ve sural sinir hasarı ile ilişkilendirilmiştir (4,5). Açık cerrahi yöntemlerde gözlenen komplikasyonları azaltabilmek için geliştirilen minimal invaziv yöntemler (perkütan tamir ve mini-açık tamir) bildirilmeye başlanmıştır (6-9).

Minimal invaziv yöntemlerden olan "Perkütan Tamir (PT)" yöntemi ilk defa "Ma ve Griffith" tarafından tanımlandı ve 1990'lardan beri dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır (10,11). Yara probleminin dü-

şük olması bu yönteminin avantajı olmasına rağmen, bu yöntemin potansiyel risk oluşturan iki dezavantajı vardır. Birincisi, tendona yakın komşuluğu olan sural sinirin perkütan geçirilen iğne ile yaralanma riskidir ve yapılan çalışmalarda %0-27 oranında olduğu bildirilmiştir (12,13). İkinci dezavantajı ise tendon bölgesinde kesi yapılmamasına bağlı tendon uçlarının görülememesi ve tendon tamir kalitesinin yeterince değerlendirilememesidir. Çalışmalarda, perkütan tamir yöntemi sonrasında % 6-34 oranında re-rüptür oranı bildirilmiştir (11).

Literatürde perkütan tamir sonrası oluşabilecek sural sinir yaralanma riskini önleyebilmek için perkütan ve açık tamir yöntemlerinin kombine edildiği "Mini-Açık Tamir" yöntemi de tanımlanmıştır (8,14). Akut ATR'nin cerrahi sonrası sonuçları için literatürde daha çok açık cerrahi ile minimal invaziv yöntemler karşılaştırılmasına rağmen, mini-açık ve perkütan tamirlerin sonuçlarını ve komplikasyon oranlarını karşılaştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (6,15-17).

Bu retrospektif çalışmada, "Mini-Açık tamir" ve "Perkütan tamir" yöntemleri ile tedavi ettiğimiz akut ATR'si olan hastaların klinik sonuçlarının ve komplikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlandı. Hipotezimiz, perkütan tamir yöntemiyle karşılaştırıldığında, mini-açık tamir yönteminde sural sinir yaralanma riskinin daha düşük olması idi.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızın etik onayı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulundan alındı (Tarih: 09.12.2020, Sayı: E1-20-1348). Mayıs 2016 ile Haziran 2019 yılları arasında tek merkezde "mini-açık tamir" ve "perkütan tamir" yöntemiyle tedavisi yapılan toplam 42 akut aşil tendon rüptürlü hasta (38 erkek, 4 kadın) geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışmadaki akut ATR'lerin tamamı kalkaneal tuberositin proksimalinde, 2-8 cm arasında yerleşmişti. Akut ATR tanısı hikaye ve fizik muayene (Thompson testi, rüptür bölgesindeki boşluğun palpasyonu, ayak bileğinin fonksiyonel yetersizliği) ile konuldu. Ultrasonografi ya da Manyetik Rezonans inceleme ile ATR tanısı doğrulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, akut kapalı ATR olması (ilk iki hafta içinde başvuru), mini-açık ya da perkütan tamir yönteminin kullanılması, rüptür seviyesinin 2-8 cm arasında olması, 18 yaş üzerindeki hastalar olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise daha önce ATR hikayesi olanlar, aşil tendon insersiyosundan ya da proksimalde kas-tendon bileşkesinden rüptüre olanlar, kronik aşil tendinopatisi olanlar, nörolojik disfonksiyon, otoimmün hastalık, romatoid artrit ve kortikosteroid kullanım öyküsü olanlar ve bir yıldan daha az takip süresi olan hastalar olarak belirlendi.

Her iki cerrahi tamir yöntemi, genel anestezi altında ve yüzüstü pozisyonda turnikesiz olarak yapıldı. Hastalara cerrahiden yarım saat önce 1 gram sefazolin profilaktik olarak uygulandı. Hastaların tamamı cerrahi yöntemler ve ameliyat sonrasında uygulanacak rehabilitasyon programı hakkında bilgilendirilerek onamları alındı.

## Hasta Seçimi

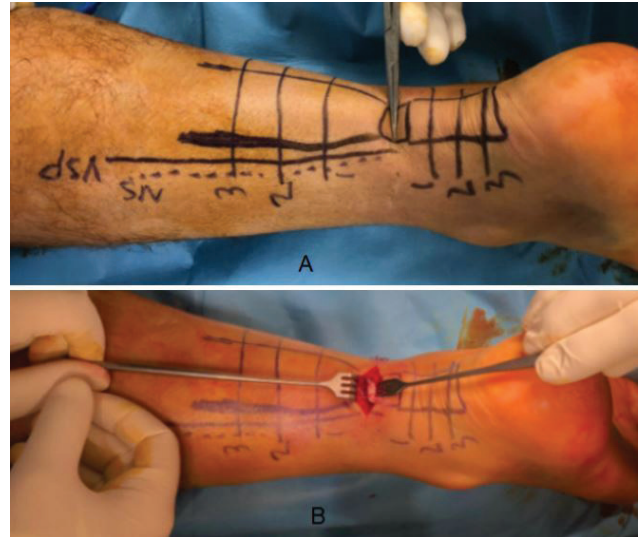
Literatürü gözden geçirdiğimiz zaman akut ATR tedavisinde kullanılan mini-açık ve perkütan tamir yöntemlerinin tanımında anlam karmaşası olduğunu gözlemledik. Bu anlam karmaşası konusunda Carmont ve arkadaşları (16) tendon onarım işlemi sırasında kesi yerinden tendon uçlarının ve tendon tamir kalitesinin gözlenebilir olup olmamasına göre mini-açık ve perkütan tamir yöntemi ayrımının yapılabileceğini bildirdiler. Bizde çalışmamızda, cerrahi tamir esna-

sında tendon uçlarını ve tendon tamir kalitesini direk gözleyebilmek amacıyla küçük kesi yapılmasını "mini-açık tamir yöntemi" olarak ve tendon uçlarını ve tendon tamir kalitesini değerlendirmek için cilt kesisi yapılmayan tamirleri "perkütan tamir yöntemi" olarak belirleyerek hastaları uygulanan tedavi yöntemlerine göre iki gruba ayırdık.

## Cerrahi Yöntem

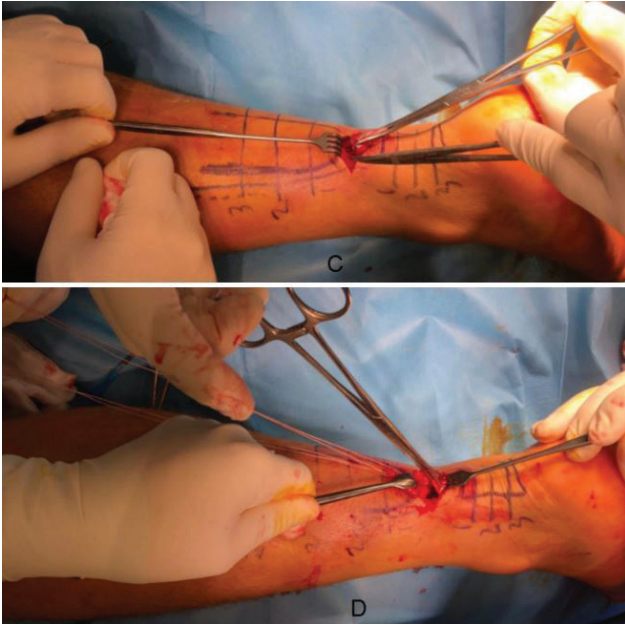
### Grup 1 (Mini-açık Tamir Grubu)

Hastalar prone pozisyonda yatırıldı. Tendonun rüptür yeri palpe edildi ve tendon uçlarını ortaya koyacak şekilde transvers veya longitudinal 2-3 cm'lik mini kesi yapıldı (Şekil 1). Rüptüre olan proksimal ve distal tendon uçları bu kesiden gözlemlendi. Sırayla proksimal ve distal tendon ucu forseps klempisi ile tutuldu ve kesiden dışarı çekildi. Paratenon kesi yerinde dikkatli bir şekilde uzunlamasına açıldı. Proksimal ve distalden tenokutanöz olarak 3'er adet 2 numara güçlendirilmiş suture (Ethibond Excel 2.0 Polyester Suture, ETHICON®) dikişler farklı seviyelerden geçirildi. Proksimal ve distaldeki tenokutanöz dikişler, forseps klempisi veya dikiş yakalayıcı çengel enstrüman yardımı ile mini kesiden dışarı çekildi. (Şekil 2). Tendonun proksimal ve distalinden geçirilen dikişler ayak plantar fleksiyonda iken karşılıklı olarak birbirine bağlandı. Mini kesi yerinden yapılan tendon tamirinin kalitesi, yani tendon uçlarının birbirine yaklaşması ve boşluğun kapanması direk olarak gözlemlendi. Daha sonra paratenon 2 numara emilebilir suture ile kapatıldı (Şekil 3).

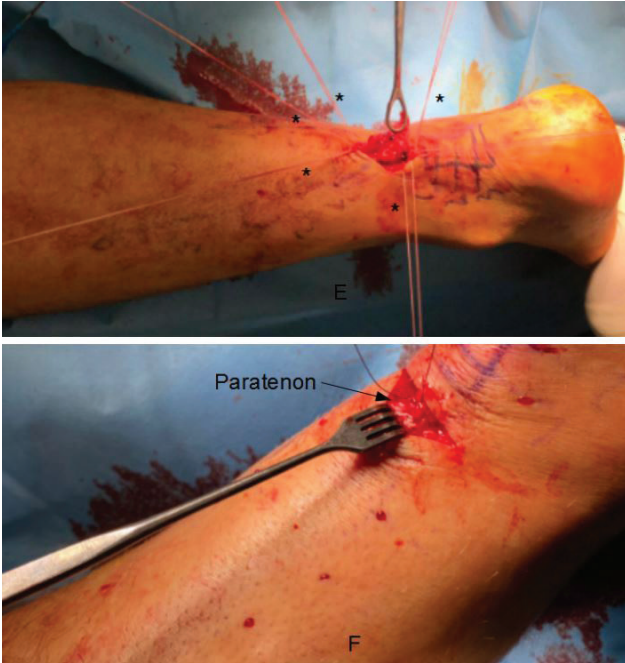


**Şekil 1:**

Mini-açık tamir yönteminin intraoperatif klinik görüntüleri. 48 yaş, sol akut aşil tendon rüptürlü hasta. (A,B) rüptüre olan bölgenin belirlenmesi ve transvers mini kesi ile tendon uçlarının görülmesi.



**Şekil 2:** Mini-açık tamir yönteminin intraoperatif klinik görüntüleri. 48 yaş, sol akut aşil tendon rüptürlü hasta. (C,D) mini kesiden proksimal ve distal tendon uçlarının forseps klempile tutularak dikişlerin geçirilmesi.



**Şekil 3:** Mini-açık tamir yönteminin intraoperatif klinik görüntüleri. 48 yaş, sol akut aşil tendon rüptürlü hasta. (E,F) Proksimal ve distalden geçirilen dikişlerin bağlanması ve paratenonun kapatılması.

### Grup 2 (Perkütan Onarım Grubu)

Prone pozisyonda yatırılan hastanın rüptür yeri palpe edildi. Bu boşluğun medial ve lateral kenarından 11

numara bisturi ile iki adet step insizyon yapıldı (Şekil 4). Tendonun proksimal ve distalından 3'er adet 2 numara güçlendirilmiş suture (Ethibond Excel 2.0 Pol-yester Suture, ETHICON®) tenokutanöz olarak farklı seviyelerden geçirildi. Dikişler tendonun medial ve lateralinden açılan step insizyondan dikiş taşıyıcı çengel enstrüman yardımı ile dışarıya çıkarıldı ve ayak plantar fleksiyonda iken karşılıklı olarak birbirine bağlandı (Şekil 4).



**Şekil 4:** Perkütan tamir yönteminin intraoperatif klinik görüntüleri. 46 yaş, erkek hasta. (A), rüptür yerinin medial ve lateralinden yapılan step insizyondan dikişlerin dışarıya taşınması. (B), proksimal ve distalden gelen tenokutanöz dikişlerin karşılıklı olarak birbirine bağlanması.

Mini-açık ve perkütan tamir yöntemlerinin ikisinde de cerrahi bitiminde tendon tamiri klinik olarak baldır sıkıştırma testi (Thompson testi) ve ayak bileği istirahat tonusuna bakılarak kontrol edildi. Ameliyat masasından kaldırılmadan önce tüm hastalara; 30 derece plantar fleksiyonda açılı ayarlı bot uygulandı (Şekil 5).

### Ameliyat Sonrası Takip

Tüm hastalar, cerrahi sonrası minimum üç ay süreyle klinik yara yeri açısından takip edildi. Venöz tromboemboli açısından yüksek riskli hastalara (derin ven tromboz (DVT) öyküsü, obez hasta ve uzun süreli uçuş yapacak olanlar) üç hafta süreyle profilaktik olarak 100 mg/gün aspirin verildi. Cerrahi sonrasında hastalar rutin olarak 1, 3, 6, 12, 24 ve 48. haftalarda kontrole çağırıldı. Cerrahi sonrası fonksiyonel değerlendirmede hem ameliyat edilen hem de karşı taraf ayak bileğinin aktif plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon dereceleri ve AOFAS skorlama sistemi (19) kullanıldı. Birinci yıl kontrolünde işe ve spora geri dönüş süreleri kaydedildi.



**Şekil 5:**

Cerrahi sonrası ayak 30 derece plantar fleksiyonda açılı ayarlı bot uygulanması.

### Rehabilitasyon Programı

Tüm hastalara cerrahi onarım sonrasında benzer rehabilitasyon programı uygulandı (18). Cerrahi sonrası hiçbir hastada alçı-atel kullanılmadı. Tüm hastalara, cerrahi işlem bitiminde ameliyat masasında iken 30 derece plantar fleksiyonda açılı ayarlı bot uygulandı. İlk iki hafta boyunca bot içinde 30 derece plantar fleksiyonda sabit tutuldu. İkinci haftadan sonra iki hafta arayla plantar fleksiyon açısı 10 derece azaltıldı ve altıncı haftada botun açısı nötral pozisyona getirildi. Ameliyat sonrası ilk günden itibaren bot içinde iken aktif diz fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerine başlandı. İlk iki hafta ayak bileği bot içinde 30 derece plantar fleksiyonda sabit tutuldu. İkinci haftadan sonra günde iki defa bot içinden çıkarılarak ayak bileğini plantar fleksiyona aktif olarak getirmesi için teşvik edildi. Üçüncü haftadan sonra aktif dorsifleksiyona getirmesine izin verildi. Altıncı haftadan sonra ayak bota tamamen çıkarılarak ayak bileği tamamen serbest bırakıldı. Altıncı haftada sonrasında aktif dirençli ve germe egzersizlerine başlandı. Cerrahi sonrasında hastalar erken dönemde mobilize edildi. İlk iki hafta yük vermemesi ve ikinci hafta ile altıncı hafta arasında kısmi yük vermesi istendi. Altıncı haftada bot çıkarıldı ve tam yük vermesine izin verildi.

### Komplikasyonlar

Cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar, tekrar cerrahi gerektirmeyen minör komplikasyonlar (venöz tromboz, sural sinir yaralanması, yüzeysel yara açılma problemi, oral antibiyotik gerektiren yüzeysel yara enfeksiyonu) ve tekrar cerrahi gerektiren major komplikasyonlar (re-rüptür, dikiş materyalinin yabancı cisim reaksiyonu ve derin enfeksiyon) olarak iki gruba ayrıldı. Komplikasyon oranları iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verilerinin istatistiksel analizi için, Fischer-Exact testi ve non parametrik Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ve kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile özetlendi. Gerekli varsayımların test edilmesinden sonra, gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı fark belirlenmesi durumunda Dunn'ın Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırma sonuçları yorumlandı. Kategorik değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma için Pearson ki kare, gözdeki denek sayısı az olduğunda Monte Carlo (MC) Pearson Ki kare testi sonucu verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows Version 21.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 47 hasta alınmıştır. Ancak Grup 1 de 2 (%9,1) hasta Grup 2 de ise 3 (%15) hasta takip süresi bir yıldan az olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 42 hastanın 22'si (%52,4) mini-açık tamir grubunda 20'si (% 47,6) ise perkütan tamir grubunda idi. Hastaların ortalama yaşı  $40,30 \pm 5,56$  (25-50) yıldır. Erkek cinsiyet ve amatör futbol sporu yapanlar örneklemdeki en büyük grubu oluşturmaktaydı. Ortalama takip süresi  $31,52 \pm 5,56$  (20-42) ay olarak kaydedildi. Ortalama ameliyata kadar geçen süre  $3,09 \pm 1,54$  gün olup, tüm hastalar ilk 7 gün içinde ameliyat edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, takip süreleri, ameliyata kadar geçen süre, ameliyat süreleri, sağlam ekstremitedeki eklem hareket açıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (hepsi için  $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Grupların birinci yıl ortalama AOFAS skorları; Grup 1'de  $91,09 \pm 4,69$  (80-98) çok iyi sonuç ve Grup 2'de  $95,20 \pm 3,80$  (80-98) çok iyi sonuç olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p = 0,85$ ). Grup 1'de ortalama ayak bile-

Tablo 1 Hastaların demografik verileri

|  | Toplam<br>n=42                       | Grup A<br>n=22          | Grup B<br>n=20          | P değeri |
|--|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| <b>Yaş</b><br>Ortalama<br>(Aralık)                               | 40.30±5.56<br>(23-52)                | 39.50±4.80<br>(23-50)   | 41.20±6.29<br>(33-52)   | 1.025    |
| <b>Cinsiyet (%)</b><br>Erkek<br>Kadın                            | 38 (%90)<br>4 (%10)                  | 20 (%91)<br>2 (%9)      | 18 (%90)<br>2 (%10)     | 0.643    |
| <b>Etyoloji</b><br>Tenis<br>Basketbol<br>Fotbol<br>Düşme         | 1(%2)<br>1 (%2)<br>37 (%89)<br>3(%7) | -<br>1<br>19 (%86)<br>2 | 1<br>-<br>18 (%90)<br>1 |          |
| <b>Sporculuk seviyesi</b><br>Atlet<br>Amatör<br>Egersiz yapmayan | 2<br>35<br>5                         | 1<br>18<br>3            | 1<br>17<br>2            |          |
| <b>Cerrahiye kadar geçen süre (Gün)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)  | 3.09±1.54<br>(1-7)                   | 3±1.48<br>(1-7)         | 3.2±1.64<br>(1-7)       | 0.315    |
| <b>Cerrahi süre (dakika)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)             | 24.50±2.84<br>(18-30)                | 24.13±2.71              | 24.90±3.00              | 0.578    |
| <b>Karşı taraf plantarfleksiyon (°)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)  | 40.45±3.01<br>(35-46)                | 39.50±3.00              | 41.50±2.72              | 0.640    |
| <b>Karşı taraf Dorsifleksiyon (°)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)    | 29.11±3.95<br>(20-36)                | 28.86±3.93              | 29.40±4.07              | 0.838    |
| <b>Takip süresi (Ay)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)                 | 31.52±5.56<br>(20-42)                | 32.00±5.87<br>(22-42)   | 31.00±5.30<br>(20-40)   | 1.253    |

ği plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon açıları sırasıyla, 39,22±3,50 (33-45) derece ve 16,13±2,45 (9-20) derece olarak bulundu. Grup 2'de ortalama ayak bileği plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon açıları sırasıyla, 40,05±2,11 derece (36-45) ve 16,45±2,58 (10-20) derece idi. Hastaların hem cerrahi yapılan tarafta hem de karşı taraftaki ayak bileğinin ortalama plantar fleksiyon derecesi ve ortalama dorsifleksiyon derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (hepsi için p>0.05) (Tablo 2).

Hastaların cerrahi sonrası gelişen komplikasyonların gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması tablo 3'te verilmiştir. Takiplerde hiçbir hastada re-rüptür gözlenmedi. Mini-açık tamir sonrası 2 hastada ve perkütan tamir sonrası 3 hastada minör komplikasyon gözlemlendi. Gruplar arasında minör komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (p=0,566). Mini-açık tamir grubundaki minör komplikasyon olarak 1 (%4,6) hastada ikinci ayda yara yerinde yüzeysel açılma gözlemlendi ve lokal yara bakımı ile sorunsuz

Tablo 2

Grupların fonksiyonel ve klinik sonuçlarının karşılaştırılması

|   | Toplam<br>(n=42)      | Grup 1<br>(n=22)      | Grup 2<br>(n=20)      | P değeri |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Ortalama AOFAS skoru</b><br>Ortalama<br>(Aralık)                                 | 93.04±2.84<br>(80-98) | 91.09±4.69            | 95.20±3.80            | 0.851    |
| <b>Cerrahi sonrası ortalama plantar fleksiyon açısı (°)</b><br>Ortalama<br>(Aralık) | 39.61±2.92<br>(33-45) | 39.22±3.50            | 40.05±2.11            | 0.472    |
| <b>Cerrahi sonrası ortalama dorsifleksiyon açısı (°)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)    | 16.28±2.49<br>(9-20)  | 16.13±2.45            | 16.45±2.58            | 0.578    |
| <b>Ortalama işe geri dönüş süresi (hafta)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)               | 12.71±0.77<br>(12-14) | 12.77±0.81<br>(12-14) | 12.65±0.74<br>(12-14) | 0.166    |
| <b>Ortalama hafif spora geri dönüş (hafta)</b><br>Ortalama<br>(Aralık)              | 15.97±2.14<br>(12-22) | 16.04±2.10            | 15.90±2.45            | 0.448    |

AOFAS; American Orthopaedic Foot and Ankle Society Skorum sistemi



**Şekil 6:** Perkütan tamir sonrası 5. ayda dikiş materyaline bağlı yabancı cisim reaksiyonunun klinik görüntüsü.

iyileşti. 1 (%4,5) hastada oral antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşen yüzeysel yara yeri enfeksiyonu gözlemlendi. Perkütan tamir sonrası 3 (%15) hastada minör komplikasyon olarak sural sinir yaralanması görüldü ve bu hastalarda gelişen sural nörit için oral B vitamini verildi. İki hastanın sural nörite bağlı şikâyetleri beşinci ve yedinci ayda geriledi. Üçüncü hastada sural nörite bağlı yanıcı tarzda ağrılara yönelik Pregabalin başlandı. Birinci yılın sonunda nöropatik ağrısının azalmasına rağmen hafif düzeyde duyu kaybı devam etti. Her iki grupta birer hastada major komplikasyon gözlemlendi. Mini-açık tamir sonrası bir hastada ikinci ayda yara açılması gelişti ve lokal anestezi ile yara kapatıldı. Perkütan tamir grubunda ise bir hastada beşinci ayda dikiş materyaline bağlı yabancı cisim reaksiyonu gelişti (Şekil 6). Lokal anestezi ile tendon dikişleri alındı ve dört hafta süreyle bot içinde takip edildi. Her iki major komplikasyon tekrar cerrahi sonrasında sorunsuz iyileşti. Major komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0,947$ ).

