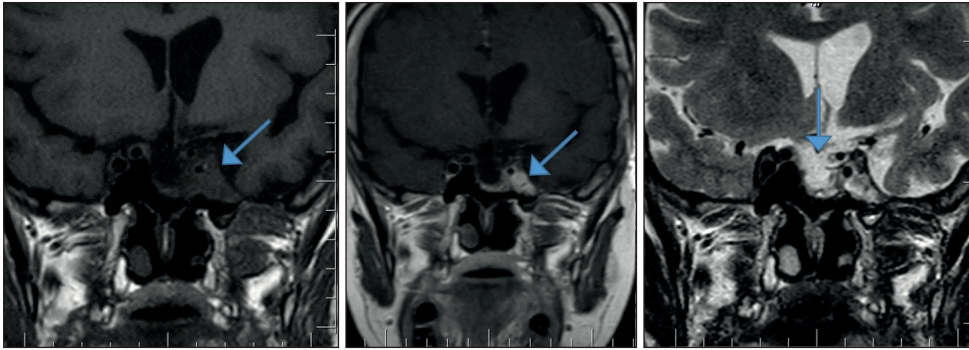




Cilt/Volume 6
Sayı / Number 3
Aralık / December
2022

Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi



- An Easy Way to Evaluate the Female Genital Canal in Mice and Rats: Vaginal Cytology
- Mid-Term Results of Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy in the Treatment of Osteoid Osteoma
- Comparison of Clinicopathological Features in Differentiated Thyroid Carcinomas at 55 Age Cut-Off Point: A Single Center Experience
- Adjuvant Treatment in Soft Tissue Sarcoma (Single Center Experience)
- Clinical Course and Features of Head and Neck Soft Tissue Sarcomas (Single Center Experience)
- Identification of Novel Mutations in Children with Hereditary Spherocytosis by Targeted Exome Sequencing: A Single Center Experience
- Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Differentiated Thyroid Cancer According to TSH Levels
- Langerhans Cell Histiocytosis: A Single Center Experience
- Evaluation of Vitamin D Levels in Fibromyalgia Patients and the Relation to Functional Status
- Association of Vitamin B12 and Folic Acid Levels with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Retrospective Study
- Evaluation of the Long-Term Effect of Direct-Acting Antiviral Treatment on Quality of Life in Chronic Hepatitis C Patients
- Evaluation of Chronic Kidney Patients with Geriatric Nutritional Risk Index
- Investigation on Demographic Characteristics of Pregnant Patients with Thyroid Dysfunction- Ege University Sample
- Role of Eosinophil Count and Percentage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Retrospective Observational Study
- Comparison of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Developed in Two Different Intensive Care Units of a Tertiary Hospital
- Predictive Value of Fragmented QRS Complex Over One Year Mortality Among Ticagrelor Loaded Acute Coronary Syndrome Patients
- Environmental Radiation Safety During Discharge of Patients after PET/CT Imaging with F-18 FDG
- Effects of Chronic Oral Monosodium Glutamate Consumption on Naloxane-Induced Morphine Withdrawal in Infant Rats
- The Effect of Nordic Walking Exercise Training on Physical Fitness, Physical Activity Level, Anxiety-Depression and Quality of Life in Smokers: A Randomized Controlled Trial
- Evaluation of the Effect of Nasogastric Intubation on Olfactory Function
- Association Between Ocular Dominance, Laterality and Accommodation
- Do Choroidal Melanocytes Affect Choroidal Thickness in Patients with Newly Diagnosed Vitiligo?
- Difficulty in Follow-Up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report and Review of the Literature
- Patient Safety in Trauma Anesthesia, Autumn Symposium-III in Zonguldak, Scientific Program and Oral Presentations



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/mjwbs>
<https://dergipark.org.tr/en/pub/mjwbs>







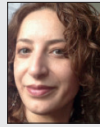
Baş Editör / Chief Editor

Taner BAYRAKTAROĞLU, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, baytaner@beun.edu.tr baytaner@yahoo.com

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors



Hale SAYAN ÖZÇAÇMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Meryem AKPOLAT FERAH
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD



Zehra SAFİ ÖZ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD



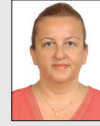
Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bioistatistik AD



Ertuğrul DALGIÇ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji AD



Yasin HAZER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı



Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

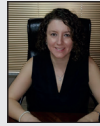


Şükran ÖZTÜRK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors



Taner BAYRAKTAROĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Esra ACIMAN DEMİREL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Emel HAZİNEDAR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD



Sakin TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD



Ömercan TOPALOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metab. Hst. BD

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors



Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Mehmet Orçun AKDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD



Bengü Gülhan AYDIN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anestezi ve Reanimasyon AD

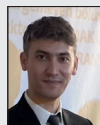


Burçin ACUNER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik,
Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD



Deniz BAKLACI
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak,
Burun ve Boğaz Hastalıkları AD

Yardımcı Editörler / Associate Editors



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Ahmet Erdoğan Sağlık MYO,
Patoloji Laboratuvar Teknikleri



Türkan AKYOL GÜNER
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sosyal Hizmetler Bölümü



Emine FİDAN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Biyostatistik Danışmanları / Consultants in Statistics



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi



Mustafa Agah TEKİNDAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi



Harun YONAR
Konya Selçuk Üniversitesi



Ali Vasfi AĞLARCI
Bartın Üniversitesi

Teknik Destek / Technical Support



Salih ERDEM
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Ahmet Erdoğan Sağlık MYO, Patoloji Laboratuvar Teknikleri

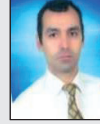
Türkçe Redaksiyon Kurulu / Turkish Redaction Board



Gül Banu DUMAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Betül MUTLU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Muhittin TURAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Hasan ÖZER
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Osman DARICAN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Serdar Deniz ÖZDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



Nuray KARAKAYA
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü

İngilizce Redaksiyon Kurulu / English Redaction Board



Okşan DAĞLI
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Eda Baki ZENGİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Oya BARUTÇU
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Ümran ÜSTÜNBAŞ
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Hazal Gül İNCE TUGAYTİMUR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



İnan TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



Sevilay YILDIRIM
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü

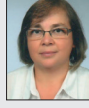
Danışma Kurulu / Advisory Board



Hakan AKBULUT
Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Medikal Onkoloji BD



Volkan HANCI
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon AD



K. Gonca AKBULUT
Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD



Tahir Kansu BOZKURT
Greatwestwern Hospital,
Birleşik Krallık



Ahmet GÜL
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Romatoloji BD



Derya KARADENİZ
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Güler ÖZTÜRK
Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



Atakan SEZER
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Bülent Sabri CİĞALI
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi AD



Dikmen DÖKMECİ
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD



Gülnur KIZILAY
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD



Nurettin AYDOĞDU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

A. Görkem Mungan
Ahmet Bayar
Ahmet Dursun
Ahmet Eksal Kargı
Ali Borazan
Ali Uğur Emre
Aykut Barut
Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu
Ayşe Kubat Üzüm
Ayşe Semra Demir Akca
Banu Alıcıoğlu
Banu Doğan Gün
Bekir Hakan Bakkal
Bengü Gülhan Aydın
Berrak Güven
Bilgin Kadri Arıbaş
Burak Bahadır
Burçin Acuner
Bülent Akduman
Canan Külah
Cenk Murat Özer
Duygu Erdem
Eksal Kargı
Emine Yılmaz Sipahi
Ercan Şahin
Erol Aktunç
Ertuğrul Dalgıç
Esra Acıman Demirel
Faruk Kutlutürk
Ferit Akgül
Ferruh Niyazi Ayoğlu
Figen Barut
Fürüzan Köktürk
Fusun Cömert
Gamze Küçükosman
Gamze Yurdakan
Gonca Handan Üstündağ
Görker Sel
Güldeniz Karadeniz Çakmak
Günnur Özbakış Dengiz
Hale Sayan Özçakmak
Hande Aydemir
Hilal Ayoğlu
Hüseyin Engin
İnci Turan
İshak Özel Tekin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Genetik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyokimya
İstanbul Üni, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab. Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Plastik ve Estetik Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Nöroloji
Tokat-Gaziosmanpaşa Üni, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metab.Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kardiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Patoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji

Kanat Gülle
Kemal Karakaya
Kerem Atalar
Levent Atik
M. Meltem Tor
Mehmet Ali Kurçer
Mehmet Araslı
Mehmet Kara
Mehmet Orçun Akdemir
Mertol Gökçe
Meryem Akpolat Ferah
Muammer Bilici
Muhammet Kamil Turan
Murat Can
Murat Kalaycı
Murat Songür
Mustafa Cömert
Mustafa Çağatay Büyükuysal
N. Aydın Mungan
Nejat Demircan
Nihal Pişkin
Önder Çınar
Özcan Pişkin
Özlem Elmas
Pınar Aslan Koşar
Rafet Koca
Raşvan Dilek Okyay
Selçuk Keser
Selda Sarıkaya
Selim Aydemir
Serpil Saldem
Sibel Konyahoğlu
Suat Hayri Uğurbaş
Sultan Şevik Eličora
Şehmus Ertop
Şenay Özdoğal
Şikran Öztürk
Taner Bayraktaroğlu
Tariik Akar
Ülkü Özmen
Ümmühanı Özel Türkçü
Veysel Haktan Özçakmak
Vildan Çakır Kardeş
Yasin Öztürk
Yücel Üstündağ
Zehra Safi Öz

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anatomi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Halk Sağlığı
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İmmünoloji
Karabük Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Karabük Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Genel Cerrahi
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Biyoistatistik
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Aile Hekimliği
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Üroloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi
Isparta-Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
İstinye Üniversitesi, Endokrinoloji
İzmir-Ege Üniversitesi, Eczacılık
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Göz Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Mikrobiyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metab.Hst.
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Muğla-Sıtkı Koçman Üniversitesi, Biyokimya
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fizyoloji
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, İç Hastalıkları
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji



Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır.
Official Journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine.
Yılda üç kez yayınlanır / Published three times per year



ISSN: 2822-4302
eISSN: 2587-0602

Cilt / Volume 6 Sayı / Number 3 Aralık / December 2022



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Adına İmtiyaz Sahibi
Owner on behalf of Zonguldak Bülent Ecevit University
Rektör/Rector Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Owner on behalf of Faculty of Medicine Zonguldak Bülent Ecevit University
Dekan / Dean Prof. Dr. Murat CAN

Yönetim Yeri / Head Office

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 67600, Zonguldak, Türkiye



Editör / Editor
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
baytaner@beun.edu.tr baytaner@yahoo.com baktipd@gmail.com

Yayın Türü / Publication type

Uluslararası süreli yayın / International periodical

Yılda üç kez yayınlanır (Nisan, Ağustos, Aralık)
Published three times per year (April, August, December)

Basım tarihi / Printing date: 29.12.2022
Asitsiz kağıda basılmıştır / Printed on acid-free paper

Yayın Hizmetleri / Publishing Services

Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara,
Tel: 0312 222 44 06
www.bulustasarim.com.tr

Baskı / Printed at

Vadi Grafik Tasarım ve Reklamcılık Ltd. Şti.
İvedik Organize San. 1420. Cadde No: 58/1, Ostim-Y. Mahalle, Ankara,
Tel: +90 (312) 395 85 71 72 Faks: 0 (312) 395 85 72
E-mail: info@stepdijital.com

Bu dergideki yazıların yayım standartlarına uygunluğu, dizimi, Türkçe ve İngilizce özlere ve kaynakların kontrolü ile derginin yayıma hazır hâle getirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir. Makalelerin benzerlik oranları işleme alınmaktadır

Review of the articles conformity to publishing standards in this journal, typesetting, review of English and Turkish abstracts and references, and publishing process are under the responsibility of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine. The similarity rates of the articles are processed.

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına ("Requirements for Permanence") uygundur.
The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence).



Batı Karadeniz Tıp Dergisinde yayımlanan 2022 yılı makalelerinin veri tabanına aktarılması işlemi tamamlanmış ve dergi TUBİTAK ULAKBİM TR Dizini'ne kayıtlı dergiler arasına alınmıştır.



ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

Bu dergide kullanılan kağıdın üreticisi olan şirket ISO 14001 çevre yönetim sertifikasına sahiptir. Üretici şirket tüm odun elyafını sürdürülebilir şekilde temin etmektedir. Şirketin ormanları ve plantasyonları sertifikalıdır. Üretimde kullanılan su arıtılarak dönüşümlü kullanılmaktadır. Bu derginin basımında ağır metaller ve film kullanılmamaktadır. Alüminyum basım kalıplarının banyo edilmesinde kullanılan sıvılar arıtılmaktadır. Kalıplar geri dönüştürülmektedir. Basımda kullanılan mürekkepler zehirli ağır metaller içermemektedir.

Bu dergi geri dönüştürülebilir, imha etmek istediğinizde lütfen geri dönüşüm kutularına atınız.

The company that manufactures the paper used in this journal has an ISO 14001 environmental management certificate. The company obtains all wood fiber in a sustainable manner. The forests and plantations of the company are certified. The water used in production is purified and used after recovery. Heavy metals or film are not used for the publication of this journal. The fluids used for developing the aluminum printing templates are purified. The templates are recycled. The inks used for printing do not contain toxic heavy metals.

This journal can be recycled. Please dispose of it in recycling containers.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

“Batı Karadeniz Tıp Dergisi”, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin bilimsel yayım organıdır. Ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere basılı ve elektronik olarak ücretsiz ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir. Dergi yılda üç kez olmak üzere Nisan-Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır. Derginin yayım dili Türkçe ve İngilizcedir.

Derginin amacı Türkiye’de ve yurtdışında ilgili alanlarda yapılan nitelikli araştırma çalışmalarını ulusal ve uluslararası bilim ortamına sunarak duyurmak, paylaşmak ve sürekli bir eğitim platformu oluşturarak bilimsel ve sosyal iletişimin sağlanmasına katkıda bulunmaktır.

Dergide bu amaçlar doğrultusunda Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanında özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, kısa bilgi makalesi, editöre mektup, biyografi yazıları ve makale biçimine getirilen toplantı bildirileri yayımlanır. Kongre, sempozyum, elektronik ortamda sunulmuş bildiriler veya ön çalışmalar, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

Bu dergiye gönderilen yazılar, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmamış ve yayımlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması şartı ile kabul edilir.

Tüm yazılar önce editör ve yardımcı editörler tarafından ön değerlendirmeye alınır. Daha sonra değerlendirilmesi için derginin bilimsel danışma kurulu üyelerine gönderilir. Yayımlanmak üzere dergiye iletilen tüm makalelerde hakem değerlendirmesine başvurulur. Gerekli durumlarda düzeltmeler yapılabilir. Yazarlardan bazı soruların yanıtlanması ve eksiklerin tamamlanması istenebilir. Dergide yayımlanmasına karar verilen yazılar sayfa düzenlenmesi sürecine alınır. Bu aşamada yazılar tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir. Yazılar yayım öncesi son şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen makalede belirtilen yazarların çalışmaya belirli bir oranda katkısının olması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Yazarlar, yazar sıralamasını yayım hakkı devir formunda imzalı olarak belirtmek zorundadır. Yazarların tümünün ismi, yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “Teşekkür” kısmında sıralanabilir.

ETİK SORUMLULUK

- Etik kurallara uyulmamasından doğacak her türlü sorumluluk yazar(lar)a aittir.
- “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (http://www.wma.net/en/30_publications/10policies/b3/index.html) ilkesi kabul edilir. Dolayısıyla yayımlanmak üzere gönderilen tüm makalelerde yukarıda belirtilen kurulun etik standartlarına uyulduğu belirtilmelidir. Bu çalışmalarda yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde çalışmanın yukarıdaki prensiplere uygun olarak yapıldığını, etik kuruldan onay ve çalışmaya katılmış bireylerden/ebeveynlerinden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını bildirmeleri gereklidir. Yerel veya uluslararası etik kurullardan alınan gerekli tüm onay belgeleri de makale ile birlikte gönderilmelidir.
- “Hayvan” ögesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ise yazarların, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve çalışmanın yapıldığı kurumdaki hayvan deneyleri etik kuruldan onay aldıklarını bildirmeleri gereklidir.
- Çalışma etik kurul onayı alınmasını gerektiriyor ise, alınan onay belgesi makale ile birlikte dergi yayım kuruluna gönderilmelidir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. var ise yazarlar; yayım hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Eğer makalede doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destekte bulunan kurum varsa yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını ya da varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.

- Editörler ve yayımcı, reklam amacıyla dergide yayınlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda sorumluluk kabul etmemektedir.

Hastalar ve çalışmaya katılanların gizlilik ve mahremiyeti:

- Özellikle hastanın adı, adının kısaltılması, hasta protokol numaraları ve kayıt numarası kullanılmamalıdır.
- Hasta onayı ve/veya gözle ilişkin özel bir bulgu olmadıkça fotoğraflarda gözler maskelenmeli ve hastanın tanınmayacağı şekle getirilmelidir.
- Tanımlayıcı bilgiler, bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı ‘Bilgilendirilmiş Onam’ vermedikçe basılmazlar. ‘Bilgilendirilmiş Onam’ alındığı makalede belirtilmelidir.

EDİTÖRLER, YAZARLAR VE HAKEMLER İLE İLİŞKİLER

Dergiye gönderilen yazıların, dergi yazım kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayım kurulu, yazım kurallarına uymayan yazıları iade etmek, düzeltilmek üzere yazara göndermek ya da şekil açısından yeniden düzeltmek yetkisine sahiptir. Yayım kurulu tarafından düzeltme istenen makalelere, yazar tarafından hakemlere verilen yanıtları içeren ayrı bir yazı eklenmelidir.

Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir.

Makalede daha önce yayımlanmış alıntı yazı, tablo, fotoğraf vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı ilgili yayım hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen yazılar, körleme danışmanlık (peer-review) sistemine göre yazarların isimleri metinden çıkartılarak editörler kurulu tarafından hakemlere gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi hakemlere gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Editör, makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği gözden geçirme süreci, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuçlar) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz. Hakemler ve yayım kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Yazarlar altı hafta içinde makalelerinin yayımlanması konusunda bilgilendirilir.

Hakemler yazıları inceledikten sonra, değerlendirmelerini editöre gönderir. Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin değerlendirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleye yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek, hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

BİLİMSEL MAKALE ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırma

Klinik, laboratuvar, epidemiyolojik ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilir. Özgün araştırma makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, teşekkür, kaynaklar. Tartışma bölümünü takiben teşekkür bölümünde “çıkartışması” olup olmadığına dair bilgi verilmelidir.

Derleme

Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanındaki güncel konulardan oluşan derlemeler, doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından yazılabilir. Derleme makaleleri aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), metin, kaynaklar.

Olgu Sunumu

Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri alanında nadir görülen, tanı ve tedavisinde yenilik ve farklılıklar gösteren, tedavisi tamamlanmış ve takibi yapılmış olgulara yer verilir. Olgu sunumları aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır; Öz (Türkçe ve İngilizce), giriş, olgu, tartışma, kaynaklar.

YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, “Times New Roman” karakteri veya “Arial” yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (öz, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar "doc" veya "docx" formatında gönderilmelidir. Yazarlar düzeltme yaptıkları dosya üzerinde yapılan değişiklikleri farklı bir renk ile belirtmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

KAPAK SAYFASI

Yazının başlığını (Türkçe ve İngilizce), yazarların isimlerini ve ORCID numaralarını, yazışmaların yapılacağı yazarın adını, çalıştıkları kurumları, açık adresini, telefon ve faks numaralarını, e-posta adresini, ayrıca 40 karakteri geçmeyen bir kısa başlığı içermelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.

ÖZ VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Makalelerde Türkçe ve İngilizce öz (abstract) olmalıdır. Öz, 250 sözcüğü aşmamalı, makaleyi yansıtabilecek nitelikte olmalı, önemli sonuçlar vermeli ve bunların çok kısa yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Özgün araştırma makalelerinde Türkçe ve İngilizce özlere bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır;

Amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç(lar).

Olgu sunumlarında ise; amaç, olgu (lar), sonuç (lar) bölümlerini içeren yapılandırılmış öz bulunmalıdır.

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler

"Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) ile uyumlu olmalı ve en az üç en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

GİRİŞ

Bu bölümde, araştırmanın neden yapıldığı sorularına yanıt verilmeli, konu ile ilgili geçmiş literatür değerlendirilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılan gereç tanımlanmalı ve uygulanan yöntem ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. Kısaltmalar metinde, tablolarda, resim ve şekillerde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Eğer bir marka belirtiliyorsa üretici firmanın adı (şehir, ülke) verilmelidir.

BULGULAR

Elde edilen bulgular açık ve kısa bir şekilde sunulmalıdır. Bu amaçla tablo, grafik ve fotoğraflar kullanılabilir.

TARTIŞMA

Giriş bölümünün tekrarı yapılmadan, bulguların önemi belirtilmelidir. Bu bölümde çalışmanın sonuçları verilmelidir.

TEŞEKKÜR YAZISI

Makalenin sonunda ve kaynaklardan önce, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Kaynak listesinde "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmamalı, bütün yazarların isimleri belirtilmelidir. Metin içinde kaynak verirken, yazar sayısı iki veya daha az ise tüm yazarlar yazılmalı, ikiden fazla ise ilk yazar adı yazılarak "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Kaynak bildirme "Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) adlı kılavuzun en son güncellenmiş şekline (Şubat 2006) uymalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakınız. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere "baskıda" olan makaleler, kaynaklarda gösterilebilir.

KAYNAKLARIN YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

Dergiler:

Yazar ad(lar)ı, makale adı, dergi adı ("IndexMedicus" ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır), yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası.

Shannon KR, Nanda RS. Changes in the curve of Spee with treatment and at 2 years posttreatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004; 125: 589-596.

Çevrim-içi makaleler:

Abood S: Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [İnternet yayını]. 2002 Jun [atıf 12.08.2002];102(6). Erişim: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Kitaplar:

Bölümün yazarlarının ad(lar)ı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl.

Graber TM, Rakosi T, Petrovic AG. Dentofacial orthopedics with functional appliances. 2nd ed., St. Louis, Mosby; 1997.

Kitap bölümü:

İlgili bölüm yazar ad(lar)ı, ilgili bölüm adı, editör(ler), kitabın adı, yayımlandığı yer, yayınevi, yıl, ilk ve son sayfa numarası.

Marsh PD, Nyvad B. The oral microflora and biofilms on teeth. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. Dental caries the disease and its clinical management. 2nd ed. Blackwell Munksgaard; 2004. 29-48.

TABLolar

Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Tablo başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar alta yer almalıdır. Tablolar metin içindeki bilgileri tekrarlamaktan ziyade kendini açıklayıcı nitelikte olmalıdır. Daha önce yayımlanmış olan bilgi veya tabloların kaynağı, ilgili tablonun altına iliştirilen bir dip not ile belirtilmelidir.

KISALTMALAR

Sözcüğün ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltma kullanılır.

FOTOĞRAF VE ŞEKİLLER, ALTYAZILARI

Resim, şekiller, elektronik fotoğraflar, radyograflar, görüntüleri ve taranmış görüntüler ".jpeg" ya da ".tiff" formatında, piksel boyutu en az 800x600 ve 1000 dpi çözünürlükte kaydedilmeli ve çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekiller metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalı, metni tekrar etmemelidir. Resim veya şekillerde kullanılan sayı, sembol ve harflerin anlamı açık bir şekilde belirtilmelidir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.

BAŞVURU VE YAYIN HAKKI DEVİR YAZISI

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi makale değerlendirme sistemi üzerinden kabul edilmektedir (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>). Yazı ile birlikte, tüm yazarların imzalı onayını içeren yayın hakkı devir formu dergiye gönderilmelidir (e-posta: baktipd@gmail.com). Yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı ve orijinal bir çalışma ürünü olduğu ifade edilmeli ve yazar isimlerinin yanında imzaları bulunmalıdır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

çatışması olmadığı belirtilmeli ve bunun için "International College of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest"e göre hazırlanmış olan "Çıkar Çatışması Formu" doldurulmalı ve Yayın Hakkı Devir Formu ile gönderilmelidir (<https://dergipark.org.tr/en/pub/mjwbs/page/5815>).

Kabul edilen makalenin yayın hakları "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kuruluna devredilmelidir. Yayın hakkı makalenin basım, çoğaltım ve dağıtım haklarını içermektedir. Yazarlar, "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulunun yayın hakkı sahibi olduğunu ve yayının kaynağını belirtmek koşuluyla bu makaleyi ücretsiz olarak internet ortamına açabilir. Bu durumda dergideki orijinal makaleye internet sitesinde çevrimiçi bir bağlantı yaratılmalı ve bağlantı noktasında şu ifade yer almalıdır: "Orijinal makale dergipark.gov.tr/baktipd adresinde yer almaktadır." Dergide basılan tüm makaleler yayın hakkı ile korunmaktadır. Basılmış olan hiç bir materyal "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulunun yazılı izni olmadan, herhangi bir şekilde başka bir yerde yayımlanamaz. "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" Yayın Kurulu bu dergide yayımlanan bilgilerden oluşabilecek yanlışlık, eksiklik ve hak iddiaları ile ilgili olarak yasal sorumluluk kabul etmez. Dergide yayımlanan makaleler için yazarlara ve hakemlere herhangi bir ücret ödenmemektedir.

YAZARLAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ

Makalenizi "Batı Karadeniz Tıp Dergisi" ne göndermeden önce lütfen bu bölümdeki maddelerle karşılaştırarak eksik olmadığından emin olunuz.

- Editöre başvuru mektubu
- Çıkar çatışması formu
- Kapak sayfası
- Makalenin metni
- Özet (Türkçe) (İngilizce)
- Kaynaklar (Ayrı sayfada)
- Tablolar ve grafikler
- Resimler ve şekiller

YAYIN POLİTİKASI ve ETİK KURALLAR

Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmayı halka ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Tüm makaleler, asıl yazar(lar)a ve kaynağa uygun atıfta bulunduğunuz süreçte, herhangi bir ticari olmayan kullanım, paylaşım, uyarılama, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren [Creative Commons Alıntı-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) koşulları altında herhangi bir ortam veya formatta yayınlanır.

Makale İşleme Ücretleri

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Batı Karadeniz Tıp Dergisi'nin yayın maliyetlerini desteklediği için, makale işleme ücreti ve dergideki diğer yayın ücretleri yazarlar için ücretsizdir.

Telif hakkı uyarısı

Yazarların telif hakları vardır, ancak makalelerinde yayıncıya özel lisans hakları vardır *.

Yazarlar şu haklara sahiptir:

- Son kullanıcı lisansını ve bu dergideki kaydın sürümüne DOI bağlantısını içerdiği sürece makalelerini "Kişisel Kullanım haklarına" ** göre paylaşın.
- Fikri mülkiyet haklarını koruyun (araştırma verileri dahil).
- Yayımlanan çalışma için uygun atıf ve itibar.

* Ticari kullanım yapma ve yetkilendirme hakkını içerir.

** Kişisel kullanım hakları

Yazarlar makalelerini tamamen veya kısmen bilimsel, ticari olmayan amaçlarla kullanabilirler:

- Yazarın sınıf öğretiminde bir yazar tarafından kullanılması (kopya, kağıt veya elektronik dağıtımı dahil)
- Kopyaların (e-posta yoluyla dahil) bilinen araştırma meslektaşlarına kişisel kullanımları için dağıtılması (ancak Ticari Kullanım için değil)
- Bir tez veya teze dahil etme (ticari olarak yayınlanmaması şartıyla)
- Yazarın eserlerinin sonraki bir derleminde kullanın
- Makaleyi kitap uzunluğuna genişletme
- Diğer türev çalışmaların hazırlanması (ancak Ticari Kullanım için değil)
- Başka çalışmalarda bölümlerin veya alıntılarının kullanılması veya yeniden kullanılması

Telif Hakkı Bildirimi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi yazar (lar) kısıtlama olmaksızın telif hakkını verir. Dergi ayrıca yazar (lar) ın yayın haklarını kısıtlama olmaksızın korumasına izin verir.

Gizlilik Bildirimi

Bu dergi sitesine girilen isimler ve e-posta adresleri, yalnızca bu derginin belirtilen amaçları için kullanılacaktır ve başka herhangi bir amaç için veya başka bir tarafa sunulmayacaktır.

Akran Değerlendirmesi Politikası

Genel bilgi

Yazarlardan ve hakemlerden makalelerini ve raporlarını Dergipark (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>) çevrimiçi sistemimiz aracılığıyla göndermelerini istiyoruz. Bu sistemin kullanımına yardımcı olacak çevrimiçi bir yardım kılavuzu ve herhangi bir teknik sorun için [e-posta ile iletişime](mailto:iletisim@dergipark.org.tr) geçebilirsiniz .

Editöryal kararlar

Editöryal kararlar, oyları sayma veya sayısal sıralama değerlendirmeleri meselesi değildir ve her zaman çoğunluk tavsiyesine uymayız. Her bir hakem tarafından ve yazarlar tarafından ortaya atılan argümanların gücünü değerlendirmeye çalışırız ve ayrıca her iki taraf için de mevcut olmayan diğer bilgileri de değerlendiririz. Başlıca sorumluluklarımızı okuyucularımıza ve genel olarak bilim topluluğuna karşıdır ve onlara en iyi nasıl hizmet edeceğimize karar verirken, her bir makalenin iddialarını da dikkate alınan diğerleriyle karşılaştırmalıyız.

Gözden geçirenler, belirli bir eylem planı önerebilirler, ancak belirli bir makalenin diğer gözden geçirenlerinin farklı teknik uzmanlığa ve / veya görüşlere sahip olabileceğini ve editörlerin çelişkili tavsiyelere dayanarak bir karar veremeleri gerekebileceğini unutmamalıdır. Bu nedenle en yararlı raporlar, editörlere bir kararın dayandırılması gereken bilgileri sağlar. Yayının lehinde ve aleyhindeki argümanların ortaya konması editörler için bir tavsiye niteliğindedir karar editörler kurulu tarafından verilir.

Çift kör akran incelemesi

Batı Karadeniz Tıp Dergisi, çift kör bir eş inceleme seçeneği sunar. Ne hakemler ne de yazarlar birbirlerine açıklanmaz. Yazarlar makale gönderimi sırasında tercih edilen ve tercih edilmeyen hakemler önerebilirler. Ancak, hakemlerin nihai seçimi editör (ler) tarafından belirlenecektir.

Gözden geçirenlerden, makale değerlendirilirken, editörün bilgisi olmadan yazarlara kendilerini tanıtmamalarını rica ediyoruz. Bu mümkün değilse, yazarlardan, bir gözden geçiren yazara kimliğini açıkladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede editörü bilgilendirmelerini isteriz.

Akran değerlendirme süreci

Akran değerlendirme süreci, yayımlanan makalelerin kalitesinin sağlanması için ana mekanizmadır. Bu amaçla, gönderilen makaleler, yüksek kaliteli gönderilerin kabul edilmesini ve yayınlanmasını sağlamak için titizlikle hakem tarafından incelenir. Bir makaleyi kabul etme kararı, yalnızca çalışma içeriğinin bilimsel geçerliliğine ve orijinalliğine dayanmaz; İnovasyon düzeyi, yeni bilgilerin kapsamı ve önemi, dikkate alınan diğer makaleler ile karşılaştırıldığında, Derginin geniş bir konu yelpazesini temsil etme ihtiyacı ve Dergi için genel uygunluk gibi diğer faktörler de dikkate alınır. Akran değerlendirme süreci, aşağıdaki adımlardan bahsedildiği gibi takip edilir:

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

1. İlk başta, editör (ler), her bir makaleyi yenilik, okuyucularımız için ilgi ve hakem değerlendirmesinde rekabet etme şansı için değerlendirerek ilk filtre görevi görür. Yine de bu süreç, daha uzmanlaşmış bir dergi için daha uygun olan makalelerin beyhude döngülerini ortadan kaldırarak yazarlar ve hakemler için zaman tasarrufu sağlar. Hakem değerlendirmesine başlamadan önce bu aşamada yazarlardan değişiklikler / düzeltmeler talep edilebilir.
2. İkinci adımda, editörler genellikle konunun uzmanı olan iki hakem seçerler. Genellikle, istatistik veya belirli bir teknik için bir uzman dahil ederiz. Gözden geçirenler, editör (ler) e önerilerde bulunacaktır.
3. Yazarlar, profilindeki inceleme süreci boyunca makalenin ilerlemesini izleyebilirler.
4. Gönderilen makaleler aşağıdaki kararlardan biri haline getirilecektir: **Gönderiyi Kabul Et: Gönderim** revizyon yapılmadan kabul edilecektir. **Gerekli Revizyonlar:** Küçük değişiklikler yapıldıktan sonra gönderi kabul edilecektir. **İnceleme için Yeniden Gönderme:** Gönderinin yeniden üzerinde çalışılması gerekir, ancak önemli değişikliklerle kabul edilebilir. Bununla birlikte, ikinci bir inceleme turu gerekecektir. **Gönderimi Reddet:** Gönderi dergide yayımlanmayacaktır.
5. Yazar (lar) derginin makalelerini yanlışlıkla reddettiğine inanıyorlarsa, belki de hakemler bilimsel içeriğini yanlış anladıkları için, yazı işleri ofisine (baktipd@gmail.com) e-posta ile bir itiraz gönderilebilir.

Hakem raporlarının düzenlenmesi

Politika gereği, gözden geçirenlerin raporlarını gizlemiyoruz; Yazarlara yönelik herhangi bir yorum, içerik hakkında ne düşünürsek düşünelim iletilir. Nadir durumlarda, saldırgan dil veya diğer konularla ilgili gizli bilgileri açığa çıkaran yorumları kaldırmak için bir rapor düzenleyebiliriz. Gözden geçirenlerden gereksiz suçlara neden olabilecek ifadelerden kaçınmalarını istiyoruz; tersine, gözden geçirenlerin bir makale hakkındaki görüşlerini açıkça belirtmelerini şiddetle tavsiye ederiz.

Zamanlama

Batı Karadeniz Tıp Dergisi, hızlı editöryal kararlara ve yayına bağlıdır ve verimli bir editörlük sürecinin hem yazarlarımıza hem de bir bütün olarak bilim camiasına değerli bir hizmet olduğuna inanıyoruz. Bu nedenle, gözden geçirenlerden kararlaştırılan gün sayısı içinde derhal yanıt vermelerini istiyoruz. Gözden geçirenler önceden beklenenden daha uzun bir gecikme bekliyorlarsa, yazarları bilgilendirebilmemiz ve gerektiğinde alternatifler bulabilmemiz için bize bildirmelerini rica ediyoruz.

ETİK KURALLAR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesinin yayın organı olan "Batı Karadeniz Tıp Dergisi/ Medical Journal Of Western Black Sea" ulusal ve uluslararası tüm kurum ve kişilere ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen hakemli bir dergidir.

Dergimize gönderilen bilimsel yazılarda, ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) tavsiyeleri ile COPE (Committee on Publication Ethics)'un Editör ve Yazarlar için Uluslararası Standartları dikkate alınmaktadır.

Yazarlarımızın etik ihlalleri ile ilgili tüm iddia ve kesinleşmiş süreçler kendi sorumluluklarında olup, kesinleşen etik ihlalleri durumunda makale otomatik iptal edilir.

Hakemler İçin Etik Kurallar

Hakemler;

- Değerlendirdiği yazıların gizliliğine saygı gösterir ve makaleyi tartışmaz veya yazı hakkında başka herhangi bir kişiyle iletişim kurmaz.
- Olası bir çıkar çatışması olduğunda editörü konu hakkında bilgilendirir.
- Önerileri için nesnel ve yapıcı bir açıklama sağlar.
- Makaleye ilişkin kararlarının konudan veya yazarlık biçiminden etkilenmesine izin vermez.
- Güçlü bir bilimsel gerekçe olmadıkça yazarın kendi makalelerini belirtmesini istemez.

- Yazarlar tarafından yayınlanmadan önce kendi çalışmalarının hiçbirinde incelenen makalenin herhangi bir bölümünü veya bilgiyi çoğaltmaz.
 - Hakem değerlendirmelerini sadece uzmanlıkları dahilinde ve makul bir süre içinde kabul etmeyi kabul eder.
 - Yazının yayına çıkmasını geciktirecek ertelemeler yapmaz.
 - Hakaret, düşmanca veya küçük düşürücü bir dil kullanmaz.
 - Gönderilen makaleleri ve ilgili tüm materyalleri inceledikten sonra imha eder.
- https://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf

Yazarlar için etik kurallar

Yazarlar ve yardımcı yazarlar;

- International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından belirtilen yazar kriterlerine uygunluk sağlanır;
- a. Eserin tasarımına veya tasarımına önemli katkılar sağlayan verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
- b. Çalışmanın hazırlanması veya literatürün içerik için eleştirel olarak gözden geçirilmesi
- c. Yayınlanacak versiyonun nihai onayı
- d. Çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde soruşturulup çözülmesini sağlamada, çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olacak anlaşma.
- Gönderilen makaleler yazar(lar)ın özgün çalışması olmalıdır ve eşzamanlı olarak farklı yayıncılara gönderilmemelidir
- Yazar(lar) araştırma önerisinde, icrasında ya da araştırma sonuçlarını raporlarken araştırma suiistimali olarak tanımlanan uydurma, tahrifat ya da intihalden sorumludur.
- Gönderilen makalelerde çıkar çatışması varsa editöre bilgi verilmelidir
- Gönderilen makalelerde ön kontrol, değerlendirme süreci ya da yayınlanmış olan sürümünde yazar veya yardımcı yazarlar tarafından hata fark edilirse bilgi vermek, düzeltmek ya da geri çekmek için editörü bilgilendirmelidir.
- Makale gönderildikten sonra yazar sıralamaları ve yazar ekleme-çıkartmaları önerilmemelidir
- Yazar(lar), etik kurul kararı gerektiren araştırmalar için etik kurul onayı aldığını; etik kurul adı, karar tarihi ve sayısı aday makalenin ilk-son sayfasında ve yöntem bölümünde belirtmeli, etik kurul kararını gösteren belgeyi makalenin başvurusuyla birlikte sisteme yüklemelidir.
- Yazarlar olgu sunumlarında olur/onam formunun alındığına ilişkin bilgiye makalede yer verilmelidir.
- Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine riayet edilmesi gerekmektedir.
- Makale sonunda; Araştırmacıların Katkı Oranı beyanı, varsa Destek ve Teşekkür Beyanı, Çatışma Beyanı verilmelidir.