Hastaların ortalama işe geri dönüş süresi, Grup 1'de  $12,77\pm0,81$  hafta (12-14 hafta) ve Grup 2'de  $12,65\pm0,75$  hafta (12-14 hafta) olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamadı ( $p=0,173$ ). Sadece perkütan tamir grubunda 1 hasta (%5) işe geri

Tablo 3

Cerrahi sonrası komplikasyonların gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması.

|  | Grup 1<br>(n=22) | Grup 2<br>(n=20) | P değeri* |
|--|------------------|------------------|-----------|
| <b>Minör komplikasyon</b>                            |                  |                  |           |
| Venöz tromboz  | -                | -                | 0.566*    |
| Sural nöropati (%)                                   | -                | 3                |           |
| Yüzeysel yara problemi (%)                           | 1                | -                |           |
| Yüzeysel enfeksiyon (%)                              | 1                | -                |           |
| <b>Toplam</b>  | 2 (%9)           | 3 (%15)          |           |
| <b>Major komplikasyon</b>                            |                  |                  |           |
| Re-rüptür  | -                | -                | 0.947*    |
| Dikiş meteryaline karşı yabancı cisim reaksiyonu (%) | -                | 1                |           |
| Derin enfeksiyon                                     | -                | -                |           |
| Yara açılması  | 1                | -                |           |
| <b>Toplam</b>  | 1 (%4.5)         | 1 (%5)           |           |

\* independent samples test

dönüş yapmayarak emekli oldu. Ortalama spora geri dönüş süresi Grup 1'de 16,04±2,10 hafta (13-22 hafta) ve Grup 2'de 15,90±2,24 hafta (12-20 hafta) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,448). Mini-açık tamir yöntemi kullanılan grupta 1 (%4,6) hasta ve perkütan tamir yöntemi kullanılan grupta 2 (%10) hasta aktif spora geri dönmedi.

## Tartışma

Akut ATR'nin ideal tedavisi hakkında belirsizlik halen devam etmektedir. (1,2) Klasik perkütan dikiş tekniğinde artmış oranda re-rüptür ve sural sinir yaralanması ile ilgili bir çok çalışma bildirilmiştir (7,12,13,20). Re-rüptür ve yara komplikasyon riskini azaltmak için ise günümüzde minimal invaziv tamir yöntemleri geliştirilmiş ve hâlihazırda kullanılmaktadır (6-9,17). Çalışmamızda ise mini-açık tamir ile perkutan tamir teknikleri karşılaştırılmış olup, hastaların uzun dönem fonksiyonel sonuçları açısından tamir yöntemleri arasında bir fark bulunamamıştır. Sadece perkutan teknik ile tamir yönteminde 3 hastada %15 oranında sural sinir yaralanması görülmüştür.

Literatürde sonuçlara katkısı olan birçok faktör gösterilse de en önemlisinin iyi bir rehabilitasyon olduğu bilinmektedir. Ancak en iyi rehabilitasyon programı

konusunda halen tam bir fikir birliği yoktur. Son zamanlarda özellikle erken rehabilitasyonun fonksiyonel sonuçları olumlu etkilediği konusunda çalışmalar raporlanmıştır (18,21,22). Bizler de buna uygun bir şekilde erken dönemde rehabilitasyona ve eklem rom egzersizlerine başladık. Sonuç olarak çalışmamızda mini-açık ve perkütan tamir gruplarının Ortalama AOFAS skorları sırasıyla, 91,09±4,69 (80-98) ve 95,20±3,80 (80-98) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (p=0,85). Mini-açık tamir grubunda ayak bileği ortalama plantar fleksiyon ve ortalama dorsifleksiyon açıları sırasıyla, 39,22±3,50 derece ve 16,13±2,45 derece, perkütan tamir grubunda ayakbileği ortalama plantar fleksiyon ve ortalama dorsifleksiyon açıları sırasıyla, 40,05±2,11derece ve 16,45±2,58 derece olarak bulundu. Hastaların hem tamir yapılan tarafta hem de karşı tarafta, ortalama ayak bileği plantar fleksiyon ve dorsifleksiyon açılarına göre gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. (p>0,05)

Komplikasyonlar açısından bakıldığında re-rüptür akut ATR'nin tedavisinde en önemli komplikasyonlardan biridir. Tedavi yöntemindeki farklılıklar, farklı rehabilitasyon programı veya zorlayıcı spora erken dönüşten sonra %6-34 oranında re-rüptür olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (6,8,18,21,22). Bir diğer sık karşılaşılan sorun ise özellikle perkütan tamir



sırasında görülen sural sinir yaralanmasıdır. Yapılan çalışmalarda % 0-27 oranında sural sinir lezyonu olabileceği bildirilmiş ve öneri olarak bu komplikasyon riskini azaltabilmek için perkütan ve açık yöntemlerin kombine edilebileceği belirtilmiştir (8,14,17). Çalışmamızda ise hem mini-açık hem de perkütan onarım yaptığımız 42 hastaya cerrahi sonrası ikinci haftadan sonra plantar fleksiyon ve üçüncü haftadan sonra aktif dorsifleksiyona izin veren erken rehabilitasyon uyguladık. Kupcha ve Telleria'nın çalışmalarında (23,24) olduğu gibi bizim çalışmamızda erken rehabilitasyona bağlı hiçbir hastada re-rüptür gözlemlenmedi. Ancak sadece perkütan tamir yapılan 3 (%15) hastada sural sinir lezyonu görüldü. Bu hastalardan ikisi erken dönemde tamamen düzeldi, 1 (%5) hastada iki yıllık takip süresince şikâyetleri azalmasına rağmen tam düzelmeye ulaşmadı.

Bir diğer konu ise işe ve spora dönüş zamanlarıdır. Bu zamanları kısaltmak için yapılan çalışmalarda Majewski ve arkadaşları (25) yaptıkları retrospektif çalışmada alçı-atel yerine erken harekete izin veren fonksiyonel atellerin kullanımı sonrası daha erken işe dönüş sağlamışlardır. Valkering ve ark. (26) ile Ozkaya ve ark. (27) yaptıkları çalışmalarda hastalara alçı-atel yerine bot uygulayarak diz fleksiyon ve ekstansiyonunu serbest bırakarak yaralanma öncesi aktivite düzeyine daha erken dönülebildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, cerrahi sonrası tüm hastalara bot uygulayarak diz fleksiyon ve ekstansiyonunu ilk günde serbest bıraktık. Çalışmamızda "ortalama işe geri dönüş süresi" mini-açık tamir ve perkütan tamir grubunda sırasıyla 12,77±0,81 hafta ve 12,65±0,75 hafta idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,173). Hastalar en geç 14. haftada işlerine geri dönebilmişlerdir. Sadece perkütan tamir grubunda 1 (%5) hasta, cerrahi tedavi sonrası emekli oldu. Ortalama spora geri dönüş süresi mini-açık tamir grubunda 16,04±2,10 hafta (13-22 hafta) ve perkütan tamir grubunda 15,90±2,24 hafta (12-20 hafta) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,448). Hastalar cerrahi sonrası ortalama 16 haftada (12-22 hafta) spora geri döndüler. Sadece mini-açık tamir yöntemi uygulanan grupta 1 (% 5,2) hasta ve perkütan tamir yöntemi kullanılan grupta 2 (%10) hasta aktif spora geri dönmedi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmanın retrospektif karakterde olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık, her ne kadar literatürdeki minimal invaziv yöntemi karşılaştıran en çok hasta sayısına sahip çalışmalardan biri olsa da, gruplardaki hasta sayıları halen düşüktür. Son olarak perkütan yöntem sonucunda sural sinir yaralanması %15 oranında görülmüş olsa da istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark

saptanamamış olması bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda akut aşıl tendon rüptürlerinin tedavisinde mini-açık yöntem uygulanan hastalar ile perkütan yöntem uygulanan hastalar arasında fonksiyonel sonuçlar, komplikasyon oranları, işe ve spora geri dönüş süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Perkütan tamir tekniğinde sural sinir yaralanma riski mini-açık yöntemle göre daha fazladır. Bu nedenle sural sinir yaralanmasından kaçınmak için akut ATR tedavisinde mini-açık yöntemin tercih edilmesi önerilmektedir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmış (Tarih: 09.12.2020, Sayı: E1-20-1348) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Kaynaklar

1. Fischer S, Colcuc C, Gramlich Y, Stein T, Abdulazim A, von Welck S, Hofmann R. Prospective randomized clinical trial of open operative, minimally invasive and conservative treatments of acute Achilles tendon tear. Arch Orthop Trauma Surg 2020;141(5):751-760
2. Wang D, Sandlin MI, Cohen JR, Lord EL, Petrigliano FA, Soo-Hoo NF. Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon rupture: An analysis of 12,570 patients in a large healthcare database. Foot Ankle Surg. 2015;21(4):250-253.
3. Chan JJ, Chen KK, Sarker S, Hasija R, Huang HH, Guzman JZ, Vulcano E. Epidemiology of Achilles tendon injuries in collegiate level athletes in the United States. Int Orthop 2020;44(3):585-594
4. Heikkinen J, Lantto I, Flinkkila T, Ohtonen P, Niinimäki J, Siira P, Laine V, Leppilähti J. Soleus atrophy is common after the non-surgical treatment of acute Achilles tendon ruptures: a randomized clinical trial comparing surgical and nonsurgical functional treatments. Am J Sports Med 2017;45(6):1395-14
5. Ochen Y, Beks RB, van Heijl M, Hietbrink F, Leenen LPH, van der Velde D, Heng M, van der Meijden O, Groenwold RHH, Houwert RM. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019;364:5120.
6. Gatz M, Driessen A, Eschweiler J, Tingart M, Migliorini F. Open versus minimally-invasive surgery for Achilles tendon rupture: a meta-analysis study. Arch Orthop Trauma Surg. 2021;141(3):383-401

7. Haji A, Sahai A, Symes A, Vyas JK. Percutaneous versus open tendo Achillis repair. *Foot Ankle Int* 2004;25:215–8
8. Joannas G, Arrondo G, Eslava S, Casola L, Drago J, Barousse R, et al. Percutaneous Achilles tendon repair with the Dresden instrument. Clinical and MRI evaluation of 90 patients. *Foot Ankle Surg* 2020;26:209-217
9. Khan RJ, Fick D, Keogh A, et al. Treatment of acute Achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2202–10
10. Ma GW, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles tendon: a new technique. *Clin Orthop Relat Res* 1977;128:247–55.
11. Bradley JP, Tibone JE. Percutaneous and open repairs of Achilles tendon ruptures. *Am J Sports Med* 1990;18:188–95.
12. Jones MP, Khan RJ, Carey Smith RL. Surgical interventions for treating acute Achilles tendon rupture: key findings from a recent Cochrane review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:88.
13. Yang B, Liu Y, Kan S, et al. Outcomes and complications of percutaneous versus open repair of acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;40:178–186.
14. Kakiuchi M. A combined open and percutaneous technique for repair of tendo Achillis. Comparison with open repair. *J Bone Joint Surg (Br).* 1995;77:60–3
15. Clanton TO, Haytmanek CT, Williams BT, et al. A biomechanical comparison of an open repair and 3 minimally invasive percutaneous Achilles tendon repair techniques during a simulated, progressive rehabilitation protocol. *Am J Sports Med* 2015;43:1957–64
16. Carmont MR, Rossi R, Scheffler S, Mei-Dan O, Beaufils P. Percutaneous and mini invasive achilles tendon repair. *Sports Medicine, Arthroscopy, rehabilitation, therapy, Technology.* 2011;3:28
17. Jiang X, Qian S, Chen C, Wu H, Zhi X, Xu D, Lian J, Liu X, Wei S, Xu F. Modified mini-incision "internal splinting" versus percutaneous repair technique of acute Achilles tendon rupture: five year retrospective case-controlled study. *Int Orthop.* 2021 Aug 13. doi: 10.1007/s00264-021-05185-0.
18. Brumann M, Baumbach SF, Mutschler W, Polzer H. Accelerated rehabilitation following Achilles tendon repair after acute rupture – Development of an evidence-based treatment protocol. *Injury.* 2014;45:1782–1790.
19. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, et al. Clinical rating systems for the ankle hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994;15:349–53.
20. Klein W, Lang DM, Saleh M. The use of the Ma-Griffith technique for percutaneous repair of fresh ruptured tendon Achilles. *Chir Organi Mov* 1991;76:223–8
21. Braunstein M, Baumbach SF, Boecker W, Carmont MR, Polzer H. Development of an accelerated functional rehabilitation protocol following minimal invasive Achilles tendon repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26:846-853.
22. McCormack R, Bovard J. Early functional rehabilitation or cast immobilisation for the postoperative management of acute Achilles tendon rupture? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2015;49:1329–1335
23. Kupcha PC, Mackenzie WGS. Percutaneous achilles tendon repair using ring forceps. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2008;37:586
24. Telleria JJM, Smith JT, Ready LV, Bluman EM. Outcomes of Limited Open Achilles Repair Using Modified Ring Forceps. *Orthop J Sports Med.* 2018;13:6-9
25. Majewski M, Schaeren S, Kohlhaas U, Ochsner PE. Postoperative rehabilitation after percutaneous Achilles tendon repair: early functional therapy versus cast immobilization. *Disabil Rehabil.* 2008;30:1726-32.
26. Valkering KP, Aufwerber S, Ranuccio F, Lunini E, Edman G, Ackermann PW. Functional weight-bearing mobilization after Achilles tendon rupture enhances early healing response: a single-blinded randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:1807-1816.
27. Ozkaya U, Parmaksizoglu AS, Kabukcuoglu Y, Sokucu S, Basilgan S. Open minimally invasive Achilles tendon repair with early rehabilitation: Functional results of 25 consecutive patients. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2009;40:669–672

## SURFACE MODIFIED TITANIUM DIOXIDE/POLY (LACTIC ACID) NANOCOMPOSITE FILMS FOR TISSUE ENGINEERING

### DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN YÜZEYİ MODİFİYE EDİLMİŞ TİTANYUM DİOKSİT/POLİ (LAKTİK ASİT) NANOKOMPOZİT FİLMLER

Ş. Melda ESKİTOROS-TOGAY<sup>1,2</sup>, Ulya TOKGÖZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Gulhane Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup> Gazi University, Faculty of Engineering, Department of Chemical Engineering, Ankara, TURKEY

**Cite this article as:** Eskitoros-Togay ŞM, Tokgöz U. Surface Modified Titanium Dioxide/Poly(Lactic Acid) Nanocomposite Films for Tissue Engineering. Med J SDU 2022; 29(1): 111-120.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmanın amacı, poli(laktik asit) matrisi içerisinde modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş nanopartiküller içeren nanokompozit filmleri sentezlemek, karakterize etmek ve doku mühendisliğinde alternatif bir yapı iskelesi olarak kullanımlarını araştırmaktır.

##### Gereç ve Yöntem

İlk olarak, titanyum dioksit (TiO<sub>2</sub>) nanopartikülleri sırasıyla L-laktik asit oligomeri (LA-g-TiO<sub>2</sub>) ve propiyonik asit/heksilamin (AA-g-TiO<sub>2</sub>) karışımı ile aşılansmıştır. Daha sonra, PLA/TiO<sub>2</sub>, PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> ve PLA/AA-g-TiO<sub>2</sub> nanokompozit filmleri üretmek için modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş nanopartiküller solvent döküm yöntemi ile poli (laktik asit) matrisi içine eklenmiştir. Sentezlenen bu filmlerin kimyasal, termal ve mekanik yapıları daha sonra karakterize edilmiştir.

##### Bulgular

Azaltılmış toplam yansıma (ATR) sonuçları, nanopartiküllerin yüzey modifikasyonunun başarılı olduğunu göstermiştir. Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizinin sonuçları, modifiye edilmiş nanopartiküllerin dahil edilmesiyle PLA'nın kristalleşmesinin kıs-

men arttığını göstermiştir. Termogravimetrik analiz (TGA) sonuçları, polimer matrisine LA-g-TiO<sub>2</sub> eklenmesinin, PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanokompozit filmin termal stabilitesini, polimer matrisine AA-g-TiO<sub>2</sub> ilavesinden daha fazla geliştirdiğini göstermiştir. LA-g-TiO<sub>2</sub> içeren nanokompozitlerin birinci ve ikinci bozunma sıcaklıkları sırasıyla 348.3 °C ve 392 °C, saf PLA'nınkinden %6 daha yüksektir. Nanokompozitlerin atomik kuvvet mikroskopu (AFM) mikrografı, LA-g-TiO<sub>2</sub> ve AA-g-TiO<sub>2</sub> nanopartiküllerin polimer matrislerde homojen olarak dağıldığını göstermiştir. Dinamik mekanik analiz (DMA) sonuçları, diğer nanokompozitlere kıyasla PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanokompozitinde en verimli bağlanma ve uyumluluğun elde edildiğini göstermiştir.

##### Sonuç

Aşılansmış nanopartiküller, LA-g-TiO<sub>2</sub> ve AA-g-TiO<sub>2</sub>, matris içindeki homojen dağılımları ve polimerik matris ile iyi etkileşimleri sayesinde nanokompozitlerin termal ve mekanik özelliklerini iyileştirmiştir. Bu nedenle, bu nanokompozitler kemik doku mühendisliğinde alternatif doku iskeleleri olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Poli(laktik asit), Yüzeyi modifiye edilmiş titanyum dioksit, Aşılama, Nanokompozit, Nanopartikül, Doku mühendisliği

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** Ş.M.E.T. / melda.togay@sbu.edu.

**trMüracaat tarihi/Application Date:** 30.10.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 10.12.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ş.M.E.T: 0000-0002-7473-8417; U.T: 0000-0003-0592-9663

## Abstract

### Objective

This study aims to synthesize and characterize the nanocomposite films incorporating unmodified and modified nanoparticles within the poly(lactic acid) matrix, and to investigate their usage as an alternative scaffold for tissue engineering.

### Materials and Methods

Titanium dioxide ( $\text{TiO}_2$ ) nanoparticles were firstly grafted by L-lactic acid oligomer (LA-g- $\text{TiO}_2$ ) and the mixture of propionic acid/hexylamine (AA-g- $\text{TiO}_2$ ), respectively. Then the unmodified and modified nanoparticles were incorporated within the poly(lactic acid) matrix via the solvent casting method to produce the PLA/ $\text{TiO}_2$ , PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$ , and PLA/AA-g- $\text{TiO}_2$  nanocomposite films. The chemical, thermal and mechanical structures of these synthesized films were subsequently characterized.

### Results

The attenuated total reflectance (ATR) results demonstrated that the surface modification of the nanoparticles was accomplished. The results of differential scanning calorimeter (DSC) analysis showed that the crystallization of the PLA was partly increased by the incorporation of modified nanoparticles. The results of thermogravimetric

analysis (TGA) showed that the addition of LA-g- $\text{TiO}_2$  into the polymer matrix improved the thermal stability of PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$  nanocomposite film more than the addition of AA-g- $\text{TiO}_2$  into the polymer matrix. The first and second decomposition temperatures of the nanocomposites containing LA-g- $\text{TiO}_2$  were 348.3 °C and 392 °C, respectively, which were 6% greater than those of the neat PLA. The micrograph of atomic force microscopy (AFM) of the nanocomposites indicated that LA-g- $\text{TiO}_2$  and AA-g- $\text{TiO}_2$  were homogeneously dispersed in polymer matrices. The results of dynamic mechanical analysis (DMA) demonstrated that the most efficient bonding and compatibility were obtained in PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$  nanocomposite compared to the other nanocomposites.

### Conclusion

These grafted nanoparticles, LA-g- $\text{TiO}_2$  and AA-g- $\text{TiO}_2$ , enhanced the thermal and mechanical properties of the nanocomposites owing to their uniform distribution in the matrix and good interactions with the polymeric matrix. Therefore, these nanocomposites can be utilized as alternative scaffolds in bone tissue engineering.

**Keywords:** Poly (lactic acid), Surface modified titanium dioxide, Grafted, Nanocomposite, Nanoparticles, Tissue engineering

## Introduction

The demand for tissue engineering has been increased to develop artificial tissues and organs (1) and to cease health problems caused by damaged tissues in recent years. Unfortunately, a lack of finding out functionally suitable and compatible materials is a considerable challenge (2). Therefore, biopolymer-based nanocomposites have attracted more attention in tissue engineering applications (3) due to their high mechanical, biocompatible, and biodegradable properties (4). In general, these nanocomposites can be prepared by the addition of a nanoparticle into a polymer matrix (4). Among a great many biopolymers, poly(lactic acid) (PLA), poly(lactic acid co-glycolic acid) (PLGA), and poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) have been widely distinguished in this context (5,6).

PLA can be produced from renewable plant sources, such as corn, beet, starch, and sugar (7, 8). The well-known industrial production method is the ring-opening polymerization of a monomer. Additionally, PLA can be effortlessly formed into a desirable shape, which provides great application areas in the industry

(8). It has been widely used in food packaging, textile applications (9), biomedical applications, and controlled drug delivery systems (10,11). Although its processability, biocompatibility, biodegradability, and relatively low-cost properties make it a more promising polymer than the conventional polymers, some limitations related to its low crystallization ability set limits in its applications (8).

The incorporation of nanoparticles within the polymeric matrix has provided unique features, enhanced the structural, biological, thermal properties of these polymers, and yielded the performance of the nanocomposites (7). Therefore, nanocomposites created by the incorporation of nanomaterials into polymers revealed more safe, stable, non-toxic, and sophisticated materials that can be used as an alternative in tissue applications (12).

To create these nanocomposites, carbon nanotubes (13), halloysite nanotubes (14), montmorillonite (15), and titanium dioxide (16), etc. have been often incorporated into polymers. Among these nanoparticles, the most common is titanium

dioxide (TiO<sub>2</sub>), which has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) (17). It has great antimicrobial properties, odor inhibition, biocompatibility, inertness, low toxicity, and high antibacterial properties (18).