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

https://www.ease.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/doi.10.20316.ESE_2018.44.e1.tr_.pdf

Editörler İçin Etik

Editörler:

- Okuyucular, araştırmayı veya diğer bilimsel çalışmaları kimin finanse ettiği ve fon verenlerin araştırmada ve yayınlanmasında herhangi bir rolü olup olmadığı ve eğer öyleyse bunun ne olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
- Editörlerin yayın için bir makaleyi kabul etme veya reddetme kararları, makalenin önemi, özgünlüğü ve netliği ile çalışmanın geçerliliği ve derginin görev alanına uygunluğuna dayanmalıdır.
- Editörler, gönderimle ilgili ciddi sorunlar tespit edilmedikçe, gönderimleri kabul etme kararlarını tersine çevirmemelidir.
- Yeni editörler, bir önceki editör tarafından yapılan başvuruları yayınlama kararlarını bozmamalıdır ciddi sorunlar tespit edilmedikçe.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

- Hakem değerlendirmesi süreçlerinin bir açıklaması yayınlanmalı ve editörler açıklanan süreçlerden önemli sapmaları ortaya çıkarır.
- Yazarların editöryal kararlara itiraz edebilmeleri için beyan edilmiş bir mekanizmaya sahiptir.
- Editörler, kendilerinden beklenen her şey hakkında yazarlara rehberlik etmelidir. Bu rehberlik düzenli olarak güncellenmeli ve bu koda atıfta bulunmalı veya bu koda bağlantı vermelidir.
- Editörler International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) önerdiği yazarlık kriterlerini belirtmeli
- Editörler, hakemlere, kendilerinden beklenen her şey hakkında rehberlik sağlamalıdır. gönderilen materyalin güvenle ele alınması ihtiyacı. Bu rehber düzenli olarak güncellenmelidir ve bu koda başvurulmalı veya bu koda bağlanmalıdır
- Editörler, kabul etmeden önce gözden geçirenlerin rekabet edebilecek potansiyel çıkarları ifşa etmelerini istemelidir bir sunumu gözden geçirin.
- Editörler, hakemlerin kimliklerinin korunmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır yazarlara ve hakemlere bildirilen açık bir inceleme sistemi kullanır.
- Editörler, yeni yayın kurulu üyelerine kendilerinden beklenen her şey hakkında kılavuzlar sunmalı ve mevcut üyeleri yeni politikalar ve gelişmeler hakkında güncel tutmalıdır.
- Editörler, derginin kalitesine ve uygunluğuna göre ve dergi sahibinin / yayıncının müdahalesi olmadan hangi makalelerin yayınlanacağına karar vermelidir.
- Editörlerin derginin sahibi ve / veya yayıncı ile ilişkilerini belirleyen yazılı bir sözleşmesi olmalıdır. Bu sözleşmenin şartları Dergi Editörleri için COPE Davranış Kuralları ile uyumlu olmalıdır.
- Editörler dergilerindeki hakem değerlendirmelerinin adil, tarafsız ve zamanında yapılmasını sağlamak için çaba göstermelidir.
- Editörler, dergilerine gönderilen materyallerin incelenirken gizli kalmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır.
- Editörler, dergilerdeki bölümlerin farklı amaç ve standartlara sahip olacağını kabul ederek, yayınladıkları materyalin kalitesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır.

<https://publicationethics.org/files/Code%20of%20Conduct.pdf>

Yazarlar ve yardımcı yazarların tanımları;

- Yazarlığın ICMJE'deki dört kriterine uyar:
- 1- Eserin tasarımına veya tasarımına önemli katkılar sağlayan verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
- 2- Çalışmanın hazırlanması veya literatürün içerik için eleştirel olarak gözden geçirilmesi
- 3- Yayınlanacak versiyonun nihai onayı
- 4- Çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde soruşturulup çözümlenmesini sağlamada, çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olacak anlaşma.
- Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu belirleyebilmelidir. Ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.
- Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır.
- Yazar olarak adlandırılan tüm insanların dört kriteri de karşıladığını belirlemek, çalışmanın gönderildiği derginin değil yazarların kolektif sorumluluğudur; yazarlık için kimlerin hak kazanabileceğini veya hak kazanamayacağını belirlemek veya yazar çatışmaları için hakemlik yapmak derginin editörlerinin rolü değildir.
- Kimin yazarlık hakkı kazanacağı konusunda anlaşmaya varılamazsa, dergi editörü değil, çalışmanın yapıldığı kurum (lar) dan araştırılması istenmelidir.

- Yazarların satırda listelenme sırasını belirlemek için kullanılan kriterler değişebilir ve editörler tarafından değil, yazar grubu tarafından toplu olarak kararlaştırılmalıdır.
- Yazarlar makalenin gönderilmesi veya yayınlanmasından sonra yazarın kaldırılmasını veya eklenmesini talep ederse, dergi editörleri, listelenen tüm yazarlardan ve kaldırılacak veya eklenecek yazarın istenen değişiklik için bir açıklama ve imzalanmış bir sözleşme beyanı aramalıdır.
- İlgili yazar, makalenin teslimi, akran değerlendirmesi ve yayın sürecinde dergi ile iletişim için birincil sorumluluğu üstlenen kişidir.
- İlgili yazar genellikle derginin tüm idari gereksinimlerinin, yazarlık detayları, etik komite onayı, klinik araştırma kayıt belgeleri ilgili yazar sorumluluğundadır.
- İlgili yazar, editöryal sorguları zamanında yanıtlamak için gönderim ve hakem inceleme süreci boyunca hazır bulunmalıdır ve yayından sonra çalışmanın eleştirilerine cevap vermek ve dergiden herhangi bir veri talebiyle işbirliği yapmak için hazır bulundurulmalıdır.
- Çok yazarlı büyük bir grup çalışmayı yürüttüğünde, grup ideal olarak çalışma başlamadan önce kimin yazar olacağına karar vermeli ve makaleyi yayına göndermeden önce kimin yazar olduğunu doğrulamalıdır.

Yardımcı Yazarlık İçin;

- Yukarıdaki yazarlık kriterlerinin 4'ünden daha azını karşılayan katılımcılar yazar olarak listelenmemeli, ancak beyan edilmelidir.
- Tek başına (başka katkılar olmadan) yazarlık için katkıda bulunan bir kişiyi hak etmeyen faaliyetler (Örneğin finansman sağlanması; bir araştırma grubunun genel denetimi veya genel idari destek; Yazma yardımı, teknik düzenleme, dil düzenleme ve düzeltme)
- Katkıları yazarlığı haklı göstermeyenler, bireysel olarak veya tek bir başlık altında bir grup olarak kabul edilebilir (örneğin, "Klinik Araştırmacılar" veya "Katılımcı Araştırmacılar"), ve katkıları belirtilmelidir (örneğin, "bilimsel danışman olarak hizmet", "çalışma önerisini eleştirel olarak gözden geçirir," "toplanan veriler", "çalışma hastaları için sağlanır ve bakım yapılır", "makalenin yazılı veya teknik düzenlemesine katılır")

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

67100, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90(372) 291 24 44

E-posta: baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

baktipd@gmail.com

Web adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Medical Journal of Western Black Sea is a scientific publication of Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine. This is a refereed journal, which aims at achieving free knowledge to the national and international organizations and individuals related to medical sciences in published and electronic forms. This journal is published three annually in April, August and December. The publication language of the journal is Turkish and English.

The aim of the journal is to announce quality researches in medicine and respective subjects to the national and international scientific environment, sharing and creating a continuous training platform to contribute to the provision of scientific and social communication in Turkey and abroad.

In pursuit of these objectives in the journal original research, case reports, reviews, letters to the editor, biography, writings and conference proceedings brought to articles format are published. The papers presented at the symposium, congress, electronic media or preliminary studies can be published provided that this is stated.

The manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that they are being submitted to one journal at a time and have not been published, simultaneously submitted or already accepted for publication elsewhere.

Editor and assistant editors review all submitted manuscripts initially. Then the manuscript is sent to the scientific advisory board member for evaluation. All the articles submitted to the journal for publication are referred to peer review. Corrections can be made in appropriate cases. Authors may answer some questions and may be asked to revise their article. Articles decided to be published in the journal would be taken in the process of page arrangement. At this stage, all the articles are checked for the accuracy of the information they give. Articles brought to the control of the authors are completed and submitted for approval prior to publication.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All manuscripts' scientific responsibility belongs to the authors. Authors specified in the article must be at a certain rate of contribution. The order of authorship should be a joint decision. Authors must indicate in the form of a signed transfer copyright of the author rankings. All of the author's name should be placed in the paper section at the bottom of the title. Contributions that need acknowledging but do not justify authorship can be listed in the section 'Acknowledgements'.

ETHICAL RESPONSIBILITY

- For any liability arising from non-compliance with the Code of Ethics belong(s) author(s).
- The "human" element in all studies involving compliance with the Principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (http://www.wma.net/en/30_publications/10_policies/b3/index.html) principle is accepted. Therefore, all articles submitted for publication must be stated that compliance with the ethical standards of the above committee. In these studies, the author of the article had been made in accordance with the above principles in the MATERIALS AND METHODS section of the study, approval from the ethics committee and the individuals involved in the work / of the parents' "Informed Consent" and acknowledgment is required. Any necessary approval from local and international ethics documents must also be sent along with the article.
- For experimental studies related "Animals" elements, author of the article are required to report in MATERIALS AND METHODS section that they received approval from the ethics committee in the institution where the study was conducted, in order to protect animal rights in accordance with the principles of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html).
- Certificates for the studies requiring the ethic committee approval must be submitted to the board of the journal with the article.
- If there are quoted article which were previously published, tables, images, etc in the article authors must obtain written permission from the copyright holder and also this must be mentioned in the article.
- If directly or indirectly trade links or financial support institution for the study; at the source page, used commercial products, pharmaceuticals, phar-

maceutical companies etc. If there is no trade or be obliged the association that kind of a relationship, it must be mentioned in the article.

- Editors and the publisher do not accept responsibility for the purpose of advertising commercial product specifications and descriptions published in the journal.

CONFIDENTIALITY AND PRIVACY OF THE PATIENTS AND THE STUDY PARTICIPANTS

- Especially patient's name, the shortening of the name, patient protocol number and registration number should not be used.
- Unless patient consent and / or there is specific evidence regarding eyes, eyes in the photo will be masked in order the patient not to be recognized.
- If descriptive information is absolutely necessary for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) in writing 'Informed Consent' give permission, cannot be published.. 'Informed Consent' must be stated in the article is taken.

RELATIONS WITH EDITORS, AUTHORS AND REFEREES

Manuscripts submitted to the journal, must be prepared according to journal writing rules and brought to ready to complete the page edition. Extension board has the authority to ask the author revise the article and has also the authority to return writings which do not obey the spelling rules. An article containing answers to the referees should be added by the author with the desired corrections.

Editors and language editors are fully authorized in amendments and corrections for writing, language, spelling, spelling correction of compliance with the rules and control of references in other related topics.

Excerpts have been published previously in the article text, tables, and there are photographs, the author of the article is responsible for publication and has the right to obtain written permission from the author and must also be noted in this article.

Articles submitted to the journal will be sent to the referee by the editorial board according to blinding consultation system (peer-review) by removing author names from the text. Also, the authors do not be provided information about the referees. Editor does not share any information regarding articles (article receipt, review the contents of the review process, criticism of the referees or final results) with anyone except from the authors and referees. The referees and editorial board members cannot discuss articles publicly. The authors of the article are about to be released within six weeks.

After reviewing the article, referees send evaluation to editor. Referee's evaluation cannot be printed or disclosed without author and editor's permission. Attention is paid to the anonymity of the referees. In some cases, the decision of the editor's interpretation of the relevant article is informed to other referees to review the referee sent the same article for clarifying the process.

TYPES OF SCIENTIFIC PAPERS

Original Article

Clinical, laboratory, epidemiological and all kinds of experimental studies can be published. Original research articles should consist of the following chapters; Abstract (Turkish and English), introduction, materials and methods, findings, discussion, thanks, resources. After the discussion section, information should be given about "conflict of interest.

Review

Compilations of current topics in Basic, Internal and Surgical Medical Sciences can be written directly or by invited authors. Review articles should consist of the following sections; Review articles should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Text, References.

Case Report

Patients who are rarely seen in the field of Basic, Internal and Surgical Medical Sciences, who have innovations and differences in their diagnosis and treatment, have been treated and followed up, are included. Case reports should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Introduction, Case, Discussion, References.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

WRITING RULES

Articles should be written in double-spaced, 12-point and aligned right-left, "Times New Roman" or "Arial" as font. 2.5 cm space should be left in the margins and page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Number should not be written on the cover page. Articles should be appropriate to "International Committee of Medical Journal Editors," defined by: Uniform Standards Required for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (from <http://www.icmje.org>). The original research papers and review articles should not exceed 15 pages with double-spaced, and case reports up to 5 pages (extract resources, excluding tables and figures). Writings should be sent in "doc" or "docx" format. Authors must indicate the changes made on the file they edited in a different color. The article should contain the following sections:

TITLE PAGE

Title of the paper (Turkish-English), authors' names, institutions they work, correspondence author's name, full address, telephone and fax numbers, e-mail address should also include a short title not exceeding 40 characters. If the article was presented at a scientific meeting name, date and place specified to be written.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Each article should have abstracts both in Turkish and in English. The abstract should not exceed 250 words, should be capable of reflecting the article, it should give significant results and author's interpretation should be made very short. Undisclosed abbreviations should not be used in the abstract, the references should not be shown.

Original research articles should have Turkish and English abstracts segment and configured as follows:

Objective, materials and methods, results, conclusion(s).

In a case report; objective case (s), result(s) must be configured containing partitions that essence.

Turkish and English keywords should be compatible with "Index Medicus: Medical Subject Headings" (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/mbrowser.html>) and should be at least three to ten. The key words should be considered as the most important element in accessing to documents.

INTRODUCTION

This section should answer the question why the research performed and it should be considered as the historical literature on the subject.

MATERIALS AND METHODS

Means must be defined and applied methods used in the study should be discussed in detail. Abbreviations in the text, tables, images and figures should be disclosed in its first occurrence. If a brand name is cited in the manufacturer's name and address (city, country) should be given.

RESULTS

The findings should be presented in a clear and concise manner. For this purpose, tables, graphs and photos could be used.

DISCUSSION

Without repetition of introduction, the importance of the findings should be noted.

RESULT(S)

In this section, the results of the study should be given.

ACKNOWLEDGEMENTS

Before the end of the article and references, contributing to the preparation of research or article appreciation can be written. In this section, personal, technical and acknowledgments will be included for some reasons such as aid supplies.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in an order. The article number should be mentioned in parentheses at the end of the sentence within the text. The reference list should be based on numbers that appear paranthetical documentation. Reference list must be on a separate page. Do not use "et al" in the

references. List all the authors of the reference. While sources in the text, number of authors, all authors should be written in less than two or more than two first author's name is written "et al." abbreviations should be used. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference inform must comply the updated form of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) (February 2006). The names of journals abbreviated in the form according to Index Medicus is given. To see the names or abbreviations of journal list see. <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> journals indexed in Index Medicus. No abbreviations are made if the journal names are not in the index. Only published or to be published "in press" articles, in references.

EXAMPLES FOR THE WRITING OF REFERENCES

Journals:

Author names, article title, journal name (shortened according to the "Index-medicus" list) year, volume number, first and last page number.

Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-267.

On-Line Articles:

El-Hage J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists: preclinical and clinical cardiac safety considerations. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2006. (Accessed May 18, 2007, at http://www.fda.gov/cder/present/DIA2006/El-Hage_CardiacSafety.ppt.)

Books:

Authors' name of the parts, the book's name, the number of the edition, place of publication, publisher, year. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003.

Book section:

Related section, the author name (s), section names, editor (s), book title, place of publication, publisher, year, first and last page number.

Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, p.1642-1706.

TABLES

Tables should come after the references in the main text, each table should be typed double-spaced and will be on a separate page. According to the order mentioned in the article should be numbered with Roman numerals and short extracts should carry a title. It should be noted also within the text. Table header should be on the table; included descriptions and abbreviations should be below the table. Tables should have a self-explanatory nature rather than repeating the information in the text. References of the information or statements that are published recently should be indicated in a footnote attached to the corresponding table below.

ABBREVIATIONS

Word's abbreviation is given in parenthesis where it first time passes and used the same abbreviation allthrough the text.

PHOTO AND FIGURES, SUBTITLES

Images, shapes, electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images in .jpeg or .tiff format, 500 × 400 pixel size and 300 dpi resolution should be recorded and submitted online. In histological sections enlargement of the photo and staining technique should be stated. The figures should be numbered according to their sequence in the text. It should also be noted in the text areas. The pictures and illustrations' subtitles should be given on a separate sheet at the end of the article. Pictures and captions should be short and should be in descriptive manner, the text must not have repetition. Pictures or numbers used in the figures, the meaning of symbols and letters should be stated clearly. Writing text on the drawing should be avoided unless it is necessary.

APPLICATION AND COPYRIGHT TRANSFER PAGE

Entries are accepted only online via the journal's article assessment system (<https://dergipark.org.tr/en/login>). Along with the text, including the right to



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

broadcast all of the authors of the signed approval of the transfer form must be sent to the publishing company (e-mail: baktipd@gmail.com). Manuscripts read by all authors, approved and should be expressed as the product of an original work and must have the signature next to the author's name. Any author should be noted that there is no conflict of interest with the institution or organization and the International College of Medical Journal Editors form for the Disclosure of Conflict of which is prepared in accordance with Interest "Conflict of Interest Form" should be completed and submitted with Copyright Transfer Agreement Form (<http://dergipark.gov.tr/baktipd/page/5815>).

Accepted articles broadcasting rights should be transferred to the Editorial Board of Medical Journal of Western Black Sea Publications. The copyright of the printed article comprising the reproduction and distribution rights. Authors may open the article free at web providing that Editorial Board of the Medical Journal of Western Black Sea is the owner of the copyright and the publication of this article. In this case the following statement must contain "original article is located in the "<https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>" and the port connection must be created. All the articles published in this journal are protected by copyright. Any printed material can not be published else where in any way without the written permission of the Editorial Board Medical Journal of Western Black Sea. Medical Journal of Western Black Sea Editorial Board does not accept any legal responsibility for the lacking information, rights claims and mistakes to occur via publication in this journal. Authors and referees for articles published in this journal are not paid any fees.

CHECKLIST FOR AUTHORS

Before submitting your article to Medical Journal of Western Black Sea, please make sure that you have no missing files.

- Application Letter to the Editor
- Conflict of interest form
- Cover page
- Article text
- Abstract (Turkish) (English)
- References (Separate page).
- Tables and graphs
- Pictures and figures

EDITORIAL POLICY and ETHICAL RULES

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

All journal papers are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source.

Article Processing Charges

As Zonguldak Bulent Ecevit University is supporting publishing costs of Medical Journal of Western Black Sea, article processing charge and any other publication fees in the journal are free for authors.

Copyright notice

Authors have copyright but license exclusive rights in their article to the publisher*.

Authors have the right to:

- Share their article according to the "Personal Use rights"*** so long as it contains the end user license and the DOI link to the version of record in this journal.
- Retain intellectual property rights (including research data).
- Proper attribution and credit for the published work.

* This includes the right to make and authorize commercial use.

** Personal use rights

Authors can use their articles, in full or in part, for scholarly, non-commercial purposes such as:

- Use by an author in the author's classroom teaching (including distribution of copies, paper or electronic)
- Distribution of copies (including through e-mail) to known research colleagues for their personal use (but not for Commercial Use)
- Inclusion in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially)
- Use in a subsequent compilation of the author's works
- Extending the Article to book-length form
- Preparation of other derivative works (but not for Commercial Use)
- Otherwise using or re-using portions or excerpts in other works

Copyright Notice

The Medical Journal of Western Black Sea allow the author(s) to hold the copyright without restrictions. Also the journal allow the author(s) to retain publishing rights without restrictions.

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal site will be used exclusively for the stated purposes of this journal and will not be made available for any other purpose or to any other party.

Peer Review Policy

General information

We ask authors and referees to submit their articles and reports via our online system Dergipark (<https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>). There is an online help guide to assist in using this system, and a [helpdesk email account](#) for any technical problems.

Editorial decisions

Editorial decisions are not a matter of counting votes or numerical rank assessments, and we do not always follow the majority recommendation. We try to evaluate the strength of the arguments raised by each reviewer and by the authors, and we may also consider other information not available to either party. Our primary responsibilities are to our readers and to the scientific community at large, and in deciding how best to serve them, we must weigh the claims of each paper against the many others also under consideration.

Reviewers are welcome to recommend a particular course of action, but they should bear in mind that the other reviewers of a particular paper may have different technical expertise and/or views, and the editors may have to make a decision based on conflicting advice. The most useful reports, therefore, provide the editors with the information on which a decision should be based. Setting out the arguments for and against publication is often more helpful to the editors than a direct recommendation one way or the other.

Double blind peer review

Medical Journal Of Western Black Sea offers a double-blind peer review option. Neither the peer reviewers nor the authors are revealed to each other. Authors may suggest preferred and non-preferred reviewers during manuscript submission. However, the ultimate selection of the reviewers will be determined by the editor(s).

We ask reviewers not to identify themselves to authors while the manuscript is under consideration without the editor's knowledge. If this is not practicable, we ask authors to inform the editor as soon as possible after a reviewer has revealed his or her identity to the author.

Peer review process

The peer-review process is the main mechanism for ensuring the quality of published articles. To this end, the submitted articles are rigorously peer-reviewed to ensure the high quality submissions are accepted and published. The decision to accept a manuscript is not based solely on the scientific validity and originality of the study content; other factors are considered, including the level of innovation, extent and importance of new information in the paper as compared with that in other papers being considered, the Journal's need to repre-

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

sent a wide range of topics, and the overall suitability for Journal. Peer review process is follow as below mention steps:

1. At first, editor(s) acts as a first filter by evaluating each manuscript for novelty, interest for our readers and chances to compete in peer review. Yet the process avoids futile cycles of review for manuscripts that are better suited for a more specialized journal, saving time for authors and reviewers. Modifications/corrections may be requested from the authors at this stage before starting the peer review.
2. In the second step, editors select typically two reviewers, experts in the topic. Often, we also include one expert for statistics or a particular technique. peer reviewers will make suggestions to the editor(s).
3. The authors can monitor the progress of the manuscript throughout the review process in his/her profile.
4. Submitted manuscripts will be rendered one of the following decisions: **Accept Submissin:** The submission will be accepted without revisions. **Revisions Requierd:** The submission will be accepted after minor changes have been made. **Resubmit for Review:** The submission needs to be re-worked, but with significant changes, may be accepted. It will require a second round of review, however. **Decline Submission:** The submission will not be published with the journal.
5. If the author(s) believe that the journal has rejected their article in error, perhaps because the reviewers have misunderstood its scientific content, an appeal may be submitted by e-mail to the editorial office (journal's email). However, appeals are ineffective in most cases and are discouraged.

Editing referees' reports

As a matter of policy, we do not suppress reviewers' reports; any comments that were intended for the authors are transmitted, regardless of what we may think of the content. On rare occasions, we may edit a report to remove offensive language or comments that reveal confidential information about other matters. We ask reviewers to avoid statements that may cause needless offence; conversely, we strongly encourage reviewers to state plainly their opinion of a paper.

Timing

Medical Journal Of Western Black Sea is committed to rapid editorial decisions and publication, and we believe that an efficient editorial process is a valuable service both to our authors and to the scientific community as a whole. We therefore ask reviewers to respond promptly within the number of days agreed. If reviewers anticipate a longer delay than previously expected, we ask them to let us know so that we can keep the authors informed and, where necessary, find alternatives.

ETHICAL GUIDELINES

Official journal of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Journal Of Western Black Sea is a peer-reviewed journal which aims to reach all national and international institutions and individuals free of charge.

In the scientific articles sent to our journal, the recommendations of ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) and the International Standards of COPE (Committee on Publication Ethics) for Editors and Authors are taken into consideration.

All claims and finalized processes regarding violations of ethics by our authors are under their own responsibility, and in case of ethical violations, the article is automatically canceled.

Ethical Guidelines for Peer Reviewers

Peer Reviewers,

- Respect the confidentiality of the manuscript, do not discuss it and do not reveal any details of it.
- Inform the editor about any conflict of interest.
- Provide objective and constructive explanations for their suggestions.
- Do not allow the decisions related to the article to be influenced by the subject of the manuscript or the way of writing.
- Do not contact the authors directly and request their previous articles unless there is a strong scientific reason.

- Do not duplicate any part of the article or information reviewed in any of their own work before it is published by the authors.
- Agree to accept the reviews only within their expertise and finish the review process within a reasonable time.
- Do not intentionally prolong the review process which leads to a delay for the publication of the article.
- Use a language refrained from being hostile and avoids making derogatory personal comments.
- Destroy the manuscript and associated material after reviewing.

https://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf

Ethical Guidelines for Authors

Authors and co-authors,

- Meet the following criteria for authorship defined by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE);
 - a. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
 - b. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
 - c. Final approval of the version to be published;
 - d. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
- Ensure that submitted articles are original and are not sent to different publishers.
- Are responsible for any falsification, alteration or plagiarism which are defined as abusing research before or during the research or while reporting the findings of it.
- Inform the editor if there is any conflict of interest in the submitted articles.
- Inform the editor for correction or withdrawal if any mistake is noticed after publication or during the process of pre-control or evaluation.
- Do not suggest reordering, adding or dropping author names after article submission.
- State, if the research requires the decision of the ethics committee, that they have the ethics committee approval with the name of the ethics committee and the date and number of the decision in the first and last page of the article and the methods section, also upload the ethics committee approval document to the system along with the application of the article.
- State in the article that they have the consent form for the case reports.
- Comply with the copyright regulations for the ideas and works of art used in the article.
- Provide statements for Author Contribution, Conflict of Interest, Disclosure and if necessary, Acknowledgements.

<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

https://www.ease.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/doi.10.20316.ESE_.2018.44.e1.tr_.pdf

Ethical Guidelines for Editors

Editors:

- The readers should be informed about who provides financial support to the study or other scientific studies and whether there is any role of sponsors in the study or publication, and if there is any, what the contribution is.
- Editors should base their decisions of acceptance or rejection on the importance, originality and clarity of the article, validity of study and its relevance to the remit of the journal.
- Editors should not reverse decisions to accept submissions unless serious problems are identified with the submission.
- New editors should not overturn decisions to publish submissions made by the previous editor unless serious problems are identified.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- A description of peer review processes should be published, and editors should be ready to justify any important deviation from the described processes.
- Journals should have a declared mechanism for authors to appeal against editorial decisions.
- Editors should publish guidance to authors on everything that is expected of them. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code.
- Editors should state the authorship criteria suggested by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).
- Editors should provide guidance to reviewers on everything that is expected of them including
- The need to handle submitted material in confidence. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code
- Editors should require reviewers to disclose any potential competing interests before agreeing to review a submission.
- Editors should have systems to ensure that peer reviewers' identities are protected unless they
- Use an open review system that is declared to authors and reviewers.
- Editors should provide new editorial board members with guidelines on everything that is expected of them and should keep existing members updated on new policies and developments.
- Editors should make decisions on which articles to publish based on quality and suitability for the journal and without interference from the journal owner/publisher.
- Editors should have a written contract(s) setting out their relationship with the journal's owner and/or publisher. The terms of this contract should be in line with the COPE Code of Conduct for Journal Editors.
- Editors should strive to ensure that peer review at their journal is fair, unbiased and timely.
- Editors should have systems to ensure that material submitted to their journal remains confidential while under review.
- Editors should take all reasonable steps to ensure the quality of the material they publish, recognizing that journals and sections within journals will have different aims and standards.

<https://publicationethics.org/files/Code%20of%20Conduct.pdf>

Definition of Authors and Co-authors;

The ICMJE recommends that authorship should be based on the following 4 criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- Final approval of the version to be published;
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.
- In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.
- All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors.
- It is the collective responsibility of the authors, not the journal to which the work is submitted, to determine that all people named as authors meet all four criteria; it is not the role of journal editors to determine who qualifies or does not qualify for authorship or to arbitrate authorship conflicts.
- If agreement cannot be reached about who qualifies for authorship, the institution(s) where the work was performed, not the journal editor, should be asked to investigate.

- The criteria used to determine the order in which authors are listed on the byline may vary and are to be decided collectively by the author group and not by editors.
- If authors request removal or addition of an author after manuscript submission or publication, journal editors should seek an explanation and signed statement of agreement for the requested change from all listed authors and from the author to be removed or added.
- The corresponding author is the one individual who takes primary responsibility for communication with the journal during the manuscript submission, peer review, and publication process.
- The corresponding author typically ensures that all the journal's administrative requirements, such as providing details of authorship, ethics committee approval, clinical trial registration documentation, and disclosures of relationships and activities are properly completed and reported, although these duties may be delegated to one or more coauthors.
- The corresponding author should be available throughout the submission and peer review process to respond to editorial queries in a timely way, and should be available after publication to respond to critiques of the work and cooperate with any requests from the journal for data or additional information should questions about the paper arise after publication.
- When a large multi-author group has conducted the work, the group ideally should decide who will be an author before the work is started and confirm who is an author before submitting the manuscript for publication.

Non-Author Contributors

- Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged.
- Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; and writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading.
- Those whose contributions do not justify authorship may be acknowledged individually or together as a group under a single heading (e.g. "Clinical Investigators" or "Participating Investigators"), and their contributions should be specified (e.g., "served as scientific advisors," "critically reviewed the study proposal," "collected data," "provided and cared for study patients", "participated in writing or technical editing of the manuscript").

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

CONTACT INFORMATION

Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit University,

Faculty of Medicine, Internal Sciences, Department of Internal Medicine,

Division of Endocrinology and Metabolism

67100, Zonguldak, Turkey

Phone: +90(372) 291 24 44

E-mail: baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

baktipd@gmail.com

Web address: <https://dergipark.org.tr/en/pub/baktipd>

EDİTÖRDEN

Değerli Okuyucular,

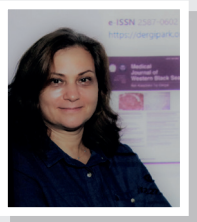
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesinin 30.yılında, Tıp Fakültesi tarafından yayımlanan “Batı Karadeniz Tıp Dergisi”nin 2022 Aralık sayısını sizlere sunuyoruz.

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Avrupa Üniversiteler Birliği Kurumsal Değerlendirme Programı çerçevesinde kurumsal değerlendirmeden başarıyla geçmiştir. Ayrıca ulusal boyutta da Yükseköğretim Kalite Kurulu tarafından ilk akreditasyona gönüllü olmuş, 2022 yılında da izleme süreci değerlendirmelerini başarmıştır. Tıp Fakültesi eğitim programı da uluslararası ve ulusal akreditasyon yapan TEPDAD tarafından ulusal akreditasyon sürecinden başarı ile geçerek akredite olmuştur (<https://tip.beun.edu.tr/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-akreditasyonu/tepdad.html>).

Tıp Fakültemiz Dergisinin 2022 Aralık sayısında ulusal ve uluslararası tıp literatürüne katkıda bulunacak özgün içeriğe sahip güncel araştırmalar, olgu sunumu, derleme ve toplantı özetlerini içeren makaleleri okuyacaksınız:

- Fare ve sıçanlarda sitoloji ile dişi genital kanalı değerlendirme
- Osteoid osteomanın tedavisinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan radyofrekans ablasyon
- Diferensiyel tiroid kanserlerinin 55 yaşa göre klinikopatolojik özellikleri
- Yumuşak doku sarkomlarında adjuvan tedavi
- Baş boyun sarkomlarının kliniği
- Hedeflenmiş ekzom dizilimi ile kalıtsal sferositozlu çocuklarda yeni mutasyonlar
- TSH seviyesine göre diferensiyel tiroid kanserli olgularda ortalama eritrosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve lenfosit/monosit oranı
- Langerhans hücreli histiositozlu olgu grubu
- Fibromyaljili olgularda fonksiyonel durum ve vitamin D düzeyleri
- Aksiyal spondiloartrit hastalarında vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi: Retrospektif bir çalışma
- Kronik hepatit C hastalarında direkt etkili antiviral tedavinin yaşam kalitesi üzerine uzun dönem etkisi
- Kronik böbrek hastalarında geriatrik nutrisyonel risk indeksi
- Gebelikte tiroidin fonksiyonel durumu ve demografik özellikler
- Kronik obstrüktif akciğer hastalarında eozinofil sayısı ve oranı
- Yoğun bakım hastalarında ventilatör ilişkili pnömoni
- Tikagrelor yüklemesi yapılan akut koroner sendrom hastalarında fragmente QRS kompleksi ve bir yıllık mortalite
- F-18 FDG ile PET/BT görüntüleme taburculuk sırası çevresel radyasyon güvenliği
- Sıçanlarda kronik oral monosodyum glutamat tüketiminin naloksan kaynaklı morfin yoksunluğu üzerindeki etkileri
- Sigara içenlerde kuzey yürüyüşü egzersiz eğitiminin fiziksel uygunluk, fiziksel aktivite düzeyi, kaygı-depresyon ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi
- Nazogastrik entübasyonun koku fonksiyonu üzerindeki etkisi
- Oküler dominans ve lateralite ile akomodasyon arasındaki ilişki
- Vitiligo tanısı yeni konulan hastalarda koroid melanositleri koroid kalınlıkları
- Hipopitüitarizm ile birlikte görülen papiller tiroid kanserinin takibinde güçlük
- Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Bilimsel Program ve Sözlü Bildirileri

Dergimizin yayınlanmasında; desteklerini esirgemeyen Rektörümüz Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER'e, yazarlara, yazıları titizlikle değerlendiren hakemlerimize, Danışma Kurulumuza, Türkçe ve İngilizce Dil Redaksiyon Kurulumuza, Alan Editörlerine ve Editör yardımcılara, teknik görevlilerimize, Biyoistatistik Editörlerimize, Yayın Kurulumuza, yayınevimize ve siz okuyucularımıza teşekkür ederim.



Prof. Dr. Hale Sayan ÖZAÇMAK
2022 Aralık Sayısı Editörü



Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Baş Editör
Aralık 2022



EDITORIAL

Dear Readers,

On the 30th anniversary of Zonguldak Bülent Ecevit University, we present to your attention the December 2022 issue of the “Western Black Sea Journal of Medicine” published by the Faculty of Medicine.

Zonguldak Bülent Ecevit University has successfully passed the institutional evaluation within the framework of the European University Association Institutional Evaluation Program. In addition, it volunteered for the first accreditation by the Higher Education Quality Board at the national level and succeeded in the monitoring process evaluations in 2022. Also the Faculty of Medicine education program has been accredited by TEPDAD, which carries out international and national accreditation, by successfully passing the national accreditation process (<https://tip.beun.edu.tr/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-akreditasyonu/tepdad.html>).

In the December 2022 issue of the official journal of the Faculty of Medicine, you will read articles with original containing current researches, case reports, review and meeting summaries that will contribute to the national and international medical literature:

- Evaluation of female genital tract by cytology in mice and rats
- Computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of osteoid osteoma
- Clinicopathological features of differentiated thyroid cancers by age 55
- Adjuvant therapy in soft tissue sarcomas
- Clinic of head and neck sarcomas
- New mutations in children with hereditary spherocytosis with targeted exome sequencing
- Mean erythrocyte volume, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in patients with differentiated thyroid cancer according to TSH level
- Cases group with Langerhans cell histiocytosis
- Functional status and vitamin D levels in patients with fibromyalgia
- Association of vitamin b12 and folic acid levels with disease activity in patients with axial spondyloarthritis: a retrospective study
- Long-term effect of direct-acting antiviral therapy on quality of life in patients with chronic hepatitis C.
- Geriatric nutritional risk index in patients with chronic kidney disease
- Functional status and demographic characteristics of the thyroid during pregnancy
- Number and ratio of eosinophils in chronic obstructive pulmonary patients
- Ventilator-associated pneumonia in intensive care patients
- Fragmented QRS complex and one-year mortality in patients with acute coronary syndrome loaded with ticagrelor
- Discharge environmental radiation safety in PET/CT imaging with F-18 FDG
- Effects of chronic oral monosodium glutamate consumption on naloxane-induced morphine withdrawal in rats
- The effect of Nordic walking exercise training on physical fitness, physical activity level, anxiety-depression and quality of life in smokers
- Effect of nasogastric intubation on olfactory function
- The relationship between ocular dominance and laterality and accommodation
- Choroidal melanocytes and choroidal thicknesses in patients newly diagnosed with vitiligo
- Difficulty in the follow-up of papillary thyroid cancer associated with hypopituitarism
- Patient Safety in Trauma Anesthesia, Autumn Symposium-III in Zonguldak, Scientific Program and Oral Presentations

In the publication of our journal; I would like to thank to our Rector Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER for his support, to the authors, to our referees for carefully evaluating the articles, to our Advisory Board, to our Turkish and English Language Editorial Board, to our Editors and Deputy editors, to technical supporters, to our Biostatistics Editors, to our Editorial Board, our publishing house, and to our readers.