Recently, owing to its unique antimicrobial activity, cell adhesion, growth properties, polymer, and TiO<sub>2</sub> composite materials have been achieved considerable success in the different fields of tissue engineering (19). Archana et al. produced a wound dressing scaffold by poly(vinylpyrrolidone) (PVP)-chitosan-TiO<sub>2</sub> nanocomposite to recover an open wound in albino rats (20). They proved that approximately 99% of the wound healed up to sixteen days (20). Peng et al. showed that TiO<sub>2</sub>-chitosan-collagen nanocomposites completely recovered the wound in animals, and also hair growth was observed in that site (21). In addition to the antimicrobial activity of polymer-TiO<sub>2</sub> composite materials, several experiments have revealed tissue regeneration. Khalid et al. demonstrated that the polymer-TiO<sub>2</sub> nanocomposites enhanced the performance of the bandage by increasing the re-epithelization of damaged tissues of mice (22). Moreover, in another study, high cell attachment was observed on the sites containing TiO<sub>2</sub> nanoparticles of TiO<sub>2</sub>-poly(ether-ether-ketone) (PEEK) nanocomposites (23).

In this study, by using two different modification methods, the properties of the nanocomposites including modified nanoparticles were investigated and compared with the nanocomposites including unmodified nanoparticles. To disperse the TiO<sub>2</sub> particles into the PLA matrix without aggregation and improve the property of bioactivity, the surface of the TiO<sub>2</sub> nanoparticles was grafted by using lactic acid with tin chloride as a catalyst and propionic acid with the n-hexylamine solution. The surface grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles were characterized by Attenuated total reflectance (ATR), and the synthesized nanocomposite films were characterized by a Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), atomic force microscopy (AFM), water contact angle analysis, and dynamic mechanical analysis (DMA).

## Material and Methods

### Materials

Poly(L-lactic acid) with a density of 1.25 g/cm<sup>3</sup> was purchased from Nature Plast (IFS, France). TiO<sub>2</sub> nanoparticles with an average particle size of 25 nm were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). L-lactic acid (≥98%), propionic acid (≥99.5%), and

n-hexylamine (99%) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Tin chloride (SnCl<sub>2</sub>) was obtained from Carlo Erba (France).

### Modification Process

#### L-Lactic Acid Oligomer

One of the modification processes was performed by the condensation reaction of L-lactic acid with tin chloride (SnCl<sub>2</sub>) as reported in the literature (5), and it was named LA-g-TiO<sub>2</sub>. Briefly, certain amounts of the particles were treated with the tetrahydrofuran solution (25 mL). Then 10 g of L-lactic acid was added dropwise to this mixture and sonicated for 15 min at room temperature to obtain a well-mixed solution. After that, 0.07 g of SnCl<sub>2</sub> was added into this mixture as a catalyst (5). When it was warmed up at 160°C for 1.5 h and under vacuum condition at the same temperature by stirring at 200 rpm, the reaction was continued for 6 h. The residual chloroform into the solid was cleaned with distilled water after the precipitates were separated, and the final pellet was dried at 40 °C under vacuum for 3 days.

#### Propionic Acid/n-Hexylamine

The other process was performed in the same way as in the previous part. In this procedure, certain amounts of the particles were firstly added to 50 mL of propionic acid (0.1 M) and mixed by magnetically stirring for 24 h. The solution was centrifugated for 15 min, and then the excess acid was removed with ethyl acetate (0.1 M). Certain amounts of methanol were mixed and sonicated for 1 h. Therefore, the dispersion of the precipitation in methanol was achieved. Then 50 mL of n-hexylamine (0.1 M) was mixed and sonicated for 1 h. After the sonication, the precipitation was centrifugated for 15 min, and the excess amount of n-hexylamine was removed by ethyl acetate. Finally, the precipitation, named AA-g-TiO<sub>2</sub>, was dried under vacuum at 40 °C for 3 days.

### The Nanocomposite Films

All the nanocomposite films were obtained by a solvent casting method (19,24). At the beginning of the procedure, the PLA and TiO<sub>2</sub> were dried at 80 °C for 3 h under a vacuum to remove water. 5% (w/v) of PLA was first solved in chloroform, and the mixture was vigorously stirred to dissolve it completely. Subsequently, to produce nanocomposite films, the unmodified and modified nanoparticles were put in this solvent to achieve a nanoparticle weight to solvent ratio of 1% (w/v), and separately dispersed into the polymer mixture. Therefore, the amounts of the polymer and nanoparticle in the films are shown in Table 1. Each solution was sonicated at 25 °C for 4 h and vigorously stirred overnight, and then cast

**Table 1** The amounts of the polymer and nanoparticle in the films

| Films                     | PLA (wt.%) | TiO <sub>2</sub> (wt.%) | AA-g-TiO <sub>2</sub> (wt.%) | LA-g-TiO <sub>2</sub> (wt.%) |
|---------------------------|------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Neat PLA                  | 5          | -                       | -                            | -                            |
| PLA/TiO <sub>2</sub>      | 5          | 1                       | -                            | -                            |
| PLA/AA-g-TiO <sub>2</sub> | 5          | -                       | 1                            | -                            |
| PLA/LA-g-TiO <sub>2</sub> | 5          | -                       | -                            | 1                            |

onto glass plates and dried for more than 3 days under vacuum oven at 25 °C to remove the remaining solvent. All the films were kept in a desiccator until used.

### Characterizations

#### The Nanoparticles

Attenuated total reflection spectroscopy (ATR; Bruker Optics Ltd., Coventry, UK) was used to examine the adsorption of organic species on the grafted and non-grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles.

#### The Nanocomposites

The absorbance of the chemical bonds in the nanoparticles was determined by a Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR; Nicolet Avatar 370, Thermo Fisher Scientific, Inc., MA, USA) in the range of 4000-400 cm<sup>-1</sup>.

The thermal properties of the films were determined using a differential scanning calorimeter (DSC; Scinco DSC-N-650, Seoul, Korea). DSC measurements were made with a heating process from 25 to 200 °C with a scanning rate of 10 °C/min. The crystallinity of neat polymer and the nanocomposite films was calculated using the following equation (1) (25):

$$X_c (\%) = \left[ \frac{\Delta H_m}{93.7} \right] \times 100$$

Where  $X_c$  is the crystallinity (%),  $\Delta H_m$  is the melting enthalpy (J/g), and 100% crystalline of PLA is 93.7 J/g. The thermogravimetric analysis (TGA; TA Instruments Q500, Delaware, USA) was used to determine the amounts of grafted organic materials in the nanocomposite films. All the nanoparticles were measured at 20 °C/min from room temperature to 900 °C.

The surface topography of the nanocomposites was determined by atomic force microscopy analysis (AFM;

XE-100 AFM Park Systems Corp., Suwon, Korea). The 3D surface topography of the nanocomposite films was taken for 5 × 5 μm<sup>2</sup> at room temperature.

The property of wettability was determined by a water contact angle measurement system with a sessile drop shape analyzer (Krüss DSA 100, Hamburg, Germany). The images were achieved in 10 s at room temperature. The analysis was performed at least three measurements.

The mechanical properties of the nanocomposites were measured using ASTM method D882-12 (ASTM, 2012) with an MTS testing machine (Eden Prairie, MN, USA). The samples (1.27 cm x 10 cm) were put on a grid, and the distance was set at 50 mm at a speed of 5 mm/min.

## Results

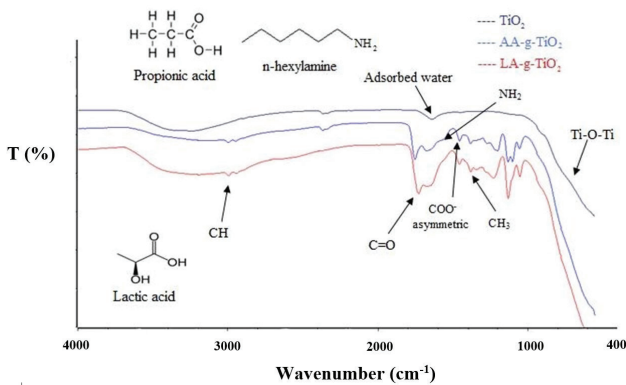
### Characterization of the Nanoparticles Modification by Lactic Acid

The ATR spectra of neat TiO<sub>2</sub> and LA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticles are given in Figure 1. The non-grafted and grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles displayed the stretching vibration of the Ti-OH group at around 3400 cm<sup>-1</sup> (5,26). In addition, the Ti-O-Ti linkages were obtained at between 500 and 1000 cm<sup>-1</sup>, and a weak band at 1620 cm<sup>-1</sup> was ascribed to adsorbed water (5). In the spectrum of LA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticles, an absorption band of the carbonyl group (C=O) of lactic acid was surprisingly observed at 1760 cm<sup>-1</sup> due to the surface modification of the neat nanoparticle. The bands at 1500 and 1410 cm<sup>-1</sup> in the LA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticle were attributed to the asymmetric and symmetric stretching mode of (O-C-O) (27).

### Modification by Propionic Acid/n-Hexylamine

The ATR spectra of neat TiO<sub>2</sub> and AA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticles are shown in Figure 1. The peak at about

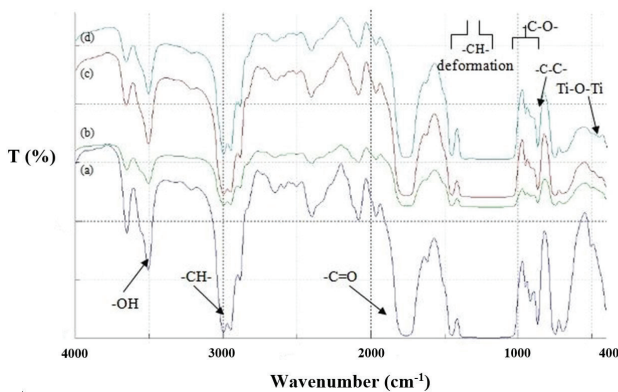
1620  $\text{cm}^{-1}$  and a band between 500 and 1000  $\text{cm}^{-1}$  were attributed to the vibration of the Ti-O-Ti linkages in nanoparticles in adsorbed water, respectively (5,24). A carbonyl group (C=O) of propionic acid, the asymmetric and symmetric ( $\text{COO}^-$ ) stretching vibrations were observed at 1760  $\text{cm}^{-1}$ , 1550  $\text{cm}^{-1}$ , and 1410  $\text{cm}^{-1}$ , respectively, in Figure 1. Therefore, the carboxylic group and Ti-OH of the surface of the nanoparticles made a chemical bond (24). The stretching vibration peaks of ( $\text{NH}_2$ ) and ( $\text{NH}_2^+$ ) were seen between 1590-1660  $\text{cm}^{-1}$  and 1550-1610  $\text{cm}^{-1}$ , respectively.



**Figure 1:** ATR spectra of (a) neat  $\text{TiO}_2$ , (b) AA-g- $\text{TiO}_2$  and (c) LA-g- $\text{TiO}_2$

### Characterization of the Nanocomposites FTIR analysis

The FTIR spectra of the films are illustrated in Figure 2. In pure PLA spectrum (Figure 2 (a)), there was a band between 3500 and 3700  $\text{cm}^{-1}$  due to -OH stretching vibration, a band between 2900 and 3000  $\text{cm}^{-1}$  due to CH stretching, a band at 1760  $\text{cm}^{-1}$  due to C=O ester carbonyl stretching, a band between 1350 and 1460  $\text{cm}^{-1}$  due to symmetric and asymmetric deformation of  $\text{CH}_3$ , a band between 1040 and 1270  $\text{cm}^{-1}$  due to



**Figure 2:** FTIR spectra of (a) neat PLA (b) PLA/ $\text{TiO}_2$  (c) PLA/AA-g- $\text{TiO}_2$  (d) PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$

CO stretching, and a band at 870  $\text{cm}^{-1}$  demonstrating C-C stretching vibration (11, 28). When neat PLA and PLA/ $\text{TiO}_2$  films were compared, a broad absorption peak at 400-800  $\text{cm}^{-1}$  was attributed to the Ti-O-Ti and Ti-O framework bonds in Figure 2 (27).

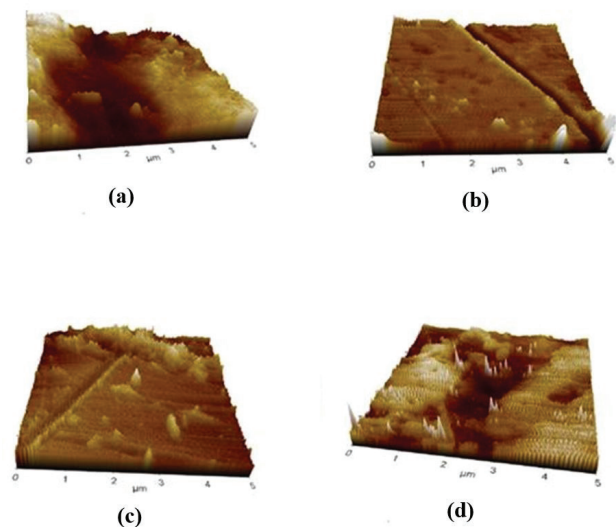
### Thermal Properties

The results of the thermal properties of the films are shown in Table 2. The addition of the grafted  $\text{TiO}_2$  into the polymer matrix did not result in a remarkable shift in the glass transition temperature ( $T_g$ ) value when compared with the neat PLA. However, there had been a decrease in this value from 73.70  $^{\circ}\text{C}$  to 59.43  $^{\circ}\text{C}$  with the non-grafted nanoparticles into the film. The addition of the non-grafted  $\text{TiO}_2$  and grafted  $\text{TiO}_2$  nanoparticles improved the crystallinity of the films.

In addition, the decomposition temperatures of the films are depicted in Table 3. The incorporation of the nanoparticles in the PLA/ $\text{TiO}_2$  nanocomposites, the first decomposition temperature slightly changed to higher temperatures. The PLA/ $\text{TiO}_2$ , PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$ , and PLA/AA-g- $\text{TiO}_2$  nanocomposites had higher first decomposition temperatures (334.89, 331.84, and 348.30  $^{\circ}\text{C}$ , respectively) than the neat PLA that had the first decomposition temperature at 328.91  $^{\circ}\text{C}$ .

### AFM Analysis

The topological features of the films are investigated by AFM as shown in Figure 3 and the results of the surface roughness of the films are given in Table 4. The AFM result depicts a flat surface morphology for the neat PLA film in Figure 3(a). In the non-grafted  $\text{TiO}_2$  and PLA nanocomposite films (Figure 3(b)), the



**Figure 3:** 3D surface topography of (a) neat PLA, (b) PLA/ $\text{TiO}_2$ , (c) PLA/AA-g- $\text{TiO}_2$  and (d) PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$

**Table 2** Thermal and crystalline properties of the films

| Films                     | Glass Transition Temperature ( $T_g$ , °C) | Melting Temperature ( $T_m$ , °C) | Melting Enthalpy ( $\Delta H_m$ , J/g) | Crystallinity ( $X_c$ , %) |
|---------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------|
| Neat PLA                  | 73.70                                      | 149.12                            | 28.30                                  | 30.20                      |
| PLA/TiO <sub>2</sub>      | 59.43                                      | 142.70                            | 40.90                                  | 43.64                      |
| PLA/AA-g-TiO <sub>2</sub> | 73.41                                      | 148.51                            | 29.90                                  | 31.91                      |
| PLA/LA-g-TiO <sub>2</sub> | 75.57                                      | 150.05                            | 34.34                                  | 36.65                      |

**Table 3** The decomposition temperatures of the films

| Films                     | First decomposition temp.(°C) | Second decomposition temp. (°C) | Residue (%) (at 800 °C) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Neat PLA                  | 328.91                        | 370.28                          | 1.635                   |
| PLA/TiO <sub>2</sub>      | 334.89                        | 372.82                          | 1.770                   |
| PLA/AA-g-TiO <sub>2</sub> | 331.84                        | 364.20                          | 2.304                   |
| PLA/LA-g-TiO <sub>2</sub> | 348.30                        | 392.00                          | 0.698                   |

**Table 4** The surface roughness of the films

| Films                     | Surface Roughness (nm) |
|---------------------------|------------------------|
| Neat PLA                  | 0.179                  |
| PLA/TiO <sub>2</sub>      | 0.021                  |
| PLA/AA-g-TiO <sub>2</sub> | 0.255                  |
| PLA/LA-g-TiO <sub>2</sub> | 0.604                  |

**Table 5** Water contact angles on the surfaces of the films

| Films                     | Contact angle, $\theta$ , (STD) [deg.] |
|---------------------------|--|
| Neat PLA                  | 82.6 (±6.7)                            |
| PLA/TiO <sub>2</sub>      | 69.3 (±1.1)                            |
| PLA/AA-g-TiO <sub>2</sub> | 72.1 (±4.6)                            |
| PLA/LA-g-TiO <sub>2</sub> | 74.0 (±5.5)                            |



aggregation of the non-grafted  $\text{TiO}_2$  nanoparticles clearly emerged on the surface of the nanocomposites. However, in the case of the AA-g- $\text{TiO}_2$  nanoparticles, there was a uniform dispersion of the nanoparticles into the matrices without aggregation in Figure 3(c). Moreover, in the case of the LA-g- $\text{TiO}_2$  nanoparticles, the best dispersibility in the PLA matrix is illustrated in Figure 3(d).

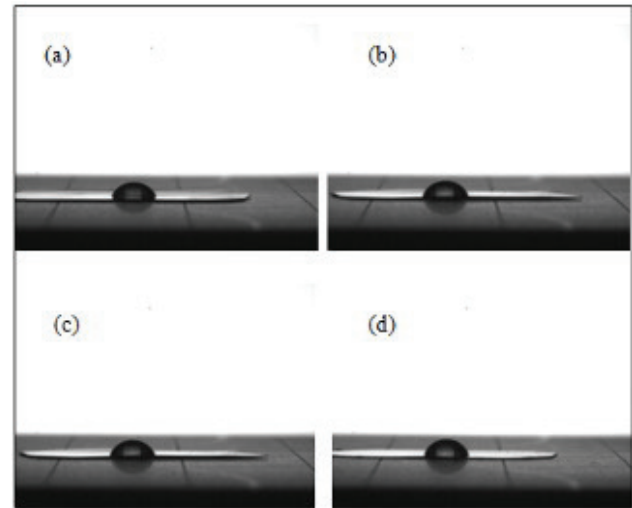
### Water Contact Angle Analysis

The contact angle of the films is listed in Table 5. It is exactly known that the water contact angle measures the hydrophilicity of surfaces. When the surface modification with the ionizable groups is applied, the water contact angle decreases due to the facile hydrogen bonding between the ionizable groups and water molecules (29). As the comparison between the average contact angle of the neat PLA matrix and the nanocomposites including non-modified/modified  $\text{TiO}_2$ , the average contact angles decreased as shown in Table 5.

Hydroxyl groups on the  $\text{TiO}_2$  surface reduce the surface contact angle, which was illustrated in Figure 4. Especially the contact angles of the nanocomposite films which contained  $\text{TiO}_2$ , LA-g- $\text{TiO}_2$ , and AA-g- $\text{TiO}_2$  nanoparticles shifted to low values ( $69.3^\circ$ ,  $74.0^\circ$ , and  $72.1^\circ$ , respectively) when compared to the neat PLA ( $82.6^\circ$ ).

### Mechanical Properties

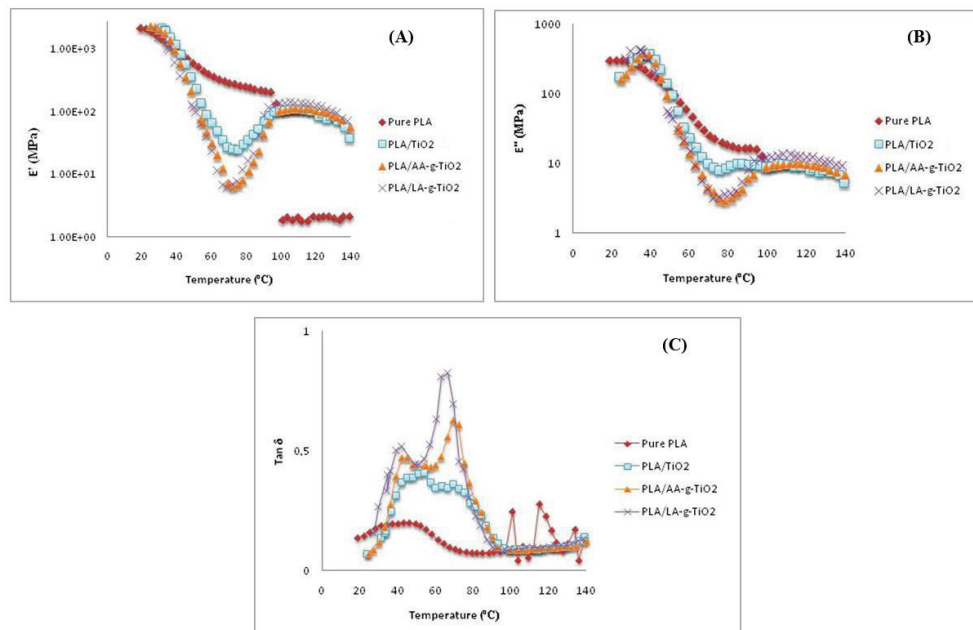
It is well-known that materials give a response to a mechanical force, which is a function of the



**Figure 4:**

Water contact angle images of (a) neat PLA, (b) PLA/ $\text{TiO}_2$ , (c) PLA/AA-g- $\text{TiO}_2$ , (d) PLA/LA-g- $\text{TiO}_2$

temperature. This response is composed of the storage modulus ( $E'$ ), the loss modulus ( $E''$ ), and  $\tan \delta$ , which is the  $E''/E'$  ratio (30), as shown in Figure 5. The shifts in  $\tan \delta$  to higher temperatures for the nanocomposite materials suggest the increasing adhesion between the polymer and the reinforcement in the system (31). In this study, the presence of the non-grafted and grafted  $\text{TiO}_2$  nanoparticles showed a considerable shift and expansion of the  $\tan \delta$  curves for all the nanocomposites compared to that of the neat PLA. It was attributed to the limited motions of the polymer chains by the inorganic network. Especially,



**Figure 5:**

(A) Storage modulus, (B) Loss modulus, and (C) Variation of the  $\tan \delta$  with temperature of the films

PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposites exhibited a sharp increment for  $\tan \delta$  and intensity. Therefore, the most efficient bonding and compatibility were obtained by the PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite film compared to the other nanocomposite films.

## Discussion

PLA-based composite materials have been extensively used in tissue engineering and controlled release fields due to their excellent biocompatibility, biodegradability, and processability (12). As a synthetic polymer, PLA lacks the adequate mechanical strength essential for bone tissue engineering applications, and hence various approaches for improvements of its property have been carried out involving structural modification, blending polymers, and incorporation of nanoparticles to form nanocomposites (18). In this study, unmodified and modified nano-TiO<sub>2</sub> particles were incorporated into PLA bulk to improve its mechanical behavior.