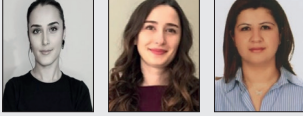
Özçmak, Hale Sayan, Prof., MD.
The Editor of 2022 December's Issue

Bayraktaroglu, Taner, Prof., MD.
Chief Editor
December 2022

İÇİNDEKİLER

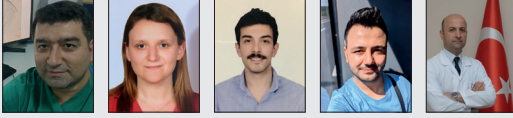
Derlemeler / Reviews

- 259** **Fare ve Sıçanlarda Dişi Genital Kanalı Değerlendirmenin Kolay Bir Yolu: Vajinal Sitoloji**
An Easy Way to Evaluate the Female Genital Canal in Mice and Rats: Vaginal Cytology
Zekiye Gülfem YURTGEZEN, Deniz ERÇETİN, Melike SAPMAZ METİN



Özgün Araştırmalar / Original Researchs

- 267** **Osteoid Osteomannın Tedavisinde Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Perkütan Radyofrekans Ablasyon Tedavisinin Orta Dönem Sonuçları**
Mid-Term Results of Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy in the Treatment of Osteoid Osteoma
Alperen KAYALI, Ayça SEYFETTİN, İbrahim Barışcan SOYDAN, Ali KOÇ, Yunus DOĞRAMACI



- 274** **Comparison of Clinicopathological Features in Differentiated Thyroid Carcinomas at 55 Age Cut-Off Point: A Single Center Experience**
Diferansiyeli Tiroid Karsinomlarında 55 Yaş Kesim Noktasında Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi
Nagihan BESTEPE, Husniye BASER, Aysegül AKSOY ALTINBOGA, Abdussamed YALCIN, Oya TOPALOĞLU, Reyhan ERSOY, Bekir ÇAKIR



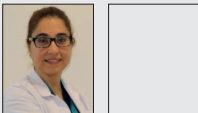
- 283** **Yumuşak Doku Sarkomlarında Adjuvan Tedavi (Tek Merkez Deneyimi)**
Adjuvant Treatment in Soft Tissue Sarcoma (Single Center Experience)
Metin PEHLİVAN, Ayça İRİBAŞ, Bilge BİLGİÇ, Mert BAŞARAN, Meltem EKENEL



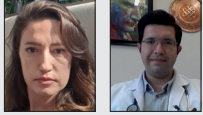
- 290** **Baş ve Boyun Sarkomlarının Klinik Gidişleri ve Özellikleri (Tek Merkez Deneyimi)**
Clinical Course and Features of Head and Neck Soft Tissue Sarcomas (Single Center Experience)
Metin PEHLİVAN, Ayça İRİBAŞ, Bilge BİLGİÇ, Mert BAŞARAN, Meltem EKENEL



- 296** **Identification of Novel Mutations in Children with Hereditary Spherocytosis by Targeted Exome Sequencing: A Single Center Experience**
Hedeflenmiş Ekzom Dizilimi ile Kalıtsal Sferositozlu Çocuklarda Yeni Mutasyonların Belirlenmesi: Tek Merkez Deneyimi
Ayça KOCAAĞA, Hatice Mine ÇAKMAK



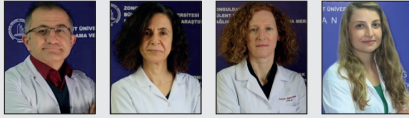
- 302** **Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Differentiated Thyroid Cancer According to TSH Levels**
Differansiyel Tiroid Kanseri Hastalarında TSH Düzeylerine Göre Ortalama Platelet Volümü, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/ Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Lenfosit/Monosit Oranının Karşılaştırılması
Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ, Ömercan TOPALOĞLU



- 311** **Langerhans Hücreli Histiositoz: Tek Merkez Deneyimi**
Langerhans Cell Histiocytosis: A Single Center Experience
Burçak KURUCU, Şule YEŞİL, Ceyhan BOZKURT, Nazmiye YÜKSEK, Ali FETTAH, Gürses ŞAHİN



- 317** **Evaluation of Vitamin D Levels in Fibromyalgia Patients and the Relation to Functional Status**
Fibromiyalji Hastalarında D Vitamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi
Erol AKTUNÇ, Şenay ÖZDOLAP ÇOBAN, Selda SARIKAYA, Tuğçe KÖKSAL



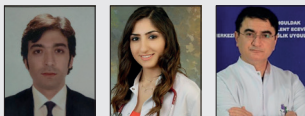
- 323** **Aksiyal Spondiloartrit Hastalarında Vitamin B12 ve Folik Asit Seviyelerinin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi: Retrospektif Bir Çalışma**
Association of Vitamin B12 and Folic Acid Levels with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Retrospective Study
Emre ŞENKÖY, Gizem CENGİZ, Hüseyin KAPLAN, Senem ŞAŞ



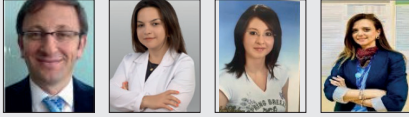
- 329** **Kronik Hepatit C Hastalarında Uygulanan Direkt Etkili Antiviral Tedavinin Yaşam Kalitesi Üzerine Uzun Dönem Etkisinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Long-Term Effect of Direct-Acting Antiviral Treatment on Quality of Life in Chronic Hepatitis C Patients
Zeynep GÖK SARGIN, Doğançan YILMAZ, İbrahimhalil DÜŞÜNCELİ, Yucel USTUNDAG



- 338** **Kronik Böbrek Hastalarının Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi İle Değerlendirilmesi**
Evaluation of Chronic Kidney Patients with Geriatric Nutritional Risk Index
Serkan GÜLCÜ, Dilan ECE, Muammer BİLİCİ



- 345** **Investigation on Demographic Characteristics of Pregnant Patients with Thyroid Dysfunction- Ege University Sample**
Tiroid Disfonksiyonu Olan Gebelerin Demografik Özelliklerinin Araştırılması- Ege Üniversitesi Örnekleme
Mehmet ERDOĞAN, Gunel BAYRAMOVA, Hatice OZSİK, Aslı SUNER



- 352** **Role of Eosinophil Count and Percentage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Retrospective Observational Study**
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesinde Eozinofil Sayısı ve Yüzdesinin Rolü
Ercan GÜRLEVİK, Başar CANDER, Bora ÇEKMEN, Serdar ÖZDEMİR



- 358** **Comparison of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Developed in Two Different Intensive Care Units of a Tertiary Hospital**
Üçüncü Basamak Bir Hastanenin İki Farklı Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastaların Karşılaştırılması
İlken UĞUZ, Derya KARASU, Canan YILMAZ, Gül DURMUŞ, Ezgi ÜNAL ASAN, Şeyda Efsun ÖZGÜNAY, Mehmet GAMLİ



- 366** **Tikagrelor Yükleme Yapılan Akut Koroner Sendrom Hastalarında Fragmente QRS Kompleksinin Bir Yıllık Mortalitedeki Prediktif Değeri**
Predictive Value of Fragmented QRS Complex Over One Year Mortality Among Ticagrelor Loaded Acute Coronary Syndrome Patients
Naile ERİŞ GÜDÜL, Ümit KARAKAŞ, Fatih Eren PİYADE, Gizem DEMİR, Dilara DEMİR, Sümeyye Sena NAHIRCI, Ömer Faruk ARSLANTÜRK, Volkan ALTIN, Oğulcan ALKAN, Başak ÇELEBİ, Celal KARABULUT, Eda Nur DANLI, Yaren HAMZA, Selin KOÇ, Serra KARA



- 373** **F-18 FDG ile PET/BT Görüntüleme Yapılan Hastaların Taburculuğu Sırasında Çevresel Radyasyon Güvenliği**
Environmental Radiation Safety During Discharge of Patients after PET/CT Imaging with F-18 FDG
Rabiye USLU ERDEMİR, Yavuz Sami SALIHOĞLU



- 378** **Effects of Chronic Oral Monosodium Glutamate Consumption on Naloxone-Induced Morphine Withdrawal in Infant Rats**
Kronik Monosodyum Glutamat Tüketiminin Yavru Sıçanlarda Naloksonla Tetiklenen Morfin Yoksunluğu Üzerine Etkileri
Mahluga JAFAROVA DEMIRKAPU, Berna OZEN, Songul OZKULA, Merve YILDIZ, Hasan TEMEL, Sena Nur KUTLUAY, Mustafa BUYUK, Melih KILINC, Hasan Raci YANANLI



The Effect of Nordic Walking Exercise Training on Physical Fitness, Physical Activity Level, Anxiety-Depression and Quality of Life in Smokers: A Randomized Controlled Trial

- 385** Sigara İçen Bireylerde Kuzey Yürüyüş Egzersiz Eğitiminin, Fiziksel Uygunluk, Fiziksel Aktivite Düzeyi, Anksiyete-Depresyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma
Manolya ACAR, Nur Sena YARIMKAYA, Mustafa Agah TEKİNDAL



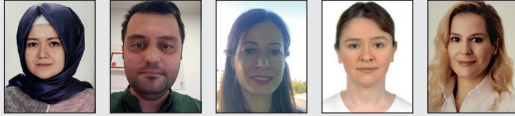
Evaluation of the Effect of Nasogastric Intubation on Olfactory Function

- 394** Nazogastrik Entübasyonun Koku Fonksiyonu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
Ergin BİLGİN, Deniz BAKLACI, İlhan TAŞDÖVEN



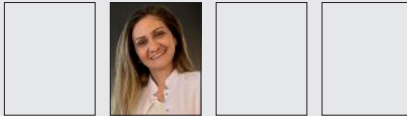
Oküler Dominans ve Lateralite ile Akomodasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

- 398** Association Between Ocular Dominance, Laterality and Accommodation
Merve Beyza YILDIZ, Yücel ÖZTÜRK, Rüveyde BOLAÇ, Sevcan BALCI, Elvin YILDIZ



Do Choroidal Melanocytes Affect Choroidal Thickness in Patients with Newly Diagnosed Vitiligo?

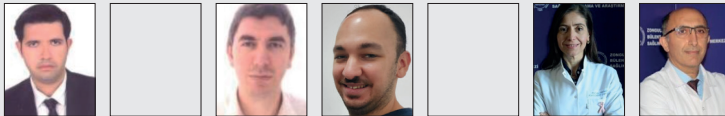
- 404** Vitiligo Tanısı Yeni Konulan Hastalarda Koroid Melanositleri Koroid Kalınlıklarını Etkiler mi?
Goktug DEMIRCI, Gulsen TUKENMEZ DEMIRCI, Sevil KARAMAN ERDUR, Cafer TANRIVERDI



Olgu Sunumları / Case Reports

Difficulty in Follow-Up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report and Review of the Literature

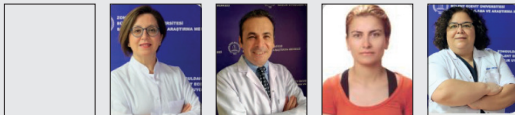
- 410** Hipopitüitarizm ile Birlikte Olan Papiller Tiroid Kanserinin Takibinde Zorluk: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
Ömercan TOPALOĞLU, Güldeniz Gizem SÜREN, Sakin TEKİN, Barkın MALKOÇ, Esin KAYMAZ, Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Taner BAYRAKTAROĞLU

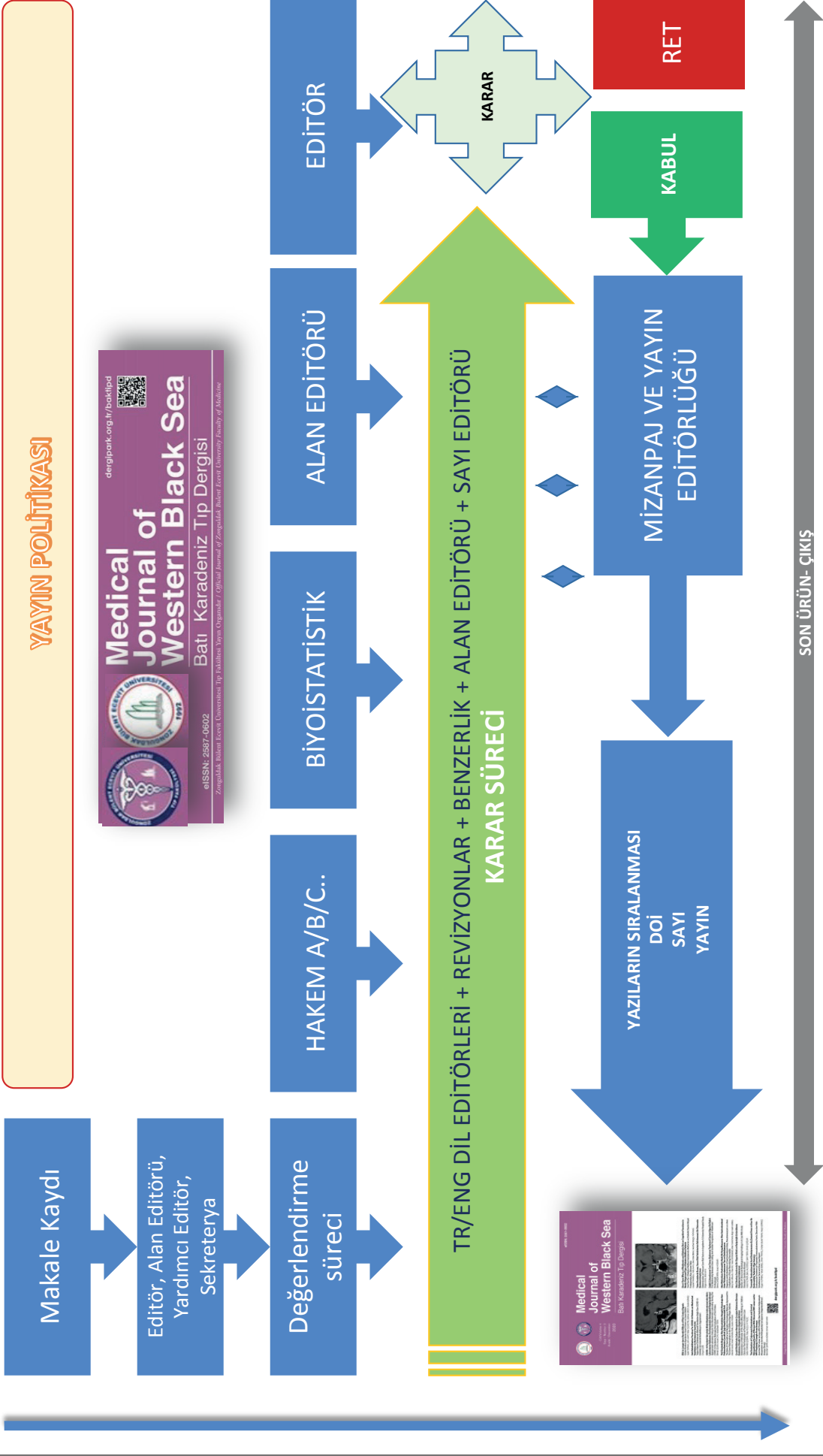


Sempozyum Özetleri / Symposium Abstracts

Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Bilimsel Program ve Sözlü Bildirileri

- 417** Patient Safety in Trauma Anesthesia, Autumn Symposium-III in Zonguldak, Scientific Program and Oral Presentations
Aslı DÖNMEZ, Hilal AYOĞLU, Özcan PİŞKİN, Gamze KÜÇÜKOSMAN, Raşan Dilek OKYAY







Fare ve Sıçanlarda Dişi Genital Kanalı Değerlendirmenin Kolay Bir Yolu: Vajinal Sitoloji

An Easy Way to Evaluate the Female Genital Canal in Mice and Rats: Vaginal Cytology

Zekiye Gülfem YURTGEZEN , Deniz ERÇETİN , Melike SAPMAZ METİN 

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ORCID ID: Zekiye Gülfem Yurtgezen 0000-0003-0098-8437, Deniz Erçetin 0000-0001-9713-044X, Melike Sapmaz Metin 0000-0001-9623-4116

Bu makaleye yapılacak atıf: Yurtgezen ZG ve ark. Fare ve sıçanlarda dişi genital kanalı değerlendirmenin kolay bir yolu: Vajinal sitoloji. Med J West Black Sea. 2022;6(3):259-266.

Sorumlu Yazar

Zekiye Gülfem Yurtgezen

E-posta

gulfemyurtgezen@gmail.com

Geliş Tarihi

09.09.2022

Revizyon Tarihi

11.10.2022

Kabul Tarihi

19.10.2022

ÖZ

Dişi genital kanalın durumunu izlemek için kullanılan vajinal sitoloji yöntemi, zaman içinde farklı metodlar ortaya çıksa da, kolay ve pratik olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. 1917'de Stockard ve Papanicolaou'nun kobay vajinal lümen epitel hücrelerinin ovulasyon döngüsünün durumuna göre değişiklik gösterdiğini keşfetmelerinin ardından östrus siklusu takibi, dişi genital sistem çalışmalarının vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Vajinal sitolojiyi göstermek için smear örneklerinin alınma zamanı ve yöntemi, uygulayıcının tecrübesi gibi çeşitli faktörler, sonuçların doğruluğu üzerine etkilidir. Östrus siklusu, sıçan ve farelerde temel olarak dört faz gösterir: proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus. Her fazın hücre tipi ve yoğunluğu farklıdır.

Bu derlemede; fare ve sıçandan smear alma yöntemleri ve östrus siklus fazlarının özelliklerinin yanı sıra, elde edilen verilerin deneysel çalışmalarda kullanım alanlarına yönelik literatür bilgileri yer almaktadır. Ayrıca bu çalışma, dişi üreme sistemindeki dinamik değişikliklerin takibi, deneysel çalışmaların doğru planlanması ve sonuçların değerlendirilmesi yönünden dikkat edilmesi gereken noktaları belirtmesi ile dişi deneklerle çalışacak araştırmacılara kapsamlı bir bakış açısı sağlamayı hedeflemektedir.

Anahtar Sözcükler: Dişi genital sistem, Fare, Östrus siklusu, Sıçan, Vajinal sitoloji

ABSTRACT

Although different methods have emerged over time, the vaginal cytology method, which is used to monitor the condition of the female genital canal, is often preferred because it is easy and practical. In 1917, after Stockard and Papanicolaou discovered that guinea pig vaginal lumen epithelial cells change according to the state of the ovulation cycle, the oestrus cycle exhibiting has become an essential part of the female genital system studies. Various factors affect the accuracy of results, including timing, method of smear sample collection, and the practitioner's experience in demonstrating vaginal cytology. The oestrus cycle shows four basic phases: proestrus, oestrus, metestrus, and diestrus, in rats and mice. Each phase of the cycle has a different dominant cell type and density.

In this review; In addition to the methods of taking smears from mice and rats and the characteristics of the estrous cycle phases, there is information on the use of the data from experimental studies. Also, this study aims to provide a comprehensive perspective to researchers who will work with female subjects by emphasizing the points to be considered in terms of monitoring the dynamic changes in the female reproductive system and correct planning and evaluating the results of experimental studies.

Keywords: Female genital system, Mouse, Oestrous cycle, Rat, Vaginal cytology



Bu eser "Creative Commons Atıf-Gayri Ticari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Vajen epitelindeki siklik değişikliklerin değerlendirilmesi; üreme döngüsünün durumunu belirlemek ve hipotalamus-hipofiz-over aksının işleyişini göstermek için uzun yıllardan beri yaygın kullanılan, non-invaziv bir yöntemdir (1). Östrus terimi ilk olarak 1900 yılında Heape tarafından kullanılmıştır. Yunanca oistros; at sineği, çılgınlık veya delilik anlamına gelmektedir (2).

Sıçanlarda ve farelerde östrus döngüsü ovulasyon zamanının tespit edilebildiği, ovaryumdan salgılanan östradiol ve progesteron seviyelerindeki değişiklikleri yansıtan, farklı hücre tiplerinin döngü boyunca dalgalar hâlinde belirginleştiği ve gerilediği dinamik bir süreçtir. Östrus döngüsü sıçanlarda ve farelerde hamilelik, yalancı gebelik veya anöstrus tarafından kesintiye uğratılmadığı sürece, her 4-5 günde bir tekrar eder ve başlıca dört aşamaya ayrılır: proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus (3,4).

20. yüzyılın başlarında, ilk kez Stockard ve Papanicolaou, dönüm noktası niteliğindeki çalışmalarında, östrus döngüsü sırasında kobay vajinal lümen epitel hücrelerinin görünümündeki döngüsel değişiklikleri hem makroskopik hem de mikroskopik olarak kapsamlı bir şekilde göstermiştir. Stockard ve Papanicolaou'nun öncü çalışması, östrus döngüsü sırasında vajinal kanal, ovaryum ve uterusu meydana gelen değişikliklerin incelenmesine yönelik çalışmalara da kaynak olmuştur (5). Bu çalışmadan birkaç yıl sonra Long ve Evans, sıçan östrus döngüsünü karakterize eden çalışmalarını yayınlamışlardır (6,7). O zamandan itibaren, spontan ovulasyon döngüsüne sahip laboratuvar hayvanlarının vajinal epitel hücre yapısındaki siklik değişikliklerin değerlendirilmesi, hem üreme döngüsünün kalitatif bir göstergesi olarak hem de üreme toksikolojisi alanındaki çalışmaların yardımcı bir bileşeni olarak kullanılmıştır (1).

Vajinal sitolojinin değerlendirilme yöntemlerinin keşfi sonrası, Papanicolaou tarafından geliştirilen ve serviks kanseri için bir tarama testi olarak kullanılan Pap smear testi, 20. yüzyılda kanser kontrolünde en önemli gelişme olarak kabul edilmektedir (5). Üreme fizyolojisinin önemli isimlerinden Long ve ark., Long-Evans cinsi sıçanlarda, ön hipofiz hormonlarının (luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon gibi) etkilerini ortaya koyarak hipofiz, ovaryum ve uterus arasındaki etkileşimleri tanımlamışlardır (6).

Bu çalışmada amacımız, güncel yöntemleri bir araya getirerek dişi üreme sistemindeki dinamik değişikliklerin takibi, dişi deneklerle yapılacak çalışmaların doğru planlanması ve sonuçların değerlendirilmesi açısından araştırmacılara genel bir bakış açısı sağlamaktır.

ÖSTRUS SIKLUS TAKİBİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN UNSURLAR

Siklus Başlangıcı ve Süre

Vajinal açılma; non-invaziv olarak gözlenebilen, ergenlik başlangıcı indeksi olarak da kullanılan, hormonal olarak tetiklenmiş apoptoz aracılı bir olaydır. Normal gelişimde artan östradiol salgısının bir sonucu olarak ortaya çıkarken, immatür fare ve sıçanlarda ekzojen östradiol enjeksiyonu ile de sağlanabilir (8). Sıçanlarda tipik olarak, doğum sonrası, 32 ve 36. günler arasında, vajinal açıklık görüldükten hemen sonra östrus döngüsü başlar. Sıçanlarda vajinal açılma, genellikle ilk ovulasyon ile aynı zamanda meydana gelirken, farelerde östrus döngüsü vajinal açılmadan 10 gün sonrasına kadar başlayabilir (9). Başlangıçta bazı düzensizlikler ve asiklik döngüler görülebilir.

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı (OECD)'nin 2014'te yayınladığı histopatoloji rehberinde; süre belirtmeksizin bir siklus boyunca ardışık günlerde alınan smearlerin döngü içindeki safhaları göstermede yeterli olduğu bildirilmiştir (10). Cooper ve Goldman' a göre ardışık 14 gün vajinal sitoloji örneklerinin toplanması düzenli siklus olup olmadığının takibi ve ovulasyonun zamanının belirlenmesi için idealdir (1). Standart bir süre olmayıp döngü düzeninin gösterimi için bazı çalışmalarda 10 gün smear takibinin yeterli olduğu görülmüştür (11). Sürüntüde bir fazın ilk kez gözlenmesi ile ikinci kez gözlenmesi arasındaki süre, bir siklus süresi olarak belirlenmiştir (12).

Örneklerin Alım Zamanı

Bir östrus siklusunda, karakteristik hücre popülasyonlarına sahip dört temel faz izlenir; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus. Bunlardan proöstrus ve östrus östrojenik, metöstrus ve diöstrus progesteratif fazlardır. Spontan ovulasyon, siklusun ortasında östrus fazında gerçekleşir (13). Döngü içindeki dört aşamanın uzunluğuna bağlı olarak, bir siklus 6 ila 72 saat arasında değişir. Bu nedenle günün çok erken veya geç saatlerinde smear alındığında bazı kısa aşamalar kaçırılabilir. Örneğin, sıçanlarda proöstrus ortalama 12-14 saat sürerken, östrus 25-27 saat, metöstrus 6-8 saat, diöstrus 55-57 saat sürer (7,14,15). Birçok dişide proöstrus sabahın geç saatlerine kadar başlamaz, bu nedenle sabah erken numune alımı durumunda bu faz kaçırılabilir. Fazların zamanlamasını doğru göstermek için numune alımının sabahın geç saatlerinde veya öğleden sonra yapılması idealdir ve her gün aynı saatte yapılması önerilir (1,4).

VAJİNAL SİTOLOJİDE YÖNTEM

Makroskopi

Proöstrus fazındaki farelerin vajinal açıklığı şişmiş, nemli, pembe doku ile karakterizedir. Açıklık geniştir ve genellikle vajenin dorsal ve ventral kenarlarında kıvrımlar ve çizgiler görülür. Fareler östrusa girerken vajinal açıklık daha az pembe, daha az nemli ve daha az şişkin hâle gelir. Çizgiler

daha belirgindir. Metöstrus; açık olmayan, soluk, kuru ve şişmemiş (ödemli olmayan) bir vajen ağzı ile karakterizedir. Diöstrusta vajinal açıklık küçük ve kapalıdır, salgı izlenebilir, beyaz hücre kalıntıları vajen duvarında görülür (3,16).

Mikroskopi

Döngünün gösterilmesi için temel olarak 2 non-invaziv yöntem kullanılmıştır:

1- Vajinal Lavaj: Fosfat tamponlu tuzlu su (PBS), izotonik serum %0.9 (0.15M) veya distile su kullanılarak bir pipetle vajen içine sıvının birkaç kez verilir ve çekilerek yıkama yapılması sonucu elde edilen örneğin bir lam üzerinde kurutulması incelenmesi prensibine dayanır (Şekil 1). Hipotonik su kullanımının, epitel hücre morfolojisinin bozulmasına ve nötrofillerin parçalanmasına sebep olabileceği, bu durumun da vajinal sitolojilerin değerlendirilmesinde karışıklığa veya yanlışlıklara yol açabileceği düşünülmektedir. Yaklaşık 0.1 veya 0.2 ml sıvı ile ve pipet ucu fazla derine itilmeden yapılması gerekir, aksi durumda uzun süreli takiplerde fazla stimülasyon yalancı gebeliğe sebep olabilir (1,4,10,17) .

2- Vajinal sürüntü: Distile su veya izotonik su ile ıslatılan pamuk uçlu bir çubuğun vajen içinde döndürülerek, vajen duvarından nazikçe sürüntü alınması prensibine dayanır (18) (Şekil 2). Elde edilen sürüntü bir lam üzerinde doğrusal hatlar boyunca sürülür ve havada kurumaya bırakılır. Bu yöntem oldukça ucuz ve hızlıdır ancak uygun şekilde yapılmazsa yalancı gebeliği tetikleme ihtimali bulunmaktadır (3,10).

Her örnek, denek numarası ve tarih yazılı bir lam üzerine alınmalıdır.

Boyama

Smear örneklerinde fazın gösterilmesi için boyama yapılması şart değildir. Özellikle ıslak yaymaların ışık mikroskobu altında, 10x ya da 40x büyütmede hücre tiplerinin karakterizasyonu mümkündür. Yaymaların izlenmesinde en sık kullanılan boyalar ise Romanowsky tipi boyalar (örn. Modifiye Wright's, Wright's Giemsa), Toluidin mavisi, Metilen mavisi, Papanicolaou boyası, Kristal violet, Hematoksilin+Eozin gibi su bazlı ve leke bırakmayan boyalardır (1,4,17,19,20).



Şekil 1: Balb/c fare (A) ve Sprague Dawley sıçanda (B) vajinal lavaj yöntemi uygulaması (Melike Sapmaz Metin izniyle kendi arşivinden alınmıştır.)



Şekil 2: Balb/c fare (A) ve Sprague Dawley sıçanda (B) vajinal sürüntü yöntemi uygulaması (Melike Sapmaz Metin izniyle kendi arşivinden alınmıştır.)

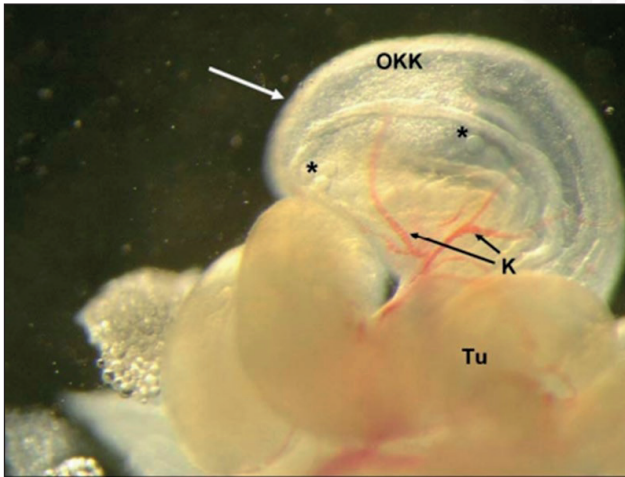
2018'de Mohammed ve ark. çalışmalarında Papanicolaou boyası, Wright-Giemsa, Metilen mavisi veya Toluidin mavisi ile boyamanın birbirine önemli üstünlükleri olmadığını ve her bir boyanın östrus döngüsünün evrelerini göstermede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (18). Sugiyama ve ark. östrus fazı öncesi dönemden elde edilen smear örneklerinde, vajen epitelinin yüzeyini kaplayan mukus hücrelerine odaklanarak, bu hücrelerin PAS ve Alcian blue ile boyandığını göstermişlerdir. Optimum çiftleşme zamanı için Alcian blue ve PAS ile boyalı preparatların, Giemsa boyasına göre daha doğru sonuçlar verdiğini iddia etmişlerdir (21). Spontan ovulasyonla elde edilen oositleri değerlendiren bir çalışmada, Toluidin mavisi kullanarak, smearde geniş kornifiye epitelin gözleendiği aşamada denekleri sakrifiye edip tuba uterinanın ampulla bölgesinden oosit elde ettiklerini belirtmişlerdir (13) (Şekil 3).

VAJİNAL SİTOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Östrus döngüsünün dört aşamasında dört temel hücre tipi karşımıza çıkmaktadır: nötrofiller, nükleuslu, küçük epitel hücreleri, nükleuslu, büyük epitel hücreleri ve nükleussuz kornifiye hücreler. Döngünün aşamaları bu dört temel hücre tipinin varlığı-yokluğu, hücre yoğunluğu ve hücrelerin lam üzerindeki düzeni (kümelenme, dağınık yerleşim vb.) ile tespit edilir (1,4,22).

Proöstrus

Sıçanlarda ortalama 14 saat, farelerde ise 24 saatten kısa sürer. Bu aşamanın baskın özelliği, nispeten tek tip görünüm ve boyutta küçük, yuvarlak, nükleuslu epitel hücrelerinin varlığıdır. Genellikle sıkı kümeler veya şeritler hâlinde görülürler. Hiç nötrofil görülmemesi bu faz için tipiktir (Şekil 4A). Bununla birlikte, diöstrustan proöstrusa geçiş aşama-



Şekil 3: Balb/c farede, östrus fazında, içerisinde oosit-kümülüs kompleksi bulunan tuba uterinanın ampulla bölgesi(beyaz ok). **OKK:** Oosit-kümülüs kompleksi, *: Oosit, **Tu:** Tuba uterina, **K:** Kan damarı. (X16) (Sapmaz M. 2008) (13)

sında (erken proöstrusta), nadir de olsa nötrofiller görülebilir. Döngü östrusa yaklaştıkça, keratinize hücreler daha bol hâle gelecektir (1,23)

Östrus

Sıçanlarda 24-48 saat ve farelerde 12-48 saat arasında değişir (7,14,15,24-26). Nükleussuz keratinize epitel hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Epitel hücreleri kümeleşme eğilimi gösterir. Erken östrusta kornifiye hücreler daha küçük boyutlu, daha eozinofilik ve tek tek dağılım gösterirken, ovulasyondaki dişilerde kümelenme gösteren büyük, bazofilik, kornifiye hücreler hâkimdir (12) (Şekil 4B). Geç östrusta nadir de olsa nötrofil gözlenebilir (1,10,27). Young ve ark. sıçanlarda geç östrusun büyük oval nükleuslu epitel hücrelerini "kaldırım taşı hücreleri" olarak adlandırmış ve bu hücrelerin, metöstrusun hızla yaklaştığının bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (28).

Metöstrus

Sıçanlarda metöstrusun 6-8 saatlik kısa bir evre olduğu bildirilmiştir (7, 14, 15). Farelerde ise 8-24 saat sürebildiği gösterilmiştir (24-26). Metöstrus, nükleussuz keratinize epitel hücreleri, geniş çaplı vakuollü ve nükleuslu epitel hücreleri ile nötrofillerin bir kombinasyonu şeklinde karakterize edilir. Erken metöstrusta nötrofiller daha az ve serpiştirilmiş bir görünüme sahipken, geç metöstrusta epitel hücrelerinden 10 kat daha fazla yoğunluğa sahip olduğu bildirilmiştir (29) (Şekil 4C).

Diöstrus

Metöstrusun bitişi ile diöstrusun başlangıcı arasındaki ayrım keskin sınırlara sahip değildir, görünüş olarak çok benzerdir ve aynı hücre tipleri gözlenebilir (1). Diöstrus, hem farelerde hem de sıçanlarda ortalama 48-72 saat süren, östrus döngüsünün en uzun aşamasıdır (7,14,15,24,25). Nötrofiller, nükleuslu küçük ve büyük epitel hücreleri ve az sayıda nükleussuz keratinize hücreler gözlenebilir. Hücre yoğunluğunun orta-düşük arasında olduğu sakin bir fazdır (1,10,19) (Şekil 4D).

Diöstrus indeksi

Diöstrus frekansında artışın gözleendiği deneysel çalışmalarda hormonal değişiklikleri değerlendirmede yardımcı olarak "(deney süresince gözlenen diöstrus gün sayısı/toplam deney süresi (gün)) x 100" formülüyle kullanılan bir indekstir (26, 30).

ÖSTRUS DÖNGÜSÜNDE ÇEVRESEL ETKENLER

Sıcaklık, beslenme, stres ve sosyal ilişkiler başta olmak üzere, birçok faktör döngü süresini ve sitolojik düzenini etkiler (1,6,9,23,27,31,32).

Rodentlerin östrus döngüsü, aydınlık-karanlık süresine oldukça hassastır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık dön-

güsü çoğu laboratuvar için standartken, bu saatler 14 saat aydınlık, 10 saat karanlık olarak değiştirildiğinde östrus döngüsü değişiklik göstermektedir (10). Uzun süreli ışık maruziyeti düzensiz ve uzamış döngüsel değişikliklere neden olurken, sürekli ışığa maruziyetin, döngünün östrus fazında durmasına sebep olduğu gösterilmiştir (3).

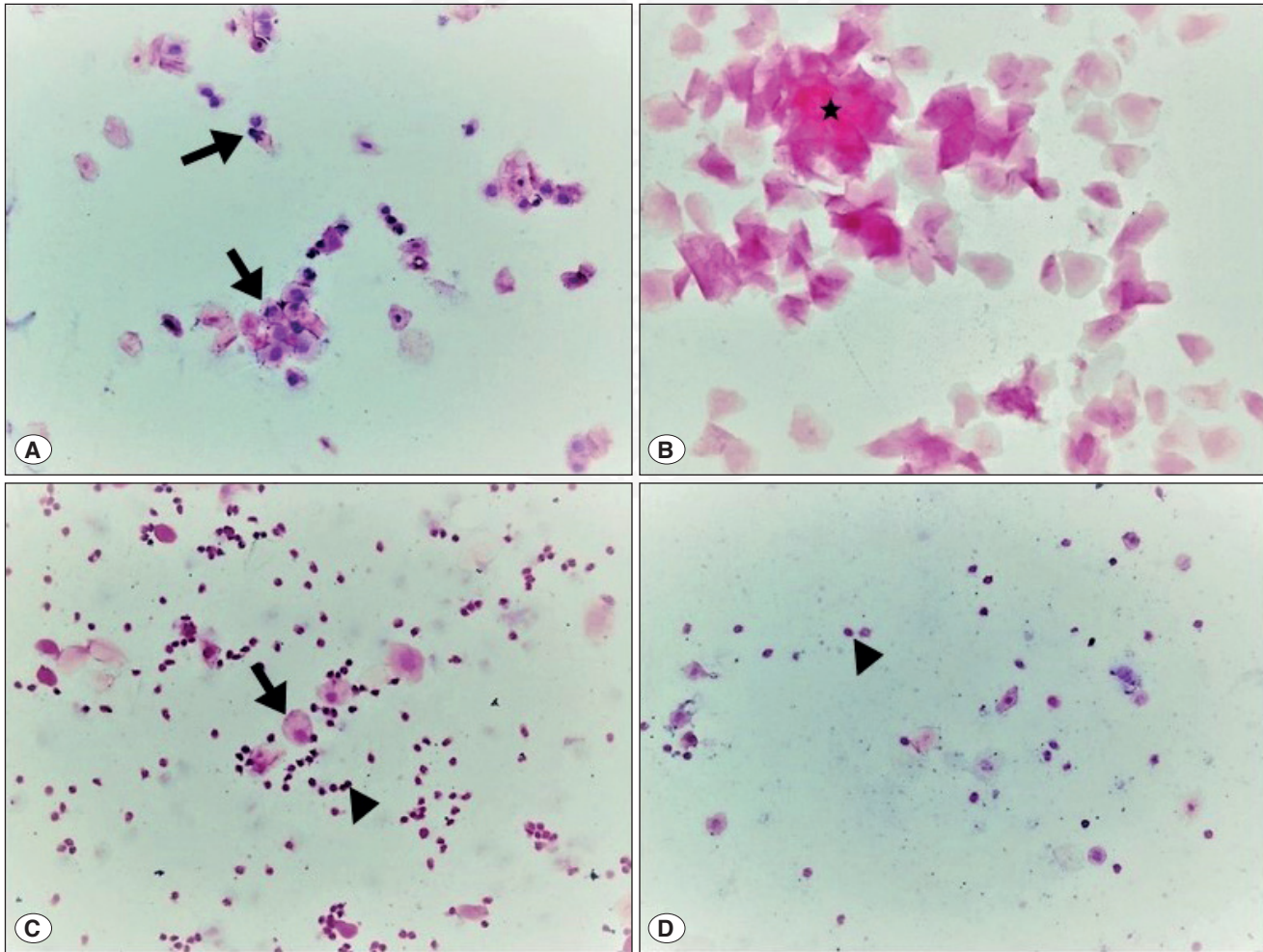
Akut ya da kronik stres maruziyetlerinin östrus siklusu düzeninde değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (33,34). Stres, hipotalamus-hipofiz-gonad (HPG) ekseninin ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenin aktivasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. Kronik öngörülemeyen hafif stresin uygulandığı dişi sıçanların kullandığı bir araştırmada, stresin, esas olarak uzun süreli diöstrusa neden olduğu, östrus döngüsünü 6-7 güne kadar uzattığı belirtilmiştir (35).

Kendi laboratuvarımızda dişi sıçanlar ile yaptığımız çalışmamızda, deneklere 8 hafta boyunca, günde 1 saat uygulanan kronik immobilizan stresin östrus döngüsünde düzensizlik-

lere neden olduğunu belirledik. Bu düzensizliği, stres grubundaki deneklerde, progesterin faz sürelerinin uzamasıyla ilişkilendirdik. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kronik stres grubunda hesaplanan diöstrus indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca stres grubuna ait smarlarda, proöstrus fazında nükleuslu epitel hücrelerine ek olarak, salgı yapan musinöz hücreler ve nötrofiller dikkati çekerken, metöstrus ve diöstrus fazlarında kontrol grubuna kıyasla nötrofil sayısında artış olduğunu saptadık (20).

Ardışık 30 gün boyunca, soğuk suyla kaplı bir tank içerisinde, 15 dk süre ile başlarını su seviyesinin üzerinde tutarak dik pozisyonda bırakılan dişi sıçanlarda ise düzensiz ve uzamış östrus siklusu gözlenmiştir (36).

Çevresel etkenlerden bir diğeri de beslenme düzenidir. Yüksek yağlı beslenme, dişi sıçanlarda gonadal hormon düzeyini olumsuz yönde etkilemektedir. Dişi sıçanların, uzun süreli yüksek yağlı besin alımında, proöstrus ve östrus fazlarında



Şekil 4: Sprague Dawley sıçanlarda, her bir östrus siklusu fazına ait vajinal smear mikrografları, **A)** Proöstrus, **B)** Östrus, **C)** Metöstrus, **D)** Diöstrus. (Siyah ok: nükleuslu epitel hücresi, yıldız: kümelenmiş kornifiye epitel hücreleri, ok başı: nötrofil) Hematoksilen+Eozin, (X200) (Melike Sapmaz Metin izniyle kendi arşivinden alınmıştır.)

kaygı ve anksiyete benzeri bir profil sergiledikleri tespit edilmiştir. Aynı sıçanlar (lezzetli yiyecekleri taklit etmek amaçlı) sakkaroz tükettiklerinde kaygı davranışlarını azalttıkları gözlenmiştir (37).

Feromonlar, üreme fizyolojisinde önemli etkenlerden biridir. Erkeklerle aynı odada barındırılan dişi farelerin daha düzenli döngüler gösterme eğiliminde olduğu, tamamı dişilerden oluşan ortamlarda ise haftalarca sürebilen anöstrus dönemleri gösterilmiştir (10, 26). Farelerde, eğer erkek feromon ortamda yoksa, ilk östrusun görülme zamanı vajinal açılmadan 20 gün sonrasına kadar gecikebilir (17). Sıçanlar farelere göre daha az hassas olsa da aynı durum her iki kemirici türü için de kabul görmüştür.

2010 yılında yayınlanan, kafesleme koşullarının östrus siklusu üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, bir kafeste iki (Set I, n=40) ya da sekiz fare (Set II, n=40) olacak şekilde gruplara ayrılan dişi deneklerin 15 gün boyunca östrus siklus takibi yapıldı. İki dişi/kafes grubunda ortalama 4-5 günlük düzenli sikluslar gözlenirken, 8 dişi/kafes grubunda uzayan sikluslar tespit edildi (26).

TARTIŞMA

Nörohormonal sistemde, memeli üreme aksı üç temel doku ve bölümün birleşmesiyle düzenlenir; bunlar hipotalamus, hipofiz ve gonadlardır. Dişilerde, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın temel fizyolojik fonksiyonu; dinamik sirkülasyon gösteren reproduktif faaliyetler için gerekli hormonların salgılanmasını, ovumun elde edilmesini, gebeliğin oluşumunu ve sağlıklı gebeliğin devamını sağlamaktır. Laboratuvar kemirgenlerinde vajinal sitolojinin değerlendirilmesi; hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks bütünlüğünün değerli bir göstergesidir. Östrus siklusu takibiyle; toplam siklus sayısı, siklusun düzenli olup olmadığı, faz süreleri, döstrus indeksi gibi veriler elde edilir. Bu veriler dişi genital sistemin işleyişi, ovulasyon zamanının tespiti, başarılı çiftleşme ve gebelik oluşumunun yanı sıra dişi metabolizmasındaki sistemik değişikliklerin değerlendirilmesine katkı sağlar. Ayrıca davranış testleri, toksikoloji çalışmaları, ksenoöstrojenik ajanlara dokuların cevabı, endokrin düzensizlikler, tedavi edici ajanların etkisinin değerlendirilmesi gibi birçok çalışma konularında östrus siklusu takibi önemli rol oynar (38-42).

Konuyla ilgili ulusal derlemelerden farklı olarak, kendi tecrübelerimiz ve literatür bilgisine dayanarak ortaya koyduğumuz aşağıdaki temel maddelere dikkat edilmesi araştırmacılara kolaylık sağlayacaktır:

1- Vajinal smear örneklerinin doğru teknik ve doğru materyalle elde edilmediği durumlarda, döngü düzeninin bozulmasının yanı sıra (yalancı gebelik, asiklik döngüler gibi), değerlendirmede tutarsız ve güvenilir olmayan veriler ortaya çıkabilir (Ör. dışkı ya da idrarla kontamine yaymalarda bakteri kolonizasyonlarının görülmesi gibi). Bu sebeple

uygulamanın ehil ellerde ve standart kriterlere uygun olarak yapılması önemlidir.

2- Çalışmacılar ısı, stres faktörleri, beslenme, feromon ve kafes popülasyon yoğunluğu gibi etkenlerin östrus siklus düzenini değiştirebileceğini unutmamalı ve deneklerin bulunduğu ortam koşullarını optimize etmelidir.

3- Dişi denekler üzerine yapılan çalışmalarda, östrus siklus takibi yapılmamış olsa bile, denegin sakrifiye edildiği güne ait faz bilgisinin elde edilmiş olması (progestatif ya da östrojenik fazda olup olmaması), endokrin durumun göstergesi olarak, sistemik düzeyde meydana gelen değişikliklerin yorumlanmasına katkı sağlayacaktır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamız, östrus döngüsü dinamiklerinin sadece üremeyle ilgili değil, tüm dişi fizyolojisini ilgilendiren sistemik etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, araştırmalarda siklusun fazıyla korele endokrin etkilerin göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkati çekerek, zaman ve enerji kaybını engelleyerek araştırmacılara yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Derlememizin akışına yönelik yol gösterici katkılarından dolayı Prof. Dr. Yeter Topçu Tarladaçalışır' a teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Melike Sapmaz Metin**, Tasarım: **Melike Sapmaz Metin, Zekiye Gülfem Yurtgezen**, Literatür Taraması: **Zekiye Gülfem Yurtgezen, Deniz Erçetin**, Yazım: **Melike Sapmaz Metin, Zekiye Gülfem Yurtgezen, Deniz Erçetin**.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek yoktur.

Etik Kurul Onayı

Derleme niteliğinde yazı olduğundan etik kurul onayı gerekmemektedir.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The rodent estrous cycle: Characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2007;80(2):84-97.
2. Heape W. Memoirs: The sexual season of mammals and the relation of the pro-œstrum" to menstruation. Journal of Cell Science 1900;2(173):1-70.

3. Byers SL, Wiles MV, Dunn SL, Taft RA. Mouse estrous cycle identification tool and images. *PLoS One* 2012;7(4):e35538.
4. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: Review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic Pathology* 2015;43(6):776-793.
5. Vilos GA. The history of the papanicolaou smear and the odyssey of george and andromache papanicolaou. *Obstetrics & Gynecology* 1998;91(3):479-483.
6. Li S, Davis B. Evaluating rodent vaginal and uterine histology in toxicity studies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007;80(3):246-252.
7. Long J, Evans HM, Evans HM. The oestrous cycle in the rat and its associated phenomena. *Memoirs of the University of California*. University of California Press, Berkeley, California; 1922.
8. Rodriguez I, Araki K, Khatib K, Martinou JC, Vassalli P. Mouse vaginal opening is an apoptosis-dependent process which can be prevented by the overexpression of Bcl2. *Dev Biol* 1997;184(1):115-121.
9. Nelson JF, Felicio LS, Randall PK, Sims C, Finch CE. A longitudinal study of estrous cyclicity in aging C57BL/6J mice: I. Cycle frequency, length and vaginal cytology. *Biol Reprod* 1982;27(2):327-339.
10. (OECD) *OfEC-0aD*. Part 5: Preparation, reading and reporting of vaginal smears 2014 [Available from: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/40581357.pdf>].
11. Carvalho MC, Genaro K, Leite-Panissi CRA, Lovick TA. Influence of estrous cycle stage on acquisition and expression of fear conditioning in female rats. *Physiol Behav* 2021;234:113372.
12. Sapmaz-Metin M, Topcu-Tarladacalisir Y, Kurt-Omurlu I, Weller BK, Unsal-Atan S. A morphological study of uterine alterations in mice due to exposure to cadmium. *Biotechnic & Histochemistry* 2017;92(4):264-273.
13. Sapmaz M. Normal ve süperovule farelerde iyonizan radyasyonun ovaryum morfolojisi, östrus siklusu ve ovulasyon oranı üzerine etkilerinin incelenmesi. *TÜ Histoloji ve Embriyoloji doktora programı: Doktora Tezi*; 2008.
14. Astwood EB. Changes in the weight and water content of the uterus of the normal adult rat. *Am J Physiol* 1939;126(1):162-170.
15. Mandl AM. The phases of the oestrous cycle in the adult white rat. *Journal of Experimental Biology* 1951;28(4):576-584.
16. Champlin AK, Dorr DL, Gates AH. Determining the stage of the estrous cycle in the mouse by the appearance of the vagina. *Biol Reprod* 1973;8(4):491-494.
17. Caligioni CS. Assessing reproductive status/stages in mice. *Curr Protoc Neurosci* 2009;Appendix 4:Appendix 4I.
18. Mohammed S, Sundaram V. Comparative study of metachromatic staining methods in assessing the exfoliative cell types during oestrous cycle in sprague-dawley laboratory rats. *International Journal of Morphology* 2018;36(3):962-968.
19. McLean AC, Valenzuela N, Fai S, Bennett SA. Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification. *J Vis Exp* 2012(67):e4389.
20. Muratoğlu D. Kronik fizyolojik stres uygulamasının sıçan ovaryumlarında foliküler gelişim ve oosit rezervi üzerine etkileri: IGF1, AMH ve BCL-2'nin rolü. 2017 (Yüksek Lisans Tezi).
21. Sugiyama M, Yasunaga A, Kobayashi R, Fukasawa H, Hashimoto O, Kurusu S, Sasada H, Yoshioka K. Improvement in identification of pro-estrous mice by using a novel method of detecting vaginal mucous cells. *Cell Tissue Res* 2021;383(3):1183-1190.
22. Bakhshalizadeh S, Rabiee F, Shirazi R, Ghaedi K, Amidi F, Nasr-Esfahani MH. Assessment of PGC1 α -FNDC5 axis in granulosa cells of PCOS mouse model. *J Reprod Infertil* 2018;19(2):89-94.
23. Whitten WK. Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male. *J Endocrinol* 1956;13(4):399-404.
24. Allen E. The oestrous cycle in the mouse. *American Journal of Anatomy* 1922;30(3):297.
25. Grasso P, Rozhavskaia M, Reichert LE Jr. In vivo effects of human follicle-stimulating hormone-related synthetic peptide hFSH-beta-(81-95) and its subdomain hFSH-beta-(90-95) on the mouse estrous cycle. *Biol Reprod* 1998;58(3):821-825.
26. Kanter M, Metin MS, Kurt Ömürlü İ. Balb/C Türü dişi farelerde uniseksüel gruplamanın östrus siklusu üzerine etkileri. *Yeni Tıp Dergisi* 2010;27(4):235-239.
27. Campbell CS, Schwartz NB. The impact of constant light on the estrous-cycle of the rat. *Endocrinology* 1980;106(4):1230-1238.
28. Young WC, Boling JL, Blandau RJ. The vaginal smear picture, sexual receptivity and time of ovulation in the albino rat. *Anatomical Record* 1941;80(1):37-45.
29. Hubscher CH, Brooks DL, Johnson JR. A quantitative method for assessing stages of the rat estrous cycle. *Biotech Histochem* 2005;80(2):79-87.
30. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health* 2002;40(3):237-244.
31. Nelson JF, Felicio LS, Osterburg HH, Finch CE. Altered profiles of estradiol and progesterone associated with prolonged estrous cycles and persistent vaginal cornification in aging C57BL/6J mice. *Biol Reprod* 1981;24(4):784-794.
32. Campbell CS, Ryan KD, Schwartz NB. Estrous cycles in the mouse: relative influence of continuous light and the presence of a male. *Biol Reprod* 1976;14(3):292-299.
33. Yang CX, Wang Y, Lu Q, Lian YN, Anto EO, Zhang Y, Wang W. Chronic stress influences nociceptive sensitivity of female rats in an estrous cycle-dependent manner. *Stress* 2020;23(4):386-392.
34. Barsom SH, Mansfield PK, Koch PB, Gierach G, West SG. Association between psychological stress and menstrual cycle characteristics in perimenopausal women. *Women Health Iss* 2004;14(6):235-241.
35. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 2019;100:48-57.
36. Casillas F, Betancourt M, Juárez-Rojas L, Ducolomb Y, López A, Ávila-Quintero A, Zamora J, Ommati MM, Retana-Márquez S. Chronic Stress Detrimentally Affects In Vivo Maturation in Rat Oocytes and Oocyte Viability at All Phases of the Estrous Cycle. *Animals (Basel)* 2021;11(9):2478.

37. Silva SP, Beserra-Filho JIA, Kubota MC, Cardoso GN, Freitas FRS, Gonçalves BSM, Vicente-Silva W, Silva-Martins S, Custódio-Silva AC, Soares-Silva B, Maria-Macêdo A, Santos JR, Estadella D, Ribeiro AM. Palatable high-fat diet intake influences mnemonic and emotional aspects in female rats in an estrous cycle-dependent manner. *Metab Brain Dis* 2021;36(7):1717-1727.
38. Guillen-Ruiz G, Cueto-Escobedo J, Hernandez-Lopez F, Rivera-Aburto LE, Herrera-Huerta EV, Rodriguez-Landa JF. Estrous cycle modulates the anxiogenic effects of caffeine in the elevated plus maze and light/dark box in female rats. *Behav Brain Res* 2021;413:113469.
39. Martinez EM, Swartz WJ. Effects of methoxychlor on the reproductive system of the adult female mouse. 1. Gross and histologic observations. *Reprod Toxicol* 1991;5(2):139-147.
40. Ronchetti SA, Novack GV, Bianchi MS, Crocco MC, Duvilanski BH, Cabilla JP. In vivo xenoestrogenic actions of cadmium and arsenic in anterior pituitary and uterus. *Reproduction* 2016;152(1):1-10.
41. Singh KB, Mahajan DK, Tewari RP. Hormonal modulation of the vaginal bacterial flora in experimental polycystic ovarian disease. *J Clin Lab Anal* 1996;10(5):233-238.
42. Smail MA, Soles JL, Karwoski TE, Rubin RT, Rhodes ME. Sexually diergic hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to selective and non-selective muscarinic antagonists prior to cholinergic stimulation by physostigmine in rats. *Brain Res Bull* 2018;137:23-34.



Osteoid Osteomanın Tedavisinde Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Perkütan Radyofrekans Ablasyon Tedavisinin Orta Dönem Sonuçları

Mid-Term Results of Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy in the Treatment of Osteoid Osteoma

Alperen KAYALI¹ , Ayça SEYFETTİN² , İbrahim Barışcan SOYDAN¹ , Ali KOÇ³ ,
Yunus DOĞRAMACI⁴ 

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Osmaniye Devlet Hastanesi Radyoloji Ünitesi, Osmaniye, Türkiye

³Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi Radyoloji Ünitesi, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

ORCID ID: Alperen Kayalı 0000-0002-9862-8925, Ayça Seyfettin 0000-0002-8540-9432, İbrahim Barışcan Soydan 0000-0001-9640-7881, Ali Koç 0000-0002-7498-9769, Yunus Doğramacı 0000-0002-4490-9334

Bu makaleye yapılacak atıf: Kayalı A ve ark. Osteoid osteomanın tedavisinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan radyofrekans ablasyon tedavisinin orta dönem sonuçları. Med J West Black Sea. 2022;6(3):267-273.

Sorumlu Yazar

Alperen Kayalı

E-posta

alperenkayali@gmail.com

Geliş Tarihi

12.08.2022

Revizyon Tarihi

17.10.2022

Kabul Tarihi

15.11.2022



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda klinik ve radyolojik olarak osteoid osteoma tanısı alan bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi uyguladığımız hastalardaki tedavi başarısını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2018-Şubat 2021 tarihleri arasında RF ablasyon tedavisi uygulanmış olan 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Arşiv görüntüleri ve klinik notlar retrospektif olarak incelendi. Takiplerde vizüel analog skala (VAS) kullanılarak yapılmış olan ağrı skorlarına göre klinik tedavi başarıları değerlendirildi.

Bulgular: İşlem sonrası VAS skorunda 11 hastada tam, 2 hastada da tama yakın azalma sağlandı. Klinik başarı %100 olarak hesaplandı. İşlem öncesi ve sonrası VAS skorları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.001$). Hiçbir hastada komplikasyon izlenmedi.

Sonuç: Osteoid osteomalı hastalarda bilgisayarlı tomografi eşliğinde RF ablasyon minimal invaziv, güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Sözcükler: Osteoid osteoma, Radyofrekans ablasyon, BT

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the success of radiofrequency ablation (RFA) therapy in osteoid osteomas diagnosed clinically and radiologically.

Material and Methods: Thirteen patients who underwent RF ablation therapy between January 2018 and February 2021 were included in the study. Archive images and clinical notes were reviewed retrospectively. Clinical treatment success was evaluated according to the pain scores made using the visual analog scale (VAS) during the follow-ups.

Results: After the procedure, a complete decrease in VAS score was achieved in 11 patients and a nearly complete decrease in 2 patients. A statistically significant difference was observed between pre- and post-procedure VAS scores ($p=0.001$). Clinical success was calculated as 100%. No complications were observed in the patients.

Conclusion: Computed tomography-guided RF ablation is a minimally invasive, safe and effective treatment method in patients with osteoid osteoma.

Keywords: Osteoid osteoma, Radiofrequency ablation, CT

GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoid osteoma (OO) sıklıkla genç erişkinlerde izlenen benign karakterde ancak ağrılı bir kemik tümörüdür (1). Tüm kemik tümörlerinin yaklaşık %5'ini benign kemik tümörlerinin ise %11'ini oluştururlar. Erkek cinsiyette kadınlardan daha fazla görülür (2). Osteoid osteomaların en sık görüldüğü lokalizasyonlar femur ve tibia olup olguların %50'den fazlası bu lokalizasyonlarda görülür. Olguların ortalama %30 kadarı ise omurga, el ve ayak kemiklerinde izlenir. Nadir görülen lokalizasyonlar ise kafatası, skapula, kostalar, pelvis kemikleri, mandibula ve patelladır (3).

Ağrının geceleri belirgin karakter kazanması ve salisilatla cevap vermesi tipik özelliğidir (4). Bu tipik klinik prezantasyonunun yanında osteoid osteomaların tipik radyolojik özellikleri de bulunmaktadır. Osteoid osteomalar radyografide yuvarlak veya oval radyolüsen bir nidus ve bunu çevreleyen, değişik derecelerde izlenebilen, reaktif çevresel kortikal kalınlaşma ile karakterizedir. Sklerozun yaygın olması radyografide radyolüsen nidusun görülmesine engel olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise, Osteoid osteoma tanısında ve lokalizasyonunun belirlenmesinde en sensitif ve spesifik görüntüleme modalitesi olduğundan tanıda tercih edilen görüntüleme yöntemidir (5).

Geçmişte uzun yıllar boyunca cerrahi eksizyon tek tedavi seçeneği olmasına rağmen, günümüzde cerrahi yerini minimal invaziv tekniklere bırakmıştır (6). Son yıllarda özellikle radyofrekans ablasyon (RFA) olmak üzere yeni perkütan ablasyon tekniklerinin klasik cerrahiye güvenli ve etkili bir alternatif olduğu, komplikasyon ve nüks oranının düşük olduğu, hastanede yatış maliyetini ve süresini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (7). Ayrıca nidusun cerrahi sırasında görülüp tam olarak çıkarılması teknik açıdan zor olabilmekte ve bazen nidus çıkarılamayabilmektedir. Bu durumda hastalar geçmeyen ağrı yakınması ile başvurabilirler ve cerrahi tekrarı gerekebilir. Bunun yanında osteoid osteomalar, genellikle femur proksimali gibi yük alan kemiklerde ortaya çıktığı için, cerrahi sonrası genellikle hastalarda uzun süreli istirahat ve hatta profilaktik internal tespit yapılması gerekebilmektedir. Tüm bu zorluklar özellikle son 20 yılda perkütan ablasyon tedavisinin ön plana çıkmasını sağlamıştır.

Kesitsel görüntüleme ve radyofrekans ablasyon (RFA) teknolojisindeki gelişmelerle birlikte, BT kılavuzluğunda RFA, osteoid osteoma için tercih edilen bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Bu prosedür, nidusun doğrudan kanülasyonunu ve ardından termokoagülasyonun neden olduğu nekrozu içerir, işlem sonrası ağrı skorundaki azalma ve ağrının kaybolması klinik tedavi başarısı olarak kabul edilmektedir (8). Çalışmamızda bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda radyofrekans ablasyon tedavisi uyguladığımız hastalarda tedavi sonrası takiplerindeki klinik tedavi başarısını vizuel analog skala (VAS) sistemini kullanarak ara-

tırmayı amaçladık. Aytica rekürens ve komplikasyonlar açısından da hastalar değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Etik onay alındıktan (Tarih: 30/06/2022 karar no 19) sonra Ocak 2018 Şubat 2021 tarihleri arasında hastanemizde Osteoid Osteoma nedeniyle bilgisayarlı tomografinin eşliğinde radyofrekans ablasyon tedavisi uygulan 13 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. BT görüntülerinde tipik osteoid osteoması olan ve bu lokalizasyonda ağrısı olan toplam ve BT eşliğinde RFA işlemi olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Hiçbir hastamız daha önce osteoid osteoma nedeni veya başka nedenle lezyonun olduğu bölgeden cerrahi işlem veya RFA işlemi geçirmemişti. Lezyonların lokalizasyonları ve boyutları, hastaların işlem öncesi ve işlemden bir yıl sonraki kontrollerindeki ağrı değerlendirmeleri vizuel analog skala (VAS) kullanılmıştır. Eşit mesafede 10 ayrı bölmeye ayrılmış skalada 0: ağrı yok, 10: hayal edilebilecek en kötü ağrı olacak şekilde hazırlanarak hastalardan işlem öncesi ve sonrası ağrılarının puanlandırılması istenerek kaydedildi.

Tüm işlemler BT rehberliğinde sedasyon ve lokal anestezi altında steril koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Öncelikle lezyonlar 64 kesitli multidedektör BT cihazıyla (Toshiba Aquilion 64 CT Scanner) lokalize edildi. Cilt hazırlığı ve uygun sterilizasyondan sonra lokal anestezi ve sedasyon uygulandı. Lezyonun konumu, erişim kolaylığı ve komşu nörovasküler yapılarla ilişkisi değerlendirildi. Termal yanık olasılığını en aza indirmek için, probun ucu cilt yüzeyine yakın olmayacak şekilde derine yerleştirildi. Lezyona BT kılavuzluğunda 13 gauge kemik biyopsi iğnesi ile girim yapılarak RF probu osteoid osteoma nidusuna yerleştirildi. Aseptik önlemler altında, 17 cm uzunluğunda, 18 gauge RF probu (CoAtherm Cooled RF Electrode, Apro Korea Inc. Korea) osteoid osteoma nidusa yerleştirilerek kemik biyopsi iğnesi olası bir cilt yanığı gibi hedef dışı termal hasarı önlemek için geriye çekildi (Şekil 1). RF probu jeneratöre (CoAtherm AKF200, Apro Korea Inc. Korea) bağlanarak nidusta minimum 65°C ve ideal olarak 90°C sıcaklık elde edilinceye kadar ortamın empedansına göre ortalama 5-10 dakika 5 ile 50 watt arasında güç uygulandı. İşlemden sonra giriş yerine uygun pansuman uygulandı.

Tüm hastalar işlem sonrası 6 saat süre ile yatırılarak takip edildi ve taburcu edilmeden önce kanama, cilt yanığı, nörovasküler komplikasyonlar ve prosedürle ilgili diğer sorunlar açısından muayene edilerek değerlendirildi. Tüm hastalar aynı gün günlük aktiviteleri kısıtlanmadan taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

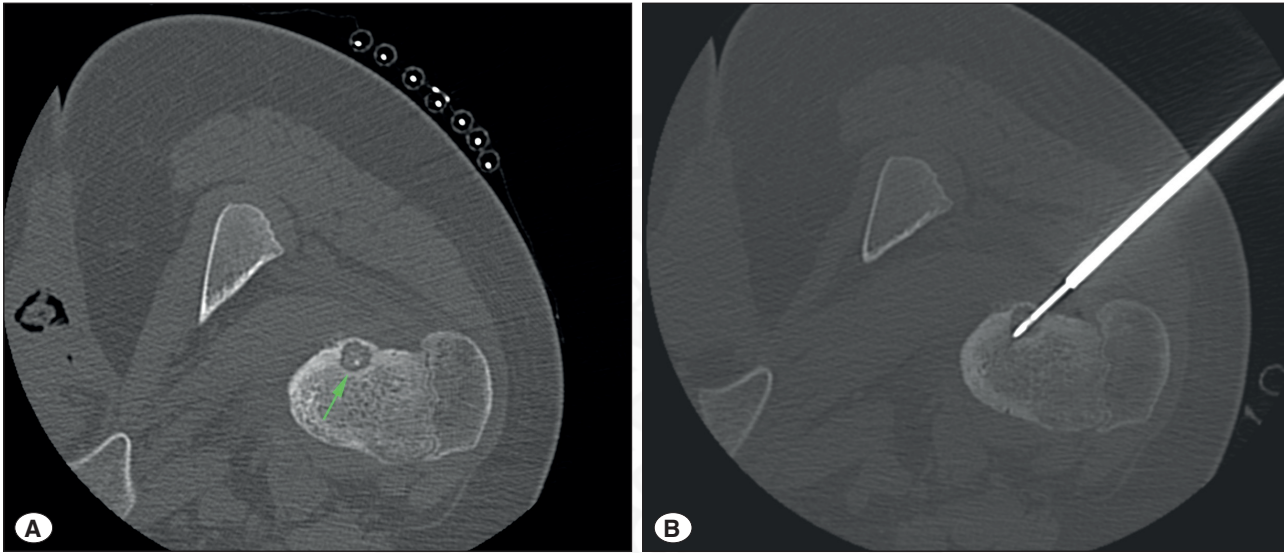
Çalışmamızda veriler SPSS v21 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri tanımlamada ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum istatistikleri kullanılmıştır.

VAS skorlarına göre değişim Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Ağrının geçme süresi ve nidus çapının cinsiyetle ile kıyaslamasında Mann Whitney U testi ile kullanılmıştır. Ağrının geçme süresi ile nidus çapı arasındaki ilişkisi için Spearman rank korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda beş (%38.4) kadın, sekiz (%61.6) erkek olmak üzere 13 hasta mevcuttur. Hastaların yaş ortalaması 22 ± 11.9 (9-46) idi. Lezyonlar; bir hastada talus, bir hasta-

da iliak kanat, beş hastada femur boynu, üç hastada tibia, dört hastada femur diafizer yerleşimliydi. Hastaların ortalama takip süresi 26.9 ± 12.8 (13-48) ay olarak hesaplandı (Tablo 1). İşlem sonrası 11 (%85) hastanın ağrı Őikayetinin tamamen geçtiği, iki (%15) hastanın ise ağrı skorunda tama yakın azalma olduğu izlendi. İşlem ncesi ortalama VAS skoru 9.69 ± 0.63 (8-10) olup işlem sonrası ise 0.23 ± 0.59 (0-2) olarak tespit edildi. İşlem ncesi-sonrası VAS skorları kıyaslandığıında (Şekil 2) hem cinsiyet için (kadınlarda $p=0,034$; erkeklerde $p=0,010$) hem de bütün hastalar için ($p=0,001$) farklılık olduğu görülmektedir. Nidus apı ile ağrı



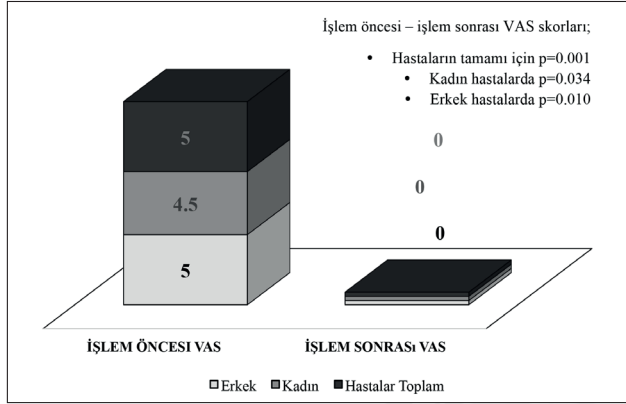
Şekil 1: Aksiyel BT görüntüsünde (A) sağ femur boyun kesiminde kortikal yerleşimli santralinde nidusu bulunan osteoid osteoma lezyonu (ok) izlenmektedir. Aynı hastanın işlem esnasında alınan aksiyel BT görüntüsünde (B) RF probunun nidusa uygun pozisyonda yerleştirildiği izlenmektedir.

Tablo 1: Hasta ve takip bilgileri

Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Nidus boyutu (mm)	İşlem ncesi VAS	İşlem sonrası VAS	Ağrının geçme süresi (gün)	Takip (ay)
36	K	Sol tibia distal diafizer	6x3	10	0	3	48
24	K	Sağ tibia proksimal metafizodiafizer	7x6	10	0	5	47
21	K	Sol talus	7x4	10	0	7	29
24	E	Sol femur boynu	5x5	10	1	4	25
12	K	Sağ femur boynu	8x5	9	2	5	22
12	K	Sol femur distal metafizodiafizer	19x18	10	0	6	15
40	E	Sol femur proksimal diafizer	4x3	8	0	5	15
22	E	Sol femur distal diafizer	9x8	10	0	5	13
46	E	Sol femur boynu	5x4	10	0	5	14
14	E	Sol femur boynu	11x8	9	0	3	24
9	E	Sağ femur Proksimal diafizer	3x3	10	0	3	19
13	E	Sağ tibia distal diafizer	4x4	10	0	4	44
13	E	Sol iliak kanat	8x5	10	0	4	35

Tablo 2: Cinsiyete göre ağrı ve nidus çapı değerlendirilmesi

Değişkenler	Cinsiyet						p
	Kadın			Erkek			
	Ort. ± SS	Ortanca	Min - Max	Ort. ± SS	Ortanca	Min - Max	
Ağrı Geçme Süresi	5,2 ± 1,5	5	3 - 7	4,1 ± 0,8	4	3 - 5	0,303
Nidus Çapı	8,3 ± 5,8	6,5	4,5 - 18,5	5,7 ± 2,4	2	3 - 9,5	0,128

**Şekil 2:** VAS skorlarının hastaların tamamına ve cinsiyete göre değişimi

geçme süresi arasında $r=0,357$ ($p=0,232$) anlamlı olmayan pozitif korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca ağrı geçme süresi ve nidus çapı cinsiyete göre kıyaslandığında (Tablo 2) her ikisi için anlamlı bulguya rastlanmamıştır (sırasıyla $p=0,303$; $p=0,128$). İşlem sonrası ağrı ortalama $4,5 \pm 1,2$ (3-7) günde kayboldu. Tüm hastalarda %100 teknik ve klinik başarı elde edilmiştir. Hiçbir hastada ek girişim ve tedaviyi gerektirecek komplikasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 13 hastanın osteoid osteoması BT rehberliğinde perkütan RF ablasyon yöntemi ile tedavi edilmiş olup %100 teknik ve klinik başarı sağlanmıştır. Hastaların orta vadeli takiplerinde (ortalama 26 ay) hiçbir hastada nüks izlenmedi. İşlem sonrası hastaların tamamında VAS skorunda tama yakın azalma izlendi. Hiçbir hastada komplikasyon izlenmedi.

Osteoid osteomalar benign tümörler olmalarına rağmen neden oldukları ağrı sebebiyle hayat kalitesinde düşüşe neden olurlar. Ağrının lokal inflamasyon ve vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülür. Tümör tarafından üretilen çok yüksek düzeydeki prostoglandin ağrıyı indükleyen artmış COX-2 enzim seviyesinden sorumludur (9). Salisilat ve NSAID'ler bu enzimi inhibe ederek ağrıya dramatik iyileşme sağlarlar. Ancak bu konservatif bir tedavi yöntemidir ve bu tip ilaçların devamlı olarak kullanılması ciddi yan etkilere yol açabilir (9,10). Bundan dolayı geçmişte cerrahi bu tümörlerin temel tedavi seçeneği olarak görülmekteydi.

Perkütan tedavi yöntemlerinin konvasiyonel cerrahi yöntemlere göre minimal invaziv olması en büyük avantajlarından. Bu sayede perkütan RFA ile daha az komplikasyon ve daha az hastanede kalış süreleri elde edilebilir (11). Cerrahi tedavi sonrası majör komplikasyon %4.5 leri bulabilmekte iken perkütan RFA sonrası majör komplikasyon oranlarının neredeyse sıfıra yakın olduğu bildirilmiştir (12,13). Cilt yanıkları gibi hedef dışı termal hasar RFA'nın en sık komplikasyonu olsa da nadir görülür (14). Osteoid osteomaların RFA ile tedavisi cerrahi ile kıyaslandığında daha az maliyetli olduğu görülmektedir (15) Juxta-artiküler yerleşim gibi cerrahi ile ulaşılması güç yerlerde RFA yöntemi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16). Perkütan RFA ile tek seans ta %97-99, ikinci seans sonrası ise %100 klinik başarı sağlanabilmektedir (17). Yüksek başarı, düşük komplikasyon ve nüks oranları juxta-artiküler veya spinal bölge gibi zor lokalizasyonlarda bile RFA'yı osteoid osteoma tedavisinde ilk tercih edilen yöntem hâline getirmiştir (15,18,19). Bizim çalışmamızda da hiç komplikasyon izlenmeden %100 klinik başarı sağlanmıştır.

Görüntüleme eşliğinde perkütan osteoid osteoma tedavisinde RFA'nın yanında kryoablasyon, mikrodalga ablasyon, laser ablasyon ve MRG eşliğinde fokuslanmış yüksek intensitede ultrason (High-Intensity Focused Ultrasound: HIFU) yöntemlerde bulunmaktadır. Mikrodalga ablasyon işlemi RFA işlemine oldukça benzemektedir olup genel olarak termal hasarın oluşturan fizik prensiplerinde farklılık gösterirler. Mikrodalga kullanılarak 13 hastanın osteoid osteomasında ablasyon yapılan prospektif bir çalışmada başarı oranı %92.3 olarak bildirilmiştir (20). Mikrodalga ile daha kısa zamanda daha büyük alanda termal ablasyon sağlanabilir. Ancak osteoid osteomalarda nidus çapı genel olarak küçük olduğundan dolayı mikrodalga ablasyonun bu avantajından pek yararlanılamaz. Ayrıca mikrodalga ablasyon RFA ile kıyaslandığında daha maliyetlidir. Osteoid osteomanın perkütan tedavisinde de kullanılabilen laser ablasyon yöntemi ile nidusta laser ışınları ile termal hasar oluşturulmaktadır. Teknik olarak RFA ve Mikrodalga ablasyon yöntemlerine benzemektedir olup laser probunun 18 gauge gibi daha küçük bir iğneden çalışması en büyük avantajlarından biridir (21). Ayrıca bir diğer avantajı da kalp pili taşıyan hastalarda RFA'nın aksine kullanılabilmesidir (21). Perkütan laser ablasyon ile osteoid osteoma tedavisinde uzun dönemde % 90 nın üzerinde başarı elde

edilebilmektedir (22). Laser ablasyon yönteminde de mikrodalga ve RFA yöntemlerinde olduğu gibi hedef dışı termal hasar komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Radyofrekans, laser ve mikrodalga ablasyon yöntemlerinde termal hasar dokuyu ısıtarak elde edilirken; kryoablasyon yönteminde dokunun soğutulması ile elde edilir. Perkütan kryoablasyon yöntemi ile de yüksek klinik başarı elde edildiği raporlanmıştır (23,24). Kryoablasyon ile yapılan çalışmalarda ablasyon zonunun görüntüleme ile görülmesi ve işlemin genel anestezi gerektirmemesi en büyük avantajları olarak vurgulanmaktadır (23). Perkütan RFA'nın kullanıldığı çalışmamızda tüm işlemler sedoanaljezi eşliğinde yapıldı. Kryoablasyonun maliyetinin RF ablasyon ile kıyaslandığında çok daha yüksek olması dezavantajıdır (24). MR HIFU yöntemi tamamen noninvaziv olması ile diğer perkütan osteoid osteoma tedavi yöntemlerinden ayrılmaktadır. Bu yöntem ile fokuslanmış yüksek enerjili ultrason dalgaları ile termal hasar oluşturulmaktadır (25). Osteoid osteoma tedavisinde MR eşliğinde HIFU ile klinik başarı oranları %86-97 düzeylerine ulaşmaktadır (25,26). İşlemin tamamen noninvaziv olması büyük bir avantaj sağlamaktadır. Ancak bu nedenle histopatolojik inceleme yapılamamaktadır. Ayrıca MR eşliğinde HIFU kullanımı günümüzde yaygın değildir. Radyofrekans, Kryo, mikrodalga ve laser ablasyon yöntemlerinin incelendiği meta-analizlerde; osteoid osteoma tedavisinde bütün bu perkütan tedavi yöntemlerinin başarı oranlarının oldukça yüksek ve birbirine yakın oldukları bildirilmiştir (27,28). Bizim çalışmamızda da %100 klinik başarı sağlanmış olup hastaların VAS ağrı skorunda tama yakın azalma sağlanmıştır.

Osteoid osteomanın en sık komplikasyonlarından biri deride termal hasar sonucu nekroz gelişmesidir (13). Cilde yakın yerleşimli osteoid osteomaların tedavisinde bu risk daha yüksek olabilir (29). Osteoid osteoma nidusuna yakın yerleşimli periferik sinirlerde RFA esnasında termal hasar sonucunda nörit meydana gelebilir. Ancak bu komplikasyon oldukça nadir olur ve genellikle geçici nörit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (30). Ayrıca spinal osteoid osteomaların tedavisinde de RFA etkin ve güvenli olarak kullanılmaktadır (18,31). Literatürde ekleme çok yakın yerleşimli osteoid osteomaların RFA tedavisinde reaktif snovitin gelişebildiği ancak bunların tamamı ek bir girişime gerek kalmadan birkaç gün içinde düzeldiği bildirilmiştir (32). Ekleme yakın lokalizasyondaki lezyonların RFA ile tedavisi sonrası reaktif snovit oldukça nadir görülürken bazı seriler de hiç izlenmediği de bildirilmiştir (33). RFA'nın muhtemel diğer komplikasyonları arasında kanama, enfeksiyon, patolojik kırık, apse formasyonları ve kas içi hematoma sayılabilir (34,35). Bunların yanında RFA ile yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi komplikasyon izlenmediği raporlanmıştır (11,36,37).

Osteoid osteomanın RFA ile tedavisinde rekürens oldukça az görülmektedir. RFA sonrası rekürens oranı % 0-4,5 arasında izlenmektedir (30,38). Ablasyon süresi arttıkça rekürens oranının da azaldığı bildirilmektedir (35). Rekürens daha çok ilk bir yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (39). Ağrısı geçmeyen hastaların çoğu ikinci seans RFA ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir (39). Çalışmamızda ortalama 26 aylık takipte hiç rekürens izlenmedi.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayısının görece az olması bunlardan bir tanesidir. Ancak literatürde geniş vaka serisi içeren fazla çalışma olmayıp çalışmaların çoğu kısıtlı hasta sayısı içermektedir. Diğer kısıtlılık nedenleri arasında verilerin retrospektif olarak toplanması ve histopatolojik konfirmasyonun yapılmamış olması sayılabilir.

Çalışmamızda ulaştığımız yüksek tedavi başarı oranını literatür bulguları ile beraber değerlendirdiğimizde sonuç olarak; Osteoid osteomalı hastalarda bilgisayarlı tomografi eşliğinde radyofrekans ablasyon minimal invaziv, güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Alperen Kayalı, Yunus Doğramacı**, Tasarım: **Alperen Kayalı, Ayça Seyfettin, Ali Koç**, Veri toplama veya işleme: **Ayça Seyfettin, İbrahim Barışcan Soydan, Ali Koç**, Analiz veya Yorumlama: **Alperen Kayalı, İbrahim Barışcan Soydan, Ali Koç**, Literatür taraması: **Ayça Seyfettin, İbrahim Barışcan Soydan, Ali Koç**, Yazma: **Alperen Kayalı, Yunus Doğramacı**, Onay: **Alperen Kayalı, Ayça Seyfettin, İbrahim Barışcan Soydan, Ali Koç, Yunus Doğramacı**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansal Destek

Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır (Tarih: 30/06/2022, Karar no: 19)

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Carneiro BC, Da Cruz IAN, Ormond Filho AG, Silva IP, Guimarães JB, Silva FD, Nico MAC, Stump XMGRG. Osteoid osteoma: The great mimicker. Insights Imaging 2021;12(1):32.