Two different modification methods were performed by grafting the surface of the TiO<sub>2</sub> nanoparticles by using lactic acid with tin chloride as a catalyst (LA-g-TiO<sub>2</sub>), and propionic acid with the n-hexylamine solution (AA-g-TiO<sub>2</sub>). It has been reported by Luo et al. (27) that the asymmetric and symmetric stretching mode of (O-C-O) were observed at 1500 and 1410 cm<sup>-1</sup> in the LA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticle when the lactic acid oligomer was successfully grafted on the nanoparticles. On the other side, when the spectrums of TiO<sub>2</sub> and the AA-g-TiO<sub>2</sub> nanoparticles were compared, the new bands at 1000-1150 cm<sup>-1</sup> belonging to C-O-C and C-CH<sub>3</sub> were exactly apparent (26). Therefore, this was achieved by infusing the nanoparticles with propionic acid and n-hexylamine. Moreover, Nakayama et al. (24) explained that the stretching vibration peaks of (NH<sub>2</sub>) and (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) observed between 1590-1660 cm<sup>-1</sup> and 1550-1610 cm<sup>-1</sup> overlapped.

Solvent casting method was used to manufacture PLA/AA-g-TiO<sub>2</sub> and PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films. The incorporation of the grafted nanoparticles within PLA for PLA/AA-g-TiO<sub>2</sub> and PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films showed that Ti-O-Ti and Ti-O framework bonds were obtained at the same wavenumber as PLA/TiO<sub>2</sub> nanocomposite films (27).

Differential scanning calorimeter (DSC) analysis showed that a decrease in the melting temperatures (T<sub>m</sub>) for all the nanocomposite films pointed out a decline of the mass of the lamellar phase of the polymer owing to the nanoparticles (27). After the addition of nanoparticles, the crystallinity of the

films increased due to the distribution of the chain regularity, and also the crystallization becomes easier with the chemical bond between the nanoparticles and the polymer chain (32). Similar results were obtained in the studies on PLA/TiO<sub>2</sub> nanocomposites, studied by Athanasoulia et al. and Nomai et al. (32, 33). Due to the limited thermal motion of PLA in the nanoparticles network, the addition of a small number of nanoparticles increases the remaining loading of the nanocomposites (25). The results of thermogravimetric analysis (TGA) showed that the addition of LA-g-TiO<sub>2</sub> into the polymer matrix improved the thermal stability of PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite film more than the addition of AA-g-TiO<sub>2</sub> into the polymer matrix. Generally, the addition of the non-grafted and grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles into the PLA increased the residual weight of the nanocomposites at a high temperature (at 800 °C).

During the analysis of the topological features of the films, a uniform dispersion of the nanoparticles into the matrices without aggregation were observed with increasing the surface roughness. A similar result was reported by Buzarovska that the incorporation of TiO<sub>2</sub> into the polymer matrix increased the surface roughness (34). Additionally, it is exactly known that while the non-grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles were completely precipitated, the grafted nanoparticles, both AA-g-TiO<sub>2</sub> and LA-g-TiO<sub>2</sub>, were easily mixed in chloroform, and a uniform suspension was obtained. In other nanocomposite films, there were parallel outcomes reached by Bodaghi et al. and Li et al. (17, 18).

It is exactly known that the addition of TiO<sub>2</sub> reduced the surface contact angle owing to its hydroxyl groups (35). This result demonstrates that a hydrophilic surface for PLA nanocomposites can be obtained by adding TiO<sub>2</sub> nanoparticles. The results of dynamic mechanical analysis (DMA) showed that the most efficient bonding and compatibility were obtained in PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite compared to the other nanocomposites.

## Conclusion

The modification of the nanoparticles was successfully achieved by grafting L-lactic acid oligomer and propionic acid/hexylamine on the surface of TiO<sub>2</sub> nanoparticles named LA-g-TiO<sub>2</sub> and AA-g-TiO<sub>2</sub>, respectively. Then the solvent casting method was employed to prepare the nanocomposites containing non-grafted and grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles. The grafted nanoparticles were uniformly dispersed into the matrices without aggregation. The uniformed

PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> and PLA/AA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films demonstrated that the thermal and mechanical properties of these materials increased when compared to the neat PLA and PLA/TiO<sub>2</sub> due to the homogeneous distribution of the grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the polymer matrix. Therefore, the interfacial combination between the grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles and the polymer matrix was achieved. The prepared PLA/LA-g-TiO<sub>2</sub> and PLA/AA-g-TiO<sub>2</sub> nanocomposites can be potential scaffolds for bone tissue engineering.

### Acknowledgment

The authors express their sincere appreciation to Prof. Dr. Nursel DİLSİZ for her help.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

This research does not contain any studies with human or animal subjects.

### Funding

This research was supported by the Gazi University Scientific Research Projects Unit [grant number BAP 06/2012-03].

### Author Contributions

ŞMTE: Data curation; Investigation; Methodology; Visualization; Writing-original draft, Writing-review & editing.

UT: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Validation; Writing-original draft.

### References

1. Khademhosseini A, Langer R. A decade of progress in tissue engineering. *Nature Protocols* 2016; 11(10): 1775-81.
2. Ghosal K, Agatemor C, Spitalsky Z, Thomas S, Kny E. Electrospinning tissue engineering and wound dressing scaffolds from polymer-titanium dioxide nanocomposites. *Chemical Engineering Journal* 2019; 358: 1262-78.
3. Saber-Samandari S, Yekta H, Ahmadi S, Alamara K. The role of titanium dioxide on the morphology, microstructure, and bioactivity of grafted cellulose/hydroxyapatite nanocomposites for a potential application in bone repair. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 106: 481-8.
4. Rajeshwari V, Fernando J. Poly paraphenylene diamine/titanium dioxide/exfoliated graphite nanocomposites: Synthesis and characterisation. *Materials Today* 2021; Proceedings, In press.
5. Lu X, Lv X, Sun Z, Zheng Y. Nanocomposites of poly(L-lactide) and surface-grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles: Synthesis and characterization. *European Polymer Journal* 2008; 44(8): 2476-81.
6. Wang Y, Dai J, Zhang Q, Xiao Y, Lang M. Improved mechanical properties of hydroxyapatite/poly( $\epsilon$ -caprolactone) scaffolds by surface modification of hydroxyapatite. *Applied Surface Science* 2010; 256(20): 6107-12.
7. Shebi A, Lisa S. Evaluation of biocompatibility and bactericidal activity of hierarchically porous PLA-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films fabricated by breath-figure method. *Materials Chemistry and Physics* 2019; 230: 308-18.
8. Fonseca C, Ochoa A, Ulloa MT, Alvarez E, Canales D, Zapata PA. Poly(lactic acid)/TiO<sub>2</sub> nanocomposites as alternative biocidal and antifungal materials. *Material Science and Engineering C* 2015; 57: 314-20.
9. De Silva RT, Pasbakhsh P, Lee SM, Kit AY. ZnO deposited/encapsulated halloysite-poly (lactic acid) (PLA) nanocomposites for high performance packaging films with improved mechanical and antimicrobial properties. *Applied Clay Science* 2015; 111: 10-20.
10. Battistella E, Varoni E, Cochis A, Palazzo B, Rimondini L. Degradable polymers may improve dental practice. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics* 2011; 9(3): 223-31.
11. Salahuddin N, Abdelwahab M, Gaber M, Elneaney S. Synthesis and Design of Norfloxacin drug delivery system based on PLA/TiO<sub>2</sub> nanocomposites: Antibacterial and antitumor activities. *Material Science and Engineering C* 2020; 108: 110337.
12. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Materials Science and Engineering: C* 2020; 110: 110698.
13. Chen C, He BX, Wang SL, Yuan GP, Zhang L. Unexpected observation of highly thermostable transcrystallinity of poly(lactic acid) induced by aligned carbon nanotubes. *European Polymer Journal* 2015; 63: 177-85.
14. De Silva RT, Pasbakhsh P, Goh KL, Mishnaevsky L. 3-D computational model of poly (lactic acid)/halloysite nanocomposites: Predicting elastic properties and stress analysis. *Polymer* 2014; 55: 6418-25.
15. Pluta M, Jeszka JK, Boiteux G. Polylactide/montmorillonite nanocomposites: Structure, dielectric, viscoelastic and thermal properties. *European Polymer Journal* 2007; 43(7): 2819-35.
16. Zapata PA, Palza H, Delgado K, Rabagliati FM. Novel antimicrobial polyethylene composites prepared by metallocenic in situ polymerization with TiO<sub>2</sub>-based nanoparticles. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2012; 50(19): 4055-62.
17. Bodaghi H, Mostofi Y, Oromiehie A, Zamani Z, Ghanbarzadeh B, Costa C, Conte A, Del Nobile MA. Evaluation of the photocatalytic antimicrobial effects of a TiO<sub>2</sub> nanocomposite food packaging film by in vitro and in vivo tests. *LWT - Food Science and Technology* 2013; 50(2): 702-6.
18. Li S, Chen G, Qiang S, Yin Z, Zhang Z, Chen Y. Synthesis and evaluation of highly dispersible and efficient photocatalytic TiO<sub>2</sub>/poly lactic acid nanocomposite films via sol-gel and casting processes. *International Journal of Food Microbiology* 2020; 331: 1087663.
19. Baek N, Kim YT, Marcy JE, Duncan SE, O'Keefe SF. Physical properties of nanocomposite polylactic acid films prepared with oleic acid modified titanium dioxide. *Food Packaging and Shelf Life* 2018; 17: 30-38.
20. Archana D, Dutta J, Dutta PK. Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: characterization, in vitro and in vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules* 2013; 57: 193-203.
21. Peng CC, Yang MH, Chiu WT, Chiu CH, Yang CS, Chen YW et al. Composite nano-titanium oxide-chitosan artificial skin exhibits strong wound-healing effect-an approach with anti-inflammatory and bactericidal kinetics. *Macromolecular Bioscience* 2008; 8: 316-27.
22. Khalid A, Ullah H, Ul-Islam M, Khan R, Khan S, Ahmad F et al. Bacterial cellulose-TiO<sub>2</sub> nanocomposites promote healing and tissue regeneration in burn mice model. *RSC Advances* 2017; 75: 47662-8.
23. Wu X, Liu X, Wei J, Ma J, Deng F, Wei S. Nano-TiO<sub>2</sub>/PEEK bioactive composite as a bone substitute material: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Nanomedicine* 2012; 7: 1215-25.

24. Nakayama N, Hayashi T. Preparation and characterization of poly(l-lactic acid)/TiO<sub>2</sub> nanoparticle nanocomposite films with high transparency and efficient photodegradability. *Polymer Degradation and Stability* 2007; 92(7): 1255-64.
25. Yan S, Yin J, Yang Y, Dai Z, Ma J, Chen X. Surface-grafted silica linked with l-lactic acid oligomer: A novel nanofiller to improve the performance of biodegradable poly(l-lactide), *Polymer* 2007; 48(6): 1688-94.
26. Luo YB, Wang XL, Xu DY, Wang YZ. Preparation and characterization of poly(lactic acid)-grafted TiO<sub>2</sub> nanoparticles with improved dispersions. *Applied Surface Science* 2009; 255(15): 6795–6801.
27. Luo YB, Li WD, Wang XL, Xu DY, Wang YZ. Preparation and properties of nanocomposites based on poly(lactic acid) and functionalized TiO<sub>2</sub>, *Acta Materialia* 2009; 57(11): 3182-91.
28. Bae GY, Jang J, Jeong YG, Lyoo WS, Min BG. Superhydrophobic PLA fabrics prepared by UV photo-grafting of hydrophobic silica particles possessing vinyl groups. *Journal of Colloid and Interface Science* 2010; 344(2): 584-7.
29. Athanasoulia IGI, Tarantili PA. Thermal transitions and stability of melt mixed TiO<sub>2</sub>/Poly(L-lactic acid) nanocomposites. *Polymer Engineering Science* 2019; 59: 704-13.
30. Nomai J, Suksut B, Schlarb AK. Crystallization Behavior of Poly(lactic acid)/Titanium Dioxide Nanocomposites. *KMUTNB International Journal of Applied Science and Technology* 2015; 8(4): 1-8.
31. Buzarovska A. PLA Nanocomposites with Functionalized TiO<sub>2</sub> Nanoparticles. *Polymer-Plastics Technology and Engineering* 2013; 52(3): 280-6.
32. Goddard JM, Hotchkiss JH. Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds. *Progress in Polymer Science* 2007; 32(7): 698-725.
33. Wu CY, Tu KJ, Deng JP, Lo YS, Wu CH. Markedly enhanced surface hydroxyl groups of TiO<sub>2</sub> nanoparticles with superior water-dispersibility for photocatalysis. *Materials (Basel)* 2017; 10(5): 566-71.
34. Sinha Ray S, Yamada K, Okamoto M, Ueda K. New polylactide-layered silicate nanocomposites. 2. Concurrent improvements of material properties, biodegradability and melt rheology. *Polymer* 2003; 44: 857-66.
35. Wu CS, Liao HT. Study on the preparation and characterization of biodegradable polylactide/multi-walled carbon nanotubes nanocomposites. *Polymer* 2007; 48(15): 4449-58

## C-REAKTİF PROTEİN/ALBUMİN ORANININ İLEUS TİPİNİ VE PROGNOZU BELİRLEMEDEKİ YERİ THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN/ALBUMIN RATIO IN DETERMINING İLEUS TYPE AND PROGNOSIS

Bora ÇEKMEN<sup>1</sup>, Giray KOLCU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Karabük, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Çekmen B, Kolcu G. C-Reaktif Protein/Albumin Oranının İleus Tipini ve Prognozu Belirlemedeki Yeri. Med J SDU 2022; 29(1): 121-126.

### Öz

#### Amaç

Son zamanlarda, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu için bu belirteçlerin bir kombinasyonu olan CRP/albumin oranı, enfeksiyon, malignite ve diğer hastalıkları olan hastalarda bağımsız bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, ileus tanısı ile hastaneye yatan hastalarda başvuru anındaki CRP-albumin oranının ileus nedenini ve prognozu tahmin etmedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya acil servise başvuran ve sonrasında ileus tanısı alan 18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, cerrahi müdahale geçirip geçirmediği, yatış süreleri ve hastane içi mortaliteleri belirlenmiştir. Etiyolojisine göre parolitik veya mekanik olarak ayrılmıştır. CRP/albumin oranı (CAR) hesaplanmış, CAR'ın ileus nedeni ve mortaliteyi tahmin etmedeki etkisi araştırılmıştır.

#### Bulgular

Toplam 116 hasta araştırıldı. Hastaların 72 (%62,1)'si erkek, yaş ortalaması 65,12'di. 81 (%69,8)'inde mekanik ileus saptandı. İleus tiplerine göre mekanik ileus hastalarının %66,7'si medikal tedavi alırken, parolitik ileusta %97,1'i medikal tedavi aldığı saptandı. Parolitik

ileus hastalarında tedavi tercihi daha fazla orandı medikal (p<0,001). Mekanik ileus olan hastaların CAR değeri 3,72, parolitik ileus olanların ise 5,77 saptandı. (p=0,046) Bütün ileus hastalarında CAR, WBC, yatış süresi, nötrofil ve lenfosit sayısı, CRP değerinin incelendiği lojistik regresyon analizinde hiçbir parametrenin mortalite için bağımsız bir gösterge olmadığı ortaya çıkmıştır.

#### Sonuç

CAR değeri ileus tipini belirlemede faydalı olabilir. İleus hastalarında mortalite tahmininde yararlı görülebilirken bağımsız bir gösterge değildir.

**Anahtar Kelimeler:** C-Reaktif protein, Albumin, İleus, Prognoz

#### Abstract

#### Objective

Recently, the CRP / albumin ratio, a combination of blood markers for systemic inflammation and nutritional status, has been found to be an independent prognostic marker in patients with infection, malignancy, and other diseases. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of the CRP-albumin ratio at admission in predicting the ileus type and prognosis in hospitalized patients.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** B.Ç. / ebrosrian@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 26.01.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.02.2022

**ORCID IDs of the authors:** B.Ç: 0000-0003-3348-8375; G.K: 0000-0001-8406-5941

## Material and Methods

Patients over the age of 18 who applied to the emergency department and were later diagnosed with ileus were included in the study. Demographic characteristics, laboratory parameters, surgical intervention, length of stay and in-hospital mortality of the patients were determined. It is divided into paralytic or mechanical according to its etiology. The CRP/albumin ratio (CAR) was calculated, and the effect of CAR in predicting the ileus type and mortality was investigated.

## Results

A total of 116 patients were investigated. 72 (62.1%) of the patients were male and the mean age was 65.12 years. Mechanical ileus was detected in 81 (69.8%) of them. According to ileus types, 66.7% of patients with mechanical ileus received medical treatment, while

97.1% of patients with paralytic ileus received medical treatment. Medical treatment was more common in patients with paralytic ileus ( $p < 0.001$ ). The CAR value was found to be 3.72 in patients with mechanical ileus and 5.77 in patients with paralytic ileus ( $p = 0.046$ ). In the logistic regression analysis examining CAR, WBC, length of stay, neutrophil and lymphocyte count, and CRP value in all ileus patients, it was revealed that no parameter was an independent indicator for mortality.

## Conclusion

The CAR value can be useful in determining ileus type. While it may be useful in predicting mortality in ileus patients, it is not an independent indicator.

**Keywords:** C-Reactive protein, Albumin, Ileus, Prognosis

## Giriş

İleus, bağırsak pasajının tam veya kısmi tıkanmasıdır ve bağırsaklarda mekanik veya paralitik nedenlere bağlı olarak gelişir. Erişkin hastalarda yapışıklıklar, geriatric popülasyonda ise yapışıklıklar ve maligniteler ilk sırada yer almaktadır (1). Yönetim, geleneksel tıbbi tedaviden masif bağırsak rezeksiyonlarına kadar değişir (1). İleus, sistemik yanıtı sebep olmakla beraber prognoz değişkenlik göstermektedir.

C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon, iskemi, travma ve diğer inflamatuvar süreçlere yanıt olarak üretilen bir akut faz proteinidir (2). Bunun yanı sıra düşük serum albümininin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (3). Son zamanlarda, sistemik inflamasyon ve beslenme durumu için bu belirteçlerin bir kombinasyonu olan CRP/albumin oranı, enfeksiyon, malignite ve diğer hastalıkları olan hastalarda bağımsız bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır (4,5).

Çalışmamızda, ileus tanısı ile hastaneye yatan hastalarda başvuru anındaki CRP-albumin oranının ileus nedenini ve prognozu tahmin etmedeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Ortamı ve Dizaynı

Çalışma üçüncü basamak bir acil serviste yapılmıştır. Çalışma retrospektif, kesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında acil servise başvuran ve sonrasında ileus tanısı alan

18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Hastaların verileri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. 18 yaş altı, gebe olan hastalar, verilerine tam ulaşılamayan ve yatış sonrası tanısı değişen hastalar dışlanmıştır. Çalışma onayı Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Karar No:2022/823, Tarih: 25.01.2022)

### Veriler ve Sonlanım

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık gibi demografik özellikleri ile cerrahi müdahale geçirip geçirmediği, yatış süreleri ve hastane içi mortaliteleri belirlenmiştir. İleus tanısı konan hastalar etiyolojisine göre paralitik veya mekanik olarak ayrılmıştır. Laboratuvar parametreleri; beyaz küre, hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit, üre, kreatinin, AST, bilirubin, albümin ve C-reaktif protein(CRP) düzeyleri kaydedilmiş, CRP/albumin oranı(CAR) hesaplanmıştır. CAR'ın ileus nedeni ve mortaliteyi tahmin etmedeki etkisi araştırılmış ve prognozu belirlemede diğer laboratuvar parametreleriyle etkinliği kıyaslanmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için IBM Statistics SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Nominal verilerin dağılımının gösterilmesi için sayı ve yüzde, nümerik verilerin gösterilmesinde ise eğer normal dağılıma uyuyorsa ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymuyorsa ortanca ve çeyrekler arası açıklık kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testi, Q-Q plot grafiği ve histogramla bakılmış, normal dağılıma uyan nümerik verilerin karşılaştırılmasında Student's T testi, normal dağılıma

uymadığı durumlarda Mann Whitney-U testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Nominal verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Mortaliteyi gösteren bağımsız göstergelerin incelenmesi için lojistik regresyon analizine başvuruldu. Anlamlılık düzeyi (p) 0.05 den küçük olacak şekilde tasarlanmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya toplamda 132 hasta dahil edildi. 13 hasta veri eksikliği, 3 hasta da tanı değişikliği sebebiyle dışlandı. Toplam 116 hasta araştırıldı. Hastaların 72 (%62,1)'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $65,12 \pm 17,00$  olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların 81 (%69,8)'inde mekanik ileus saptandı. Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde 27 (%23,3)'sinde diyabetes mellitus (DM), 71 (%61,2)'inde hipertansi-

yon (HT) saptandı. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar bulguları ve ileus tipine ait bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

İleus tiplerine göre çalışmadaki parametreler karşılaştırıldığında, mekanik ileus hastalarının %66,7'si medikal tedavi alırken, paralitik ileus hastalarının %97,1'i medikal tedavi aldığı saptandı. Paralitik ileus hastalarında tedavi tercihi daha fazla orandı medikaldi ( $p < 0,001$ ). Ancak hastaların taburculuk oranları arasında herhangi bir fark saptanmadı ( $p = 0,429$ ). Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında mekanik ileus olan hastaların CAR değeri  $3,72 [1,19-9,69]$ , paralitik ileus olanların ise  $5,77 [2,93-11,60]$  saptandı. Paralitik ileus olan hastaların CAR değeri istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p = 0,046$ ). Yine paralitik ileus olan hastaların CRP değerleri de  $27,70 [10,40-54,33]$