2. Noordin S, Allana S, Hilal K, Nadeem N, Lakdawala R, Sadruddin A, Uddin N. Osteoid osteoma: Contemporary management. *Orthop Rev (Pavia)* 2018;10(3):7496.
3. Chai JW, Hong SH, Choi JY, Koh YH, Lee JW, Choi JA, Kang HS. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: From simple to challenging findings. *Radiographics* 2010;30(3):737-749.
4. Springfield DS, Gebhardt MC. Bone and soft tissue tumors. In: Morrissy RT, Weinstein SL, eds. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 6th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2006:493.
5. Chaudhry MBH, Salam B, Khandwala K, Sayani R, Muhammad A, Haq TU. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation for osteoid osteoma: Experience from a developing nation. *Cureus* 2019;11(9):e5633.
6. Parmeggiani A, Martella C, Ceccarelli L, Miceli M, Spinnato P, Facchini G. Osteoid osteoma: Which is the best minimally-invasive treatment option? *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2021;31(8):1611-1624.
7. De Filippo M, Russo U, Papapietro VR, Ceccarelli F, Pogliacomi F, Vaienti E, Piccolo C, Capasso R, Sica A, Cioce F, Carbone M, Bruno F, Masciocchi C, Miele V. Radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Acta Biomed* 2018;89(1-S):175-185.
8. Singh DK, Katyan A, Kumar N, Nigam K, Jaiswal B, Misra RN. CT-guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma: Established concepts and new ideas. *Br J Radiol* 2020;93(1114):20200266.
9. Mungo DV, Zhang X, O'Keefe RJ, Rosier RN, Puzas JE, Schwarz EM. Cox-1 and Cox-2 expression in osteoid osteomas. *J Orthop Res* 2002;20(1):159-162.
10. Refaat R, Niazi G. Factors affecting time to pain relief in patients with osteoid osteoma treated by computed tomography (CT)-guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA). *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;46:397-404.
11. Göksel F, Aycan A, Ermutlu C, Gölge UH, Sarısözen B. Comparison of radiofrequency ablation and curettage in osteoid osteoma in children. *Acta Ortop Bras* 2019;27(2):100-103.
12. Sluga M, Windhager R, Pfeiffer M, Dominkus M, Kotz R. Peripheral osteoid osteoma. Is there still a place for traditional surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(2):249-251.
13. Sahin C, Oc Y, Ediz N, Altınay M, Bayrak AH. The safety and the efficacy of computed tomography guided percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2019;53(5):360-365.
14. Kulkarni SS, Shetty NS, Polnaya AM, Janu A, Kumar S, Puri A, Gulia A, Rangarajan V. CT-guided radiofrequency ablation in osteoid osteoma: Result from a tertiary cancer centre in India. *Indian J Radiol Imaging* 2017;27(3):318-323.
15. Weber MA, Sprengel SD, Omlor GW, Lehner B, Wiedenhöfer B, Kauczor HU, Rehnitz C. Clinical long-term outcome, technical success, and cost analysis of radiofrequency ablation for the treatment of osteoblastomas and spinal osteoid osteomas in comparison to open surgical resection. *Skeletal Radiol* 2015;44(7):981-993.
16. Filippidis DK, Velonakis G, Kostantos C, Kouloulis V, Brontzos E, Kelekis N, Kelekis A. Computed tomography-guided radiofrequency ablation of intra-articular osteoid osteoma: A single centre's experience. *Int J Hyperthermia* 2017;33(6):670-674.
17. Martel J, Bueno A, Ortiz E. Percutaneous radiofrequency treatment of osteoid osteoma using cool-tip electrodes. *Eur J Radiol* 2005;56:403-408.
18. Vanderschueren GM, Obermann WR, Dijkstra SP, Taminiau AH, Bloem JL, van Erkel AR. Radiofrequency ablation of spinal osteoid osteoma: Clinical outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(9):901-904.
19. Rehnitz C, Sprengel SD, Lehner B, Ludwig K, Omlor G, Merle C, Kauczor HU, Ewerbeck V, Weber MA. CT guided Radiofrequency ablation of osteoid osteoma: Correlation of clinical outcome and imaging features. *Diagn Interv Radiol* 2013;19:330-339.
20. Prud'homme C, Nueffer JP, Runge M, Dubut J, Kastler B, Aubry S. Prospective pilot study of CT-guided microwave ablation in the treatment of osteoid osteomas. *Skeletal Radiol* 2017;46(3):315-323.
21. Tsoumakidou G, Thénint MA, Garnon J, Buy X, Steib JP, Gangi A. Percutaneous image-guided laser photocoagulation of spinal osteoid osteoma: A single-institution series. *Radiology* 2016;278(3):936-943.
22. Aschero A, Gorincour G, Glard Y, Desvignes C, Paris M, Bourlière-Najean B, Bollini G, Petit P. Percutaneous treatment of osteoid osteoma by laser thermocoagulation under computed tomography guidance in pediatric patients. *Eur Radiol* 2009;19(3):679-686.
23. Le Corroller T, Vives T, Mattei JC, Pauly V, Guenoun D, Rochwerger A, Champsaur P. Osteoid osteoma: Percutaneous CT-guided cryoablation is a safe, effective, and durable treatment option in adults. *Radiology* 2022;302(2):392-399.
24. Santiago E, Pauly V, Brun G, Guenoun D, Champsaur P, Le Corroller T. Percutaneous cryoablation for the treatment of osteoid osteoma in the adult population. *Eur Radiol* 2018;28(6):2336-2344.
25. Arrigoni F, Napoli A, Bazzocchi A, Zugaro L, Scipione R, Bruno F, Palumbo P, Anzidei M, Mercatelli D, Gravina GL, Zoccali C, Ghanouni P, Barile A, Catalano C, Masciocchi C. Magnetic-resonance-guided focused ultrasound treatment of non-spinal osteoid osteoma in children: Multicentre experience. *Pediatr Radiol* 2019;49(9):1209-1216.
26. Napoli A, Bazzocchi A, Scipione R, Anzidei M, Saba L, Ghanouni P, Cozzi DA, Catalano C. Noninvasive therapy for osteoid osteoma: A prospective developmental study with MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound. *Radiology* 2017;285(1):186-196.
27. Lanza E, Thouvenin Y, Viala P, Sconfienza LM, Poretti D, Cornalba G, Sardanelli F, Cyteval C. Osteoid osteoma treated by percutaneous thermal ablation: When do we fail? A systematic review and guidelines for future reporting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(6):1530-1539.
28. Lindquister WS, Crowley J, Hawkins CM. Percutaneous thermal ablation for treatment of osteoid osteoma: A systematic review and analysis. *Skeletal Radiol* 2020;49(9):1403-1411.
29. Pinto CH, Taminiau AH, Vanderschueren GM, Hogendoorn PC, Bloem JL, Obermann WR. Technical considerations in CT-guided radiofrequency thermal ablation of osteoid osteoma: Tricks of the trade. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(6):1633-1642.
30. Lassalle L, Campagna R, Corcos G, Babinet A, Larousserie F, Stephanazzi J, Feydy A. Therapeutic outcome of CT-guided radiofrequency ablation in patients with osteoid osteoma. *Skeletal Radiol* 2017;46(7):949-956.

31. Morassi LG, Kokkinis K, Evangelopoulos DS, Karargyris O, Vlachou I, Kalokairinou K, Pneumaticos SG. Percutaneous radiofrequency ablation of spinal osteoid osteoma under CT guidance. *Br J Radiol* 2014;87(1038):20140003.
32. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Kyriakopoulos CK, Benetos IS, Kelekis NL, Andreou J, Soucacos PN. Radiofrequency ablation of intra-articular osteoid osteoma of the hip. *J Int Med Res* 2006;34(5):537-544.
33. Peyser A, Applbaum Y, Khoury A, Liebergall M, Atesok K. Osteoid osteoma: CT-guided radiofrequency ablation using a water-cooled probe. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):591-596.
34. Woertler K, Vestring T, Boettner F, Winkelmann W, Heindel W, Lindner N. Osteoid osteoma: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation and follow-up in 47 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(6):717-722.
35. Rimondi E, Mavrogenis AF, Rossi G, Ciminari R, Malaguti C, Tranfaglia C, Vanel D, Ruggieri P. Radiofrequency ablation for non-spinal osteoid osteomas in 557 patients. *Eur Radiol* 2012;22(1):181-188.
36. Seemann RJ, Märdian S, Schwabe P, Streitparth F. Atypically located osteoid osteoma: Characteristics and therapeutic success after image-guided thermal ablation. *Rofo* 2020;192(4):335-342.
37. Tanrıverdi B, Erbahçeci Salık A, Çetingök H, Edipoğlu E, Bilgili MG, Güven K, Saçan F. Multidisciplinary approach in the treatment of osteoid osteoma with radiofrequency ablation. *Jt Dis Relat Surg* 2020;31(2):255-259.
38. Çakar M, Esenyel CZ, Seyran M, Tekin AÇ, Adaş M, Bayraktar MK, Coşkun Ü. Osteoid osteoma treated with radiofrequency ablation. *Adv Orthop* 2015;2015:807274.
39. Tordjman M, Perronne L, Madelin G, Mali RD, Burke C. CT-guided radiofrequency ablation for osteoid osteomas: A systematic review. *Eur Radiol* 2020;30(11):5952-5963.





Comparison of Clinicopathological Features in Differentiated Thyroid Carcinomas at 55 Age Cut-Off Point: A Single Center Experience

Diferansiye Tiroid Karsinomlarında 55 Yaş Kesim Noktasında Klinikopatolojik Özelliklerin Karşılaştırılması: Tek Merkez Deneyimi

Nagihan BESTEPE¹ , Husniye BASER² , Aysegul AKSOY ALTINBOGA³ , Abdussamed YALCIN⁴ , Oya TOPALOGLU² , Reyhan ERSOY² , Bekir CAKIR² 

¹Ankara City Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara, Turkey

³Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

ORCID ID: Nagihan Bestepe 0000-0002-4998-1781, Husniye Baser 0000-0002-6371-2959, Aysegul Aksoy Altinboga 0000-0003-1484-7619, Abdussamed Yalcin 0000-0001-9745-2502, Oya Topaloglu 0000-0003-2501-935X, Reyhan Ersoy 0000-0002-7437-1176, Bekir Cakir 0000-0001-7526-8827

Cite this article as: Bestepe N et al. Comparison of clinicopathological features in differentiated thyroid carcinomas at 55 age cut-off point: A single center experience. Med J West Black Sea. 2022;6(3):274-282.

Corresponding Author

Nagihan Bestepe

E-mail

nagihanbestepe@gmail.com

Received

10.11.2022

Revision

19.11.2022

Accepted

24.11.2022

ABSTRACT

Aim: The incidence of differentiated thyroid cancer (DTC) has been increasing rapidly in recent years. Patient age at diagnosis is a good prognostic factor for thyroid cancer. DTC is the only malignancy that includes age as part of its staging system. The current 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system uses age 55 as a cut-off point for risk stratification. In this study, we aimed to compare the clinicopathological features of DTC in patients <55 and ≥55 years old in our series.

Material and Methods: In total, 920 patients with DTC were retrospectively reviewed. Thyroid functions, ultrasonographic features of malignant nodules, cytological and histopathological findings, and recurrence and persistence rates were compared in patients <55 and ≥55 years old.

Results: There were 605 (65.76%) patients <55 years old and 315 (34.24%) patients ≥55 years old. Of all cancer types, 95.79% in <55 years old patients and 94.46% in ≥55 years old were papillary thyroid cancer (PTC) (p = 0.269). The mean tumor diameter was 10.53±10.72 mm in patients <55 years old and 12.65±12.72 mm in patients >55 years old (p=0.009). Extrathyroidal extension (ETE) was detected in 8.42% of <55 years old patients and 12.79% of patients ≥55 years old (p=0.011). Capsular invasion was detected in 19.11% of <55 years old patients and 23.24% of patients ≥55 years old (p=0.032). The rate of chronic lymphocytic thyroiditis in the <55 years old patients was higher than in the ≥55 years old patients (p<0.001). Lymphatic invasion, vascular invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, persistence, and recurrence rates were similar.

Conclusion: DTC in patients ≥55 years old is associated with larger tumors, higher risk of ETE, and higher risk of capsular invasion compared to patients <55 years old.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, Clinicopathological features, Age

ÖZ

Amaç: Diferansiye tiroid kanseri (DTK) insidansı son yıllarda hızla artmaktadır. Tanı anındaki hasta yaşı, tiroid kanseri sağkalımı için iyi bir prognostik faktördür. DTC, evreleme sisteminin bir parçası olarak yaşı içeren tek malignitedir. Mevcut 8. Baskı Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sistemi,



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

risk sınıflandırması için bir kesim noktası olarak 55 yaş kullanılmaktadır. Bu çalışmada, serimizdeki <55 ve ≥55 yaş hastalarda DTK'nın klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Toplamda DTK tanılı 920 hasta retrospektif olarak incelendi. <55 ve ≥55 yaş hastalarda tiroid fonksiyonları, malign nodüllerin ultrasonografik özellikleri, sitolojik ve histopatolojik bulgular, nüks ve persistans oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda <55 yaş grubunda 605 (%65,76) hasta ve ≥55 yaş grubunda 315 (%34,24) hasta vardı. Tüm kanser türlerinin <55 yaş hastalarda %95,79'u ve ≥55 yaş hastalarda %94,46'sı papiller tiroid kanseri (PTK) idi ($p=0,269$). Ortalama tümör çapı <55 yaş hastalarda $10,53\pm 10,72$ mm ve >55 yaş hastalarda $12,65\pm 12,72$ mm idi ($p=0,009$). <55 yaş hastaların %8,42'sinde ve ≥55 yaş hastaların %12,79'unda ekstratiroidal yayılım (ETY) saptandı ($p=0,011$). <55 yaş hastaların %19,11'inde ve ≥55 yaş hastaların %23,24'ünde kapsüler invazyon saptandı ($p=0,032$). <55 yaş hastalarda kronik lenfositik tiroidit oranı ≥55 yaş hastalara göre daha yüksekti ($p<0,001$). Lenfatik invazyon, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, persistans ve rekürrens oranları benzerdi.

Sonuç: 55 yaş ve üzerindeki hastalarda DTK, 55 yaşın altındaki hastalara kıyasla daha büyük tümörler, daha yüksek ETY riski ve daha yüksek kapsüler invazyon riski ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Diferansiye tiroid karsinomu, Klinikopatolojik özellikler, Yaş

INTRODUCTION

There is an ongoing increase in the incidence of differentiated thyroid cancer (DTC) in recent years (1). DTC accounts for more than 95% of all thyroid cancers and includes papillary (PTC) and follicular (FTC) histopathological subtypes. Patient age at diagnosis is a good prognostic factor for thyroid cancer and has long been associated with survival. Although the association between advanced age and poor survival is common for many types of cancer, DTC is the only human malignancy to include age as part of its staging system. The biology of DTC is highly dependent on age and younger patients outperform older patients in terms of survival (2). It has been reported that there is no specific age limit that predicts prognosis and that the relationship between advancing age and worse outcomes is continuous (3,4). However, most thyroid cancer staging systems include patient age as a binary variable (5,6). Patient age is used as part of current DTC risk stratification algorithms, such as the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system and the MACIS (metastases, age, completeness of resection, invasion, and size) score (5,7).

Given the results of previous studies investigating the relationship between patient age and disease-specific survival, data on the use of age threshold in DTC staging are conflicting. In the AJCC thyroid cancer staging system, a patient age of 45 years was used as the cut-off point from 1983 to 2018. However, with the recognition of the overall good prognosis of DTC, the eighth edition of the AJCC staging system entered clinical practice on January 1, 2018, to provide more appropriate risk stratification. Compared with the seventh edition, age, tumor size and extrathyroidal extension were revised. In the eighth edition of AJCC thyroid cancer staging, the threshold for age was increased from 45 to 55 (5).

It has long been known that DTC has a poor prognosis in older people. In previous studies, it was reported that more aggressive pathological features were observed more

frequently in elderly patients and their cancers were less frequently completely resectable (8). Clinical experience reveals that younger patients have better remission rates and disease-specific survival than older ones, even if they are initially classified at high risk of recurrence.

In this study, we aimed to compare the clinical and pathological features of DTC patients <55 and ≥55 years old, based on the current AJCC staging system.

MATERIAL and METHODS

The medical records of the patients who were operated in Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Atatürk Training and Research Hospital between December 2006 and September 2014 and diagnosed with DTC histopathologically were reviewed retrospectively. Patients with a previous history of thyroidectomy and radiotherapy to the head and neck region, incomplete clinical or histopathological data, and secondary malignancy were excluded from the study. Local ethics committee approval was obtained in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

Age, gender, ultrasonographic features, cytological results, type of surgery and final histopathological diagnosis were obtained from medical records. Patients were divided into two groups as <55 and ≥55 years old according to their age at diagnosis of DTC, and the demographic and histopathological features of the patients were compared.

Serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), antithyroid peroxidase (anti-TPO), anti-Tg antibody, and Tg measurements were made by chemiluminescence methods (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA, and the UniCel Dxl 800, Beckman Coulter, CA, USA). Reference ranges for TSH, fT3, fT4, Tg were 0.4-4.0 μ IU/mL, 1.57-4.71 pg/mL, 0.61-1.12 ng/dL, and 0-78 ng/mL, respectively. Anti-TPO higher than 10 U/mL and anti-Tg higher than 30 U/mL were interpreted as positive. Thyroid antibody lev-

el exceeding the upper limit of normal was evaluated as positive. Patients were classified according to their thyroid functions as euthyroidism (both TSH and fT4 within normal limits), hypothyroidism (increased TSH with low fT4) and hyperthyroidism (suppressed TSH with high fT4).

Thyroid US was performed with a superficial probe (Model LA523 13-4, 5.5-12.5 MHz) using Esaote color Doppler US (Model 796FDII; MAG Technology Co. Ltd., Yung-Ho City, Taipei, Taiwan). The localization, diameter, anterior-posterior-transverse diameter (AP/T) ratio, echogenicity, texture, marginal regularity, presence of microcalcification and macrocalcification, and peripheral halo of the nodules were evaluated.

US-guided Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) was performed by an experienced endocrinologist. FNAB was applied to all nodules with an ultrasonographic nodule diameter ≥ 1 cm. It was also performed in < 1 cm nodules when there were suspicious US features and/or clinical risk factors. Cytological findings were classified according to nondiagnostic (ND), benign, atypia of undetermined significance / follicular lesion of undetermined significance (AUS / FLUS), follicular neoplasm / suspected follicular neoplasm (FN / SFN), and according to the Bethesda System (9).

Pathological specimens were evaluated by two experienced thyroid pathologists. Tumor size, presence of lymphocytic thyroiditis, number of tumors (unifocal/multifocal), lymph node metastasis (LNM), distant metastasis, vascular invasion, capsular invasion, and extra thyroidal extension (ETE) were recorded from histopathology reports. It was accepted that the thyroid capsule was invaded in patients whose thyroid capsule was infiltrated by the tumor but without surrounding soft tissue and muscle involvement. If the tumor was invaded to the surrounding soft tissue or muscle, it was accepted as ETE. Histological variants of PTC have been grouped into classical, follicular, tall cell, oncocytic, and others (diffuse sclerosing, encapsulated, columnar cell, solid/trabecular, Warthin-like). Multifocality was defined as the presence of two or more tumor foci. All patients diagnosed with PTC were routinely evaluated with nuclear medicine specialists for possible adjuvant therapy with radioactive iodine (RAI). Remission was defined as serum thyroglobulin levels < 2 ng/mL during TSH suppression and absence of anti-Tg and no clinical or imaging evidence of tumors. The definition of persistence was used for patients who never met the criteria for remission. If a patient in remission developed evidence of disease at follow-up, it was defined as a recurrence.

In this study, sample size and power analysis were calculated using G*Power software (latest version 3.1.9.7). The effect size was 0.22, type 1 error was 0.05, type 2 error was 0.20, and the N2/N1 ratio was 0.50. All statistical analyzes were performed with a software package program (SPSS,

version 11.5 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The normality of the distribution of continuous variables was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistics were presented as mean \pm SD with medians (minimum-maximum) for continuous variables and percentages (%) for categorical variable. Differences in groups were compared with Student's t test for parametric variables and Mann-Whitney U test for non-parametric variables. Chi-square test was used to investigate the difference between groups in terms of categorical variables. A value of $p < 0.05$ was accepted to indicate statistical significance.

RESULTS

The data of 920 patients who were diagnosed with DTC histopathologically were analyzed. 605 (65.76%) patients were < 55 years old and 315 (34.24%) were ≥ 55 years old. There were 488 (80.66%) female and 117 (19.34%) male in the < 55 years old, and 238 (75.56%) female and 77 (24.44%) male patients in the ≥ 55 years old (Table 1) ($p=0.072$). Mean age was 42.25 ± 8.56 and 62.43 ± 6.28 years in < 55 years old patients and ≥ 55 years old patients, respectively ($p < 0.001$). Serum TSH, fT4, fT3 and anti-Tg antibody positivity at the time of diagnosis were similar in both groups ($p=0.093$, $p=0.499$, $p=0.254$ and $p=0.223$, respectively). Anti-TPO antibody positivity was significantly higher in patients < 55 years old ($p=0.044$). The rate of chronic lymphocytic thyroiditis in the < 55 years old patients was higher than in the ≥ 55 years old ($p < 0.001$). Anteroposterior and longitudinal diameters of malignant nodules were larger in the ≥ 55 years old than in patients < 55 years old ($p=0.007$ and $p=0.014$, respectively), but other preoperative US features were similar in both groups (Table 2).

Cytological and histopathological features in < 55 and ≥ 55 years old patients are compared in Table 3. There were a total of 1348 malignant foci, and 879 (65.21%) were in < 55 years old patients and 469 (34.79%) were in ≥ 55 years old patients. Tumor diameter was 10.53 ± 10.72 mm in the < 55 years old patients and 12.65 ± 12.72 mm in the ≥ 55 years old patients ($p=0.009$). While 415 (47.21%) of tumors in < 55 years old patients were incidental, 232 (49.47%) of tumors in the ≥ 55 years old patients were incidental ($p=0.431$). LNM, vascular invasion, lymphatic invasion, and distant metastasis rates were similar in two groups ($p=0.931$, $p=0.539$, $p=0.984$ and $p=0.638$, respectively) (Table 1 and 3). Capsular invasion was detected in 168 (19.11%) of < 55 years old patients and 109 (23.24%) of patients ≥ 55 years old ($p=0.032$). ETE was detected in 74 (8.42%) of the tumors of the < 55 years old patients and in 60 (12.79%) of the tumors of the patients ≥ 55 years old ($p=0.011$).

The histopathological tumor type distribution was similar in both groups. 842 (95.79%) of tumors in patients < 55 years old and 443 (94.46%) of tumors in patients ≥ 55 years old were PTC. Classical variant, follicular variant PTC (FVPTC),

Table 1: Demographical, clinical and histopathological features of patients with differentiated thyroid cancer <55 and ≥ 55 years old.

Parameters	<55 years (n= 605)	≥55 years (n= 315)	p
Age (year±std)	42.25±8.56	62.43±6.28	<0.001
Sex*			
Male	117 (19.34)	77 (24.44)	0.072
Female	488 (80.66)	238 (75.56)	
TSH (μIU/mL)	1.61±1.92	1.50±1.35	0.093
fT4 (ng/dL)	1.16±0.32	1.18±0.34	0.499
fT3 (pg/mL)	3.35±1.34	3.25±1.19	0.254
Anti TPO positivity* (n =747)	131 (27.12)	54 (20.45)	0.044
Anti-Tg positivity* (n = 737)	124 (25.83)	56 (21.79)	0.223
Functional status*			
Euthyroid	439 (72.56)	217 (68.89)	0.085
Hypothyroid	57 (9.42)	23 (7.30)	
Hyperthyroid	109 (18.02)	75 (23.81)	
Nodule number in US	3.75±2.94	5.29±3.69	<0.001
Surgical approach*			
BTT/NT	556 (91.90)	303 (96.19)	0.013
Hemithyroidectomy	49 (8.10)	12 (3.81)	
Operation indications*			
Giant nodule	108 (17.85)	59 (18.73)	0.246
Hyperthyroidism	54 (8.93)	38 (12.06)	
Cytology			
Malignant	104 (17.19)	57 (18.10)	0.246
Suspicious for malignancy	106 (17.52)	33 (10.48)	
FN/SFN	44 (7.27)	19 (6.03)	
AUS/FLUS and suspicious ultrasonography features	114 (18.84)	65 (20.63)	
Non-diagnostic	52 (8.60)	30 (9.52)	
Parathyroid pathology	2 (0.33)	1(0.32)	
Other	21 (3.47)	13 (4.13)	
Multifocality*	189 (31.24)	109 (34.60)	0.301
Lymph node metastasis*	49 (8.10)	25 (7.94)	0.931
Distant metastases*	1 (0.17)	1 (0.32)	0.638
Lymphocytic thyroiditis*	234 (38.68)	85 (26.98)	<0.001

TSH: thyrotropin, **fT3:** free triiodothyronine, **fT4:** free thyroxine, **anti-TPO:** antithyroid peroxidase antibodies, **anti-Tg:** anti-thyroglobulin antibodies, **US:** ultrasonography, **BTT/NT:** bilateral total thyroidectomy/near-total thyroidectomy, **FN/FNS:** follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm, **AUS/FLUS:** atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance.

Significant p values are indicated as bold in the table

*Data are presented n (%)

oncocytic and tall cell variant PTC were similar in both groups (p=0.723, p=0.798, p=0.723 and p=0.544, respectively). Mean follow-up period was similar in two groups (p = 0.874). RAI ablation was performed in 514 (78.71%) of <55 years old patients and 259 (71.94%) of ≥55 years old (p = 0.282). 194 (37.74%) <55 years old patients and 115 (44.40%) ≥55 years old patients were ablated with a RAI dose greater than 100 mCi. Persistence and recurrence rates were similar in two groups (p=0.348 and p=0.630, respectively) (Table 3).

DISCUSSION

Our study revealed that DTC is associated with larger tumors and higher risk of ETE and capsular invasion in patients ≥55 years old than in patients <55 years old. Our findings support the hypothesis suggested by the eighth edition of the AJCC classification that patients ≥55 years old with DTC have a higher incidence of histopathological features associated with the aggressive course and that the risk of locally advanced disease is relatively higher than patients <55 years old.

Table 2: Ultrasonography features of malignant thyroid nodules in patients <55 and ≥ 55 years old.

Ultrasonography features	<55 years (n= 605)	≥ 55 years (n= 315)	p
Diameters (mm) Anteroposterior	11.82 (3.21-56)	12.91 (4.3-41.1)	0.007
Transverse	12.43 (3.4-92.4)	13.45 (5.3-68.4)	0.124
Longitudinal	14.15 (3.9-88.2)	17.18 (4.2-93)	0.014
AP/T	0.89± 0.24	0.91 ± 0.26	0.521
Localization*			
Right	334 (55.21)	173 (54.92)	0.953
Left	254 (41.98)	132 (41.91)	
Isthmus	17 (2.81)	10 (3.17)	
Texture*			
Solid	593 (98.02)	309 (98.10)	0.935
Cystic/mixed	12 (1.98)	6 (1.90)	
Echogenicity*			
Isoechoic	218 (36.03)	115 (36.51)	0.990
Hypoechoic	151 (24.96)	78 (24.76)	
Iso-hypoechoic	236 (39.01)	122 (38.73)	
Microcalcification*	266 (43.97)	141 (44.76)	0.818
Macrocalcification*	198 (32.72)	102 (32.38)	0.915
Hypoechoic halo*	151 (24.96)	62 (19.68)	0.072
Irregular margins*	365 (60.33)	194 (61.59)	0.711

AP/T: ratio of anterior posterior to transverse diameter

Significant p values are indicated as bold in the table

*Data are presented n (%)

DTC is the fastest increasing malignancy in the world and the prognosis is generally excellent with appropriate therapy. The patient's age at presentation clearly affected the prognosis, and the AJCC has included age in tumor staging since 1983 (5). Unlike other types of cancer, thyroid cancer staging is based on age. In the eighth edition of the AJCC staging system, patients with DTC under the age 55 are considered low risk and have a favorable prognosis even in the presence of regional advanced disorders. Generally, age above 55 years is regarded as a poor prognostic marker in DTC, using the AJCC staging system; the mortality rate climbs gradually starting at age 55 years and above (5). Previous studies have reported some clinicopathological features in elderly patients (≥55 years), such as large primary tumors at diagnosis, more aggressive histopathological variants of DTC, higher risk of distant metastases at presentation, and higher recurrence rates (10,11).

The relationship of age to thyroid cancer outcome is still unclear, but there may be some reasons why elderly patients at the time of diagnosis have a worse prognosis than younger patients. DTC is a slow-growing tumor, and tumors that are usually diagnosed at a younger age are more likely to be confined to the thyroid gland. Sometimes it may have spread only to the central compartment of the neck or, less frequently, to the regional lymph nodes. However, over the

years, these tumors may develop distant metastases with local invasion and regional involvement associated with poor prognosis. It has also been suggested that well-differentiated tumors may mutate and dedifferentiate over time, becoming both more aggressive and less susceptible to RAI, thus having a worse prognosis. In an age-related mutation study, the BRAF (V600E) mutation correlated with the worst outcome for PTC patients, who were not only at a higher risk not to be cured but also for death. In particular, the BRAF (V600E) mutation was demonstrated to be a poor prognostic factor independent from other clinicopathological features (12). Furthermore, TERT promoter mutations have been reported as the major predictor of poor outcomes in DTC such as recurrence and disease related mortality (13).

Changes in the expression of the sodium-iodine transporter play a critical role in RAI uptake, and previous studies have shown that these changes are related to patient age (14,15). More functional sodium iodine symport expression in younger patients is another hypothesis that explains the higher probability of younger patients having radioiodine-avid cancer and a better prognosis (2). Also, the increase in serum TSH level with aging may support both the increase in the incidence of thyroid cancer and the acceleration of tumor growth progression (16). In addition, the immune system may play an important role in controlling cancer forma-

Table 3: Cytological and histopathological features of malignant thyroid nodules in patients <55 and ≥55 years old and follow-up data of patients.

	<55 years (n= 605)	≥55 years (n= 315)	p
Cytological diagnosis*	n=479	n=235	
Nondiagnostic	52 (10.86)	30 (12.77)	0.452
Benign	59 (12.32)	31 (13.19)	0.741
AUS/FLUS	114 (23.80)	65 (27.66)	0.263
FN/SFN	44 (9.19)	19 (8.09)	0.626
Suspicious for malignancy	106 (22.13)	33 (14.04)	0.010
Malignant	104 (21.71)	57 (24.26)	0.445
Histopathological features*	n=879	n=469	
Tumor diameter	10.53±10.72	12.65±12.72	0.009
Microcarcinoma	100 (11.38)	64 (13.64)	0.225
Incidental	415 (47.21)	232 (49.47)	0.431
Tumor type*	n=879	n=469	
Papillary	842 (95.79)	443 (94.46)	0.269
Follicular	26 (2.96)	14 (2.98)	0.978
Hurthle cell	11 (1.25)	12 (2.56)	0.078
PTC variants*	n=859	n=459	
Classical	674 (78.46)	364 (79.30)	0.723
Follicular	147 (17.11)	76 (16.56)	0.798
Oncocytic	18 (2.09)	11 (2.39)	0.723
Tall cell	15 (1.75)	6 (1.31)	0.544
Other	5 (0.59)	2 (0.44)	0.728
Capsular invasion*	168 (19.11)	109 (23.24)	0.032
Vascular invasion*	23 (2.62)	15 (3.20)	0.539
Extrathyroidal extension*	74 (8.42)	60 (12.79)	0.011
Lymphatic invasion*	13 (1.48)	7 (1.49)	0.984
Follow-up period (month)	41.25 ± 21.78	39.38 ± 11.04	0.874
RAI treatment*	514 (78.71)	259 (71.94)	0.282
RAI dose (mCi)*			
≤100	320 (62.26)	144 (55.60)	0.074
>100	194 (37.74)	115 (44.40)	
Persistence*	13 (2.15)	4 (1.27)	0.348
Recurrence*	4 (0.66)	3 (0.95)	0.630

AUS/FLUS: atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, **FN/SFN:** follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm, **PTC:** papillary thyroid cancer, **RAI:** radioactive iodine.

Significant p values are indicated as bold in the table

*Data are presented n (%)

tion and invasion, and there may be a decline in immune response with aging. The worsening prognosis with age can be explained by the reduced immune system response with aging. On the other hand, all-cause mortality increases with aging, and this may contribute to the overall increase in older age mortality in thyroid cancer patients.

Several clinicopathological features, such as age, gender, tumor size, ETE, LNM and distant metastasis, are well-known prognostic factors in DTC patients (17). ETE is defined as the spread of the tumor beyond the thyroid capsule to adjacent soft tissue. It is generally accepted that

advanced ETE adversely affects the prognosis of DTC. Ito et al. reported that recurrence free survival was significantly worse in patients with tumors with massive extension compared to those with minimal or no extension (18). On the other hand, some previous studies have shown worse survival rates even in patients with minimal extension (19). Previous studies have shown that tumor size and older age are independent risk factors for ETE and patients with ETE are more likely to have positive surgical margins (20,21). That is, sustained tumor growth will increase the likelihood of the tumor extension beyond the thyroid capsule, especially in peripheral tumors. Aging restrains adaptive immunity and

makes the tumor microenvironment more immunosuppressive, which may facilitate the invasion process (22).

Tumor size and ETE appear to be major factors in classification of AJCC guideline tumor staging (5). One of the most important prognostic factors for DTC is tumor size. Generally, increased tumor diameter in DTC is associated with worse prognosis and increased mortality rates. Tumors larger than 4 cm have been reported to have a significantly higher rate of disease-specific mortality (23). Some previous authors have shown that vascular invasion, ETE, lymphatic invasion, and cervical lymph node metastasis are more common in patients with DTC >1 cm than in patients <1 cm (24). Tumor size has been shown to be an important determinant of survival, even in patients with clinically early stages (25). On the other hand, it has been reported that the prognostic effect of tumor size may vary according to the age of the patient at the time of diagnosis. Although it is an independent predictor of survival in patients ≥ 55 years old, it has been reported that it has no effect in patients <55 years old (26).

The prognostic significance of tumor capsular invasion in DTC is unclear. Previous publications considered angioinvasion to be the main prognostic factor, while considering capsular invasion of not much significance. However, some more recent studies seem to suggest that wide invasion, not specifically angioinvasion, is an adverse prognostic factor (27,28).

In our study, we confirmed that some histopathological features related to poor prognosis, such as ETE and capsular invasion, are more common in older patients (≥ 55 years old) than younger patients (<55 years old). In addition, tumor size was larger in older patients than in younger patients. We found no difference in the frequency of LNM and distant metastases in younger and older patients. Zhang et al. evaluated patients with PTC by age group and reported that bilateral LNM is more likely in older patients (45-65 years) than younger patients. They also found that tumors in the elderly group showed more capsular and extrathyroidal extension than those in the middle and young groups (29). In addition, another study reported that tumor diameter and LNM were independent predictors for recurrence in elderly patients with PTC (30).

Data on the effect of chronic lymphocytic thyroiditis on clinicopathological parameters of DTC are uncertain (31). Many previous studies have shown less aggressive disease and a better outcome at presentation in patients with DTC and chronic lymphocytic thyroiditis (32,33), but some studies have not supported these results (34,35). Borowczyk et al. showed that lymphocytic thyroiditis has a protective effect on the prognosis of DTC. Patients with DTC with chronic lymphocytic thyroiditis were younger than patients with DTC without chronic lymphocytic thyroiditis (36). In accordance

with this result, in our study, the rate of chronic lymphocytic thyroiditis in the <55 years old patients were higher than in the ≥ 55 years old patients.

Our study has some limitations. The first is its retrospective design. Second, it is a single center analysis. Third, the follow-up period was relatively short in our study. Considering the slow course of DTC, a longer follow-up period is needed to fully evaluate the impact of clinical and pathological features on prognosis. In addition, the inability to perform molecular tests in our center during our study was another limitation. Finally, central lymph node dissection is not routinely performed in patients who underwent thyroidectomy in our center. This situation may have confused the nodal status of the patients. However, prophylactic central lymph node dissection is still controversial, and there is no definitive recommendation to support routine central lymph node dissection in the absence of evidence of metastasis (37).

In conclusion, patient age in DTC is an important prognostic indicator in most staging systems. Risk stratification for disease recurrence and survival is a critical component of DTC management and is based on the age of the patient at diagnosis and the clinical and pathological characteristics of the tumor. Our series revealed that DTC is associated with larger tumors, higher risk of ETE, and higher risk of capsular invasion in patients older than 55 years old compared to patients <55 years old. Our results support that, according to the eighth edition of the AJCC classification, patients ≥ 55 years old have a higher incidence of histopathological features associated with the aggressive course than patients <55 years old in DTC.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Nagihan Bestepe**, Design: **Nagihan Bestepe, Oya Topaloglu**, Data collection or processing: **Nagihan Bestepe, Husniye Baser, Abdussamed Yalcin**, Analysis or Interpretation: **Nagihan Bestepe, Husniye Baser, Aysegul Aksoy Altinboga**, Literature search: **Nagihan Bestepe, Reyhan Ersoy, Bekir Cakir**, Writing: **Nagihan Bestepe, Husniye Baser**, Approval: **Nagihan Bestepe, Reyhan Ersoy, Bekir Cakir**.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Financial Support

None to declare.

Ethical Approval

The present study was approved by the Ethics Committee of Ankara City Hospital (REC number: E1-21-2081, Date:20.10.2021). Since the study was retrospective, informed consent was not obtained from the patients.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery* 2010;148(6):1147-1152.
2. Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *Oncologist* 2009;14(3):216-221.
3. Orosco RK, Hussain T, Brumund KT, Oh DK, Chang DC, Bouvet M. Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Thyroid* 2015;25(1):125-132.
4. Oyer SL, Smith VA, Lentsch EJ. Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147(2):221-226.
5. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. Vol. Springer International Publishing, 2017;872-927.
6. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;83(5):1012-1021.
7. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-260.
8. Johar J, Britton H, Wiseman SM. Older patients with differentiated thyroid cancer exhibit more aggressive pathological characteristics than younger patients. *Can J Surg* 2020;63(1):E69-E70.
9. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2008;19(11):1159-1165.
10. Hollenbeak CS, Boltz MM, Schaefer EW, Saunders BD, Goldenberg D. Differentiated thyroid cancer recurrence in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2013;168(4):549-556.
11. Papaleontiou M, Haymart MR. Approach and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2012;96(2):297-310.
12. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, Romei C, Miccoli P, Pinchera A, Basolo F. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: A 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3943-3949.
13. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Máximo V, Sobrinho-Simões M, Soares P. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):E754-765.
14. Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M, Bidart JM, Schlumberger M. Age-dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue. *J Nucl Med* 2004;45(2):232-237.
15. Saad AG, Kumar S, Ron E, Lubin JH, Stanek J, Bove KE, Nikiforov YE. Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2672-2677.
16. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):809-814.
17. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: A single-institution long-term follow-up of 5897 patients. *World J Surg* 2018;42(3):615-622.
18. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006;30(5):780-786.
19. Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Extrathyroidal extension is associated with compromised survival in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2016;27(5):626-631.
20. Wang LY, Ghossein R, Palmer FL, Nixon IJ, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Microscopic positive margins in differentiated thyroid cancer is not an independent predictor of local failure. *Thyroid* 2015;25(9):993-998.
21. Lee HS, Park C, Kim SW, Park T, Chun BK, Hong JC, Lee KD. Correlation of minimal extrathyroidal extension with pathologic features of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2015;112(6):592-596.
22. Wu Y, Wei J, Chen X, Qin Y, Mao R, Song J, Fan Y. Comprehensive transcriptome profiling in elderly cancer patients reveals aging-altered immune cells and immune checkpoints. *Int J Cancer* 2019;144(7):1657-1663.
23. Konturek A, Barczynski M, Nowak W, Richter P. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(5):809-815.
24. Gomez NR, Kouniavsky G, Tsai HL, Somervell H, Pai SI, Tufano RP, Umbricht C, Kowalski J, Dackiw AP, Zeiger MA. Tumor size and presence of calcifications on ultrasonography are pre-operative predictors of lymph node metastases in patients with papillary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2011;104(6):613-616.
25. Kim JW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Recurrence in patients with clinically early-stage papillary thyroid carcinoma according to tumor size and surgical extent. *Am J Surg* 2016;212(3):419-425.e1.
26. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, Campbell P, Ebrahimi A. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid* 2018;28(8):991-996.
27. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, Tuttle RM, Singh B. Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 2006;106(8):1669-1676.

28. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: Importance of postoperative pathological examination. *World J Surg* 2007;31(7):1417-1424.
29. Zhang S, Jiang XH. Clinical features of papillary thyroid carcinoma patients associated with lateral lymph node metastasis in different ages. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2018;32(17):1319-1324.
30. Kim ES, Lee Y, Seo H, Son GS, Kwon SY, Kim YS, Seo JA, Kim NH, Suh SI, Ryoo I, You SH. Clinical features of recently diagnosed papillary thyroid carcinoma in elderly patients aged 65 and older based on 10 years of sonographic experience at a single institution in Korea. *Ultrasonography* 2017;36(4):355-362.
31. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: Does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(3):283-287.
32. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2409-2414.
33. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):458-463.
34. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001;25(5):632-637.
35. Jeong JS, Kim HK, Lee CR, Park S, Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Park CS. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: Clinical manifestation and prognostic outcome. *J Korean Med Sci* 2012;27(8):883-889.
36. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, Szczepanek-Parulska E, Danieluk M, Barnett J, Antonik M, Kałużna M, Bromińska B, Czeczayński R, Bączyk M, Ziemnicka K, Ruchała M. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2019;42(1):45-52.
37. Qu H, Sun GR, Liu Y, He QS. Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(1):124-132.



Yumuşak Doku Sarkomlarında Adjuvan Tedavi (Tek Merkez Deneyimi)

Adjuvant Treatment in Soft Tissue Sarcoma (Single Center Experience)

Metin PEHLİVAN¹ , Ayça İRİBAŞ² , Bilge BİLGİÇ³ , Mert BAŞARAN⁴ , Meltem EKENEL⁴ 

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Metin Pehlivan 0000-0002-7214-9563, Ayça İribaş 0000-0002-1686-7114, Bilge Bilgiç 0000-0001-9231-1743, Mert Başaran 0000-0001-5437-134X, Meltem Ekenel 0000-0003-1887-5561

Bu makaleye yapılacak atıf: Pehlivan M ve ark. Yumuşak doku sarkomlarında adjuvan tedavi (tek merkez deneyimi). Med J West Black Sea. 2022;6(3): 283-289.

Sorumlu Yazar

Metin Pehlivan

E-posta

metinpehlivan35@gmail.com

Geliş Tarihi

24.01.2022

Revizyon Tarihi

19.06.2022

Kabul Tarihi

15.08.2022

ÖZ

Amaç: Yumuşak doku sarkomları, malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturan, 50'den fazla histolojik alt grubu olan bir kanser türüdür. Adjuvan kemoterapi alan hastaların hastaliksız sağkalımlarının uzadığını birçok çalışma ve metaanaliz gösterse de, genel sağkalıma ilişkin çalışmalar arasında fark vardır. Çalışmamızın amacı, merkezimizde yumuşak doku sarkomu nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların klinik seyirlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji polikliniğinde; lokal, lokal ileri olup opere olan veya metastatik olup hem lokal cerrahi hem de metastazektomi yapılan ve sonrasında adjuvan tedavi almış 18 yaşın üstündeki yumuşak doku sarkomu hastaları alınmış ve adjuvan kemoterapinin hastalığın seyrine olan etkisi incelenmiştir.

Bulgular: 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar medyan 53 ay (5-155) takip edildi. Hastaların %55'i Evre 1 (%10 Evre 1A, %45 Evre 1B), %15 Evre 3 (%5 Evre 3A, %10 Evre 3B), %30 Evre 4'tür. Hastalara medyan dört kür adjuvan kemoterapi verildi ve hastaların %80'i Adriamisin - İfosamid aldı. Hastaların yarısında hastalık nüks ederken, nüks eden hastalarda hastaliksız sağkalım medyan 12 aydır. Hastaların medyan toplam sağkalımı 39 aydır.

Sonuç: Yaptığımız çalışmanın sonucunda adjuvan tedavinin hem hastaliksız hem de total sağkalımı katkısı sağlayabileceğini ve bu katkının hem ekstremitelere hem de ekstremiteler dışı yumuşak doku sarkomlarında olabileceğini düşünüyoruz ama kesin bir kaniye varmak için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmaların daha yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Yumuşak doku sarkomları, Adjuvan kemoterapi, Adjuvan radyoterapi, Onkoloji

ABSTRACT

Aim: Soft tissue sarcomas are a type of cancer with more than 50 histological subgroups, constituting approximately 1% of malignancies. It is seen at a rate of about 5/100000. Even in patients with local disease, the survival rate is 59%; pushed clinicians to different searches. Although many studies and meta-analyses show that patients receiving adjuvant chemotherapy have a prolonged disease-free survival, there is a difference between studies on overall survival. In our study, we examined patients who received adjuvant chemotherapy in our center for soft tissue sarcoma.

Material and Methods: The study was planned retrospectively. In Istanbul University Oncology Institute Medical Oncology Polyclinic; In this study, patients with soft tissue sarcoma over the age of 18 who were operated locally or locally advanced, or metastatic, who underwent both local surgery and metastasectomy and subsequently received adjuvant treatment, were recruited and the effect of adjuvant chemotherapy on the course of the disease was investigated.



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

Results: Forty patients were included in the study. The patients were followed up for a median of 53 months (5-155). 55% of the patients are Stage 1 (10% Stage 1A, 45% Stage 1B), 15% are Stage 3 (5% Stage 3A, 10% are Stage 3B), 30% are Stage 4. Patients received a median of four cycles of adjuvant chemotherapy, and 80% of patients received Adriamycin - Ifosfamide. While the disease relapses in half of the patients, the median disease-free survival in patients with relapse is 12 months. The median overall survival of patients was 39 months.

Conclusion: As a result of our study, we think that adjuvant therapy may contribute to both disease-free and total survival, and that this contribution may be in both extremity and extra-extremity soft tissue sarcomas, but we think that prospective studies with larger patient numbers would be more useful to reach a definite conclusion.

Keywords: Soft tissue sarcomas, Adjuvant chemotherapy, Adjuvant radiotherapy, Oncology

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları 50'den fazla histolojik alt grubu bulunan, malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturan bir kanser çeşididir (1). Yumuşak doku sarkomları oldukça nadir bir hastalık olup, yaklaşık olarak 5/100000 oranında görülmektedir (2). ABD'de yılda 10000'den fazla yumuşak doku sarkomu tanısı konulurken, hastaların yaklaşık yarısı hastalıktan kaybedilmektedir (3).

Yumuşak doku sarkomları %60-70 oranında ekstremitelerde görülmektedir (4). Hastaların %20-30'unda lokal nüks gelişmesi, %30-50'sinin metastatik olması (5), lokal hastalığı olan hastaların bile beş yıllık sağkalımının %59 olması; klinisyenleri farklı arayışlara itmiş ve lokal rekürrens ile uzak metastaz riskini azaltmak için, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ile neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi günümüzde cerrahiye ek olarak sık başvurulan tedavi yöntemleri olmuşturlardır (6).

Yapılan birçok çalışmada ve metaanalizlerde adjuvan kemoterapi almış hastaların hastaliksız sağkalımlarının uzadığı gösterilirken genel sağkalım ile ilgili çalışmalar arasında farklılık mevcuttur (7). Yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere olmuş hastalara adjuvan tedavi verilirken verilmemesi, verilecek ise kaç kür adjuvan tedavi verileceği üzerinde tam olarak uzlaşılmış bir konu değildir ve hekimler arasında görüş farklılıkları bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere olmuş ve adjuvan tedavi almış hastaları inceleyip, aldıkları adjuvan tedavinin yumuşak doku sarkomunun klinik gidişine olan etkisini araştırıp elde ettiğimiz sonuçları literatür ile karşılaştırmaktır. Bu bakış açısı ile yumuşak doku sarkomu nedeniyle merkezimizde operasyon sonrası adjuvan kemoterapi almış hastaları inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji polikliniğinde; lokal, lokal ileri olup opere olan veya metastatik olup hem lokal

cerrahi hem de metastazektomi yapılan ve sonrasında adjuvan tedavi almış 18 yaşın üstündeki yumuşak doku sarkomu hastaları alınmıştır. Kemik sarkomları ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ocak 2000 ile Şubat 2020 arasındaki hasta dosyaları incelenip çalışmaya uygun olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

İncelenen Klinik Parametreler

Hastaların tanı anındaki yaşları, hastaların cinsiyetleri, histolojik alt grupları, tümörün yerleşim yeri, hastalığın evresi [evrelemede American Joint Committee of Cancer (AJCC) 2017 sınıflaması kullanılmıştır], neoadjuvan kemoterapi alıp almadığı (aldıysa hangi rejim aldığı), preop radyoterapi alıp almadığı, adjuvan aldığı kemoterapi rejimi, kaç kür adjuvan kemoterapi aldığı, post op radyoterapi alıp almadığı, lokal nüks veya uzak metastaz gelişip gelişmediği, lokal nüks veya uzak metastaz gelişmiş ise lokal nüks veya uzak metastaza kadar geçen süre (progresyonsuz sağkalım), takip süreleri, hastaların son durumları ve toplam sağkalımlarına bakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS statistics versiyon 21 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak, medyan, minimum ve maksimum değerler ve yüzde değerleri verilmiştir. Kaplan-Meier analizi sonuçları ile adjuvan kemoterapi alan hastalarda median progresyonsuz sağkalım süresi (adjuvan kemoterapinin başlangıç tarihinden nüks veya metastaz gelişimine kadar olan süre progresyonsuz sağkalım olarak hesaplandı) standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir. Benzer şekilde Kaplan-Meier analizi sonuçları ile bütün hasta grubu için median genel sağkalım süresi (tanı anından ölüme kadar geçen süre genel sağkalım olarak hesaplandı) standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir. Etik Onay Çalışma için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Akademik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın Etik Kurul onayı ise İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır(27.07.2021 tarihli 364262 sayılı yazı). Araştırmacılar, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonunu ve Sağlık Bakanlığı'nın yeni yayınlamış olduğu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu / İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu'nu okuyup çalışmayı buna göre yapmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta alınmıştır. Medyan takip süresi 53 aydır (5-155). 16 hasta kadın (%40) 24 hasta (%60) ise erkektir. Hastaların medyan yaşı 42.5 (20-71)'dir. Altı hasta (%15) 20-30 yaş arasında, 7 hasta (%17.5) 30-40 yaş arasında, 14 hasta (%35) 40-50 yaş arasında, 8 hasta (%20) 50-60 yaş arasında, 3 hasta (%7.5) 60-70 yaş arasında, 2 hasta (%5) ise 70 yaşından büyüktür (Tablo 1).

Üç hastanın komorbid hastalıkları mevcut (bir hastada polio sekeli mevcut iken, bir hasta HCV, bir hasta ise HBV pozitif) iken bir hastanın takiplerinde meme kanseri gelişmiştir. Histolojik alt tiplerine bakıldığında 20 hastanın (%50) histolojik alt grup incelemesi yapılmamıştır. Histolojik alt grup incelemesi yapılan 20 hastanın 7'si (%17,5) liposarkom, 4'ü (%10) sinoviyal sarkom, 3'ü ise (%7,5) epitelooid sarkom tanısı almıştır. Kalan 6 hasta ise (%15) 5 farklı tanı almış olup bunların da dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sekiz hasta grade 3 iken, 32 hastada gradeleme yapılmamıştır. Hastaların evrelerine bakıldığında, 4'ü (%10) Evre 1A ve 18'i (%55) Evre 1B olmak üzere toplam 22 hasta (%65) Evre 1; 2'si (%5) Evre 3A ve 4'ü (%10) Evre 3B olmak üzere toplam 6 hasta (%15) Evre 3 ve 12 hasta (%30) Evre 4'tür.

Evre 4 olan hastaların 7'sinde (%58.3) akciğer metastazı varken, 3 hastada (%25) lenf bezi metastazı, 2 hastada (%16.7) ise hem akciğer hem de karaciğerde metastaz mevcuttur. Yerleşim yerlerine bakıldığında ise 21 hasta (%52.5) alt ekstremitte yerleşimli, 6 hasta (%15) üst ekstremitte yerleşimli; 9 hasta (%22.5) batin, retroperiton veya pelvis yerleşimli; 1 hasta (%2.5) baş boyun yerleşimli, 1 hasta (%2.5) kardiyak yerleşimli, 2 hastada (%5) ise birden çok organda tutulum (bir hastada sol bacak ve meme cildinde tutulum var iken, bir hasta her iki bacakta tutulum mevcut) vardır. Cerrahi sınırlarına bakıldığında ise 23 hastada (%57.5) cerrahi sınır negatifken, 4 hastada cerrahi sınır (%10) cerrahi sınır pozitifdir. 13 hastanın ise cerrahi sınırı (%32.5) bilinmemektedir (Tablo 2).

Yedi hasta (%17.5) preop kemoterapi alırken 33 hasta (%82.5) hasta preop kemoterapi almamıştır. Preop kemoterapi alan hastaların beşi Adriamisin-İfosfamid rejimi alırken bir hasta Sisplatin-İfosfamid rejimi, bir hasta ise preop radyoterapi ile eş zamanlı haftalık sisplatin almıştır.

Adjuvan tedavi olarak ise 32 hasta (%80) Adriamisin-İfosfamid rejimi 1 hasta (%2.5) yüksek doz İfosfamid, 2 hasta Pazopanib (%5), 1 hasta (%2.5) Temazolamid-Bevacisumab rejimi, 1 hasta (%2.5) Sisplatin-İfosfamid-Epirubicin-Bevacisumab rejimi, 1 hasta (%2.5) Gemcitabin-Sisplatin rejimi, 1 hasta (%2.5) Etoposid, 1 hasta (%2.5) Sisplatin-İfosfamid rejimi almıştır (Tablo 3).

Hastalar medyan dört kür adjuvan kemoterapi almıştır. 2 hasta (%5) bir kür, 6 hasta (%15) iki kür, 9 hasta (%22.5) üç kür, 15 hasta (%37.5) dört kür, 9 hasta (%22.5) altı kür adju-

Tablo 1: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş ve cinsiyet dağılımı		n (%)
Cinsiyet	Kadın	16 (40.0)
	Erkek	24 (60.0)
Yaş grubu	20-30	6 (15.0)
	31-40	7 (17.5)
	41-50	14 (3.0)
	51-60	8 (20.0)
	61-70	3 (7.5)
	71+	2 (5)
Toplam		40 (100.0)

Tablo 2: Tümörün histopatolojik alt tipleri ve hastalığın evreleri.

Alt tipler ve hastalığın evrelerini		n (%)
Histopatolojik Alt Tipler	Liposarkom	7 (17.5)
	Sinoviyal Sarkom	4 (10.0)
	Epitelooid Sarkom	3 (7.5)
	Malign Fibröz Histiositom	2 (5.0)
	Anjiyosarkom	1 (2.5)
	Periferik Sinir Kılıfı Tümörü	1 (2.5)
	Hemanjiyoperisitoma	1 (2.5)
	Berrak Hücreli Tendon Sarkomu	1 (2.5)
	Tanımlanmamış Alt Tip	20 (50.0)
	Hastaların Evreleri	Evre 1
Evre 3		6 (15.0)
Evre 4		12 (30.0)

Tablo 3: Hastaların adjuvan aldıkları kemoterapiler

Kemoterapiler	n (%)
Adriamisin-İfosfamid	32 (80.0)
Pazopanib	2 (5.0)
Yüksek Doz İfosfamid	1 (2.5)
Temodal-Bevacisumab	1 (2.5)
Sisplatin-İfosfamid-Epirubicin-Bevacisumab	1 (2.5)
Gemcitabin-Sisplatin	1 (2.5)
Etoposid	1 (2.5)
Sisplatin-İfosfamid	1 (2.5)

van kemoterapi almıştır. 13 hasta (%32.5) postop radyoterapi alırken, 27 hasta (%67.5) post-op radyoterapi almamıştır. 20 hastada (%50) lokal nüks veya uzak metastaz gelişirken, 20 hastada (%50) hastalık tekrarlamamıştır (Şekil 1).

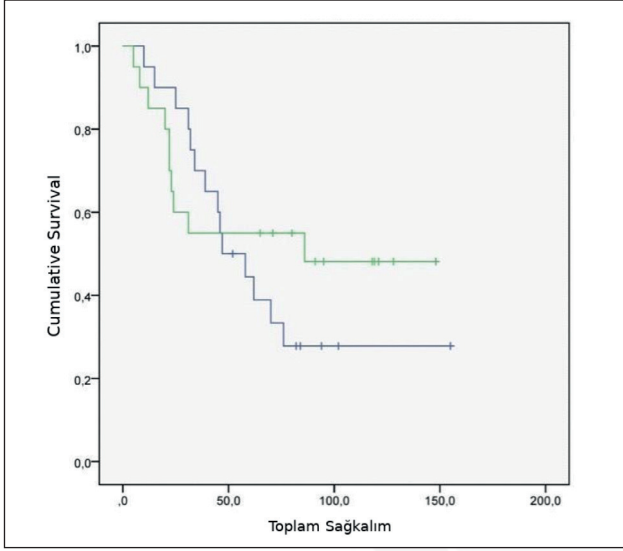
Lokal nüks veya uzak metastaz gelişen 20 hastada; rekürrens [Progresyonsuz sağkalım (PFS)] medyan 12 ayda (2-77) gelişmiştir (Şekil 2). Evrelere göre bakıldığında ise

tanı anında Evre 1 olan hastalarda medyan 14 ay (2-77) (Evre 1A olan hastalarda hastalık median 21 ayda tekrarlar-ken, Evre 1B olan hastalarda 11.5 ay), tanı anında Evre 3 olan hastalarda medyan 21 ay (6-26) (Evre 3A olan hasta-larda 26 ay, Evre 3B olan hastalarda 13.5 ay), Evre 4 olan hastalarda 10.5 ayda tekrarlamıştır (Şekil 3).

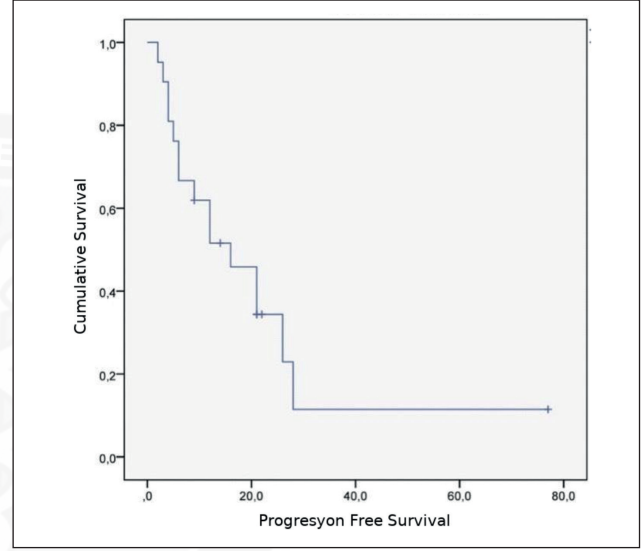
Yerleşim yerlerine göre bakıldığında alt ekstremitte yerleşimli hastalarda PFS medyan 15 ay olurken, üst ekstremitte yerleşimli hastalarda 14 ay; batin, retroperiton veya pelvis yerleşimli hastalarda 12 ay olmuştur. Tanı anında birden çok organda tutulumu olan iki hastada hastalık iki ve bir ay

sonra tekrarlar-ken, kardiyak tutulumla gelen hastada 9 ay, baş boyun yerleşimli hastada 12 ay sonra hastalık tekrarlamıştır. Preop kemoterapi alan hastalarda PFS ortalama 17 ay olurken almayanlarda 9 ay olmuştur. Preop radyoterapi alan hastalarda ise PFS median 17.5 ay olurken almayan hastalarda 9 ay olmuştur. Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda PFS median 12 ay olurken almayan hastalarda median PFS 10.5 ay olmuştur (Tablo 4).

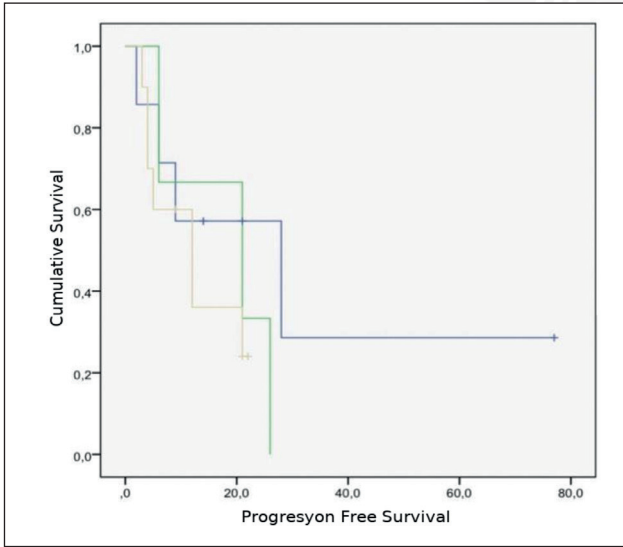
Toplam sağkalıma [Overall Survival (OS)] bakıldığında tüm hasta grubumuzda medyan OS 39 ay (5-152) aydır (Şekil 4). Hastaların evrelerine göre ise Evre 1 hastalarda medyan



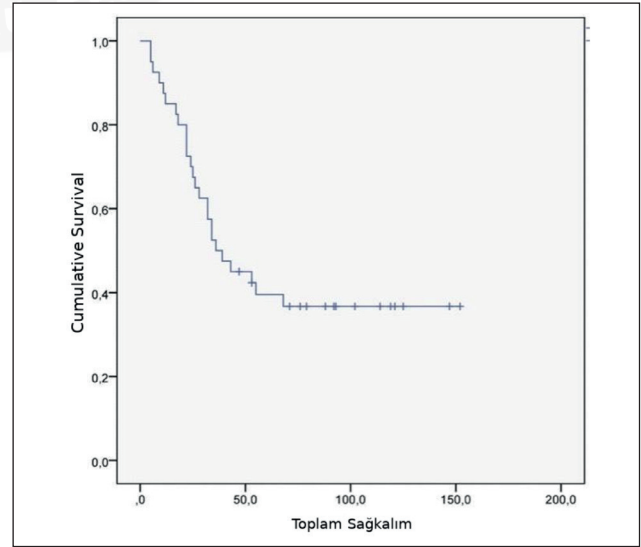
Şekil 1: Rekürrens olup olmasına göre Toplam Sağkalımı gösteren Kaplan-Meier grafiği (Mavi: Rekürrens var. Yeşil Rekürrens Yok).



Şekil 2: Progresyon Free Survivalı gösteren Kaplan-Meier grafiği.



Şekil 3: Evrelere göre Progresyon Free Survivalı gösteren Kaplan-Meier grafiği (Mor: Evre 1A ve 1B, Yeşil: Evre 3A ve 3B, Sarı: Evre 4).



Şekil 4: Tüm hasta grubunda toplam sağkalımı gösteren Kaplan-Meier grafiği.

toplam sağkalım 69.6 ay (6-152) (Evre 1A olan hastalarda OS medyan 57 ay olurken Evre 1B olan hastalarda 72.6 ay), Evre 3 olan hastalarda median OS 25.5 ay (5-88) (Evre 3A olan hastalarda 63.5 ay, Evre 3B olan hastalarda 14.5 ay), Evre 4 olan hastalarda 25 ay olmuştur.

Yerleşim yerlerine göre bakıldığında ise alt ekstremitte yerleşimli olan hastalarda medyan OS 66.3 ay, üst ekstremitte yerleşimli hastalarda 58.7 ay; batin, retroperiton, pelvis yerleşimli hastalarda 33.9 ay olmuştur. Tanı anında birden çok organda tutulumu olan iki hastada OS 22 ve 28 ay olurken, kardiyak tutulumla gelen hastada OS 24 ay, baş boyun yerleşimli hastada OS 68 aydır. Preop kemoterapi alan hastalarda medyan OS 47 ay iken, almayanlarda 37.5 aydır. Preop radyoterapi alan hastalarda ise medyan OS 39 ay iken almayanlarda 39.5 aydır. Post op radyoterapi alan has-

talarda ise medyan OS 55 ay iken almayanlarda 34 aydır (Tablo 5).

Hastaların büyük çoğunluğu (32 hasta %80) adjuvan Adriamisin-İfosfamid almıştır. Bu hasta grubunda ise medyan PFS 14 ay olurken medyan OS 53 aydır. Tüm hasta grubuna bakıldığında birinci yıl sonunda 31 hastada (%77.5), ikinci yıl sonunda 23 hastada (%57.5), üçüncü yıl sonunda 21 hastada (%52.5), beşinci yıl sonunda 21 hastada (%52.5), 10. yıl sonunda ise 20 hastada (%50) hastalık tekrarlamamıştır. bir yıllık sağkalım (36 hasta) %90 iken, iki yıllık sağkalım (29 hasta) %72.5, üç yıllık sağkalım (22 hasta) %55, beş yıllık sağkalım (15 hasta) %37.5, 10 yıllık sağkalım ise (dört hasta) %10'dur. Hastaların en son durumuna bakıldığında ise üç hastanın son durumu bilinmezken 13 hasta hayatta (32.5) iken 24 hasta (%60) exitus olmuştur.

Tablo 4: Evrelere göre, tümörün yerleşim yerine göre progresyonsuz sağkalım süresi ile preop veya adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ve preop kemoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresini gösteren tablo

Evreler ve Yerleşim Yerleri	Progresyonsuz Sağkalım süresi (ay)
Lokal Nüks veya Uzak metastaz gelişen hastalarda medyan	12
Evre 1 hastalarda medyan	14
Evre 3 hastalarda medyan	21
Evre 4 hastalarda süresi	10.5
Alt ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan	15
Üst ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	14
Batin-retroperiton-pelvis yerleşimli hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	12
Preop radyoterapi uygulanan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	17.5
Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	12
Preop kemoterapi alan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	17

Tablo 5: Tüm hasta grubunda ve evrelere göre, yerleşim yerine göre, preop kemoterapi alıp almamasına göre, preop radyoterapi yapılıp yapılmamasına göre, postop radyoterapi yapılıp yapılmamasına göre toplam sağkalımı gösteren tablo

	Toplam Sağkalım (ay)
Tüm hasta grubunda medyan toplam sağkalım	39
Evre 1 hastalarda medyan toplam sağkalım	69.6
Evre 3 hastalarda medyan toplam sağkalım	25.5
Evre 4 hastalarda medyan toplam sağkalım	25
Alt ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	66.3
Üst ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	58.7
Batin-retroperiton-pelvis yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	33.9
Preop kemoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	47
Preop kemoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	37.5
Preop radyoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	39
Preop radyoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	39.5
Postop radyoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	55
Postop radyoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	34

TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomlu olgularımızın demografik özelliklerine bakıldığında hastalarımızın %40'ı kadındır. Japonya'da yapılan 7759 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %55'i erkek %45'i kadındır (8). Almanya'da yapılan 1003 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastaların %51.3'ü erkek %48.7'si kadındır (9). ABD'de 5426 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise erkek hastalar %53.9 kadın hastalar ise %46.1 oranındadır (10). Bu açıdan erkek hastalarımız literatüre göre biraz daha fazladır.

Yumuşak doku sarkomu yaşla beraber artan bir malignitedir, hastalarımızın medyan yaşı 44.2'dir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile tekrar karşılaştırsak Almanya'da yapılan 1003 hasta ile yapılan çalışmada hastaların medyan yaşı 52.6'dır (9). Japonya'da 7759 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %42.7'si 65 yaşın üzerindeki, ABD'de yapılan 5426 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %36.4'ü 70 yaşın üzerindedir (8,10).

Japonya'da yapılan 1184 hastalık bir çalışmada histolojik alt tipin de sağ kalımı etkilediği gösterilmiştir (11). Hasta grubumuzun yarısında histolojik alt tip bilinmemektedir. Bu çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hastalarımızın %55'i Evre 1B'dir. Hastaların çoğunluğunun Evre 1B olmasının sebebi hastaların yarısında tümörün gradelendirmesinin yapılamamış olmasıdır. AJCC 2017 TNM evrelemede >5 santimetre olup gradı bilinmeyen tümörler Evre 1B olarak sınıflandırılmıştır. Eğer gradelendirme yapılmış olsaydı Evre 1B olan hastaların bir kısmı Evre 2 ya da 3 olabilirdi. Bundan dolayı Evre 3A ve 3B olan hastaların medyan PFS'leri Evre 1B olan hastalardan daha iyi çıkmış olabilir. Bu da çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır.

Yumuşak doku sarkomları %50-70 arasında ekstremitelerde görülmektedir (12). Bizim hastalarımızın %67.5'i ekstremitelerde yerleşimlidir. Bu açıdan hasta grubumuz literatür ile uyumludur. Cerrahi sınırın sağkalımla ilişkisini araştıran 2917 hastanın incelendiği bir metaanalizde negatif cerrahi sınırın sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (13). Hasta grubumuzun %32.5'inde cerrahi sınır tespit edilememiştir. Bu da çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili Fransa'da yapılan 330 hastalık bir çalışmada patolojik yanıtı bağlı olarak 3 yıllık PFS %61-76 arasında bulunmuştur (14). Bizim hasta grubumuzda ise üç yıllık PFS %71 bulunmuştur. Preop ve postop radyoterapilerin karşılaştırıldığı 12813 hastanın alındığı bir metaanalizde; preop ve postop radyoterapi arasında hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasında fark görülmemiştir (15). Preop radyoterapi alan hastalarda ise PFS median 17.5 ay olurken postop radyoterapi uygulanan hastalarda PFS median 12 ay olmuştur. OS, Preop radyoterapi alan hastalarda ise median OS 39 ay iken almayanlarda 39.5 aydır. Hastalısız sağkalımın hasta grubumuzda daha

yüksek olmasının sebebi hastalarımızın çoğunluğunun Evre 1 olması olabilir.

Hasta grubumuzun %50'sinde hastalık tekrarlamıştır. Bu veri hastaların yaklaşık %40-50'sinin nüks ettiği ile ilgili tarihsel bilgi ile uyumludur (16). Ekstremitelerde yerleşimli hastaların hem PFS'si hem OS'si diğer hastalara göre iyi olmuştur. Bu veri de ekstremitelerde yerleşimli sarkomların daha erken evrede iken tespit edildiği batın içi sarkomların daha ileri evrede tespit edildiği ve daha bu yüzden ekstremitelerde yerleşimli sarkomların daha evrede tedavi edildiği literatür bilgisi ile uyumludur (17).

Hasta grubumuzun %30'u metastazektomi ve primer tümör rezeksiyonu sonrası adjuvan kemoterapi almıştır. Bu hastalarda PFS 10.5 ay OS 31.5 ay olmuştur. 1124 hastanın incelendiği bir multisentrik çalışmada metastazektomi sonrası median OS 1.9 yıl olmuştur (18). Bu çalışmada metastazektomi yapılan hastaların bir kısmına radyoterapi, bir kısmına kemoterapi, bir kısmına ise hem kemoterapi hem radyoterapi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda OS'nin daha yüksek çıkması metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında adjuvan tedavi ile ilgili yapılan 1953 hastanın incelendiği bir SMAC çalışması ve ekstremitelerde ve vücudun diğer yerlerinde gelişen yumuşak doku sarkomlarında adjuvan kemoterapi ile ilgili yapılan 2008 yılında yayımlanan 18 çalışmanın incelendiği ,1315 hastanın katıldığı bir metaanalizde adjuvan kemoterapinin, özellikle doksorubicin ifosfamid kemoterapisinin, faydalı olduğu, Doksorubicin temelli tedavinin lokal ve sistemik nüksü azalttığı Doksorubicin'e Ifosfamid eklenmesinin ise daha faydalı olduğunu göstermiştir (7,19). Bizim çalışmamızda da PFS'nin median 12 ay OS'nin de median 39 ay olması bizim hasta grubumuzda da adjuvan kemoterapinin faydalı olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun %32.5'i ekstremitelerde dışı yumuşak doku sarkom hastalarıdır. Bu hastaların adjuvan tedaviden fayda görebileceğini düşünüyoruz. Zaten NCCN yumuşak doku sarkomları kılavuzu özellikle Evre 3 ve rezektabl Evre 4 hastalıkta hasta bazlı olarak yerleşim yerine bakmaksızın adjuvan kemoterapi önermektedir.

Çalışmanın retrospektif olması, patoloji raporlarının bir kısmında cerrahi sınır ve tümör gradenin belirtilmemiş olması, bazı hastaların düzensiz takiplere gelmesi ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen, temel tedavinin cerrahi olduğu bir malignitedir. Yaptığımız çalışma ile adjuvan tedavinin hem hastalısız hem de total sağkalıma katkı sağlayabileceğini ve bu katkının hem ekstremitelerde hem de ekstremitelerde dışı yumuşak doku sarkomlarında olabileceğini, ama kesin bir kanıya varmak için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmaların yol gösterici

olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hangi hasta alt gruplarında adjuvan tedavi ile daha fazla yarar sağlanabileceği konusunda yine daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmalar faydalı olabilir.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Çalışmanın dizaynı: **Metin Pehlivan, Meltem Ekenel, Mert Başaran**, Veri Toplama: **Metin Pehlivan**, Verileri Yorumlama: **Metin Pehlivan, Ayça İribaş, Bilge Bilgiç, Mert Başaran, Metin Pehlivan**, Makalenin Yazımı: **Metin Pehlivan**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek söz konusu değildir.

Etik Kurul Onayı

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. (İstanbul Tıp Fakültesi 27.07.2021 E-29624016-050.99-364262 tarihli yazı).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Poon E, Quek R. Soft tissue sarcoma in Asia. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(4):46.
- Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(1):37-42.
- Schuetze SM, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist*. 2009;14(10):1003-12.
- Byerly S, Chopra S, Nassif NA, Chen P, Sener SF, Eisenberg BL, Tseng WW. The role of margins in extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):333-8.
- Dei Tos AP, Bonvalot S, Haas R. The key role of pathology, surgery and radiotherapy in the initial management of soft tissue sarcoma. *Future Oncol*. 2018;14(10s):15-23.
- Abaricia S, Van Tine BA. Management of localized extremity and retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(4):273-282.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 1;113(3):573-81.
- Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Soft tissue sarcoma in adolescent and young adult patients: a retrospective study using a nationwide bone and soft tissue tumor registry in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 1;51(7):1080-1087.
- Büttner M, Singer S, Hentschel L, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, Andreou D, Pink D, Taylor K, Arndt K, Bornhäuser M, Schmitt J, Schuler MK, Eichler M. Financial toxicity in sarcoma patients and survivors in Germany: results from the multicenter PROSa study. *Support Care Cancer*. 2022;30(1):187-196.
- Graham DS, van Dams R, Jackson NJ, Onyshchenko M, Eckardt MA, DiPardo BJ, Nelson SD, Chmielowski B, Shabason JE, Singh AS, Eilber FC, Kalbasi A. Chemotherapy and Survival in Patients with Primary High-Grade Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2020 24;12(9):2389.
- Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, Iwata S, Tsuda Y, Takeshita K, Kawai A, Tanaka S, Kobayashi H. Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 28;51(6):918-926.
- Nakayama R, Mori T, Okita Y, Shiraishi Y, Endo M. A multidisciplinary approach to soft-tissue sarcoma of the extremities. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 ;20(10):893900.
- Jang WY, Kim HS, Han I. Impact of surgical margin on survival in extremity soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 22;100(3)
- Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, Broto JM, Turcotte R, Rastrelli M, Papai Z, Radaelli S, Lindner LH, Shumelinsky F, Cubillo A, Rutkowski P, Demaire C, Strens D, Nalbantov G. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(8):2166-2172.
- Yang X, Zhang L, Yang X, Yu W, Fu J. Oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in Resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020 23;15(1):158.
- Scalas G, Parmeggiani A, Martella C, Tuzzato G, Bianchi G, Facchini G, Clinca R, Spinnato P. Magnetic resonance imaging of soft tissue sarcoma: features related to prognosis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021 ;31(8):1567-1575.
- Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin*. 2004 ;54(2):94109.
- Abugideiri M, Janopaul-Naylor J, Switchenko J, Tian S, Read W, Press R, Oskouei S, Reimer N, Ferris M, Cassidy RJ, Behera M, Monson D, Landry J, Godette KD, Patel PR. Impact of Metastasectomy and Aggressive Local Therapy in Newly Diagnosed Metastatic Soft Tissue Sarcoma: An Analysis of the NCDB. *Ann Surg Oncol*. 2022 ;29(1):649-659.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001419.



Baş ve Boyun Sarkomlarının Klinik Gidişleri ve Özellikleri (Tek Merkez Deneyimi)

Clinical Course and Features of Head and Neck Soft Tissue Sarcomas (Single Center Experience)

Metin PEHLİVAN¹ , Ayça İRİBAŞ² , Bilge BİLGİÇ³ , Mert BAŞARAN⁴ , Meltem EKENEL⁴ 

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Metin Pehlivan 0000-0002-7214-9563, Ayça İribaş 0000-0002-1686-7114, Bilge Bilgiç 0000-0001-9231-1743, Mert Başaran 0000-0001-5437-134X, Meltem Ekenel 0000-0003-1887-5561

Bu makaleye yapılacak atıf: Pehlivan M ve ark. Baş ve boyun sarkomlarının klinik gidişleri ve özellikleri (tek merkez deneyimi). Med J West Black Sea. 2022;6(3):290-295.

Sorumlu Yazar

Metin Pehlivan

E-posta

metinpehlivan35@gmail.com

Geliş Tarihi

24.01.2022

Revizyon Tarihi

07.06.2022

Kabul Tarihi

08.08.2022

ÖZ

Amaç: Yumuşak doku sarkomları genellikle ekstremitelerde veya retroperitonda görülür, %5-10 hastada ise baş boyun bölgesinde görülür. Yumuşak doku sarkomları baş ve boyun kanserlerinin <1'den azını oluşturur. Çalışmamızda tedavi edilen baş boyun lokalize yumuşak doku sarkomlu hastalarını retrospektif inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Onkoloji polikliniğinde; baş ve boyun lokalizasyonlu yumuşak doku sarkomu nedeniyle tedavi almış 18 yaşın üstündeki hastalar alınmıştır. Kemik sarkomları ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ocak 2000 ile Aralık 2020 arasındaki hasta dosyaları incelenip çalışmaya uygun olan hastalar çalışmaya alınmış ve analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 21 hasta dahil edildi. 12 hasta (%57) kadın, dokuz hasta erkekti (%43). Hastaların yaş ortalaması 53.8'di (18-88). Sekiz hasta (%38) içsi hücreli sarkom (alt tiplendirme yapılmamış), beş hasta (%23,8) anjiyosarkom, bir hasta (%4,7) epiteloïd malign periferik sinir kılıf tümörü, bir hasta (%4,7) interdigiting retikulum hücreli sarkom, bir hasta (% 4,7 dermatofibrosarkom), bir hasta (% 4,7) malign fibröz histiyositoma, bir hasta (%4,7) sinovyal sarkom, bir hasta (%4,7) leiomyosarkom, bir hasta (%4,7) dendritik hücreli sarkom bir hasta (%4.7) ise ameloblastik fibrosarkom histolojisine sahipti.

11 hasta (%52) lokal, altı hasta (%28,5) lokal ileri hastalık ve dört hasta (%19) ise metastatik hastalığa sahipti. dokuz hastada (%42,8) hastalık nüksetmişti. Dört hastada (%19) lokal nüks meydana geldi, beş hastada uzak metastaz oldu. Hastalık nüksü için median süre 11 (3 – 18) aydı. Medyan toplam sağkalım 41 aydı (5-217).

Sonuç: Baş ve boyun yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen evrelemesi bile tam olarak oturmamış, oldukça kötü prognozlu bir malignitedir. Tedavisi temel olarak cerrahidir. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tam olarak üzerinde uzlaşmış tedaviler değildir.

Anahtar Sözcükler: Yumuşak doku sarkomları, Baş boyun kanserleri, Onkoloji

ABSTRACT

Aim: Soft tissue sarcomas are usually seen in the extremities or the retroperitoneum, and are seen in the head and neck region in 5-10% of patients. Soft tissue sarcomas account for <1% of head and neck cancers. We retrospectively reviewed the patients with head and neck localized soft tissue sarcoma treated in our study.



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

Material and Methods: In the oncology clinic; Patients over the age of 18 who received treatment for soft tissue sarcoma localized in the head and neck were included. Patients younger than 18 years of age with bone sarcomas were not included in the study. The patient files between January 2000 and December 2020 were examined and the patients eligible for the study were included and analyzed.

Results: 21 patients were included in our study. 12 patients (57%) were female and nine patients (43%) were male. The mean age of the patients was 53.8 (18-88). Eight patients (38%) spindle cell sarcoma (not subtyped), five patients (23.8%) angiosarcoma, one patient (4.7%) epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, one patient (4.7%) interdigitating reticulum cell sarcoma, one patient (4.7% dermatofibrosarcoma), one patient (4.7%) malignant fibrous histiocytoma, one patient (4.7%) synovial sarcoma, one patient (4.7%) leiomyosarcoma, one patient (4.7%) 4.7 had dendritic cell sarcoma and one (4.7%) patient had ameloblastic fibrosarcoma histology.

11 patients (52%) had local, six (28.5%) locally advanced disease, and four (19%) had metastatic disease. disease relapsed in nine patients (42.8%). Local recurrence occurred in four patients (19%), and distant metastases occurred in five patients. The median time for disease recurrence was 11 (3 – 18) months. The median overall survival was 41 months (5-217).

Conclusion: Head and neck soft tissue sarcomas are a rare malignancy with a poor prognosis and an incomplete staging. Its treatment is mainly surgical. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy are not fully agreed upon treatments.

Keywords: Soft tissue sarcomas, Head and neck cancer, Oncology

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları malignitelerin $\leq 1\%$’den azını oluşturan heterojen bir hastalık grubudur (1). Hastalığın 70’den fazla histolojik alt tipi bulunmaktadır (2). Yumuşak doku sarkomları genellikle ekstremiteler veya retroperitonda görülürken %5-10 arasında baş ve boyun bölgesinde görülmektedir (3,4).

Baş ve boyun kanserlerinin ise $\leq 1\%$’den azını yumuşak doku sarkomları oluşturmaktadır (5). Radyasyon maruziyeti ve Li Fraumeni sendromu gibi genetik hastalıklar baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomu insidansını artırmaktadır (6,7). Baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomları, ekstremiteler ve gövde yerleşimli yumuşak doku sarkomlarından daha kötü prognozlu bir malignitedir.

Hastalığın tedavisinde cerrahi en önemli yeri tutmaktayken lokalize hastalıkta neo adjuvan veya adjuvan radyoterapi ve kemoterapi giderek daha yaygın kullanılan tedavi yöntemleri olmaktadır. Ama baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomları hem çok nadir görüldüğü için hem de bu konuda çok fazla çalışma olmadığı için baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının tedavisi ile ilgili bazen hekimler arasında görüş farklılığı bulunmaktadır.

Baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomları multidisipliner yaklaşım gerektirdiği için genellikle referans merkezlerde takip ve tedavi edilmektedir. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde takip ve tedavi edilmiş baş boyun yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının klinik gidişlerini inceleyip sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırdık. Çalışmamızın amacı bu nadir görülen hastalık grubu ile ilgili tecrübemizi paylaşmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Dizayını ve Hasta Özellikleri

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji polikliniğinde; baş

ve boyun lokalizasyonlu yumuşak doku sarkomu nedeniyle tedavi almış 18 yaşın üstündeki hastalar alınmıştır. Kemik sarkomları ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ocak 2000 ile Aralık 2020 arasındaki hasta dosyaları incelenip çalışmaya uygun olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

İncelenen Klinik Parametreler

Hastaların tanı anındaki yaşları, hastaların cinsiyetleri, histolojik alt grupları, hastalığın evresi, yerleşim yeri, neoadjuvan kemoterapi alıp almadığı (aldıysa hangi rejim aldı), opere olup olmadığı, cerrahi sınırdaki tümör olup olmaması adjuvan aldığı kemoterapi rejimi, adjuvan radyoterapi alıp almadığı, lokal nüks veya uzak metastaz gelişip gelişmediği, lokal nüks veya uzak metastaz gelişmiş ise lokal nüks veya uzak metastaza kadar geçen süre, nüksün küratif amaçla opere edilip edilmediği, palyatif kemoterapi alıp almadığı, ikinci ve üçüncü seri kemoterapi alıp almadığı, hastaların son durumları ve medyan genel sağkalımlarına bakılmıştır. Progresyonsuz sağkalım hastalık nedeniyle aldığı tedavinin bittiği tarihten hastalığın nüks ettiği tarihe kadar geçen süre; genel sağkalım ise, hastanın hastalık tanısı aldıktan hastanın öldüğü tarihe kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

Etik Onay

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Akademik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın Etik Kurul onayı ise İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır (İstanbul Tıp Fakültesi 27.07.2021 E-29624016-050.99-364222 tarihli yazı). Araştırmacılar, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’nin son versiyonunu ve Sağlık Bakanlığı’nın yeni yayınlamış olduğu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu/İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu’nu okuyup çalışmayı buna göre yapmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS statistics versiyon 21 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum

değerler ve yüzde değerleri verilmiştir. Kaplan-Meier analizi sonuçları ile palyatif kemoterapi alan hastalarda ortalama ve median progresyonsuz sağkalım süresi standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir. Benzer şekilde Kaplan-Meier analizi sonuçları ile bütün hasta grubu için ortalama ve median genel sağkalım süresi standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 21 hasta alınmıştır. Hastaların 12'si kadın (%57) dokuzu erkektir (%43). Hastaların yaş ortalaması 53.8'dir (18-88). Beş hasta (%23.8) 40 yaşın altında, dokuz hasta (%42.8) 40-65 yaş arasında, yedi hasta (%33.3) ise 65 yaşın üzerindedir (Tablo 1). Hastaların histolojik alt gruplarına bakıldığında; sekiz hasta (%38) iğsi hücreli sarkom (alt tiplendirme yapılmamış), beş hasta (%23.8) anjiyosarkom, bir hasta (%4.7) epiteloïd malign periferik sinir kılıfı tümörü, bir hasta (%4.7) interdigitating retikulum hücreli sarkom, bir hasta (%4.7) dermatofibrosarkom, bir hasta (%4.7) malign fibröz histiositom, bir hasta (%4.7) sinoviyal sarkom, bir hasta (%4.7) leiomyosarkom, bir hasta (%4.7) dendritik hücreli sarkom bir hasta (%4.7) ameloblastik fibrosarkom histolojik tanısına sahiptir (Tablo 2).

11 hasta (%52) lokal hastalığa sahip iken altı hasta (%28.5) lokal ileri, dört hasta (%19) ise metastatik evrede başvurmuştur. Hastalığın yerleşim yerine bakıldığında ise sekiz hasta (%38) boyun, beş hasta (%23.8) skalp, iki hasta (%

Tablo 1: Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.

Demografik Dağılım		n (%)
Cinsiyet	Kadın	12 (57.0)
	Erkek	9 (43.0)
Yaş grupları	<40	5 (23.8)
	41-64	9 (42.8)
	65+	7 (33.3)

Tablo 2: Hastaların histolojik alt grupları.

Histolojik alt grupları	n (%)
İğsi Hücreli Sarkom (Alt Tiplendirme Yapılmamış)	8 (38.0)
Anjiyosarkom	5 (23.8)
Epiteloïd Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü	1 (4.7)
İnterdigitating Retikulum Hücreli Sarkom	1 (4.7)
Dermatofibrosarkom	1 (4.7)
Malign Fibröz Histiositom	1 (4.7)
Sinoviyal Sarkom	1 (4.7)
Leiomyosarkom	1 (4.7)
Dendritik Hücreli Sarkom	1 (4.7)
Ameloblastik Fibrosarkom	1 (4.7)

9.5) yanak, iki hasta (%9.5) maksiller sinüs, bir hasta (%4.7) burun, bir hasta (%4.7) damak, bir hasta (%4.7) mandibula, bir hasta (%4.7) ise infratemporal fossa yerleşimlidir. 16 hasta (%76.2) opere olurken beş hasta (%23.8) opere olmamıştır. Bir hastaya (%4.7) operasyon öncesi kemoradyoterapi uygulanmıştır. Yedi hastada cerrahi sınır pozitif iken dokuz hastada negatiftir (opere olan hastaların sırayla %43.8, %56.2) (Tablo 3).

11 hasta adjuvan radyoterapi alırken (opere olan hastaların %68.7) beş hasta (opere olan hastaların %31.3) adjuvan radyoterapi almamıştır. İki hasta (opere olan hastaların %12.5) adjuvan kemoterapi alırken 14 hasta (opere olan hastaların %87.5) adjuvan kemoterapi almamıştır.

Dokuz hastada (%42.8) hastalık tekrarlamıştır. Dört hastada (%19) lokal nüks olurken, beş hastada (%23.8) uzak metastaz gelişmiştir. Bu beş hastanın üçünde akciğer metastazı gelişirken, bir hastada parotis bezine, bir hastada ise akciğer ve kemik olmak üzere birden çok organda metastaz gelişmiştir. Hastalık nüksüne kadar süre geçen süre median 11 aydır (3-18). Nüks eden dokuz hastanın dördü tekrar opere edilirken beşi operasyona uygun bulunmamıştır. Yedi hastaya (%33.3) palyatif kemoterapi verilmiştir (beş hasta Adriamisin ifosfamid rejimi, bir hasta haftalık paklitaksel almış, bir hastanın ise ne aldığı tespit edilememiştir). Altı hasta (%28.5) ikinci seri kemoterapi alırken sadece bir hasta (%4.7) üçüncü seri kemoterapi almıştır.

Kaplan Meier yöntemi ile birinci seri palyatif kemoterapinin progresyonsuz sağkalım süresi incelenmiştir. Birinci seri palyatif kemoterapinin ortalama progresyonsuz sağkalımı

Tablo 3: Hastalığın evresini, yerleşim yerini, hastaların operasyon öyküsünü ve opere olan hastaların cerrahi sınırları.

Evre ve Yerleşim Yeri		n (%)
Hastalığın Evresi	Lokal Hastalık	11 (52.0)
	Lokal İleri	6 (28.5)
	Metastatik Hastalık	5 (23.8)
	Boyun	8 (38.0)
	Skalp	5 (23.8)
Hastalığın Yerleşim Yeri	Yanak	2 (9.5)
	Maksiller Sinüs	2 (9.5)
	Burun	1 (4.7)
	Damak	1 (4.7)
	Mandibula	1 (4.7)
Operasyon öyküsü	İnftratemporal Fossa	1 (4.7)
	Opere olan	16 (76.2)
	Opere olmayan	5 (23.8)
Cerrahi Sınır	Cerrahi Sınır pozitif	7 (43.8*)
	Cerrahi Sınır negatif	9 (56.2*)

* opere olan hastalar içindeki yüzdesi

5.7 ± 1.04 ay saptanmıştır (%95 güven aralığında minimum 3.6 ay maksimum 7.7 ay). Birinci seri palyatif kemoterapinin medyan progresyonsuz sağkalımı ise 6 ± 2.62 ay saptanmıştır (%95 güven aralığında minimum 0.86 maksimum 11.13 ay) (Şekil 1).

Genel sağkalım için de Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Ortalama genel sağkalım 85.58 ± 19.77 aydır (%95 güven aralığında minimum 46.82 maksimum 124.34 ay). Medyan genel sağkalım ise 41 ± 15.22 aydır (%95 güven aralığında minimum 11.16 maksimum 70.83 ay) (Şekil 2).

Hastaların son durumlarına bakıldığında ise yedi hasta (%33.3) hayatta iken 14 hasta (%66.7) hayatını kaybetmiştir. Bütün hasta grubumuzda bir yıllık sağkalım %85.7, iki yıllık sağkalım %66.6, üç yıllık sağkalım %52.3, beş yıllık sağkalım ise %33.3'tür (Tablo 4).

TARTIŞMA

Baş ve boyun lokalizasyonlu yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen bir hastalık grubudur. 2005 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların ağırlıklı olarak 50-55 yaş arasındadır ve erkek hastalar daha fazladır (8). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması benzerdir fakat kadın hastalar daha fazladır. Cinsiyet dağılımı bizim çalışmamızda literatürden farklı olmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olduğu için çalışmamız dünya epidemiyolojik verileri ile tam olarak uyumlu olmamış olabilir.

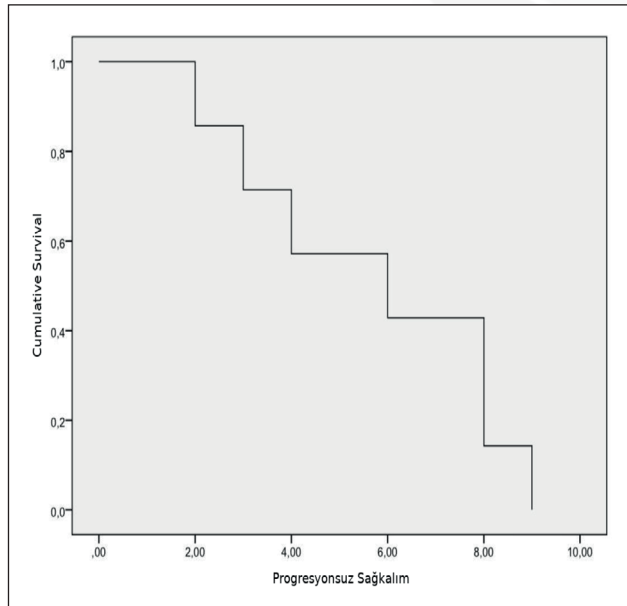
Histolojik alt gruplara bakıldığında ise Danimarka'da yapılan sekiz çalışmanın incelendiği bir metaanalizde en sık histolojik alt tipler alt tip tayini yapılmayan yumuşak doku

sarkomları ve nadir alt tiplerdir (9). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen histolojik alt grup alt tip tanısı yapılmayan fusiform hücreli sarkom sonra anjiyosarkomdur. Bu açıdan çalışma grubumuz en sık görülen alt tip açısından literatür ile uyumludur.

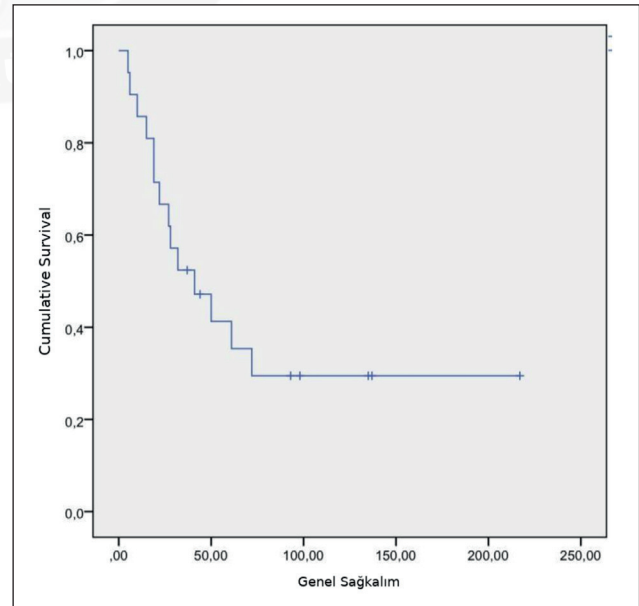
Hastaların evrelerine bakıldığında ise NCCN Yumuşak Doku sarkomları kılavuzu 2021 2. versiyon'da baş ve boyun sarkomları ile ilgili diğer sarkomlarda olduğu gibi net bir evreleme mevcut değildir. Biz kendi çalışmamızda T1 ve T2 tümörü olan hastaları lokal hastalık, T3 ve T4 tümörü olan hastaları lokal ileri hastalık, lenf nodu metastazı veya uzak metastazı olan hastaları metastatik evrede hastalık olarak kabul ettik. Bütün malignitelerde olduğu gibi doğru bir TNM evrelemesi hastalığın hem doğru tedavisi hem de prognostik olarak çok önemlidir. 2576 hastanın analiz edildiği bir çalışmada American Joint of Cancer Committee on Cancer sekizinci Versiyon T klasifikasyonunun American Joint of Cancer Committee on Cancer yedinci Versiyon'a göre daha

Tablo 4: Hastaların son durumlarını ve yıllara göre sağkalımlarını gösteren tablo.

Sağkalım	n (%)
Hayatta olan hasta sayısı	7 (33.3)
Hayatını kaybeden hasta sayısı	14 (66.6)
1. yıl sonunda hayatta olan hasta sayısı	18 (85.7)
2. yıl sonunda hayatta olan hasta sayısı	14 (66.6)
3. yıl sonunda hayatta olan hasta sayısı	11 (52.3)
5. yıl sonunda hayatta olan hasta sayısı	7 (33.3)



Şekil 1: Birinci seri palyatif kemoterapinin progresyonsuz sağkalımını gösteren Kaplan-Meier grafiği.



Şekil 2: Bütün hastaların genel sağkalımını gösteren Kaplan-Meier grafiği.

doğru olduğu ortaya konulmuştur (10). Biz de T evrelemesini American Joint of Cancer Committee on Cancer sekizinci versiyon T sınıflamasına göre yaptık. Hastaların yaklaşık %30'unun tanı anında metastatik olduğu veya takiplerinde metastaz geliştiğini ve metastazın en sık akciğere olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (11). Bizim çalışmamızda ise hastaların %19'u tanı anında metastatik olup, takiplerde ise beş hasta daha metastatik olmuştur. Toplamda %42.8 hasta metastatiktir. Bu oran literatüre göre oldukça yüksektir. Bu yükseklik hastaların radyoterapi ve cerrahideki son dönemdeki gelişmelerden önce tedavi olmasına veya hastaların düzenli takibe gelmemesine bağlı olabilir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların çoğunda hastalık literatüre uygun şekilde akciğere metastaz yapmıştır. Fransa'da 1579 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalık en sık yüz ve skalp sonrasında boyun ve parotiste görülürken bizim hasta grubumuzda hastalık sırasıyla en sık boyun sonrasında skalpte görülmektedir (12). Bu açıdan hasta grubumuz literatürden farklıdır. Bu farklılık da hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

16 hasta opere olmuştur. Bu 16 hastanın dokuzunda cerrahi sınır negatiftir. Rezeksiyon sınırında tümör bulunup bulunmamasının hastalığın tekrar edip etmeyeceği konusunda çok önemli olduğu bilinmektedir. Meksika'da 51 baş boyun sarkomu hastasının değerlendirildiği bir çalışmada R0 rezeksiyon olan hastalarda 21.26 ay toplam sağkalım sağlanırken R1 rezeksiyonda 14.67 ay, R2 rezeksiyonda 13.92 ay toplam sağkalım sağlanmıştır (13). İngiltere'de 49 baş ve boyun yumuşak doku sarkomu hastasına uygulanan cerrahi rezeksiyonu inceleyen bir çalışmada inkomplet rezeksiyon uygulanan hastaların %50'si komple rezeksiyon uygulanan hastaların %18.6'sı nüks etmiştir (5). Türkiye'den yayımlanan 47 hastalık bir çalışmada da R0 rezeksiyonun toplam sağkalımı artırdığı gösterilmiştir(14). Bizim hasta grubumuzda ise cerrahi sınır pozitif olan hastaların %71.4'ü, cerrahi sınır negatif olan hastaların ise %44.4'ünde hastalık tekrarlamıştır. Her iki oran da literatüre göre çok yüksektir.

Opere olan 16 hastanın 11'i (%68.7) adjuvan radyoterapi almıştır. Baş- boyun sarkomlarında adjuvan radyoterapi tam olarak netleştirilmiş bir tedavi yöntemi değildir. NCCN 2021 2. versiyon kılavuzu yumuşak doku sarkomlarında evre 2 ve 3 hastalarda adjuvan radyoterapi önermektedir. Fakat baş- boyun sarkomlarında evreleme tam olarak netleştirilmediği için bu konu baş ve boyun sarkomlarında tartışmalıdır. ABD'de baş- boyun sarkomu nedeniyle radyoterapi uygulanan 34 hastanın incelendiği bir çalışmada 5 ve 10 yıllık lokal kontrol %88 ve %80 olarak tespit edilmiştir (15). Yalnız bu çalışmadaki hasta popülasyonu bizim çalışmamızdaki hastalara göre daha genç (ortalama yaş 45) ve daha erken evrede (%65 T1 tümör) olması dikkat çekici bir husustur. Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da yapılan 1282 hastanın incelendiği bir çalışmada yüksek ya da bilinmeyen

grade, büyük tümör boyutu ve rabdomyosarkom histolojisi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda rabdomyosarkom histolojisinde hasta yoktur.

Adjuvan kemoterapi SMAC çalışmasından sonra giderek yaygınlaşmasına rağmen baş ve boyun sarkomlarında henüz tam olarak netleşmiş bir tedavi yöntemi değildir (17). Bizim hasta grubumuzda da opere olan hastaların sadece %12.5'i (iki hasta) adjuvan kemoterapi almıştır. Baş ve boyun sarkomlarında lokal tedaviye uygun olmayan hastalarda verilen sistemik kemoterapi iyi sonuçlar vermemiştir. Doksorubicin-İfosfamid tedavisinin %20 hastada yanıt verdiğini belirten metaanalizler mevcuttur (11).

Bizim hasta grubumuzda da yedi hasta palyatif kemoterapi almıştır (beşi Doksorubicin - İfosfamid) ve PFS medyan altı ay gibi tatmin edici olmayan bir değer çıkmıştır. Yine aynı metaanalizde beş yıllık sağkalım %50-80 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ise %33.3 olarak hesaplanmıştır. Bu düşüklük hastaların takiplerinde yaşanan sorunlar veya son dönemde cerrahi ve radyoterapideki gelişmelerden önce hastaların tedavi edilmesine bağlı olabilir.

Hasta sayısının çok az olması en önemli kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Patoloji raporlarında bazı hastaların tümörünün gradının belirtilmemesi ve takipten çıkan hastalar çalışmamızda daha verimli bir analiz yapmamızı engellemiştir.

Baş ve boyun yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen evreleme bile tam olarak oturmamış, oldukça kötü prognozlu bir malignitedir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar genel olarak retrospektiftir. Tedavisi temel olarak cerrahidir. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tam olarak üzerinde uzlaşmış tedaviler değildir. Palyatif amaçlı verilen kemoterapi yüz güldürücü sonuçlar vermemektedir. Bu hastalıkla ilgili prospektif ve geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Çalışmanın dizaynı: **Metin Pehlivan, Meltem Ekenel, Mert Başaran**, Veri Toplama: **Metin Pehlivan**, Verileri Yorumlama: **Metin Pehlivan, Ayça İribaş, Bilge Bilgiç, Mert Başaran, Metin Pehlivan**, Makalenin Yazımı: **Metin Pehlivan**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek söz konusu değildir

Etik Kurul Onayı

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. (İstanbul Tıp Fakültesi 27.07.2021 E-29624016-050.99-364222 tarihli yazı)

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik sürecinde yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, Broto JM, Turcotte R, Rastrelli M, Papai Z, Radaelli S, Lindner LH, Shumelinsky F, Cubillo A, Rutkowski P, Demaire C, Strens D, Nalbantov G. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(8):2166-2172.
- Byerly S, Chopra S, Nassif NA, Chen P, Sener SF, Eisenberg BL, Tseng WW. The role of margins in extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2016;113(3):333-338.
- Abaricia S, Van Tine BA. Management of localized extremity and retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer* 2019;43(4):273-282.
- Dhiman S, Negi S, Moudgil S, Thakur JS, Azad RK. Synovial Sarcoma of Ethmoidal Sinus. *Surg J (NY)* 2021;7(3):e195-e198.
- Breakey RW, Crowley TP, Anderson IB, Milner RH, Ragbir M. The surgical management of head and neck sarcoma: The Newcastle experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(1):78-84.
- Mark RJ, Baillet JW, Poen J, Tran LM, Calcaterra TC, Abemayor E, Fu YS, Parker RG. Postirradiation sarcoma of the head and neck. *Cancer* 1993;72(3):887-893.
- Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(2):84-88.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Riggs CE, Mendenhall NP. Adult head and neck soft tissue sarcomas. *Head Neck* 2005;27(10):916-922.
- Andersen S, Mann H, Krarup-Hansen A, Lajer CB, Grønhoj C. Patient and tumour characteristics of adult head and neck soft tissue sarcomas: A systematic review and meta-analysis. *Sarcoma* 2019;2019:9725637.
- Cates JMM. Staging soft tissue sarcoma of the head and neck: Evaluation of the AJCC 8th edition revised T classifications. *Head Neck* 2019;41(7):2359-2366.
- de Bree R, van der Waal I, de Bree E, Leemans CR. Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Oral Oncol* 2010;46(11):786-790.
- Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133(1):37-42.
- González-González R, Bologna-Molina R, Molina-Frechero N, Domínguez-Malagon HR. Prognostic factors and treatment strategies for adult head and neck soft tissue sarcoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(5):569-575.
- Akagündüz B, Akin Telli T, Sezgin Goksu S, Yildirim HC, Ozer M, Gökteş Aydın S, Ozyurt N, Karacin C, Paydas S, Dogan M. Assessment of prognostic factors and adjuvant treatment modalities in adult head and neck soft tissue sarcoma patients treated with upfront surgery. *Cureus* 2021;13(2):e13324.
- O'steen L, Saldivar B, Kharod S, Bassett B, Morris CG, Mendenhall WM. Radiotherapy for adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2020;43(9):667-669.
- Kim JK, Verma N, McBride S, Riaz N, Boyle JO, Spielsinger D, Sabol C, Waldenberg T, Brinkman T, Alektiar K, Lee NY, Tsai CJ. Patterns of radiotherapy use and outcomes in head and neck soft-tissue sarcoma in a national cohort. *Laryngoscope* 2020;130(1):120-127.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma meta-analysis collaboration (SMAC). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.



Identification of Novel Mutations in Children with Hereditary Spherocytosis by Targeted Exome Sequencing: A Single Center Experience

Hedeflenmiş Ekzom Dizilimi ile Kalıtsal Sferositozlu Çocuklarda Yeni Mutasyonların Belirlenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Ayça KOCAAĞA¹ , Hatice Mine ÇAKMAK² 

¹Eskişehir City Hospital, Department of Medical Genetics, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir City Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID: Ayça Kocaağa 0000-0003-0434-8445, Hatice Mine Çakmak 0000-0003-3730-0982

Cite this article as: Kocaağa A ve Çakmak HM. Identification of novel mutations in children with hereditary spherocytosis by targeted exome sequencing: A single center experience. Med J West Black Sea. 2022;6(3):296-301.

Corresponding Author

Ayça Kocaağa

E-mail

0000-0003-0434-8445

Received

08.11.2022

Revision

16.12.2022

Accepted

16.12.2022

ABSTRACT

Aim: Hereditary spherocytosis (HS) is a prevalent cause of congenital hemolytic anemia in Northern Europeans. It is characterized by spherocytes resulting from defects in the erythrocyte structural membrane proteins spectrin and ankyrin. To date, more than five candidate genes, including ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1, and EPB42 have been linked to HS. Here, we aim to investigate the presence of novel as well as known mutations in eight Turkish children with clinically suspected HS.

Material and Methods: We presented the clinical features of the patients and identified the causative gene variants using targeted exome sequencing. Eight children who were clinically suspected of having HS enrolled in this study. A family and medical history, clinical examination, relevant laboratory test results, osmotic fragility test (OFT), and genetic results were evaluated.

Results: Six causative variants, including three ANK1 variants, two SPTB variants and one SLC4A1 variant were detected. All these mutations were novel variants. ANK1 and SPTB are the most common mutant genes in children with HS.

Conclusion: This study expanded the mutation spectrum of ANK1, SPTB and SLC4A1. This is the first study to determine the genetic and clinical characteristics of children with HS in Turkey.

Keywords: ANK1, Hereditary spherocytosis, Pathogenic, SPTB, Targeted exome sequencing

ÖZ

Amaç: Kalıtsal sferositoz (HS), Kuzey Avrupalılarda konjenital hemolitik aneminin yaygın bir nedenidir. Eritrosit yapısal membran proteinleri spektrin ve ankirin'deki kusurlardan kaynaklanan sferositlerle karakterizedir. Bugüne kadar, ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1 ve EPB42 dahil olmak üzere beşten fazla aday gen, HS ile ilişkilendirilmiştir. Burada, klinik olarak HS şüphesi olan sekiz Türk çocuğunda bilinen ve yeni mutasyonların varlığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların klinik özelliklerini sunduk ve hedeflenen ekzom dizilimi kullanarak nedensel gen varyantlarını belirledik. Klinik olarak HS olduğundan şüphelenilen sekiz çocuk bu çalışmaya alındı. Aile ve tıbbi öykü, klinik muayene, ilgili laboratuvar test sonuçları, ozmotik frajilite testi ve genetik sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Üç ANK1 varyantı, iki SPTB varyantı ve bir SLC4A1 varyantı dahil olmak üzere 6 nedensel varyant tespit edildi. Bütün bu mutasyonlar yeni varyantlardı. ANK1 ve SPTB, HS'li çocuklarda en sık görülen mutant genlerdir.

Sonuç: Bu çalışma, ANK1, SPTB ve SLC4A1 genlerinin mutasyon spektrumunu genişletti. Bu, Türkiye'de HS'li çocukların genetik ve klinik özelliklerini belirleyen ilk çalışmadır.

Anahtar Sözcükler: ANK1, Kalıtsal sferositoz, Patojenik, SPTB, Hedeflenmiş ekzom dizilimi



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

INTRODUCTION

Hereditary spherocytosis (HS) is a common cause of congenital hemolytic anemia in Europeans. The clinical characteristics of HS include anemia, jaundice, reticulocytosis, cholelithiasis, splenomegaly and increased osmotically fragile in spherocytes. At present, the diagnosis of HS mainly relies on family history, clinical features, peripheral blood smear results, and osmotic fragility tests (OFT) (1). In the blood smears of HS patients, reticulocytes and spherocytes may be present as spherical-shaped cells. HS is widespread throughout the world, with a high prevalence in Northern Europe and Northern America (2). There is no data on the prevalence of HS in Turkish population.

HS is a genetic disorder in which both heredity and molecular characteristics are heterogeneous. Genetic transmission is autosomal dominant (AD) trait in 75% of cases with a de novo mutation (3). The pathogenic mutations ANK1 (ankyrin 1), SPTA1 (spectrin alpha chain), SPTB (spectrin β chain), SLC4A1 (solute carrier family 4, anion exchanger, member 1) and EPB42 (protein 4.2) genes are the major causes of HS (4-6). The ANK1, SPTB, and SLC4A1 genes are associated with AD traits, whereas SPTA1 and EPB42 genes are related to autosomal recessive traits (Table 1) (5). The ANK1 gene variations are reportedly the most common (~50%), followed by those in the SPTB (~20%), SLC4A1 (15-20%), and SPTA1 (~5-10%) (7).

However, the mutation profile of HS children has not been well defined in the Turkish population to date. In this study, we identified the causative gene variants in a group of Turkish children with hereditary spherocytosis.

MATERIAL and METHODS

In this retrospective study, eight patients with hereditary spherocytosis were evaluated. All were under age 18 at diagnosis and were followed between October 2020 to September 2022 by the Pediatric Hematology Department of Eskisehir City Hospital (Turkey). Patient data were analyzed retrospectively from patient files and the computer information system. Data gathered included clinical mani-

Table 1: Main features of the genes encoding the red cell membrane proteins.

Gene	Protein	Location	Inheritance
SPTA1	alpha spectrin	1q22-q23	Recessive
SPTB	beta spectrin	14q23-q24.1	Dominant
ANK1	ankyrin	8p11.2	Dominant
SLC4A1	band 3	17q21-q22	Dominant
EPB42	protein 4.2	15q15-q21	Recessive

ANK1: ankyrin 1, **SPTA1:** spectrin alpha chain, **SPTB:** spectrin β chain, **SLC4A1:** solute carrier family 4, anion exchanger, member 1 and **EPB42:** protein 4.2

festation of patients at admission, sex and gender, family history, hematologic and biochemical data, ultrasonography findings and complications.

HS was diagnosed on the basis of clinical history, physical examination, and laboratory test results, including complete blood count, blood smear, reticulocyte count, bilirubin concentration, positive osmotic fragility test, and abdominal ultrasonography. All children were diagnosed as HS; four patients were male and four were female. Informed consent was obtained from the parents of all patients. The study was approved by the ethics committee of Eskişehir Osmangazi Medical Faculty (Protocol number: 2022-227) in accordance with the Declaration of Helsinki. All procedures were performed according to approved guidelines.

Genomic DNA purified from the patients' peripheral blood was performed using the QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. The genomic DNA was sequenced on the Illumina NovaSeq Platform using the Agilent SureSelect V5 kit (Agilent, Santa Clara, CA, USA) at a mean depth of 100x. Raw data were analyzed with the "QIAGEN Clinical Insight (QCI) Interpret", aligning to the GRCh37/hg19 human genome.

Variant frequencies were subjected to dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp), 1000 Genomes (<http://browser.1000genomes.org>) and the Aggregation Consortium (ExAC, <http://exac.broadinstitute.org>). Polyphen-2, SIFT and MutationTaster software programs were used for pathogenicity prediction. Moreover, the identified variants were evaluated in Human Gene Mutation Database and Clinvar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). In addition, the pathogenicity of all variants was classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines (8).

Used SPSS 15.0 for statistical analysis. Descriptive statistics (frequency, percentage distribution, mean, median etc.) were used for statistical analysis.

RESULTS

Demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patient with hereditary spherocytosis are shown in Table 2. The median age at diagnosis was 7.6 (4.80) years old, and four out of eight (50%) patients were male. Only one patient had a positive family history (1/8; 12,5%). There was jaundice in seven patients and anemia in all patients. Only one patient had splenomegaly on abdominal ultrasound.

The median red blood cell (RBC) count was $2.23 \times 10^{12}/L$ and the median hemoglobin level was 8.57 g/dL. The median mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were 81.57 fL (normal range: 80-95), 29.65 pg (normal range: 27-31), and 36.76 g/L (normal range: 32-36), respectively. The median reticulocyte count

was 8.73% (normal range: 0.5%–2.5%) and the total bilirubin concentration was 5.35 mg/dL (normal value: 0.2-0.8). The mean lactate dehydrogenase (LDH) value was 485 units/L (normal range: 140-280). Peripheral blood smears demonstrated spherocytes and anisocytosis in all patients except one patient (P3). An increase in erythrocyte osmotic fragility was observed in five of the patients (5/8; 67.5%).

The genetic result was not detected in two patients (2/8; 25%). In total, six different heterozygous new variants were identified including ANK1 (three variants), SPTB (two variants) and SLC4A1 (one variant) genes (Table 3). Two novel variants result in a premature terminator codon in the coding sequence of ANK1 (c.3022G>T and c.4022C>A) and they have been suggested as deleterious. The other vari-

Table 2: The clinical and laboratory features of the Turkish children with HS.

Patients	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Gender	F	M	M	M	M	F	F	F
Age	6y	7y	15y	4y	3y	12y	12y	2y
Family history	-	-	-	-	-	-	-	+
Jaundice	+	+	+	+	+	+	-	+
Anemia	+	+	+	+	+	+	+	+
Splenomegaly	-	-	+	-	-	-	-	-
LAB TESTS								
Rbc ($\times 10^{12}/L$)	1.96	1.92	2.48	1.8	2.16	3.2	2.4	1.94
Hemoglobin (g/dl)	7.6	8.4	9.5	8.2	7.3	10.4	7.8	9.4
MCV (fL)	72.8	80.2	82.5	70.6	89.4	94.4	91.5	71.2
MCH (pg)	23.5	30.6	29.4	28.7	34.0	32.7	27.8	30.5
MCHC (g/L)	35.5	37.4	37.0	36.3	35.8	36.6	38.2	37.3
Reticulocytes (%)	4.6	3.85	8.63	5.76	8.15	12.42	14.65	11.82
Total bilirubin (mg/dL)	5.8	4.0	3.9	4.2	4.8	9.8	5.6	4.7
LDH (U/L)	361	472	346	355	1400	256	308	389
Spherocytes on the peripheral blood smears	+	+	-	+	+	+	+	+
Increased Osmotic Fragility	-	+	+	NA	+	+	+	-

M: Male, **F:** Female, **HS:** Hereditary spherocytosis, **LDH:** Lactate dehydrogenase, **MCH:** Mean corpuscular hemoglobin, **MCHC:** Mean corpuscular hemoglobin concentration, **MCV:** Mean corpuscular volume, **RBC:** red blood cell, **NA:** Not available, **y:** Year(s), **+**: Present, **-:** Absent.

Table 3: Mutations analyzed by targeted exome sequencing in the children with HS.