Tablo 1

Çalışmaya alınan hastalara ait demografik veriler, ek hastalıkları, ileus tipi, yatış süreleri, tedavi şekilleri ve sonlanımlarına ait veriler

| Değişkenler              | Değer       |
|--------------------------|-------------|
| <b>Cinsiyet</b>          |             |
| Erkek                    | 72 (%62,1)  |
| Kadın                    | 44 (%37,9)  |
| <b>Yaş</b>               | 65,12±17,00 |
| <b>Ek Hastalık</b>       |             |
| DM                       | 27 (%23,3)  |
| HT                       | 71 (%61,2)  |
| İskemik Kalp Hastalığı   | 35 (%30,2)  |
| KOAH                     | 31 (%26,7)  |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 2 (%1,7)    |
| Serebrovasküler Hastalık | 22 (%19,0)  |
| Malignite                | 41 (%35,3)  |
| <b>İleus tipi</b>        |             |
| Mekanik                  | 81 (%69,8)  |
| Paralitik                | 35 (%30,2)  |
| <b>Yatış Süresi</b>      | 3 [2-6]     |
| <b>Tedavi</b>            |             |
| Medikal                  | 88 (%75,9)  |
| Cerrahi                  | 28 (%24,1)  |
| <b>Sonlanım</b>          |             |
| Taburcu                  | 109 (%94,0) |
| Mortalite                | 7 (%6,0)    |

Tablo 2 İleus tiplerine göre parametrelerin karşılaştırılması

|                        | Mekanik (n:81)      | Paralitik (n:35)    | Total (n:116)       | p                |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Cinsiyet(kadın), n (%) | 31 (%38,3)          | 13 (%37,1)          | 44 (%37,9)          | 0,908            |
| Yaş                    | 66,20±15,77         | 62,63±19,57         | 65,12±17,00         | 0,301            |
| Taburcu sayısı, n (%)  | 77 (%95,1)          | 32 (%91,4)          | 109 (%94,0)         | 0,429            |
| Tedavi(medikal), n (%) | 54 (%66,7)          | 34 (%97,1)          | 88 (%75,9)          | <b>&lt;0,001</b> |
| Yatış süresi (gün)     | 3 [2-7]             | 3 [2-4]             | 3 [2-6]             | 0,197            |
| WBC                    | 10,98±4,18          | 11,92±5,06          | 11,27±4,46          | 0,298            |
| Platelet               | 286,62±110,10       | 253,49±92,56        | 276,62±105,82       | 0,122            |
| Hemoglobin             | 13,02±2,61          | 13,15±2,41          | 13,06±2,55          | 0,803            |
| Nötrofil               | 8,89±4,02           | 9,74±4,98           | 9,15±4,33           | 0,334            |
| Lenfosit               | 1,38±0,67           | 1,42±0,78           | 1,39±0,70           | 0,747            |
| Albumin                | 4,28±0,64           | 4,27±0,74           | 4,28±0,67           | 0,923            |
| Üre                    | 41,1 [30,3-55,5]    | 54,9 [33,0-109,4]   | 43,0 [30,7-60,9]    | <b>0,032</b>     |
| Kreatinin              | 0,90 [0,75-1,22]    | 1,13 [0,84-1,53]    | 0,96 [0,76-1,33]    | <b>0,027</b>     |
| AST                    | 25 [20-31]          | 29 [22-41]          | 25 [21-33]          | 0,194            |
| LDH                    | 226,0 [200,0-278,5] | 242 [205-355]       | 234,0 [201,0-294,0] | 0,283            |
| Total bilirubin        | 0,69 [0,50-0,90]    | 0,65 [0,50-1,10]    | 0,67 [0,50-0,90]    | 0,988            |
| Direkt Bilirubin       | 0,45 [0,30-0,62]    | 0,40 [0,30-0,60]    | 0,43 [0,30-0,60]    | 0,317            |
| CRP                    | 17,80 [5,50-39,20]  | 27,70 [10,40-54,33] | 19,90 [7,45-44,49]  | <b>0,039</b>     |
| CAR                    | 3,72 [1,19-9,69]    | 5,77 [2,93-11,60]   | 4,53 [1,67-10,58]   | <b>0,046</b>     |

Tablo 3 Mortalite açısından yapılan lojistik regresyon analizi

|              | Wald değeri | Odds oranı | 95% G.A.    |
|--------------|-------------|------------|-------------|
| CAR          | 1,926       | 0,753      | 0,504-1,124 |
| WBC          | 0,398       | 0,470      | 0,045-4,903 |
| Yatış süresi | 0,031       | 1,009      | 0,912-1,116 |
| Nötrofil     | 0,488       | 2,370      | 0,211-26,65 |
| Lenfosit     | 2,296       | 12,054     | 0,482-301,7 |
| CRP          | 1,596       | 1,069      | 0,964-1,185 |

G.A.= Güven Aralığı

Omnibus  $\chi^2$  (6) = 12.874 p=0.047 R2 = 0.285 (Nagelkerke)



olarak saptandı ve bu değer mekanik ileus olan hastaların CRP değerinden anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p=0,039$ ). Her iki ileus tipine ait parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bütün ileus hastalarında CAR, WBC, yatış süresi, nötrofil ve lenfosit sayısı ile CRP değerinin incelendiği lojistik regresyon analizinde hiçbir parametrenin mortalite için bağımsız bir gösterge olmadığı ortaya çıkmıştır (Tablo 3).

## Tartışma

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ileus hastalarında CAR değerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. CAR değerinin daha önce üveit, inflamatuvar barsak hastalıkları, Behçet hastalığı, sepsis ve septik şok gibi birçok sistemik hastalıkta prognoz üzerine etkinliği değerlendirilmiştir (5-8). Çalışmamızda CAR değerinin, ileus hastalarında ileus tipini tahmin etmede faydalı olabileceği gösterilmiştir. Paralitik ileus tanılı hastalarda CAR değeri daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında mortaliteyi belirlemede faydalı görünse de bağımsız bir prediktör olarak tespit edilmemiştir. Liu ve ark. yaptığı çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığında, hastalığın şiddetini göstermede başarılı sonuçlar elde edilmiştir (8). Solid organ tümörleri ile CAR'ın ilişkisini araştıran bir metaanalizde ise CAR değerinin yakın dönem mortaliteyi tahmin etmede etkin olduğu saptanmıştır (9). Çalışmamızda mortalite tahmininde ne kadar anlamlı bulunsa da bağımsız prediktör olduğu gösterilememiştir. Daha geniş hasta sayısı ile yapılacak çalışmaların bu konuda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

İnkomplet mekanik ileus vakalarında medikal tedavi ile iyileşme oranı %80 civarında iken, komplet mekanik ileus hastalarında cerrahi tedavi oranı %30 civarındadır. (10) Çalışmamızda da benzer şekilde mekanik ileus hastalarının yaklaşık %66'sı medikal tedavi ile iyileşme sağlanmıştır. Paralitik ileus hastalarında nadiren cerrahi işlem gerekebilmekte, bu durum paralitik ileus sınıfında olan postoperatif ileus durumunda gerekebilmektedir. (11) Literatürle benzer şekilde, çalışmamızda yer alan paralitik ileus tanılı hastaların sadece bir tanesinde cerrahi işlem uygulanmıştır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışma tek merkezli ve nispeten az sayıda hasta grubunda yapılmıştır. Özellikle paralitik ileus tanılı hastaların, bu duruma sebep olabilecek ek hastalıklarıyla CRP ve albümin arasındaki ilişki çalışmaya dahil edilmemiştir. Özellikle ileusa sebep olabilen kanser varlığı araştırılmamış ve etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak; CAR değeri ileus tipini belirlemede faydalı olabilir. İleus hastalarında mortalite tahmininde yararlı görülebilirken bağımsız bir gösterge değildir.

## Teşekkür

Çalışmaya desteklerinden dolayı Dr. Şeref Emre ATİŞ'e minnetlerimizi sunuyoruz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma onayı Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Karar No:2022/823, Tarih: 25.01.2022).

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

BÇ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

GK: Çalışmanın planlanması; Araştırma, Kaynakların Sağlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi.

## Editör Kurulu Üyeliği

GK derginin editör kurulu üyesidir, ancak bu makalenin yayın süreçlerinde yer almamıştır.

## Kaynaklar

1. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg.* 2000;87: 1240-1247.
2. Thijs, L.G.; Hack, C.E. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensiv. Care Med.* 1995, 21, S258-S263.
3. Goldwasser, P.; Feldman, J. Association of serum albumin and mortality risk. *J. Clin. Epidemiol.* 1997, 50, 693-703.
4. Kim, M.H.; Ahn, J.Y.; Song, J.E.; Choi, H.; Ann, H.W.; Kim, J.K.; Kim, J.H.; Jeon, Y.D.; Kim, S.B.; Jeong, S.J.; et al. The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy. *PLoS ONE* 2015, 10.
5. Saito, H.; Kono, Y.; Murakami, Y.; Shishido, Y.; Kuroda, H.; Matsunaga, T.; Fukumoto, Y.; Osaki, T.; Ashida, K.; Fujiwara, Y. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin and neutrophil-lymphocyte ratio in gastric cancer patients. *World J. Surg.* 2017.
6. Bozkurt E, Muhafiz E, Sengul D, Uçak T, Atum M. Can the CRP/albumin Ratio be Used as a New Indicator of Activation in Patients with Uveitis? *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 Jul 4;29(5):1017-1022. doi: 10.1080/09273948.2020.1714061.

7. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Jul;259(7):1985-1992.
8. Liu A, Lv H, Tan B, Shu H, Yang H, Li J, Qian J. Accuracy of the highly sensitive C-reactive protein/albumin ratio to determine disease activity in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2021 Apr 9;100(14): e25200.
9. Wu J, Tan W, Chen L, Huang Z, Mai S. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018 Jan 11;9(17):13934-13947.
10. Vilz TO, Stoffels B, Strassburg C, Schild HH, Kalf J. Ileus in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Jul 24;114(29-30):508-518.
11. Vilz TO, Pantelis D, Kalf J. Prophylaxis and therapy of postoperative ileus. *Chirurgische Praxis.* 2013; 76:407-420.

## COMPARISON OF FUNCTIONAL RESULTS OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION IN OBESE PATIENTS WITH NORMAL INDIVIDUALS

### ÖN ÇAPRAZ BAĞ REKONSTRÜKSİYONU UYGULANMIŞ NORMAL VE OBEZ BİREYLERİN FONKSİYONEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Lokman KEHRİBAR<sup>1</sup>, Hüseyin Sina COŞKUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samsun University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Samsun, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Samsun, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kehribar L, Coşkun HS. Comparison of Functional Results of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Obese Patients with Normal Individuals. Med J SDU 2022; 29(1): 127-132.

#### Öz

##### Amaç

Obezite, ortopedik cerrahide postoperatif klinik sonuçlara etki eden bir klinik antitedir. Literatürdeki birçok çalışma obezitenin ortopedik cerrahi üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Ön çapraz bağ (ÖÇB) yırtılması genellikle genç ve aktif bireylerde görülür ve genellikle cerrahi olarak tedavi edilir. Bu çalışmada obezitenin ön çapraz bağ rekonstrüksiyonunun klinik sonuçları üzerindeki etkisini araştırmak istedik.

##### Gereç ve Yöntem

Eylül 2012-Haziran 2016 yılları arasında opere edilen, 180 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalar tek bir merkezde ve tek bir cerrah tarafından ameliyat edildi. VKİ<25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar Grup 1'i (n=113), VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar Grup 2'yi (n=67) oluşturdu. Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, ameliyat için bekleme süresi, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası Lysholm ve modifiye Cincinnati skorları bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

##### Bulgular

Gruplar arasında komplikasyon, takip süreleri, ameliyat öncesi bekleme süresi, ameliyat öncesi ve sonrası Lysholm skorları ve ameliyat sonrası modifiye Cincin-

nati skorları açısından anlamlı fark bulunamadı. Ameliyat öncesi modifiye Cincinnati skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Komplikasyon oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

##### Sonuç

ÖÇB rekonstrüksiyon cerrahisi normal VKİ'ye sahip popülasyon ve VKİ'ye göre obez olan hastalarda fonksiyonel diz skorları açısından benzer sonuçlara sahiptir. Ancak bu sonuçları doğrulamak için daha fazla klinik çalışmaya ve başka parametrelere ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Ön çapraz bağ, Rekonstrüksiyon

##### Abstract

##### Objective

Obesity is one of the most challenging diseases in orthopedic surgery which directly affects the clinical results of the operations. Many studies in the literature demonstrated the effects of obesity on orthopedic surgery. Anterior cruciate ligament (ACL) rupture is commonly seen in young and active individuals and generally treated surgically. In this study, we had the intention to investigate the effect of obesity

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** H.S.C. / sina.coskun@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 09.09.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.11.2021

**ORCID IDs of the authors:** L.K: 0000-0001-9799-8839; H.S.C: 0000-0003-2965-3112

on the clinical results of anterior cruciate ligament reconstruction.

### Material and Methods

180 patients were retrospectively evaluated whom operated between September 2012 - June 2016. The patients are divided into 2 groups according to their body mass index (BMI). All patients were operated on in a single center and by a single senior surgeon. BMI<25 kg/m<sup>2</sup> patients formed Group 1 (n=113), BMI>30 kg/m<sup>2</sup> patients formed the Group 2 (n=67). Age, gender, BMI of the patients, waiting time for the operation, preoperative and postoperative Lysholm and modified Cincinnati scores were compared between these two groups. A p-value less than 0.05 (typically  $\leq 0.05$ ) is statistically significant.

### Results

There was no significant difference between the groups in terms of complication, follow-up periods, waiting time before operation, and pre-op and post-op Lysholm scores, and post-op modified Cincinnati scores. A significant difference has been found between the groups in pre-op modified Cincinnati scores.

### Conclusion

ACL reconstruction surgery has similar results in the obese population compared to the normal weight population in terms of functional further studies and other parameters are needed to verify these results.

**Keywords:** Obesity, Anterior cruciate ligament, Reconstruction

## Introduction

The anterior cruciate ligament (ACL) is the primary stabilizer ligament of the knee. The ACL forces the tibia to internally rotate during anterior tibial translation, indicating that the ACL primarily restrains internal rotational moments during antero-posterior translation (1).

This ligament is the most commonly injured as a result of knee traumas and sports injuries (2). Although ACL injury can be observed in all age groups, this injury is most commonly seen between the ages of 15 and 45 and related to the higher participation in sports (3). An untreated ACL may lead to knee instability which triggers osteoarthritis (4). Up to the study Costa-Paz et al., ACL does not spontaneously heal after a complete rupture (5). Therefore, surgical treatment must be considered in younger age groups to prevent future complications of the ACL rupture such as early osteoarthritis of the knee.

Obesity is one of the major health problems threatening public health nowadays. It seriously affects the quality of life and its rate is increasing in adults over the world. Obesity is an independent risk factor for musculoskeletal injuries, while increased body mass index may be a predisposing factor for ACL injury (6). Besides its side effects in metabolic pathways, obesity in orthopedic surgery is a challenging problem for both the surgeon and the patient. There are not many studies in the literature concerning obese patients who underwent ACL surgery and their functional

results. Our hypothesis was to show that this negative effect of obesity does not apply to anterior cruciate ligament surgery.

In this study, we had the intention to compare obese patients who underwent ACL reconstruction surgery to the normal weight population with the same injury and to assess the clinical differences between these two groups.

### Material and Methods

Patients' retrospective data was retrieved from the local computer system of the hospital. The study consists of a total of 180 patients who were operated on due to an injury which is defined as a complete rupture of the ACL. ACL rupture diagnosis was confirmed both clinically and radiologically, via physical examination and magnetic resonance imaging respectively. Patients who were followed up regularly from September 2012 to June 2016 were included in this study. All the patients had surgical indication due to complete ACL injury and all the operations were performed by the senior surgeon (LK).

The patients were divided into two groups as a normal-weight group with Body Mass Index (BMI) 20-25 kg/m<sup>2</sup> (113 patients, Group 1) and obesity group with BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> (67 patients, Group 2). Age, gender, waiting time for operation after injury, follow-up duration and functional knee scores are listed in Table 1.

Age, gender, BMI of the patients, waiting time for the operation, were compared between these two groups. Clinically, preoperative and postoperative Lysholm and Modified Cincinnati scores and complication rates between the groups were analyzed and compared (7, 8).

Patients who couldn't started rehabilitation early due to concomitant cartilage and meniscus damage, those with bilateral anterior cruciate ligament injury, pediatric patients, those who underwent gastric bypass surgery after the operation, and patients with inflammatory joint disorders were not included in the study. ACL revision surgeries were excluded from the study. Patients with a changed body mass index interval with at least one range, have been excluded from the study.

### Surgical Technique

Primary arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction was applied to all patients. All operations were performed arthroscopically with a single bundle technique. An autologous hamstring graft was harvested from the appropriate donor site. The femoral tunnel is anatomically built with the proper surgical materials and bioabsorbable screw and staple were used on the tibial side to plug the tibial tunnel, while an endobutton was used for the femoral tunnel.

### Physical Therapy and Rehabilitation

All patients in the study were included in a standard postoperative physical therapy protocol for the anterior cruciate ligament reconstruction. It was taken into

account that regular controls (1st month, 3rd month, 6th month, 12th month postoperatively) were done and the follow-up periods were at least 18 months.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using Statistical Package for the Social Sciences for Windows 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Descriptive statistics were given as mean ( $\pm$ ) standard deviation, median (minimum-maximum), frequency distribution, and percentage. The compliance of the variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk Tests). Student's t-test and chi-square test were used for normally distributed data and Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed data. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

### Ethical Approval

Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee approval was obtained for the study (No: 2021/50, Date: 29.01.2021). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

### Results

Table 1 shows the clinical and sociodemographic characteristics of the patients. A total of 180 patients were included in this study. 161 of patients were male (%89.4) and 19 patients were female (%10.6). The mean age of the patients was found  $30.5 \pm 8.1$  (19-54). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender,

Table 1

The clinical and sociodemographic characteristics of the patients

| Study Parameters                      | Mean $\pm$ SD (min-max)               |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Gender                                | %89.4 male (n:161), %10.6 female (19) |
| Age (years)                           | 30.5 $\pm$ 8.1 (19-54)                |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 27.0 $\pm$ 6.1 (19-43)                |
| Waiting time before operation (month) | 6.0 $\pm$ 2.1 (1-130)                 |
| Pre-op modified Cincinnati score      | 60.6 $\pm$ 11.0 (35-70)               |
| Post-op modified Cincinnati score     | 90.8 $\pm$ 9.8 (52-100)               |
| Pre-op Lysholm score                  | 65.7 $\pm$ 11.5 (35-76)               |
| Post-op Lysholm score                 | 94.1 $\pm$ 8.9 (56-100)               |
| Follow-up duration (month)            | 70.5 $\pm$ 9.3 (46-91)                |
| Complication                          | %3.8 (n:7)                            |

**Table 2** The comparison of the normal weight group (Group 1) and obesity group (Group 2)

| Study Parameters                       | Group 1 Normal (n: 113) | Group 2 Obese (n: 67) | Statistical analysis | P-value      |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
| BMI                                    | 20-25                   | >30                   |                      | <0.05        |
| Gender (Male-Female)                   | 103-10                  | 60-7                  | $\chi^2$ :0.179      | 0.41         |
| Age (years)                            | 29.2±7.9                | 30.9±8.9              | t: 0.733             | 0.37         |
| Waiting time before operation (months) | 5 (1-12)                | 6 (1-36)              | Z:3.535              | 0.09         |
| Pre-op modified Cincinnati score       | 61.4±11.4               | 57.3±12.3             | T: 2.374             | <b>0.02*</b> |
| Post-op modified Cincinnati score      | 92.2±9.3                | 90.7±10.3             | T: 1.222             | 0.22         |
| Pre-op Lysholm score                   | 76.3±12.1               | 74.6±10.5             | T:0.960              | 0.33         |
| Post-op Lysholm score                  | 94.6±16.2               | 93.1±14.4             | t:1.733              | 0.08         |
| Follow-up duration (month)             | 70.2±17.4               | 71.5±17.7             | t:0.590              | 0.39         |
| Complication                           | %2.2 (n:4)              | %1.6 (n:3)            | $\chi^2$ :0.133      | 0.62         |

\*:p value < 0.05 is considered significant

waiting time for operation after injury ( $6 \pm 2.1$  months), and follow-up duration (mean 70.5 months) ( $p > 0.05$ ). The mean clinical follow-up period was  $70.2 \pm 17.4$  months for the patients with normal BMI, and  $71.5 \pm 17.7$  months for obese patients (Table 2). The mean postoperative follow-up duration was similar for both groups, and there was no significant difference between the two groups in terms of complications.

According to the long-term follow-up results (average 61 months), we found that the postoperative Lysholm and modified Cincinnati scores of the Group 1 and 2 were similar and there was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ).

The total complication rate was 3.8%. Two deep vein thrombosis (DVT) and 1 superficial infection occurred in Group 2 while 1 DVT and 3 superficial infections occurred in patients in Group 1. There was no significant difference between the groups in terms of complications ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

## Discussion

The incidence of obesity is increasing all around the world and orthopedic surgeons have to encounter these patients more with the increasing rate of obesity. There are many different opinions in the literature regarding the effect of BMI on the clinical results of orthopedic surgeries. In addition, very few studies in the literature are comparing the results of

anterior cruciate ligament reconstruction in obese patients and patients with normal BMI.

High BMI is generally associated with high-fat mass. However, muscle mass, like fat mass, can cause high BMI. In our study, we compared patients with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> and those with normal BMI to exclude patients with high BMI due to muscle mass. When we analyzed the demographic data, we found that there was no significant difference between age and gender in both groups. In the literature, it is observed that anterior cruciate ligament injuries generally occur in male individuals (9). In our study, this data was consistent with the literature.

Lysholm activity level scale is a graduated list of activities of daily living, recreation, and competitive sports. The patients were asked to select the level of participation that best describes their current level of activity and that before the injury. There are studies in the literature showing that obese patients have lower activity levels in daily life (11). In this study, our observation was that obese patients were significantly less active before the injury, therefore Lysholm activity scales were lower in this group.

The Lysholm index is one of the evaluation scales mostly used in the follow-up of patients who underwent knee surgery. In the study conducted by Almeida et al., no significant difference was found between obese and normal BMI patients in terms of Lysholm

scores (13). In our data, we observed that there were no significant differences in post-op Lysholm and modified Cincinnati scores when we compared the obese patient group to the normal group. This result suggests that this technique may be especially used in obese patients who already have additional stress on the knee joint due to excessive weight. Preoperative Cincinnati scores were found to be significantly higher in patients with normal BMI compared to the obese patient group.

Complications encountered in both groups were the same, superficial wound site infection was observed the most. All the infections are treated with the appropriate antibiotherapy, and no patient needed surgical debridement. To our knowledge, DVT is mostly expected more frequently in the obese patient group. The literature lacks recommendations on thromboprophylaxis in patients undergoing elective arthroscopic ACL reconstruction (14). We routinely use DVT prophylaxis on all arthroscopic procedures.

Despite the appropriate thromboembolic disease prophylaxis of all patients starting immediately on the postoperative period, 1 patient in Group 1, and 2 patients in Group 2 have been diagnosed with DVT. The diagnosis is set via the doppler ultrasonography and the results are interpreted by the senior radiologist. No progress of DVT is observed on these patients and patients have fully recovered with the medical treatment. A study with 4933 patients conducted by Cvetanovich et al. demonstrated us the most common complication was symptomatic venous thromboembolic disease followed by return to the operating room and infections. Their overall complication rate was 1.34% and it's lower when compared to our study (15).

Some treatment modalities dictate the preoperative weight loss in the obese patient group for better functional outcomes. We think that this practice puts the patients in an unnecessary vicious circle. Although BMI is used as a measure of body fat to determine the level of obesity in patients, it is a measure of body weight. Since athletes with a high mass of muscle may have higher body weight, it seems incorrect to classify these individuals as overweight or obese according to BMI (16). For this reason, since the patient group was classified as overweight according to WHO with a BMI between 25-30 kg/m<sup>2</sup> and this group was mostly formed by the athletes, this group was not included in our study. The exclusion of this group can be accepted as a limitation for the study. In other words, the use of BMI as a measure of obesity can introduce misclassification problems that may result in important

bias in estimating the effects related to obesity.

Our study has also some other limitations. First, only the functional knee scores (Lysholm and modified Cincinnati) were used to evaluate the patients. Second, returning to sport activities and preop sporting activity levels should be questioned because these parameters may directly influence the functional results. Its retrospective nature is another limitation of the study.

## Conclusion

The anterior cruciate ligament reconstruction surgery performed after ACL rupture in obese patients showed similar results in terms of functional knee results and complications compared to individuals with normal BMI. This study proves a need of further and comprehensive verifications to better analyze the obese patients group who underwent ACL surgery.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee approval was obtained for the study (No: 2021/50, Date: 29.01.2021). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Fukubayashi T, Torzilli P, Sherman M, Warren R. An in vitro biomechanical evaluation of anterior-posterior motion of the knee. Tibial displacement, rotation, and torque. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1982;64(2):258-64.
2. Bisciotti GN, Chamari K, Cena E, Bisciotti A, Bisciotti A, Corsini A, et al. Anterior cruciate ligament injury risk factors in football. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(10):1724-38.
3. Sonesson S, Kvist J, Ardern C, Österberg A, Silbernagel KG. Psychological factors are important to return to pre-injury sport activity after anterior cruciate ligament reconstruction: expect and motivate to satisfy. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. 2017;25(5):1375-84.
4. Wang LJ, Zeng N, Yan ZP, Li JT, Ni GX. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):57.
5. Costa-Paz M, Ayerza MA, Tanoira I, Astoul J, Muscolo DL.

- Spontaneous healing in complete ACL ruptures: a clinical and MRI study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2012;470(4):979-85.
6. Bojicic KM, Beaulieu ML, Imaizumi Krieger DY, Ashton-Miller JA, Wojtys EM. Association between lateral posterior tibial slope, body mass index, and ACL injury risk. *Orthopaedic journal of sports medicine*. 2017;5(2):2325967116688664.
  7. Lysholm J, Tegner Y. Knee injury rating scales. *Acta orthopaedica*. 2007;78(4):445-53.
  8. Agel J, LaPrade RF. Assessment of differences between the modified Cincinnati and International Knee Documentation Committee patient outcome scores: a prospective study. *The American journal of sports medicine*. 2009;37(11):2151-7.
  9. Arendt EA, Agel J, Dick R. Anterior cruciate ligament injury patterns among collegiate men and women. *Journal of athletic training*. 1999;34(2):86.
  10. Laxdal G, Kartus J, Ejerhed L, Sernert N, Magnusson L, Faxén E, et al. Outcome and risk factors after anterior cruciate ligament reconstruction: a follow-up study of 948 patients. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2005;21(8):958-64.
  11. Thorburn A, Proietto J. Biological determinants of spontaneous physical activity. *Obesity Reviews*. 2000;1(2):87-94.
  12. McCullough KA, Phelps KD, Spindler KP, Matava MJ, Dunn WR, Parker RD, et al. Return to high school–and college-level football after anterior cruciate ligament reconstruction: a Multi-center Orthopaedic Outcomes Network (MOON) cohort study. *The American journal of sports medicine*. 2012;40(11):2523-9.
  13. Almeida A, Valin MR, Ferreira R, Roveda G, Almeida NCd, Agostini AP. Evaluation of the results of arthroscopic ACL reconstruction with autogenous flexor tendons. *Revista brasileira de ortopedia*. 2010;45(4):404-8.
  14. Adala R, Anand A, Kodikal G. Deep vein thrombosis and thromboprophylaxis in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Indian J Orthop*. 2011;45(5):450-3.
  15. Cvetanovich GL, Chalmers PN, Verma NN, Cole BJ, Bach BR. Risk Factors for Short-term Complications of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in the United States. *The American journal of sports medicine*. 2016;44(3):618-24.
  16. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *International Journal of Obesity*. 2008;32(3):S56-S9.



# GLİAL TÜMÖR TEDAVİSİNDE TAMAMLAYICI HEDEF TEDAVİ: PROSTAT SPESİFİK MEMBRAN ANTİJEN (PSMA)

## PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PSMA) FOR A COMPLEMENTARY TARGET THERAPY IN GLIAL TUMORS

Ali Serdar OĞUZOĞLU<sup>1</sup>, Nilgün ŞENOL<sup>1</sup>, Hasan YASAN<sup>2</sup>, Ramazan Oğuz YÜCEER<sup>3</sup>, Cengiz GAZELOĞLU<sup>4</sup>, İbrahim Metin ÇİRİŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Isparta, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Science and Literature, Department of Statistics, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Oğuzoğlu AS, Şenol N, Yasan H, Yüceer RO, Gazeloğlu C, Çiriş İM. Glial Tümör Tedavisinde Tamamlayıcı Hedef Tedavi: Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA). Med J SDU 2022; 29(1): 133-137.

### Öz

#### Amaç

Gliomalar farklı dereceleri ile en sık karşılaşılan primer beyin tümörleridir. Özellikle yüksek dereceli olanlarda tümör anjiogenezi hem ana komponentlerden biri, hem de prognoz açısından değerli bir belirleyicidir. Bu çalışmada, farklı hedef tedavileri belirleyebilmek için immunohistokimyasal metod ile glial tümörlerde prostat spesifik membran antijeni (PSMA) salınımını değerlendirmeyi amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Derece II (n=22), Derece III (n=19) ve Derece IV (n=52) glial tümörlü 93 hastadan alınan örneklerde PSMA antikorları immunohistokimyasal metod ile incelendi. Tümör dokusundaki PSMA boyanma yoğunluğu ve tümör epitelleri incelendi. Tümör epitelinde tümör ve tümör-dışı dokuda PSMA salınımına göre vasküler salınım ve yoğunluk skoru analiz edildi.

#### Bulgular

Yüksek dereceli gliomalarda, vasküler PSMA boyanma yüzdesi ve vasküler yoğunluk skoru düşük derecelilere göre anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0,005$ )

bulundu. Tümör epitelinde vasküler PSMA boyanma yüzdesinde ( $p<0,05$ ) düşük derecelilerde anlamlı bir yükseklik ( $p<0,05$ ) olmasına rağmen, yüksek derecelilerde görülen vasküler yoğunluk yüzdesindeki yükseklik anlamlı değildi.

#### Sonuç

Yüksek dereceli glial tümörlerde neovaskülarizasyonun fazla olması ile PSMA ekspresyon yüzdesi ve yoğunluğunun anlamlı şekilde yüksek bulunması bu tümör grubunda PSMA'ne yönelik tedavi edici ajanların etkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiogenez, Antigen, Glial tümör, Prostat-spesifik membran

#### Abstract

#### Objective

Gliomas are the most common primary brain tumors with different grades. Especially in the high grade gliomas tumor angiogenesis is an essential component, and a valuable marker for the prognosis. In this study we aimed to evaluate the expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in glial tumors by im-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** N.Ş. / drnilgunsenol@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 01.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.02.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.S.O: 0000-0002-1735-4062; N.S: 0000-0002-1714-3150;

H.Y: 0000-0002-5470-6784; R.O.Y: 0000-0002-9418-8862; C.G: 0000-0002-8222-3384;

İ.M.Ç: 0000-0002-5619-4989

munohistokimya yöntemiyle farklı hedefli tedavileri belirlemek için kullanılmaktadır.

### Material and Methods

Overall 93 patients' specimens, including Grade II (n=22), Grade III (n=19), Grade IV (n=52) glial tumors, were evaluated for PSMA-antibody via immunohistochemical method. PSMA staining intensities in tumor tissue and tumor epithelium were analyzed. Vascular expression in tumoral and extratumoral stroma, and intensity score, according to PSMA expression, in tumoral epithelium were analyzed.

### Results

In high grade gliomas, vascular PSMA staining percentage and vascular intensity score were significant-

ly higher than low grade ( $p<0.05$ ). In the epithelium of the tumors, although a significant increase was observed in vascular PSMA staining percentage ( $p<0.05$ ) of low grade tumors, the increase in vascular intensity score of high grade tumors was not significant.

### Conclusion

Significant increase in PSMA staining percentage and vascular intensity score of tumor stroma in high grade gliomas due to more neovascularisation, demonstrates that therapeutic agents can be effective in this group of tumors.

**Keywords:** Angiogenesis, Antigen, Glial tumor, Prostate-specific membrane

## Giriş

Anjiogenez tümör büyümesinde en önemli komponenttir. Çevresel ve genetik değişiklikler anjiogenez tetikleyebilmektedir. Bu nedenle altta yatan genetik değişikliklerin ve farklı proteinlerin salınımlarının ortaya konması önem kazanmaktadır (1-4). Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) glial tümörler gibi birçok solid tümörün neovaskülarizasyonunda da açığa çıkan tip II integral membran glikoproteinidir. Bu protein aynı zamanda hücre içinde bulunan bir kısmı ile reseptör-ilişkili endositoz ve tedavi edici ajanların hücre içine girmesini başlatmaktadır (5). Bu nedenle PSMA'nın hedeflendiği görüntüleme teknikleri, ilaç dağılımı ve diğer tedavi uygulamaları bulunmaktadır (5,6).

Özellikle yüksek dereceli glial tümörlerin neovaskülarizasyonda PSMA salınımlarının olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7-9). Literatürde düşük dereceli gliomları da kapsayan sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte biz çalışmamızda tüm glial tümör derecelerini içeren daha detaylı bir değerlendirme yapmayı amaçladık (10,11).

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2020 arasında opere edilerek gliom tanısı konmuş 93 hasta dahil edildi. Hastaların tüm formalinle sabitlenmiş parafin bloklarından alınan hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanmış kesitler geriye dönük olarak incelendi ve uygun bloklar seçildi. Tüm vakalar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasınının 4. Baskısına göre Derece II (22 olgu), Derece III (19 olgu) ve Derece IV (52 olgu) olarak doğrulandı. İ-

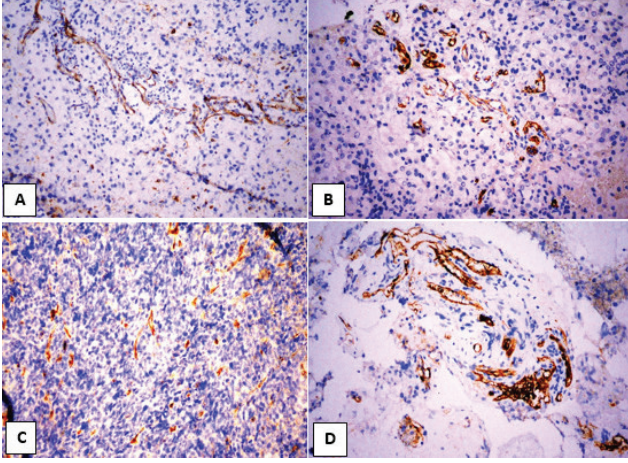
tatistiksel analizde veriler SPSS (V19.0) programına yüklenerek veriler tablolarda birey sayısı ve yüzdesi olarak tanımlandı. Bu araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.09.2020 tarih ve 18/261 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

### İmmünohistokimyasal Analiz

PSMA antikoru, glial tümörleri içeren bloklara uygulandı. H&E ile boyanmış bölümlerde immünohistokimyasal bir yöntem kullanılarak bloklar seçildi. İmmünohistokimya çalışması için bloklarda 4 um aralıklarla kesitler alındı. PSMA antikoru (Klon 3E6, izotip: IgG1, Kappa, DAKO flex, stabilize edici protein ve 0.015 mol/L sodyum azid içeren bir tampon içinde sıvı formda sağlanan kullanıma hazır monoklonal fare antikoru) veri sayfasında belirtildiği gibi üreticinin talimatlarına göre hazırlandı. Doku örnekleri, otomatik bir immünohistokimya cihazında bir antikor pozitif kontrol ve bir negatif kontrol olarak glial tümör örnekleri ile birlikte işlendi.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi  
İmmünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar, santral sinir sistemi patolojisi konusunda deneyimli üç Patolog tarafından değerlendirildi; her biri olgulara kördü. PSMA immünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar ışık mikroskobu altında incelendi ve pozitif sitoplazmik boyanma ve/veya pozitif sitoplazmik membran boyanması olduğu kabul edildi. Tümörün epitelyal ve stromal odaklarındaki vasküler yapılar, H&E ile boyanmış tümör bölümlerinden belirlendi ve aynı anda boyanmış PSMA slaytları, aşağıdaki dokulardaki yüzde ve yoğunluk skorlarına göre PSMA ekspresyonu için değerlendirildi: Derece II (Şekil 1A), Derece III (Şekil

1B), Derece IV (Şekil 1C, 1D). Vasküler endotel hücrelerinin yüzdesi, vasküler yüzde puanı olarak kabul edildi ve PSMA ekspresyonunun seviyesi, yoğunluk puanı olarak kabul edildi. PSMA için pozitif boyanan vasküler endotel hücrelerinin yüzdesi 0: %0-5; 1: %6-25; 2: %26-50 ve 3: >50%. Yoğunluk puanı 1: zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak sınıflandırıldı. PSMA ekspresyonu, tümör epitelinin yoğunluğuna göre 1: yok/zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak puanlandı (12,13).



**Şekil 1:**

A) Derece II gliyal tümör stromasındaki damarlarda PSMA ile 3+ boyanma B) Derece III gliyal tümör stromasındaki damarlarda PSMA ile 3+ boyanma C) Derece IV gliyal tümör stromasındaki damarlarda PSMA ile 3+ boyanma D) Derece IV gliyal tümör stromasındaki damarlarda ve bazı tümör hücrelerinde PSMA ile 3+ boyanma (200X)

### İstatistiksel Analiz

Verilerin toplanmasından sonra, Statistical Package for Social Science (SPSS) sürüm 19 (IBM şirketi) kullanılarak nicel ve nitel verilerin analizi yapıldı. < 0.05 olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Yüksek dereceli tümör epitellerinde, düşük dereceli tümör epitellerine göre PSMA ile daha yoğun boyanma izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,920) (Tablo 1).

Düşük dereceli tümör epitellerindeki PSMA boyanma yüzdesinin, yüksek derecelilere göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002) (Tablo 2).

Yüksek dereceli tümörde PSMA ile boyanan damar yüzdesi, düşük dereceli tümörlere göre oldukça fazla bulunmuştur. Yüksek ve düşük dereceli gliyal tümör damarlarındaki PSMA ekspresyon yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,0001) (Tablo 3).

Yüksek dereceli tümördeki damarlarda eksprese olan PSMA yoğunluğunun, düşük dereceli tümörlere göre fazla olduğu tespit edilmiştir. Yüksek ve düşük dereceli gliyal tümör damarlarındaki PSMA boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,0001) (Tablo 4).

**Tablo 1**

Glial tümör epitelinde PSMA boyanma yoğunluğu

| Derece        |     | 0     | 1     | 2    | 3    | Toplam |
|---------------|-----|-------|-------|------|------|--------|
| Yüksek Derece | IV  | 20/43 | 11/43 | 6/43 | 6/43 | 43     |
|               | III | 9/17  | 4/17  | 2/17 | 2/17 | 17     |
| Düşük Derece  | II  | 6/19  | 6/19  | 3/19 | 4/19 | 19     |

p=0,921

**Tablo 2**

Glial tümör epitelinde PSMA boyanma yüzdesi

| Derece        |     | 0 (%0-5) | 1 (%6-25) | 2 (%26-50) | 3 (>50) | Toplam |
|---------------|-----|----------|-----------|------------|---------|--------|
| Yüksek Derece | IV  | 20/43    | 10/43     | 11/43      | 2/43    | 43     |
|               | III | 9/17     | 5/17      | 1/17       | 2/17    | 17     |
| Düşük Derece  | II  | 6/19     | 5/19      | 0/19       | 8/19    | 19     |

p=0,002

**Tablo 3** Glial tümör damarlarında PSMA boyanma yüzdesi

| Derece        |     | 0 (%0-5) | 1 (%6-25) | 2 (%26-50) | 3 (>%50) | Toplam |
|---------------|-----|----------|-----------|------------|----------|--------|
| Yüksek Derece | IV  | 1/43     | 6/43      | 7/43       | 29/43    | 43     |
|               | III | 2/17     | 3/17      | 1/17       | 11/17    | 17     |
| Düşük Derece  | II  | 18/19    | 0/19      | 0/19       | 1/19     | 19     |

p&lt;0,0001

**Tablo 4** Glial tümör damarlarında PSMA boyanma yoğunluğu

| Derece        |     | 0     | 1    | 2    | 3     | Toplam |
|---------------|-----|-------|------|------|-------|--------|
| Yüksek Derece | IV  | 1/43  | 3/43 | 4/43 | 35/43 | 43     |
|               | III | 2/17  | 1/17 | 2/17 | 12/17 | 17     |
| Düşük Derece  | II  | 18/19 | 0/19 | 0/19 | 1/19  | 19     |

p&lt;0,0001

## Tartışma

Solid tümörlerde anjiogenezin derecesi ve vasküler yapı neovaskülarizasyonu birçok açıdan etkilemektedir. Anjiogenez sürecine farklı neovaskülarizasyon belirleyicileri (VEGF, endoglin, integrin...) dahil olmaktadır (14). PSMA, tip II transmembran protein, normalde sitoplazmada, prostatın duktal epitelinde ve bazı diğer solid tümörlerde salgılamakla birlikte normal dokunun damar yapısında yoktur (15). Bu nedenle diğer neovasküler hedeflerden niteliksel olarak ayrılmaktadır. Çalışmamızda, yüksek dereceli gliomların epitelinde PSMA yoğunluğunun fazla olması anlamlı değilken, düşük dereceli gliomların epitelinde PSMA yüzdesindeki artış anlamlı bulunmuştur. Tümör stromasında ise hem PSMA yoğunluğu hem de yüzdesi yüksek dereceli gliomlarda düşük derecelilere kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Matsuda ve ark. PSMA antikoru ile immunohistokimyasal olarak boyanmış gliom, metastatik beyin tümörü, primer santral sinir sistemi lenfomaları (PSSSL) ve radyasyon nekrozunu içeren 83 doku örneğini PET ile analiz etmişlerdir. PSMA ekspresyonunun glioblastoma ve metastazlarda Grade II ve III gliom, PSSSL ve radyasyon nekrozuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (16).

<sup>68</sup>Gallium-PSMA PET/BT, rekürren prostat kanserinin boyanma ve tespit edilme aşamasında oldukça yarar-

lı bir tetkik olarak bildirilmiştir (17). Tükürük bezleri, nazofarinks, ses telleri, tiroid bezi, duodenum, ince bağırsak, dalak, karaciğer, pankreas, mide, adrenal bezler, böbrekler, rektum, testis, omurlar ve kemik iliğinde <sup>68</sup>Gallium-PSMA tutulumu olmaktadır (18,19). Bu bölge lezyonlarındaki tutulum mekanizması anjiogenez ile açıklanmaktadır (17). Yüksek dereceli beyin tümörlerinde de PSMA-PET görüntüleme ve PSMA'ya yönelik radioligand tedaviler daha da önem kazanacak gibi görülmektedir.

Holzgreve ve ark. yüksek dereceli gliomlarda ilk cerrahi spesimenleri ile rekürrens cerrahi spesimenlerinde PSMA salınım düzeylerini araştırmışlar ve her iki durumda da salınımın yüksek olması ile bağlantılı olarak yüksek vasküler PSMA salınımının negatif bir prognostik marker olduğu sonucuna varmışlardır (20). Ni ve ark. yaptıkları çalışmada beyin metastazlarında PSMA hedefli ilaçların kan beyin bariyerini geçtiğini göstermişlerdir (6). Beyin metastazlarında olduğu gibi glial tümörlerde de cerrahi yanı sıra adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulması moleküler hedefli tedavilerin gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

## Sonuç

Tümör progresyonu, prognozuna katkı sağlamak ve tedavilerin etkinliğinin artırılması açısından özellikle yüksek dereceli gliomlarda PSMA salınımının olması daha farklı ve seçici tedavi yöntemlerinin araştırılması açısından önemli bir yol göstericidir.

**Çıkar Çatışması Beyanı**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Kurul Onayı**

Bu araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.09.2020 tarih ve 18/261 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Finansman**

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (Proje Numarası: TSG 2020-8134).

**Yazar Katkıları**

ASO: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim.

NŞ: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

HY: Proje Yönetimi; Finansman Eldesi; Kaynakların Sağlanması; Denetim.

ROY: Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme.

CG: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme.

İMÇ: Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme.

**Kaynaklar**

- Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, et al. Prostate Specific Membrane Antigen as a potential Novel Vascular Target for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011;135:1486–9.
- Pasqualini R, Arap W, McDonald D. Probing the structural and molecular diversity of tumor vasculature. *Trends Molecular Medicine*. 2002;8(12):563–71.
- Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia*. 1995;15(3):339–47.
- Scappaticci F. Mechanisms and future directions for angiogenesis based cancer therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(18):3906–27.
- J.D. Mangadlao, X. Wang, C. McCleese, M. Escamilla, G. Ramamurthy, Z. Wang, M. Govande, J.P. Basilion, C. Burda, Prostate specific membrane antigen targeted gold nanoparticles for theranostics of prostate cancer, *ACS Nano* 12 (2018) 3714–3725.
- Ni J, Miao T, Su M, Khan NU, Ju X, Chen H, Liu F, Han L. PSMA-targeted nanoparticles for specific penetration of blood-brain tumor barrier and combined therapy of brain metastases. *J of Controlled Release* 2021;329:934-947.
- Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, et al. Prostate Specific Membrane Antigen as a potential Novel Vascular Target for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011;135:1486–9.
- Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, et al. Five different Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor associated neovasculature. *Cancer Research*. 1999;59:3192.
- Akhtar NH, Pail O, Saran A, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Therapeutics. *Advances in Urology*. 2012 Article ID973820(10.1155/2012/973820)
- Grau SJ, Trillsch F, Luttichau IV, et al. Lymphatic phenotype in tumor vessels in malignant gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2008;34:675–9.
- Saffar H, Noohi M, Tavangar SM, Saffar H, Azimi S. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in brain glioma and its correlation with tumor grade. *Iran J Pathol* 2018;13(1):45-53.
- Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA et al Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis* 2014;122(6):482-9.
- Wernicke AG, Kim S, Liu H, Bander NH, Pirog EC Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy. *Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2017;25(4):271-6.
- Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Sheehan CE, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Ross JS, Bander NH (2007) Vascular targeted therapy with anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 25:540–547.
- Karyagar SS. PSMA- positive secondary tumors in <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT imaging in patients with prostate cancer. *Eur Arch Med Res* 2020;36(4):246-50.
- Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, Hatano K, Joraku A, Lizumi Y, Masuda Y, Nishiyama H, Matsumura A. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. *J of Neuro-Oncology* 2018;138:581-589.
- Vargas J, Perez FG, Gomez E, Pitalua Q, Ornelas M, Ignacio E, et al. Histopathologic correlation with <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT in nonprostate tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2020;61 (Suppl 1):472.
- Özülker F. Assessment of physiological distribution and normal variants of <sup>68</sup>Ga PSMA-I&T PET/CT. *Eur Arch Med Res* 2018;34:235-42.
- Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of <sup>68</sup>GaPSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016;37:1169-79.
- Holzgreve A, Biczok A, Ruf VC, Liesche-Starnecker F, Steiger K et al. PSMA expression in glioblastoma as a basis for therapeutic approaches: a retrospective, correlation panel study including immunohistochemistry, clinical parameters and PET imaging. *Front Oncol* 2021;11:646387.



## SEZARYEN SONRASI SÜTÜR NEDENLİ İYATROJENİK MESANE TAŞI

### IATROGENIC BLADDER STONE DUE TO SUTURE MATERIAL AFTER CESAREAN SECTION

Harun KILIÇÇALAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciş Şehit Rıdvan Çevik Devlet Hastanesi, Üroloji Polikliniği, Van, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kılıççalan H. Sezaryen Sonrası Sütür Nedenli İyatrojenik Mesane Taşı. Med J SDU 2022; 29(1): 139-142.

#### Öz

Mesane taşları bayan hastalarda nadiren görülmektedir ve bu nedenle geçirilmiş pelvik cerrahilere bağlı iyatrojenik nedenler akla gelmelidir. Mesane cerrahileri ya da mesaneye yakın pelvik cerrahilerde mesaneden iyatrojenik sütür geçilmesine bağlı taş oluşabilmektedir. Bu deneysel hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Sezaryen ameliyatı öyküsü bulunan, sütür materyali etrafında oluşan mesane taşı olgusunu ve endoskopik tedavisini sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane taşı, Sütür, Sezaryen, İyatrojenik

#### Abstract

Bladder stones are rarely seen in female patients; therefore their presence should suggest iatrogenic reasons related to previous pelvic surgeries. Stones may form due to passing iatrogenic suture through the bladder in bladder surgeries or pelvic surgeries close to the bladder. This occurrence has been demonstrated with the experimental animal studies. We present the case of bladder stone formed around the suture material and its endoscopic treatment in the patient with a history of cesarean section surgery.

**Keywords:** Bladder stone, Suture, Cesarean section, Iatrogenic

#### Giriş

Mesane taşları erkeklerde daha yaygındır ve genellikle üriner retansiyon, üriner obstrüksiyon, yabancı cisim retansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu veya prostat büyümesine bağlı oluşmaktadır (1). Tüm mesane taşlarının yaklaşık % 5'i kadınlarda görülür ve genellikle yabancı cisimler (dikişler, sentetik bantlar veya meşler) veya idrar stazıyla ilişkilidir (2). Mesane içerisindeki sütür materyallerine bağlı taş oluşumu, deneysel hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (3, 4). Taşlar hem ürolojik, hem de jinekolojik ve inkontinans ameli-

yatlarından sonra, sütür seçimine dikkat edilmesine rağmen mesaneden sütür geçilmesine bağlı oluşmaktadır (5, 6, 7). Geçmişten günümüze mesane taşlarının tedavisinde vücut dışı şok dalga tedavisi (ESWL), transüretal sistolitotripsi, perkütan sistolitotripsi, açık veya laparoskopik sistolitotomi gibi tedavi yöntemleri tanımlanmıştır (8). Kadınlarda mesane taşı tedavisinde genellikle üretranın kısa ve geniş olmasından dolayı transüretal sistolitotripsi uygulanmaktadır. Bu olgu sunumunda sezaryen ameliyatı (C/S) öyküsü bulunan ve mesaneden geçilen sütür sonrası oluşan mesane taşını sunuyoruz. Hastadan yazılı olarak gönüllü onam formu alındı.

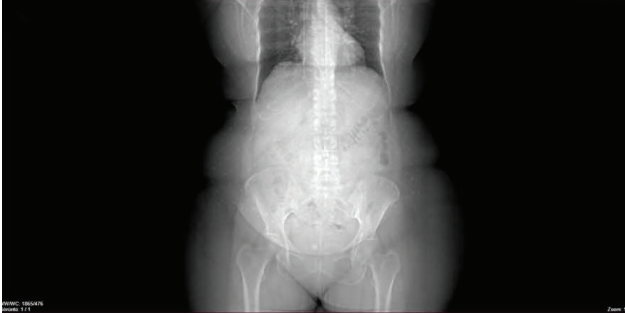
**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** H.K. / kiliccalan@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 01.06.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.07.2021

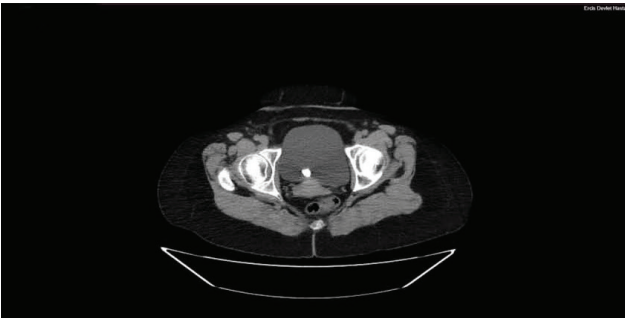
**ORCID IDs of the authors:** H.K: 0000-0001-8480-0483

## Olgu Sunumu

53 yaşında bayan hasta, son 10 yıldır olan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve hematüri atakları nedeniyle üroloji polikliniğine başvurdu. Başvurusu sırasında alt üriner sistem semptomlarından sık idrara çıkma ve disüri vardı. Özgeçmişinde bilinen herhangi bir ek hastalığı yoktu. İki C/S operasyon öyküsü mevcuttu. Son C/S operasyonu 25 yıl önce yapılmıştı. Hastanın fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde böbrek fonksiyon değerleri ve tam kan sayımı normal olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde pyüri ve mikroskopik hematüri izlendi. İdrar kültüründe patojen bakteri üremedi. Çekilen düz karın grafisinde kemik pelvis içerisinde 20 mm boyutlarında opasite görüldü. Hastaya ileri görüntüleme amaçlı pelvik tomografi çekildi. Tomografide mesane posterior duvarda 20 mm boyutlarında hiperekojen görünüm izlendi (Şekil 1, 2). Hastaya ameliyathane şartlarında, rejyonel anestezi altında sistoskopi yapıldı. Sistoskopide taşın mesane posterior duvarına impakte olduğu görüldü. Taş pnömotik litotriptör ile fragmente edildi. Fragmentasyon sonrasında taşın gövdesi içerisinde sütür materyali izlendi. Sütür materyali mesane duvarına doğru devamlılık gösteriyordu. Taşın tamamı fragmente edilip, milimetrik boyutlar şeklinde mesa-



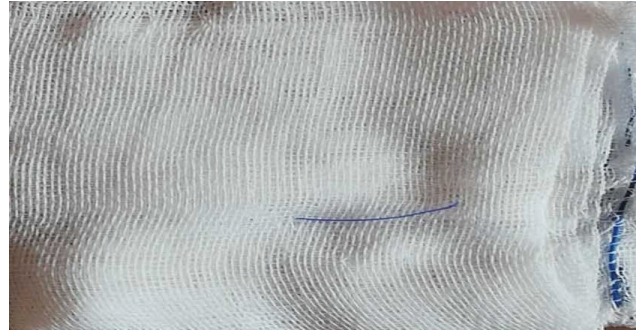
**Şekil 1:** Direkt üriner sistem grafisinde kemik pelvis içerisinde taş ile uyumlu opasite



**Şekil 2:** Bilgisayarlı Tomografide mesane içerisindeki hiperdens taş görüntüsü.



**Şekil 3:** Fragmente edilen ve mesaneden çıkarılan taş parçaları.



**Şekil 4:** Mesaneden çıkarılan sütür materyali.

neden basket kateter yardımıyla dışarı alındı. Sütür materyali tamamen ortaya çıkarıldı. Endoskopik makas yardımıyla sütür materyali kesilip dışarı alındı (Şekil 3, 4). Hastanın postoperatif kontrollerinde herhangi bir ek şikayet gözlenmedi. Takiplerinde idrar yolu enfeksiyonu izlenmedi. Çekilen kontrol düz karın grafisinde rezidü taş tespit edilmedi.

## Tartışma

Hem hayvan hem de klinik araştırmalar, tüm sütür materyalleri ve intravezikal yabancı cisimlerin taş oluşumunun bir kaynağı olabileceğini göstermiştir (3). Literatürde intravezikal yabancı cisim olarak rahim içi araç, gazlı bez parçaları, foley kateter ve rezektoskop kılıfı parçası, vajinal pesserler, artifisyel üriner sfinkter, üretral askı materyalleri raporlanmıştır (8-11). Sütür materyali veya intravezikal yabancı cisimler mesane lümeninde kristalloidlerin birikmesi için bir yüzey görevi görür. Sütüra bağlı yabancı cisim reaksiyonu gelişir ve sonunda çevresinde taş oluşmaya başlar. Oluşan idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı, değişen idrar pH'ı da taş oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu intravezikal yabancı cisimlere bağlı gelişen mesane taşları olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (12). İntravezikal iyatrojenik sütürün nedeni, uygun olmayan dikiş tekniği ile nonabsorbable sütürün uygulanması veya mesane boşluğuna sütür materyalinin farkedilmeden geçilme-



sidir. İnkontinans operasyonları sırasında ise mesane duvarına yakın geçilen nonabsorbable sütürların erken veya geç migrasyonuna bağlı, mesane lümeninde sütür materyali görülebilir (13). Mesaneye yönelik olan bazı ürolojik ve ürolojik olmayan ameliyatlarda sütür sonrası taş oluşumunu gösteren olgular ve çalışmalar mevcuttur (5-7, 14). Olgular incelendiğinde emilemeyen sütürların neden olduğu mesane taşları; mesane lojunu ilgilendiren pelvik cerrahlara (inkontinans cerrahisi, histerektomi, C/S) bağlı oluşmuştur (6, 7, 14, 15). Ancak ürolojik cerrahi sonrası emilebilir sütüre bağlı iyatrojenik mesane taşı oluşumu da bildirilmiştir (5). Olgumuzda iyatrojenik olarak C/S sırasında mesane duvarından geçildiği düşünülen nonabsorbable sütür materyaline bağlı taş oluştuğunu düşündük. Literatüre bakıldığında C/S sonrası sütür materyalinin mesaneden geçilmesine bağlı oluşan benzer olgu sunumları mevcuttu (15). Sütürasyona bağlı olası komplikasyonlardan kaçınmak için pelvik cerrahi (histerektomi, C/S) sırasında, mesane tabanına yakın yerlerde krom gibi hızlı emilebilen sütür materyallerinin kullanılması önerilmektedir (16). Ayrıca inkontinans ameliyatlarında mesane duvarına yakın geçilen sütürların gerilimsiz geçilmesi ve perioperatif yapılacak sistoskopinin komplikasyon riskini azalttığı bildirilmiştir (17). Kadınlarda jinekolojik ameliyat sonrası hematüri ve sık idrar yolu enfeksiyonu mevcut ise yabancı cisim varlığına bağlı oluşabilecek mesane taşı akla gelmelidir. Hastanın hikayesinin detaylı olarak alınması ve olası sebepler düşünülmelidir. Tanı da bizim olgumuzda olduğu gibi radyolojik görüntüleme (direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi) kullanılmalıdır. Tedavi olarak sistoskopi, perkütan, laparoskopi ya da açık cerrahi gibi yöntemler tercih edilebilir. Bu yöntemler tek başına veya kombine edilebilir. Taşın ve yabancı cismin çıkarılmasına yönelik seçenekler vardır (8, 9, 18). Açık cerrahi yaklaşım multiple ve büyük taşlarda eskiden beri kullanılan yöntemlerden biridir (19). Günümüzde yeni gelişen laser teknolojileri ile taşların kolay fragmente edilmesi, açık cerrahinin tercih edilmesini azaltmıştır. Endoskopik yöntemlerle mesane taşı tedavisi yapılan hastaların üriner kateterinin kısa kalması ve hastanede yatış süresinin daha kısa olması, açık cerrahlara göre avantaj sağlamaktadır (20). Bu farklı cerrahi teknikler olgu bazlı değerlendirilip, tedavide minimal invaziv olması nedeniyle endoskopik olarak taşın fragmente edilmesi ve sütür materyalinin endoskopik yöntemle mesane dışarısına çıkarılması tercih edilmektedir (7). Kadınlarda jinekolojik ve inkontinans ameliyatları sırasında sütürasyona bağlı olası komplikasyonlardan kaçınmak için, cerrahların dikkatli olması gerektiğini ve derin yapılardan sütür geçerken emilebilir sütür tercih etmelerini öneriyoruz.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan bireyden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu çalışma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Kaynaklar

- Schwartz BF, Stoller ML. The vesical calculus. *Urol Clin North Am.* 2000 May;27(2):333-46.
- Stav K, Dwyer PL. Urinary bladder stones in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Nov;67(11):715-25.
- Morris MC, Baquero A, Redovan E, Mahoney E, Bennett AD. Urolithiasis on absorbable and non-absorbable suture materials in the rabbit bladder. *J Urol.* 1986 Mar;135(3):602-3.
- Hanke PR, Timm P, Falk G, Kramer W. Behavior of different suture materials in the urinary bladder of the rabbit with special reference to wound healing, epithelization and crystallization. *Urol Int.* 1994;52(1):26-33.
- Cursio R, Choquet C. Iatrogenic bladder stone formation on absorbable suture 3-years after radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2002 Jun;54(2):127-8.
- Sungur M, Caliskan S, Lokman U, Savcı U, Sahin M. Bladder stone secondary to prolene suture after gynecologic surgery. *Urologia.* 2018 Dec;(5):92-93. Russian.
- Köseoğlu H, Akman RY. Suture Related Iatrogenic Bladder Stone. *J Urol Surg* 2014; Jan;1(1):44-45.
- Rafique M. Intravesical foreign bodies: Review and current management strategies. *Urology Journal.* 2008;5:223-231.
- Kim JH, Doo SW, Yang WJ, et al. Laparoscopic transvesical excision and reconstruction in the management of midurethral tape mesh erosion and stones around the bladder neck: initial experiences. *BJU international.* 2012;110:E1009-E1013.
- Nouira Y, Rakrouki S, Gargouri M, et al. Intravesical migration of an intrauterine contraceptive device complicated by bladder stone: A report of six cases. *International Urogynecology Journal.* 2007;18:575-578.
- Kallat A, Ibrahim A, Fahsi O, et al. Intrauterine device: About a rare complication and literature review. *Pan African Medical Journal.* 2017;27:193
- Özsoy Ç , Taş S , Karamık K , Anıl H , Erol İ , İslamoğlu E . Vesical Calculus Formation in a 34 Week Pregnant Patients Bladder; Due to Migrated Copper-T Intrauterine Contraceptive Device. *The New Journal of Urology.* 2019; 14(3): 194-197.
- Castellani D, Pucci M, Dellabella M. A Bladder Stone 28 Years After Burch Colposuspension. *Urology.* 2020 Apr;138:e1-e2.
- Lu CM. Intravesical stone formation several years after hysterectomy: a case report. *J Med Case Rep.* 2013 Oct 2;7:230.
- Su CM, Lin HY, Li CC, Chou YH, Huang CH. Bladder stone in a woman after cesarean section: a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2003 Jan;19(1):42-4.
- Stav K, Dwyer PL. Urinary bladder stones in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Nov;67(11):715-25.
- Manikandan R, Pritchard S, Brown SC. An unusual complication of Burch colposuspension. *Int J Urol.* 2004 Aug;11(8):669-70.

18. Scriven J, Patterson J. Extraction of an intravesical thermometer using a flexible cystoscope. *British journal of urology*. 1995;76:815-815.
19. Richter S, Ringel A, Sluzker D. Combined cystolithotomy and transurethral resection of prostate: best management of infravesical obstruction and massive or multiple bladder stones. *Urology*. 2002 May;59(5):688-91.
20. Javanmard B, Fallah Karkan M, Razzaghi MR, Ghiasy S, Ranjbar A, Rahavian A. Surgical Management of Vesical Stones in Children: A Comparison Between Open Cystolithotomy, Percutaneous Cystolithotomy and Transurethral Cystolithotripsy With Holmium-YAG Laser. *J Lasers Med Sci*. 2018 Summer;9(3):183-187.



# DIYABET ÖZYÖNETİMİNDE ENGELLER VE KOLAYLAŞTIRICILAR

## BARRIERS AND FACILITATORS IN DIABETES SELF-MANAGEMENT

Özlem CANBOLAT<sup>1</sup>, Şükrü EKENLER<sup>2</sup>, Ülkü POLAT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Çavdır Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Burdur, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Canbolat Ö, Ekenler Ş, Polat Ü. Diyabet Özyönetiminde Engeller ve Kolaylaştırıcılar. Med J SDU 2022; 29(1): 143-148.

### Öz

Diyabet, vücutta insülin azlığı/yokluğu nedeniyle ya da yeterince insülin olmasına rağmen istenilen düzeyde etki göstermemesi sonucunda kan şekeri yüksekliğiyle karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabette istenilen glisemik kontrolün sağlanmasında öz yönetimin önemi büyüktür. Diyabetin yönetiminde engellerin belirlenmesi optimal sağlığa ulaşmada kritik bir adımdır. Diyabetin öz yönetiminde başlıca engeller; diyabetle ilgili yetersiz bilgi, inanç ve davranışları, kaynak yetersizliği, sağlık sorunları, olumsuz duygular ve destek eksikliğidir. Diyabetli bireylerin öz yönetimde karşılaştıkları sorunların farkında olmak ve bu sorunların üstesinden gelinmesinde hastayı desteklemek diyabet hemşirelerinin temel rollerinden birisidir. Bu derleminin amacı diyabet öz yönetimindeki kolaylaştırıcılar ve engelleri tartışmaktır. Yapılan çalışmalar diyabet öz yönetiminde hastaların algıladıkları destek ve engellerin farkında olunarak yapılan diyabet öz yönetim eğitimlerinin daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Özyönetim, Hemşirelik, Engeller, Kolaylaştırıcılar

### Abstract

Diabetes is a chronic disease characterized by high blood sugar as a result of insufficient/absence of insulin in the body or not having the desired effect despite having enough insulin. Self-management is of great importance in achieving the desired glycemic control in diabetes. Identifying barriers in the management of diabetes is a critical step in achieving optimal health. The main barriers in diabetes self-management are; lack of knowledge, beliefs and behaviors about diabetes, lack of resources, health problems, negative emotions and lack of support. Being aware of the problems faced by individuals with diabetes in self-management and supporting the patient in overcoming these problems is one of the basic roles of the diabetes nurse. The purpose of this review is to discuss the pillars and barriers in diabetes self-management. Studies show that diabetes self-management trainings, which are made by being aware of the support and obstacles perceived by the patients, are more effective in diabetes self-management.

**Keywords:** Diabetes, Self-management, Nursing, Barriers, Facilitators

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** Ü.P. / ugorgulu@gazi.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 11.10.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.11.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ö.C: 0000-0002-4222-4577; Ş.E: 0000-0001-6951-2176;

Ü.P: 0000-0002-4293-1394

## Giriş

Diyabet, vücutta insülin azlığı/yokluğu nedeniyle ya da yeterince insülin olmasına rağmen istenilen düzeyde etki göstermemesi sonucunda kan şekeri yüksekliğiyle karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabet hastalığı bireylerin yaşam kalitelerini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan ve son derece ciddi komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır (1). Dünyada 2019 yılı itibarıyla 463 milyon diyabetli olduğu, 2045 yılında ise %51'lik artışla 700 milyon diyabetlinin olacağı tahmin edilmektedir (2). Dünyada diyabet prevalansı %9,3 iken, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması sonuçlarına göre ülkemizde %13,7 olarak bulunmuştur (2, 3). Diyabet tedavisinin tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması, kan glikoz düzeyinin izlemi, oral antidiyabetik kullanımı, insülin enjeksiyonu ve diyabet öz yönetim eğitimi gibi oldukça fazla boyutu bulunmaktadır (2, 4). Diyabet bireylerin hayatlarında ciddi problemlere neden olabilmektedir. Diyabette karşılaşılan problemlerin çözümünde diyabet yönetiminin önemi büyüktür. Diyabet yönetiminde temel hedef, kan glikoz kontrolü sağlanarak akut ve kronik komplikasyonların gelişmesinin önüne geçmektir (4). Kan glikoz kontrolündeki problemlerin üstesinden gelinmesinde diyabette öz yönetim önerilmektedir (5).

Özyönetim; bireylerin hastalıklarıyla ilgili semptom, tedavi ve yaşam tarzını kapsayan bir hastalık yönetim biçimidir (6). Diyabet öz yönetimi, kan şekeri düzeyini normalleştirmeyi ve uzun vadeli komplikasyon riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Öz yönetim uygulamalarının içerisinde; beslenme planının oluşturulması, kan şekeri takibinin yapılması, metabolik kontrolün sağlanması, egzersizin/fiziksel aktivitenin artırılması ve hastalık açısından riskli davranışlardan kaçınılması yer almaktadır (4, 6). Diyabetin kontrol altına alınmasında yaşam tarzı değişikliğinin gerçekleştirilmesi son derece önemlidir. Diyabet öz yönetiminde temel hedef kalıcı davranış değişikliği oluşturabilmektir. Ancak kalıcı davranış değişikliği oluşturmak tahmin edilenden çok daha zor olabilmektedir. Diyabetli bireylerde istenilen öz yönetim davranışlarının gelişmesi, diyabet hakkında yeterli bilgi birikimine ve öz bakım becerilerine sahip olmasına bağlıdır. Bu bilgi ve becerilerin geliştirilmesinde diyabet hemşirelerinin önemi büyüktür. Amerikan Diyabet Eğitimcileri Derneği (American Association of Diabetes Educators - AADE) diyabet hemşiresini; diyabetli bireylerle, diyabetli bireylerin aileleriyle ve toplumla diyabet bakımını ve eğitim gereksinimini tanılayan, hemşirelik bakımını planlayan, uygulayan ve değerlendiren bir sağlık profesyoneli

olarak tanımlamaktadır (7). Diyabet öz yönetim eğitimlerinde hemşirelere önemli görevler düşmektedir. AADE ve Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin ortak açıklamasında, diyabet öz yönetim eğitimi; diyabetin öz bakımı için gerekli bilgi, beceri ve yeteneği edinme süreci olarak tanımlanmıştır (8). Diyabet öz yönetim eğitimiyle diyabetli bireylerin diyabet hakkında bilgi düzeylerinin ve yaşam kalitelerinin arttığını, öz bakım davranışlarında ve metabolik göstergelerinde pozitif yönlü bir değişimin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (9). Diyabet öz-yönetim eğitimi, optimum glikemik kontrol elde etmek için tıbbi tedaviye ek olarak, bireylerin diyabetlerini etkin bir şekilde kendi kendine yönetmeleri için ihtiyaç duydukları bilgi ve becerileri sağlamaktadır (10). Öz-yönetim eğitimlerinin, diyabet tipi, etnik, sosyal, bilişsel, okuryazarlık ve kültürel faktörler dikkate alınarak eğitim verilen popülasyona göre uyarlanması ve desteklenmesi gerekmektedir (4).

Diyabette öz yönetimi kolaylaştıran başlıca faktörler öz yönetimi becerilerinin yeterli olması, öz yeterliliğin/güvenin olması ve öz yönetime katılımıdır. Diyabetli bireylerin arkadaş, yakın akraba vb. yardım, teşviki içeren sosyal yönden destek almalarının öz yönetim becerilerinin gelişmesinde önemli bir katkısı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca sağlık ekibi ile hasta arasındaki etkili iletişim diyabet yönetimine ilişkin olumlu karar verme sürecine neden olmaktadır (11). Diyabette öz yönetimin başarıya ulaşmasında; diyabet öz yönetim eğitimi, davranış değişimini destekleyici terapiler/modeller ve dijital müdahalelerden yararlanılmasının hastaların hedef metabolik değerleri sağlayarak, diyabetin komplikasyon ve komorbiditelerinden korunmalarında, iyilik halinin yükseltilmesinde yararlı olduğu belirtilmektedir (12, 13). Diyabet öz yönetimini destekleyen diğer önemli unsurlar arasında; diyabet eğitimi, diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesini önleme isteği ve teknolojik cihazların kullanımının yaygınlaşması yer almaktadır (12).

## Diyabet Eğitimi

Diyabette öz yönetimin başarıya ulaşmasında; diyabet öz yönetim eğitimi, davranış değişimini destekleyici terapiler/modeller ve dijital müdahalelerden yararlanılmasının hastaların hedef metabolik değerleri sağlayarak, diyabetin komplikasyon ve komorbiditelerinden korunmalarında, iyilik halinin yükseltilmesinde yararlı olduğu belirtilmektedir (12, 13). Ayrıca diyabet eğitimi bireyin bilgisini ve becerisini artırarak öz bakımı uygulamaları konusunda aktif hale gelmesini, bağımsız karar vermesini ve problemleri ile başa çıkabilmesini sağlayarak öz yönetimini etkili bir şekilde gerçekleştirmesini sağlar (13). Hailu ve arkadaşlarının (2018) Mısırdaki 78 girişim ve 64 kontrol grubundan oluşan tip

2 diyabetli hastaya hemşire tarafından yapılan öz yönetim eğitiminin hastaların açlık kam şekeri düzeyinde ve kan basıncında önemli düzelme sağladığı saptanmıştır (14). Azami ve arkadaşlarının (2018) İran'da 69 girişim, 70 kontrol grubunu içeren tip 2 diyabetli bireyler ile olan çalışmasında, hemşire liderliğinde yapılan öz yönetim eğitiminin girişim grubunda HbA1c, kan basıncı, vücut ağırlığı, etkinlik beklentisi, sonuç beklentisi ve diyabet öz-yönetim davranışlarında önemli iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (15). Benzer şekilde yapılan meta analiz çalışmalarında da tip 2 diyabetli bireylere yönelik eğitim müdahalelerinin glisemik kontrollerini, kilo vermelerini, diyabet bilgilerini, öz yeterliliklerini, yaşam kalitelerini, diyet davranışlarını, fiziksel aktivitelerini ve sigarayı bırakmalarını iyileştirdiğini bildirmektedir (16-18).

### **Diyabete Bağlı Komplikasyonların Gelişmesini Önleme İsteği**

Diyabette komplikasyonların gelişmesinin engellenmesinde optimum glisemik kontrol anahtar role sahiptir. Diyabette optimum glisemik kontrolün sağlanmasında, ilaca uyum, diyet, fiziksel aktivite, kan şekeri izlemi gibi sağlık davranışlarının önemi büyüktür (19). Diyabetli bireylerin öz yönetim kararlılıkları diyabet komplikasyonların gelişmesini önleme isteğini desteklemektedir (11). Bu yüzden hastalara verilecek eğitimlerde, diyabetin komplikasyonları ve önlenmesi için diyabet öz yönetiminin önemi vurgulanmalıdır. Hastalarda oluşturulacak farkındalıkla diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesini önleme isteği artırılabilir (20). Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar bireylerin yaşam kalitelerini ciddi anlamda etkileyebilmektedir. Diyabet eğitimleriyle hastalara kazandırılacak yaşam tarzı değişiklikleriyle diyabet komplikasyonlarının gelişmesi engellenmesi ya da geciktirilmesi mümkündür (21). Diyabet eğitimlerinin; kanıt temelli, birey merkezli, bireyin ihtiyaçlarına özel olması ve teknolojinin kullanılması eğitimlerin etkinliğini artırmaktadır (4).

### **Teknolojik Cihazların Kullanımının Yaygınlaşması**

Teknoloji meydana gelen gelişmeler sağlık bakım uygulamaların değişmesine yol açmıştır. Sağlık bakım süreçlerini ve sonuçlarını iyileştirmek için mobil ve kablosuz teknolojilerin ve giyilebilir cihazların kullanımı her geçen gün artmaktadır. Teknolojik cihazların kullanımı obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkları olan bireylerde sağlığın teşviki ve geliştirilmesinde oldukça önemli bir yere sahip olmaya başlamıştır (22, 23). Diyabet öz yönetiminde teknolojinin kullanımı; mobil teknolojilerin kullanımının yaygınlaşması ve tüm popülasyonun bunu benimsemesiyle genişlemiştir (5, 8). Hasta eğitimlerinde teknolojik cihazların kullanımı hem hastalar hem de sağlık profesyonelleri için oldukça pratik ve konforludur (5). İnsanların büyük bir kısmı

günün her saatinde akıllı telefonları yanlarında bulundurmaktadırlar. Bu nedenle akıllı telefonlar sağlık hizmetlerinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (24). Akıllı telefonlara yüklenen uygulamalar sayesinde bireylerin sağlık parametrelerini anlık olarak takip etmek mümkün hale gelmiştir. Anlık takip beraberinde anlık müdahalelerin önünü açmıştır. Teknolojik cihazların etkin kullanılmasıyla bu müdahaleler glisemik kontrolün sağlanması ve sürdürülmesini kolaylaştırmaktadır (23, 25). Diyabet öz yönetiminde kullanılan mobil sağlık uygulamaları sayesinde coğrafi engeller aşılarak hastaların takibi çok daha kolay ve etkin bir şekilde yapılabilmektedir (26). Tip 2 diyabetli bireylere mobil sağlık uygulamasıyla girişimi uygulandığı randomize kontrollü bir çalışmada deney grubundaki bireylerin HbA1c düzeylerinde %1,9 oranında azalmanın olduğu tespit edilmiştir (27). Diyabeti olan veya olmayan tüm bireylere yönelik tasarlanan bir mobil sağlık uygulamasında, bireylerin diyet ve egzersiz davranışları takip edilmiştir. Uygulamayı düzenli kullanan diyabetli bireylerde sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite yapma düzeylerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu uygulama sayesinde diyabetli bireylerin öz yönetimleri desteklenmiştir (28).

Bireylerin diyabet öz yönetiminde başarısızlığa neden olan engelleri bilmek ve bu engellerin aşılmasında bireye destek olmak son derece önemlidir. Diyabet öz yönetimini engelleyen unsurlar arasında; yaşam tarzı diyabetin yapısından kaynaklanan hayal kırıklığı, finansal kısıtlamalar, iş ve çevre ile ilgili faktörler, gerçekçi olmayan beklentiler ve düşük bilgi düzeyi ve sağlık okuryazarlığı yer almaktadır (11).

### **Yaşam Tarzı Değişikliklerine Uyum Sağlamada Güçlükler**

Diyabetin öz yönetimine ilişkin başlıca engellerden biri yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlama ve güçlük yaşamadır. Bireylerin özellikle yaşam tarzı değişikliklerinden değişen diyet alışkanlığı ile bilgi eksikliği olması ya da olumsuz algılamalarının olması ile ilgili güçlük yaşadıkları belirtilmektedir. Diyet alışkanlığını değiştirmedeki güçlükler; diyet alışkanlıklarını değiştirmedeki zorluklar olarak diyet ile ilgili karar verme, yiyecek kalitesi, yiyecek miktarı ve diyet programı konularında olmaktadır. Bir diğer hastaların yaşadığı engellerden birisi egzersiz ile ilgilidir. Egzersiz ile ilgili davranış değişikliği yapma ve karar verme konusunda güçlük yaşayabilmektedirler. Bunun yanı sıra hastalar yorgunluk, kas ve eklem ağrısı ve diğer komorbiditelerinin olmasına bağlı da egzersiz yapmada güçlük ile karşılaşabilmektedirler (11, 29).

### **Diyabetin Yapısından Kaynaklanan Hayal Kırıklığı**

Diyabetli bireylerin karşılaştıkları problemlerin biri de

hastalığın doğası nedeniyle yaşadıkları hayal kırıklığıdır. Bazı diyabetli bireylerde fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı beslenme, reçete edilen ilaç/ilaçları düzenli kullanılması sağlansa bile istenilen sonuçlar alınamamaktadır. Bu durum bireylerde hayal kırıklığına ve tükenmişliğe sebep olmaktadır. Bu hayal kırıklığı diyabetin kontrolünü daha zor bir hale getirmektedir. Bu yüzden diyabetli bireyin takibini yapan sağlık profesyonelleri hastalardaki hayal kırıklığını fark ettiklerinde gerekli girişimlerde bulunmaları gerekmektedir (11). Diyabet, bireylerin sosyal ve özel hayatlarında bazı sorunlarla karşı karşıya kalmalarına sebep olabilmektedir. Diyabette stigma hem bireyin sosyal yaşamını hem de diyabet öz yönetimini olumsuz etkilemektedir. Etkili bir diyabet öz yönetimi için stigmanın önüne geçilmesi ve kontrol altına alınması son derece önemlidir. Diyabetli bireyler, herkes tarafından farklı görülme ve stigma korkusu nedeniyle toplum içinde insülin kullanmaktan çekinmektedirler (30). Bu yüzden diyabetli bireylerin zamanında insülin enjeksiyonlarını yapamamalarına ve diyabet öz yönetimlerinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır.

### Finansal Kısıtlamalar

Diyabet tedavi maliyeti yüksek bir hastalıktır. Özellikle sosyoekonomik durumu iyi olmayan ve sağlık güvenesi olmayan diyabetli bireyler etkili bir diyabet tedavisi alamamaktadır. Bu da diyabet öz yönetimini olumsuz etkilemektedir. Bireylerin ekonomik problemleri bireylerin hem diyabet tanısında geç kalınmaya hem de tedavisinin etkili bir şekilde sürdürülmesine engel olmaktadır. Finansal kısıtlamalar ülkelerin sağlık politikalarına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ülkemizde öz yönetimi engelleyen faktörleri değerlendiren çalışmalarda genellikle mali sorunlar hastalar tarafından belirtilmiyorken, yurt dışı çalışmalarında mali kaygıların hastalarda gözlemlenen en yaygın engel olduğu belirtilmektedir. Bu mali kaygı oluşturan durumlar arasında; ilaç (özellikle insülin), ulaşım, kan testleri, glikoz takibi için kullanılan cihazlar yer almaktadır (11, 31, 32). Hastasına her zaman destek olan diyabet hemşiresinin böyle bir problemin olduğunu fark ettiğinde; hastasının gerekli ekonomik desteği almasını sağlamak için gerekli kurum ve kuruluşlara yönlendirmesi problemin çözümünde önemli bir yere sahiptir (33).

### İş ve Çevre ile İlgili Faktörler

Diyabetli bireylerin öz yönetimini iş ve çevre ile ilgili faktörler doğrudan etkileyebilmektedir. Bireylerin sosyal çevresi, aile ortamı ve iş arkadaşları ile olan ilişkileri, iletişimi ve gördüğü destek, öz yönetimi etkileyen faktörler arasında olduğu belirtilmektedir. Spesifik durumlar ile ilgili çevresel engeller arasında kan şekeri yüksekliği nedeniyle stres yaşama iş, seyahat, yorgunluk gibi nedenlere bağlı diyetine uymada, egzersiz

yapmada güçlük yaşama yer almaktadır (29). Belirli iş gruplarında (örneğin uzun yol şoförlüğü) öz yönetim etkilenmektedir (34). İş gereği sürekli iller arası seyahat etmesi gereken diyabetli bireylerin diyabete uygun beslenmeleri oldukça zordur. İller arası seyahat etmeleri nedeniyle yemeklerini çoğunlukla dışarıda restoranlarda yemektirler. Diyabetli bireyler restoranlarda sağlıklı yiyeceklere ulaşamamaktadırlar. Bu durum diyabet öz yönetimine engel olmaktadır (11).

### Gerçekçi Olmayan Beklentiler

Diyabetli bireyler gerçekçi olmayan beklentiler içerine girmeleri diyabet öz yönetimine engel olabilmektedir. Diyabet hemşire vereceği eğitimlerle diyabetli bireyler hastalıklarının ciddiyetinin farkında olmasını sağlamalıdır. Hiçbir zaman hastaya gerçekleşmesi mümkün olmayan vaatlerde bulunulmamalıdır. Gerçekçi olmayan vaatler hastalarda gerçekçi olmayan beklentilerin oluşmasına neden olmaktadır. Aile bireylerinden, arkadaşlardan ve özellikle diyabetli olmayan bireylerden gerçekçi olmayan beklentiler ve öz yönetim konusundaki yanlış tavsiyeler diyabet öz yönetimine engel olmaktadır (11).

### Düşük Bilgi Düzeyi ve Sağlık Okuryazarlığı

Diyabetli bireylerin diyabet öz yönetimini yapabilmeleri için hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Öz yönetimin önündeki engelleri araştıran çalışmalarda bilgi eksikliğinin önemli bir engel olduğu vurgulanmaktadır (35). Bilgi eksikliği, diyabetli bireylerle sağlık profesyonelleri arasında yanlış anlaşılmalara neden olabilmektedir. Düşük sağlık okuryazarlığı, diyabet öz yönetiminin önündeki potansiyel engellerden biridir (35, 36). Sağlık okuryazarlığının doğrudan kendi kendine bakım veya ilaç uyumu ile ilgili olduğu (37) ve düşük sağlık okuryazarlığının daha kötü glisemik kontrol ve daha zayıf hastalık bilgisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (38). Sağlık okuryazarlığının diyabet bilgisi, öz bakım ve glisemik kontroldeki rolü ile ilgili bir meta-analiz çalışmasında da diyabette bilgi, öz bakım ve glisemik kontrolün sağlık okuryazarlığı ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (39). Diyabet öz yönetim eğitimleri öncesinde hastanın bilgi ve sağlık okuryazarlığı düzeyi ölçülerek eğitimlere başlanması eğitimlerin etkinliği artırılabilir.

### Sonuç

Diyabet hastalığında öz yönetim, glisemik kontrolün sağlanmasında son derece önemli bir yere sahiptir. Diyabet öz yönetiminde hastaları destekleyen unsurlar arasında; diyabete bağlı komplikasyonların gelişmesini önleme isteği ve teknolojik cihazların kullanımının yaygınlaşması yer alırken, diyabet öz yönetiminde hastaları engelleyen unsurlar arasında ise; değişen

yaşam tarzına uyum güçlüğü, diyabetin yapısından kaynaklanan hayal kırıklığı, finansal kısıtlamalar, iş ve çevre ile ilgili faktörler ve gerçekçi olmayan beklentiler yer almaktadır. Diyabet hemşirelerinin diyabetli bireylerde öz yönetimi desteleme rolleri bulunmaktadır. Öz yönetimin desteklenmesinde bireylerin yaşadıkları engellerin ve kolaylaştırıcıların diyabet hemşiresi tarafından bilinmesi son derece önemlidir. Engellerin ve kolaylaştırıcıların bilinmesi diyabet hemşiresinin vereceği bakım kalitesini doğrudan etkilemektedir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Finansman

Bu çalışma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Kaynaklar

- ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):15-33.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
- Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):130-42.
- Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A Systematic Review of Reviews Evaluating Technology-Enabled Diabetes Self-Management Education and Support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):1015-27.
- Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):351-4.
- AADE. Role of the diabetes educator in inpatient diabetes management. *The Diabetes Educator*. 2018;44(1):57-62.
- Hermanns N, Ehrmann D, Finke-Groene K, Kulzer B. Trends in diabetes self-management education: where are we coming from and where are we going? A narrative review. *Diabetic Medicine*. 2020;37(3):436-47.
- He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712-31.
- Mohamed A, Staite E, Ismail K, Winkley K. A systematic review of diabetes self-management education interventions for people with type 2 diabetes mellitus in the Asian Western Pacific (AWP) region. *Nurs Open*. 2019;6(4):1424-37.
- Adu MD, Malabu UH, Malau-Aduli AEO, Malau-Aduli BS. Enablers and barriers to effective diabetes self-management: A multi-national investigation. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217771.
- Muslu L, Öncel S. Diyabet hastalarında öz yönetim ve izlemin önemi. R HA, editor. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.
- Eroğlu N, Sabuncu N. Diyabet Öz Yönetim Skalası'nın (DÖYS) Türk Toplumuna Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*. 2019;1(3):1-6.
- Hailu FB, Hjortdahl P, Moen A. Nurse-Led Diabetes Self-Management Education Improves Clinical Parameters in Ethiopia. *Front Public Health*. 2018;6:302.
- Azami G, Soh KL, Sazlina SG, Salmiah MS, Aazami S, Mozafari M, et al. Effect of a Nurse-Led Diabetes Self-Management Education Program on Glycosylated Hemoglobin among Adults with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4930157.
- Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:213.
- Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ*. 2012;38(1):108-23.
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, Donovan LE, Sigal RJ, Vandermeer B, et al. Behavioral Programs for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(11):848-60.
- Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016;71(7):539-51.
- Yüksel M, Bektaş H. Diyabete Bağlı Kronik Komplikasyonların Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar. *Current Approaches in the Administration of Chronic Complications Related to Diabetes*. 2020;12(1):133-57.
- Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué IFM, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):Cd003054.
- Wang Y, Xue H, Huang Y, Huang L, Zhang D. A Systematic Review of Application and Effectiveness of mHealth Interventions for Obesity and Diabetes Treatment and Self-Management. *Adv Nutr*. 2017;8(3):449-62.
- Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia*. 2019;62(6):877-87.
- Cahn A, Akirov A, Raz I. Digital health technology and diabetes management. *J Diabetes*. 2018;10(1):10-7.
- Hunt CW. Technology and diabetes self-management: An integrative review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):225-33.
- Yüksel M, Bektaş H. Tıp 2 Diyabet Öz Yönetiminin Güçlendirilmesinde Mobil Sağlık Uygulamalarının Kullanımı: Literatür Derlemesi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*. 2021;13(2):424-34.
- Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Ballew SH, Gruber-Baldini AL. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1934-42.
- Goh G, Tan NC, Malhotra R, Padmanabhan U, Barbier S, Allen JC, Jr., et al. Short-term trajectories of use of a caloric-monitoring mobile phone app among patients with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *J Med Internet Res*. 2015;17(2):e33.
- Robat Sarpooshi D, Taghipour A, Mahdizadeh M, Peyman N. Enablers and Barriers to Effective Diabetes Self-Care in Iran: A Qualitative Study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2020;11:109-18.
- Browne JL, Ventura A, Mosely K, Speight J. 'I'm not a drugie, I'm just a diabetic': a qualitative study of stigma from the perspective of adults with type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005625.

31. Chepulis L, Morison B, Cassim S, Norman K, Keenan R, Paul R, et al. Barriers to Diabetes Self-Management in a Subset of New Zealand Adults with Type 2 Diabetes and Poor Glycaemic Control. *J Diabetes Res.* 2021;2021:5531146.
32. Adhikari M, Devkota HR, Cesuroglu T. Barriers to and facilitators of diabetes self-management practices in Rupandehi, Nepal- multiple stakeholders' perspective. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1269.
33. Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: Patient and provider factors. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2011;93(1):1-9.
34. Grant JS, Steadman LA. Barriers to Diabetes Self-Management Among Rural Individuals in the Workplace. *Workplace Health Saf.* 2016;64(6):243-8.
35. Kim SH, Lee A. Health-Literacy-Sensitive Diabetes Self-Management Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2016;13(4):324-33.
36. Mackey LM, Doody C, Werner EL, Fullen B. Self-Management Skills in Chronic Disease Management: What Role Does Health Literacy Have? *Med Decis Making.* 2016;36(6):741-59.
37. Bains SS, Egede LE. Associations between health literacy, diabetes knowledge, self-care behaviors, and glycemic control in a low income population with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(3):335-41.
38. Powell CK, Hill EG, Clancy DE. The relationship between health literacy and diabetes knowledge and readiness to take health actions. *Diabetes Educ.* 2007;33(1):144-51.
39. Marciano L, Camerini AL, Schulz PJ. The Role of Health Literacy in Diabetes Knowledge, Self-Care, and Glycemic Control: a Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2019;34(6):1007-17.