Patients	Gene	Exon	cDNA	Protein	Mutation Type	Novelty	SIFT	Polyphen2	Mutationtaster	ACMG
P1	ANK1	27	c.3022G>T	p.Glu1008Ter	nonsense	Novel	damaging	-	disease causing	Likely pathogenic
P2	ANK1	33	c.4022C>A	p.Ser1341Ter	nonsense	Novel	damaging	-	disease causing	Likely pathogenic
P3	SPTB	22	c.4550T>G	p.Met1517Arg	missense	Novel	damaging	probably damaging	disease causing	Uncertain Significance
P4	SPTB	13	c.2386C>T	p.Arg796Cys	missense	Novel	damaging	probably damaging	disease causing	Likely pathogenic
P5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P7	SLC4A1	13	c.1486T>C	p.Trp496Arg	missense	Novel	damaging	probably damaging	disease causing	Likely pathogenic
P8	ANK1	17	c.1912C>T	p.Pro605Ser	missense	Novel	damaging	probably damaging	disease causing	Likely pathogenic

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics, **SIFT:** Sorting Intolerant From Tolerant.

ants in SPTB, SLC4A1 and ANK1 were missense mutations that resulted in an amino acid change (Table 3). According to the ACMG, all five detected novel variants were classified as pathogenic, and one variant was rated as a variant of unknown significance (VUS) (SPTB: c.4550T>G). None of the detected variants have been previously reported in any human gene mutation database. The details of the identified variants is given in Table 3. The mutation images of P2 (ANK1:c.4022C> A) and P3 (SPTB: c.4550T>G) patients are given in Figure 1.

DISCUSSION

Hereditary spherocytosis (HS) is a hereditary hemolytic disease that is caused by encoding-gene mutations in ANK1, SPTB, SLC4A1, EPB42, and SPTA1 genes (9). It occurs with a higher incidence in the population of Northern Europe and Northern America (approximately 1:2000) (10,11). Approximately 75% of HS cases can be inherited as an autosomal dominant trait (12). HS caused by mutations in ANK1, SPTB, and SLC4A1 is inherited in an autosomal dominant manner, while the mutations in SPTA1 and EPB42 is inherited in an autosomal recessive manner (9). Genetic testing is critical both to confirm the diagnosis and to provide genetic counseling. The phenotype of HS is heterogeneous, but typical symptoms include hemolysis, anemia, jaundice, and splenomegaly. The diagnosis of HS is based on having a family history, typical clinical features, evaluation of biochemical markers of hemolysis, peripheral red blood cell morphology examination and a positive erythrocyte osmotic fragility test (13). The advancement of genetic molecular methods has recently allowed for the definitive diagnosis of HS patients.

The application of next-generation sequencing (NGS) has led to impressive progress in the diagnosis of genetic diseases (14,15). NGS is an extremely important test in the molecular diagnosis of HS in clinical practice, including targeted exome sequencing (TES) and whole exome sequencing (WES) (16). Previous studies have demonstrated the usefulness of the targeted NGS methods in investigating the causal gene variants in patients with HS (17,18). In the present study, we found six novel gene mutations in children with HS. Targeted exome sequencing has identified 3 patients with an ANK1 gene mutation, two patients with a SPTB gene mutation, and one patient with a SLC4A1 gene mutation. This study indicated that the most frequently affected genes in Turkish children with HS were ANK1 and SPTB. This result is similar to previous results found in American, European and Chinese populations (19-21). All mutations are novel and unique, having not previously been reported in a different population. We did not find any mutations in the EPB42 and SPTA1 genes, which were thought to be related to the sample size. Genetic studies on HS in Turkey are very limited, and there are only descriptive studies including clinical pathological phenotypes (22, 23). To our knowledge, this is the first report to describe the mutational spectrum in Turkish children affected by HS.

The ANK1 gene encodes a protein called ankyrin-1, which is found in the cytoplasmic membrane of red blood cells. This protein interacts with transmembrane proteins to form the membrane skeleton of cells (6,13). To date, more than 200 ANK1 gene mutations have been reported in HS patients. The reported mutations included nonsense, missense, and splicing mutations, small or gross deletions; and insertions

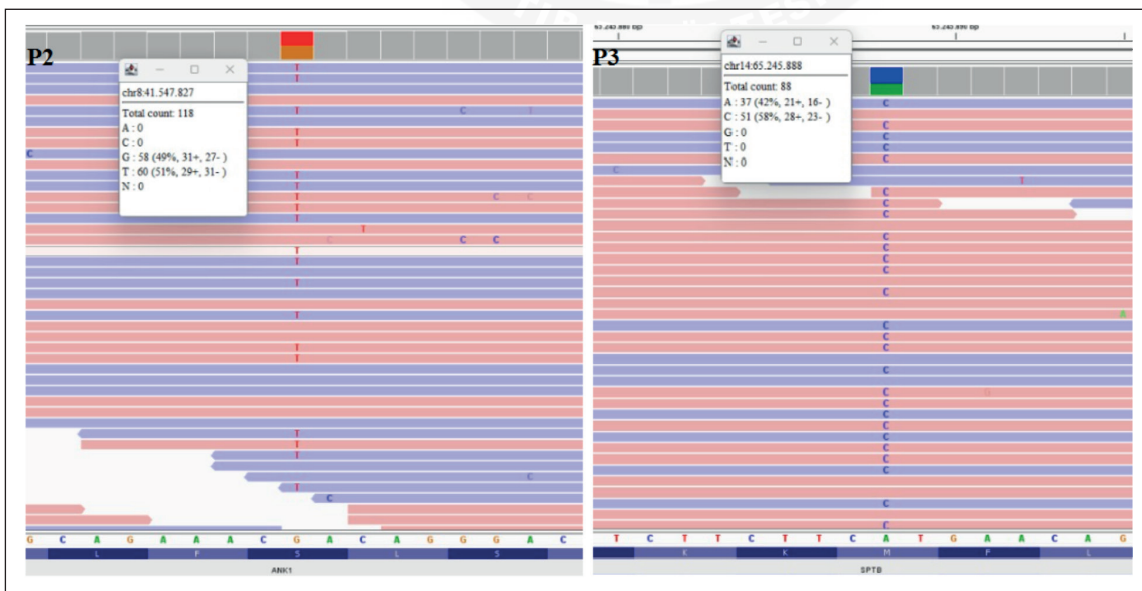


Figure 1. The mutation images of P2 (ANK1:c.4022C> A) and P3 (SPTB: c.4550T>G) patients.

(24). In this study, three novel mutations were identified in ANK1, including two nonsense mutations (c.3022G>T and c.4022C>A) and one missense (c.1912C>T) mutation. They were predicted as likely pathogenic by *in silico* protein programs. Based on the ACMG criteria, they were also categorized as likely pathogenic (Table 3).

The SPTB gene, which encodes α - and β spectrin, is localized on 14q23.3 and consists of 35 exons. These spectrin proteins play a crucial role in the formation and stability of the erythrocyte membrane (25). There are more than 40 reported mutations in the SPTB gene associated with HS (26). The types of mutations include nonsense and missense mutations, splicing mutations, and small or gross deletions, insertions or indels (27). In the present study, we found two novel missense SPTB mutations (c.4550T>G and c.2386C>T) associated with HS. According to *in silico* prediction tools, these novel variants were predicted as likely pathogenic.

The SLC4A1 (solute carrier family 4, anion exchanger, member 1) gene contains 20 exons and encodes both erythroid and kidney isoforms of anion exchanger 1. The N-terminal 40kDa domain is located in the cytoplasm and functions as a binding site for the red cytoskeleton through its interactions with transmembrane proteins (28). The C-terminal domain contains the binding sites for carbonic anhydrase II and is responsible for anion exchange. Mutations in the SLC4A1 gene have been linked to HS, ovalocytosis, and renal tubular acidosis (29). Currently, more than 70 pathogenic SLC4A1 gene mutations have been identified in HS (30). Here, we identified a novel missense (SLC4A1: c.1486T>C; p. Trp496Arg) mutation in a child with HS. This variant is absent in the public databases.

Hereditary spherocytosis is genetically and phenotypically highly heterogeneous. In a study from the Netherlands, SPTA1, ANK1, and SPTB, EPB42 ranked as the top four genes with identified variants in patients with HS, respectively (31). However, SPTA1 and EPB42 gene variants were not found in our cohort group.

Anemia with varying degrees of increased reticulocyte count was detected in all of our HS cases. The fact that 75% of our patients had MCHC > 36.0 g/l indicates that this parameter is an effective factor in the diagnosis of HS in our population. Spherocytes were detected in peripheral blood smears of 87.5% of the patients. In this study, the osmotic fragility test was significant in 5 of 8 patients (67.5%). A parental history of HS was reported in only one of the patients with HS (12.5%). Among the 8 subjects, only one had splenomegaly (12.5%, Table 2).

The observed severity of clinical and laboratory findings was similar to the extent that they could not be classified according to gene variants. Therefore, we could not estab-

lish a significant genotype-phenotype correlation. It was not possible to find a clear correlation, probably due to the small sample size in this study.

This study reported on eight Turkish children with suspected clinical features of HS and identified six novel gene variants (3 novel in ANK1, 2 novel in SPTB, and 1 novel in SLC4A1) by targeted exome sequencing. Our study is the first to use the TES approach for the genetic diagnosis of Turkish children with HS. We clarified the mutational spectrum in patients with HS: ANK1 and SPTB genes are the most common causes of HS in Turkish children. Our study also broadens the spectrum of ANK1 and SPTB mutations and provides valuable information about the genotyping of HS in Turkish children. Future studies in larger study groups are needed to detect the mutational diversity in Turkish children with HS.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

The idea of presenting the study to the literature and collecting the data of the study: **Ayça Kocaağa**. Analysis of patient's data, writing of article and preparation of images: **Ayça Kocaağa, Hatice Mine Çakmak**.

Conflicts of Interest

Each author confirms that they do not have any conflict of interest.

Financial Support

There is no funding.

Ethical Approval

The study was approved by the ethics committee of Eskişehir Osmangazi Medical Faculty in accordance with the Declaration of Helsinki (Protocol number: 2022-227).

Review Process

After the blind peer-review process, it was found suitable for publication and accepted.

REFERENCES

- Huq S, Pietroni MA, Rahman H, Alam MT. Hereditary spherocytosis. *J Health Popul Nutr.* 2010;28(1):107-9.
- Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2004;126(4):455-74.
- Hao L, Li S, Ma D, Chen S, Zhang B, Xiao D, Zhang J, Jiang N, Jiang S, Ma J. Two novel ANK1 loss-of-function mutations in Chinese families with hereditary spherocytosis. *J Cell Mol Med.* 2019 Jun;23(6):4454-4463.
- An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol.* 2008;141(3):367-75.

5. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-78.
6. Miraglia del Giudice E, Nobili B, Francese M, D'Urso L, Iolascon A, Eber S, Perrotta S. Clinical and molecular evaluation of non-dominant hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2001 Jan;112(1):42-7.
7. He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. Molecular Genetic Mechanisms of Hereditary Spherocytosis: Current Perspectives. *Acta Haematol.* 2018;139(1):60-6.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
9. Hughes MR, Anderson N, Maltby S, Wong J, Berberovic Z, Birkenmeier CS, Haddon DJ, Garcha K, Flenniken A, Osborne LR, Adamson SL, Rossant J, Peters LL, Minden MD, Paulson RF, Wang C, Barber DL, McNagny KM, Stanford WL. A novel ENU-generated truncation mutation lacking the spectrin-binding and C-terminal regulatory domains of Ank1 models severe hemolytic hereditary spherocytosis. *Exp Hematol.* 2011 Mar;39(3):305-20, 320.e1-2.
10. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol.* 2004;41(2):118-41.
11. Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol.* 1999;104(1):2-13.
12. Gallagher PG, Ferriera JD. Molecular basis of erythrocyte membrane disorders. *Curr Opin Hematol.* 1997;4(2):128-35.
13. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, Barcellini W, Zanella A. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica.* 2012 Apr;97(4):516-23.
14. Lohmann K, Klein C. Next generation sequencing and the future of genetic diagnosis. *Neurotherapeutics.* 2014;11(4):699-707.
15. Buermans HP, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(10):1932-41.
16. Choi HS, Choi Q, Kim JA, Im KO, Park SN, Park Y, Shin HY, Kang HJ, Kook H, Kim SY, Kim SJ, Kim I, Kim JY, Kim H, Park KD, Park KB, Park M, Park SK, Park ES, Park JA, Park JE, Park JK, Baek HJ, Seo JH, Shim YJ, Ahn HS, Yoo KH, Yoon HS, Won YW, Lee KS, Lee KC, Lee MJ, Lee SA, Lee JA, Lee JM, Lee JH, Lee JW, Lim YT, Jung HJ, Chueh HW, Choi EJ, Jung HL, Kim JH, Lee DS; Hereditary Hemolytic Anemia Working Party of the Korean Society of Hematology. Molecular diagnosis of hereditary spherocytosis by multi-gene target sequencing in Korea: matching with osmotic fragility test and presence of spherocyte. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 23;14(1):114.
17. Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(12):e24034.
18. Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Keskin EY, Perrotta S, Zaninoni A, Brancaleoni V, Zanella A, Giannotta JA, Barcellini W, Bianchi P. Targeted Next Generation Sequencing and Diagnosis of Congenital Hemolytic Anemias: A Three Years Experience Monocentric Study. *Front Physiol.* 2021 May 21;12:684569.
19. Wang R, Yang S, Xu M, Huang J, Liu H, Gu W, Zhang X. Exome sequencing confirms molecular diagnoses in 38 Chinese families with hereditary spherocytosis. *Sci China Life Sci.* 2018 Aug;61(8):947-953.
20. Sangerman J, Maksimova Y, Edelman EJ, Morrow JS, Forget BG, Gallagher PG. Ankyrin-linked hereditary spherocytosis in an African-American kindred. *Am J Hematol.* 2008;83(10):789-94.
21. Bogusławska DM, Skulski M, Machnicka B, Potoczek S, Kraszewski S, Kuliczkowski K, Sikorski AF. Identification of a Novel Mutation of β -Spectrin in Hereditary Spherocytosis Using Whole Exome Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 12;22(20):11007.
22. Kiliç MA, Özdemir GN, Tahtakesen TN, Gökçe M, Uysalol EP, Bayram C, Ayçiçek A, Aydoğan G. Clinical Features and Outcome of Children With Hereditary Spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Mar 1;44(2):e306-e309.
23. Konca Ç, Söker M, Taş MA, Yıldırım R. Hereditary spherocytosis: evaluation of 68 children. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015 Mar;31(1):127-32.
24. Wang D, Song L, Shen L, Zhang K, Lv Y, Gao M, Ma J, Wan Y, Gai Z, Liu Y. Mutational Characteristics of Causative Genes in Chinese Hereditary Spherocytosis Patients: a Report on Fourteen Cases and a Review of the Literature. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 16;12:644352.
25. Li D. Role of Spectrin in Endocytosis. *Cells.* 2022;11(15).
26. Du Z, Luo G, Wang K, Bing Z, Pan S. Identification of a novel heterozygous SPTB mutation by whole genome sequencing in a Chinese patient with hereditary spherocytosis and atrial septal defect: a case report. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):291.
27. Park J, Jeong DC, Yoo J, Jang W, Chae H, Kim J, Kwon A, Choi H, Lee JW, Chung NG, Kim M, Kim Y. Mutational characteristics of ANK1 and SPTB genes in hereditary spherocytosis. *Clin Genet.* 2016 Jul;90(1):69-78.
28. Sánchez-López JY, Camacho-Torres AL, Ibarra B, Tintos JA, Perea FJ. Analysis of the SLC4A1 gene in three Mexican patients with hereditary spherocytosis: Report of a novel mutation. *Genet Mol Biol.* 2010;33(1):9-11.
29. More TA, Kedar PS. Genotypic analysis of SLC4A1 A858D mutation in Indian population associated with distal renal tubular Acidosis (dRTA) coupled with hemolytic anemia. *Gene.* 2021; 769:145241.
30. Tang X, Guo X, Gao J. A Novel Compound Heterozygous Mutation in SLC4A1 Gene Causing Severe Hereditary Spherocytosis and Distal Renal Tubular Acidosis. *Indian J Pediatr.* 2020;87(3):233-4.
31. van Vuren A, van der Zwaag B, Huisjes R, Lak N, Bierings M, Gerritsen E, van Beers E, Bartels M, van Wijk R. The Complexity of Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Spherocytosis: A Cohort of 95 Patients: Genotype-Phenotype Correlation in Hereditary Spherocytosis. *Hemasphere.* 2019 Aug 7;3(4):e276.



Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Differentiated Thyroid Cancer According to TSH Levels

Differansiye Tiroid Kanserli Hastalarda TSH Düzeylerine Göre Ortalama Platelet Volümü, Platelet Dağılım Genişliği, Nötrofil/ Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Lenfosit/Monosit Oranının Karşılaştırılması

Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ¹ , Ömercan TOPALOĞLU² 

¹UHS Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Internal Diseases, Division of Endocrinology and Metabolic Diseases, Bursa, Turkey

²Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Division of Endocrinology and Metabolic Diseases, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Seher Çetinkaya Altuntaş 0000-0002-9733-9443, Ömercan Topaloğlu 0000-0003-3703-416X

Cite this article as: Çetinkaya Altuntaş S and Topaloğlu Ö. Comparison of mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in patients with differentiated thyroid cancer according to tsh levels. Med J West Black Sea. 2022;6(3):302-310.

Corresponding Author
Seher Çetinkaya Altuntaş

E-mail
drsehercetinkaya@hotmail.com

Received
17.10.2022

Revision
07.11.2022

Accepted
15.11.2022



This work is licensed by
"Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)";

ABSTRACT

Aim: The standard treatment in differentiated thyroid cancer (DTC) is total thyroidectomy followed by lifelong levothyroxine (LT4) replacement. However, what should be the level of exogenous LT4 and Thyroid stimulating hormone (TSH) is still a matter of debate.

Material and Methods: 162 patients with a prospective diagnosis of non-metastatic DTC and 69 healthy volunteers were included. DTC patients were divided into 3 groups according to their TSH level. If TSH is less than 0.1 µIU/mL, between 0.11-0.49 µIU/mL, 0.5-2 µIU/mL, the groups were named as suppressed thyrotropin, moderately suppressed thyrotropin and low-normal thyrotropin group, respectively.

Results: No statistical difference was observed between mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR) when the DTC group and the healthy control group were compared. When the patients were divided into 3 groups according to their TSH levels, only PDW levels were found to be higher in the moderately suppressed group compared to the other groups ($p < 0.001$). Besides, a positive correlation was found between TSH levels and LMR ($r=0.154$, $p=0.020$), and fT4 levels were negatively correlated with LMR ($r=-0.146$, $p=0.028$). In the linear regression analysis, it was found that 1 unit increase in duration of LT4 use increases MPV by 0.070 units ($p=0.031$), and 1 unit increase in TSH increases LMR 0.517 units ($p=0.041$). An increase of T3 by 1 unit reduces the NLR by 0.282 units ($p=0.032$).

Conclusion: In DTC patients, excessive LT4 dose for target TSH level may increase the risk of inflammatory and cardiovascular disease as well as low dose. Each patient should be treated individually and when making LT4 dose adjustment their age, comorbid diseases, and disease stage should be taken into account. Long-term studies are needed to determine what the target TSH optimum value should be.

Keywords: Mean platelet volume, Differentiated thyroid cancer, Platelet distribution width

ÖZ

Amaç: Diferansiye tiroid kanseri (DTK) standart tedavi total tiroidektomi ve sonrasında ömür boyu levotiroksin (LT4) replasmanı yapılmasıdır. Fakat ekzojen LT4 ile TSH düzeyinin ne olması gerektiği halen tartışma konusudur.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif non metastatik DTK tanısı olan 162 hasta ile 69 sağlıklı gönüllü alındı. DTK hastaları TSH seviyesine göre 3 gruba ayrıldı. TSH: 0,1 µIU/mLden küçük ise suprese tirootropin TSH:0,11-0,49 µIU/mL arasında ise ılımlı suprese tirootropin TSH :0,5- 2 µIU/mL arasında düşük -normal tirootropin grubu olarak adlandırıldı.

Bulgular: DTK ve sağlıklı kontrol grubu arasında ortalama trombosit volümü (OTV), trombosit dağılım genişliği (TDG), nötrofil/ lenfosit oranı (NLO), trombosit/ lenfosit oranı (PLO), lenfosit/monosit oranı açısından istatistiksel fark saptanmadı. Hastalar TSH düzeyine göre 3 gruba ayrılınca sadece PDW düzeyleri diğer 3 gruba göre ılımlı suprese grupta yüksek saptandı. ($p < 0,001$). Ayrıca TSH düzeyleri ile LMR arasında pozitif yönlü ($r=0,154$ $p=0,020$), sT4 düzeyleri LMR ile negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır. ($r=-0,146$ $p=0,028$) Lineer regresyon analizinde LT4 kullanma süresinin 1 birim artması MPW'ı ortalama 0,070 birim ($p=0,031$), TSH'ın 1 birim artması LMR'yi ortalama 0,517 birim arttırmaktadır ($p=0,041$). T3'ün 1 birim artması NLR'ı ortalama 0,282 birim azaltmaktadır ($p=0,032$).

Sonuç: DTK hastalarında hedef TSH düzeyi için verilen LT4 dozunun fazla olması kadar, az olması da inflamatuvar, kardiovasküler hastalık riski artırmaktadır. Her hasta bireysel ele alınıp, yaş, ek hastalıkları, hastalık evresi gibi durumları göz önüne alınarak LT4 doz ayarlaması yapılmalıdır. Hedef TSH optimum değerinin ne olması gerektiği için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Diferansiye tiroid kanseri, Ortalama platelet volümü, Ortalama platelet dağılımı

INTRODUCTION

Thyroid cancer is responsible for 1% of all malignancies. Differentiated thyroid cancer (DTC) is composed of papillary and follicular thyroid cancer. It generally has a good prognosis. Standard treatment is total thyroidectomy and/or cervical lymph node dissection and/or radioactive iodine ablation (RAI) (1). The next treatment is the lifelong replacement of levothyroxine (LT4) and suppression of TSH (Thyroid Stimulating Hormone). The purpose of TSH suppression is to prevent disease recurrence. Because TSH is a trophic hormone, its high level stimulates the growth of thyroid follicular cells. But it is not right to apply this suppression in the same way in every patient. Patients should be classified as low-medium and high-risk, and the dose of the drug should be titrated to suppress TSH levels according to the risk group. Long-term, excessive suppression of TSH in the non-high-risk patient group, even in the high-risk group in some cases, is not recommended in recent years. Because this condition has a negative effect on many systems, especially the cardiac system and skeletal system (2).

Mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) provide information about the morphology of the peripheral platelet population as well as the platelet function. These two parameters are the indicatives of immature platelets that are newly released from the bone marrow. In other words, increased MPV and PDW indicate large platelets. Large platelets are more metabolically active than old-mature platelets. They produce a higher amount of prothrombotic factors such as thromboxane A2 (3). Therefore, MPV and PDW correlate with metabolic, cardiovascular, inflammatory conditions, and even cancer prognosis (4).

Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte/monocyte ratio (LMR) are the indicators of the systemic inflammatory response (5). The

number of studies investigating these indicators in thyroid diseases is few and the studies are contradictory (6,7). It has been suggested that it can be used as a marker to show the response of the tumor to treatment, the risk of metastasis, and poor prognosis in many solid tumors. Apart from malignancies, it provides information on the severity of inflammation in diabetes, cardiovascular disease and autoimmune diseases (8-10).

Our hypothesis is that MPV, PDW, NLR, PLR, and LMR are high in DTC patients and this level is correlated with the degree of suppression of TSH. No study has been conducted regarding the association of these factors with the degree of TSH suppression in DTC. In this study, we aimed to determine whether there was a difference in MPV, PDW, NLR, PLR, and LMR between the patients with non-metastatic DTC in remission (with TSH levels between <0.01 and $2 \mu\text{IU/mL}$ under LT4 treatment) and healthy controls, and whether these parameters were related with the degree of TSH suppression or not.

MATERIAL and METHODS

Study Design

This prospective study was approved by the Ethics Committee of Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital with an Approval Number of 2021/07 (Approval Date: 07.01.2021). Written informed consent was obtained from the all participants. All practices in this study were made in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and the 1964 Declaration of Helsinki and its later revisions or comparable ethical standards.

In this cross-sectional study, patients aged 18-70 years who were consecutively applied to, and diagnosed with DTC in the Endocrinology Clinics of Recep Tayyip Erdoğan Uni-

versity Training and Research Hospital between January 2021 and June 2021, and healthy individuals who applied to the clinics for any other reason and who did not have any disease were included in the study. Inclusion criteria of the patients were: 1) History of Total Thyroidectomy and/or RAI 2) Having papillary or follicular cancer pathology 3) At least 6 months of LT4 suppression. In addition, 1) Pregnant patients and patients who were breastfeeding 2) Patients with TSH $>2 \mu\text{IU/mL}$ 3) Patients who were diagnosed with uncontrolled diabetes mellitus (patients who had been taking insulin, did have HbA1c of >7 , or had microvascular and macrovascular complications) 4) Patients with a history of co-existent malignancy 5) Patients with autoimmune disease, coronary artery disease, history of cerebrovascular disease, liver and kidney failure 7) Patients who had been taking anti-platelet drugs 8) Patients with hematological diseases 9) Patients with platelet count of $<150000/\text{mm}^3$ or $>450000/\text{mm}^3$, leukocyte count of $<3000/\text{mm}^3$ or $>4500/\text{mm}^3$, hemoglobin level of $<13 \text{ g/dL}$ and $<14 \text{ g/dL}$ for female and male, respectively, were not included in the study.

Data Collection

Sociodemographic characteristics of the patients such as age, sex, educational background, smoking status, date of diagnosis, clinical features such as RAI, comorbidities, the LT4 dose and duration of LT4 use were recorded.

Patients with DTC were defined as Group A, and healthy controls as Group B. The patients in Group A were divided into 3 groups according to their TSH levels and in accordance with the recommendations of the ATA guideline. (11) If TSH is less than $0.1 \mu\text{IU/mL}$, it will be classified as suppressed thyrotropin group (Group A1). If TSH is between $0.11-0.49 \mu\text{IU/mL}$, it will be classified as a moderately suppressed thyrotropin group (Group A2). If TSH is between 0.5 and $2 \mu\text{IU/mL}$ it will be classified as low-normal thyrotropin group (Group A3). Normal reference ranges for TSH in our hospital laboratory are between 0.35 and $4.94 \mu\text{IU/mL}$.

Complete blood count was determined using the Sysmex XN-1000 (Kobe, Japan) analyzer. The samples were taken after 8 hours of fasting and between 8:30 and 9:30 in the morning. The same standard blood tubes were used for sampling and analyzed within 1 hour at the latest. NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the absolute lymphocyte count, PLR was calculated by dividing the platelet count by the lymphocyte count, and LMR was calculated by dividing the lymphocyte count by the monocyte count. MPV and PDW are provided automatically.

Statistical Analysis

The data obtained from the research were analyzed in a computer environment with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 packaged software. In descriptive analyses, frequency data were presented as numbers (n) and percent (%), and numerical data were shown using

mean \pm standard deviation, median (minimum-maximum). Chi-square (X^2) test and Fisher's exact Chi-square test were used when comparing categorical data. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro Wilk tests were used to test the suitability of the numerical data for the normal distribution. The Independent Samples T-test was used for the analysis of normally distributed numerical data in two independent groups, and the Mann Whitney U test was used for the analysis of data that were not normally distributed in two independent groups. The Kruskal Wallis test was used to compare the numerical data that was abnormally distributed in more than two independent groups. Mann Whitney U test was used in the post hoc analysis of the comparisons whose Kruskal Wallis test was found to be significant and Dunn Bonferoni correction was made. The correlation between normally distributed numerical variables, and the relationship between two non-normally distributed numerical variables were analyzed with Pearson correlation analysis and Spearman Correlation analysis, respectively. Multivariate linear regression analysis was used to determine the effects of independent variables on hematological parameters. The results were evaluated at the 95% confidence interval and the significance level was $p<0.05$.

RESULTS

A total of 231 people, 162 patients with DTC and 69 healthy controls, were included in the study. Age, sex, height, weight, waist circumference, BMI, alcohol and cigarette consumption were similar in Group A and B ($p>0.05$). There was no statistical difference in MPV, PDW, NLR, PLR and LMR between Group A and B ($p>0.05$). Among the hemogram parameters, white blood cell (WBC), neutrophil and monocyte counts were higher in Group A compared to B ($p=0.006$, $p=0.009$, $p=0.024$, respectively). Although calcium and phosphorus values were similar in both groups ($p>0.05$), PTH levels were lower in group A ($p=0.022$) (Table 1).

There was no statistical difference in MPV, NLR, PLR and LMR values among Group A1, A2, A3, and B. Only PDW levels were higher in group A2 comparing to Group A1, A3, and B ($p<0.001$). In addition, the duration of LT4 use was higher in Group A3 comparing to Group A1 ($p=0.001$) (Table 2).

A low positive correlation was found between TSH levels and LMR ($r=0.154$, $p=0.020$). There was a positive correlation between fT4 levels and PDW or NLR, and a low negative correlation between fT4 and LMR ($r=0.184$, $p=0.005$; $r=0.150$, $p=0.024$; $r=-0.146$, $p=0.028$; respectively) (Table 3).

An increase of 1 unit in duration of LT4 use increases MPV by an average of 0,070 units ($p=0,031$). An increase of T3 by 1 unit reduces the NLR by an average of 0.282 units ($p=0.032$). An increase in TSH by 1 unit increases the LMR by an average of 0.517 units ($p=0.041$) (Table 4).

Table 1: Sociodemographic, Clinical, Hormonal and Biochemical Characteristics of Patients with Differentiated Thyroid Cancer and the Healthy Controls.

Parameters	Group A DTC (n=162)	Group B Control (n=69)	p-value
Age (years), mean±SD	51.29 ± 10.34	50.00 ± 9.31	0.373*
Sex, n(%) (Female/Male)	131/31 (80.90/19.10)	62/7 (89.90/10.10)	0.092**
Height (cm), median(min.-max.)	159.50 (143.00-186.00)	158.00 (143.00-189.00)	0.181***
Weight (kg), median(min.-max.)	81.00 (51.00-107.00)	77.00 (53.00-105.00)	0.057***
Waist Circumference (cm), mean±SD	103.53 ± 12.20	100.23 ± 13.90	0.072*
BMI (kg/m ²), median(min.-max.)	32.26 (20.57-42.32)	30.81 (18.69-42.60)	0.185***
Alcohol Consumption, n(%)			
Present	4 (2.50)	0 (0.00)	0.320****
Absent	158 (97.50)	69 (100.00)	
Cigarette Consumption, n(%)			
Still Smoking	25 (15.40)	3 (4.30)	0.061**
Quit Smoking	28 (17.30)	14 (20.30)	
Never Smoked	109 (67.30)	52 (75.40)	
Hypoparathyroidism, n(%)			
Present	9 (5.60)	0 (0.00)	0.061****
Absent	153 (94.40)	69 (100.00)	
DM, n(%)			
Present	16 (9.90)	0 (0.00)	0.004****
Absent	146 (90.10)	69 (100.00)	
HT, n(%)			
Present	51 (31.50)	15 (21.70)	0.134**
Absent	111 (68.50)	54 (78.30)	
Calcium (mg/dL), median(min.-max.)	9.60 (8.00-10.70)	9.70 (8.50-10.50)	0.273***
Phosphorus (mg/dL), median(min.-max.)	3.70 (2.13-5.71)	3.56 (2.26-4.86)	0.089***
Free T3 (pq/ mL), mean±SD.	2.86 ± 0.47	2.71 ± 0.35	0.010*
Free T4(ng/dL), median(min.-max.)	1.14 (0.47-1.71)	0.97 (0.72-1.90)	<0.001***
TSH (μIU/mL), median(min.-max.)	0.36 (0.01-2.00)	1.53 (0.27-2.89)	<0.001***
PTH(pq/ mL), median(min.-max.)	55.35 (2.94-156.30)	65.70 (24.50-132.90)	0.022***
Anti -Tg (IU/mL), median(min.-max.)	3.00 (2.85-14.76)	-	-
Tg(ng/mL), median(min.-max.)	0.14 (0.10-1.31)	-	-
Duration of LT4 use (years), median(min.-max.)	6.00 (1.00-12.00)	-	-
LT4 dose (mcg/day), median(min.-max.)	125.00 (75.00-250.00)	-	-
RAI Treatment, n(%)			
Present	107 (66.00)	-	-
Absent	55 (34.00)	-	-
Hemoglobin (g/dL), median(min.-max.)	13.50 (12.00-16.90)	13.40 (12.00-16.30)	0.117***
Platelet count, median(min.-max.)	262,000(142,000-445,000)	272,000 (138,000-450,000)	0.520***
WBC (/mm ³), median(min.-max.)	6898.58 ± 1497.34	6299.84 ± 1374.27	0.006*
Lymphocyte (/mm ³), median(min.-max.)	2373.95 ± 632.91	2301.69 ± 677.04	0.447*
Neutrophil (/mm ³), median(min.-max.)	3735.00 (1830.00-7090.00)	3440.00 (1670.00-6430.00)	0.009***
Monocyte (/mm ³), median(min.-max.)	430.00 (200.00-840.00)	370.00 (250.00-690.00)	0.024***
MPV (fL), median(min.-max.)	10.00 (8.30-19.40)	10.20 (8.30-12.40)	0.682***
PDW, median(min.-max.)	16.10 (15.40-16.80)	16.00 (15.50-17.10)	0.418***
NLR, median(min.-max.)	1.61 (0.66-6.58)	1.52 (0.54-3.73)	0.183***
PLR, median(min.-max.)	115.86 (51.46-279.87)	119.80 (62.84-270.21)	0.277***
LMR, median(min.-max.)	5.50 (2.30-11.54)	5.66 (3.02-11.81)	0.341***

*: Independent Sample's T-Test, **: Pearson Chi-square Test, ***: Mann Whitney U Test, ****: Fisher's Chi-square Test

BMI: Body mass index, **sT3:** free triiodothyronine, **sT4:** free thyroxine, **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone, **PTH:** Parathyroid hormone, **LT4:** levothyroxine, **RAI:** Radioactive iodine, **Tg:** Thyroglobulin, **Anti-Tg:** Anti-Thyroglobulin, **HT:** Hypertension, **DM:** Diabetes Mellitus, **WBC:** White Blood Cell, **MPV:** Mean Platelet Volume, **PDW:** Platelet Distribution Width, **NLR:** Neutrophil/Lymphocyte Ratio, **PLR:** Platelet/Lymphocyte Ratio, **LMR:** Lymphocyte/Monocyte Ratio.

Table 2: Comparison of Hormonal and Biochemical Data of Patients with Differentiated Thyroid Cancer According to Their TSH Levels With the Control Group.

Parameters	Group A1 Supresse (TSH<0,1 µIU/mL) (n=48)	Group A2 Moderately Suppressed (TSH 0.11-0.49 µIU/mL) (n=43)	Group A3 Low-Normal (TSH 0.5-2 µIU/mL) (n=71)	Group B Healthy Controls (n=69)	p-value	Post-hoc analysis
	mean±SD.	Median (min-max.)				
TSH (µIU/mL)	0.03±0.02 0.02 (0.01-0.10)	0.26±0.11 0.26 (0.11-0.48)	1.08±0.47 1.01 (0.50-2.00)	1.51±0.74 1.53 (0.27-2.89)	<0.001*	A1-A2, A1-A3, A1-B, A2-A3, A2-B, A3-B
Free T4 (ng/dL)	1.24±0.20 1.20 (0.85-1.67)	1.19±0.17 1.17 (0.95-1.71)	1.10±0.15 1.10 (0.47-1.53)	0.97±0.16 0.97 (0.72-1.90)	<0.001*	A1-A3, A1-B, A2-A3, A2-B, A3-B
Free T3 (pg/ mL)	3.12±0.50 3.15 (1.04-4.00)	2.81±0.41 2.80 (1.33-3.68)	2.72±0.40 2.65 (1.70-3.57)	2.71±0.35 2.71 (1.87-3.57)	<0.001*	A1-A2, A1-A3, A1-B
LT4 use time (years)	4.47±2.90 4.50 (1.00-12.00)	5.06±2.77 5.00 (1.00-10.00)	6.39±2.77 7.00 (1.00-11.00)	-	0.001*	A1-A3
LT4 dose (mcg/day)	137.60±29.39 135.00 (100.00-225.00)	136.27±33.45 125.00 (100.00-250.00)	127.88±30.05 125.00 (75.00-200.00)	-	0.163*	
Hemoglobin (g/dL)	13.58±1.10 13.30 (12.00-16.70)	13.99±1.18 14.00 (12.10-16.90)	13.56±0.93 13.40 (12.00-16.20)	13.45±1.07 13.40 (12.00-16.30)	0.070*	
Platelet (/mm³)	272,687± 546,365 262,500 (184,000-419,000)	263,069 ±628,779 262,000 (142,000-445,000)	271,211±612,453 261,000 (170,000-440,000)	274,246±626,435 272,000 (138,000-450,000)	0.830*	
WBC (/mm³)	6938±1557 6530 (4460 -1031)	6858.37±1318 6840 (4030-10340)	6896±1575 6610 (4430 -1220)	6299±137 6190 (9400-3830)	0.084*	
Lymphocyte (/mm³)	2378 ±658 2255 (1050-3750)	2402±572 2450.00 (1400.00-3420.00)	2353±657 2210 (1060-4580)	2301± 677 2280 (940-3830)	0.754*	
Neutrophil (/mm³)	3860±1122 3730 (2090-6910)	3758±1100 3590 (2110-6330)	3907±1214 3780 (1830-7090)	3381±931 3440 (1670-6430)	0.061*	
Monocyte (/mm³)	457±137 465 (220-840)	445±103 430 (240-680)	422±113 430 (200-830)	400±97 370 (250-690)	0.054*	
MPV (fL)	10.01±0.90 9.90 (8.40-12.00)	10.40±0.88 10.30 (9.10-13.20)	10.08±1.42 9.90 (8.30-19.40)	10.14±1.04 10.20 (8.30-12.40)	0.125	
PDW	15.98±0.27 16.00 (15.50-16.80)	16.23±0.27 16.20 (15.80-16.80)	16.02±0.27 16.10 (15.40-16.80)	16.05±0.33 16.00 (15.50-17.10)	<0.001*	A1-A2, A2-A3, A2-B
NLR	1.74±0.89 1.59 (0.78-6.58)	1.66±0.65 1.46 (0.86-3.31)	1.76±0.68 1.64 (0.66-4.84)	1.57±0.57 1.52 (0.54-3.73)	0.376*	
PLR	122.47±38.22 120.46 (57.58-250.48)	116.88±46.13 108.78 (51.46-279.87)	122.33±39.61 117.32 (52.26-265.12)	127.30±41.70 119.80 (62.84-270.21)	0.335*	
LMR	5.44 ±1.50 5.36 (3.15-8.77)	5.65 ±1.86 5.27 (3.15-11.54)	5.84 ±1.82 5.56 (2.30-10.90)	5.93±1.85 5.66 (3.02-11.81)	0.489*	

*: Kruskal Wallis Test

FT3:free triiodothyronine FT4:free thyroxine TSH:Thyroid Stimulating Hormone LT4:levothyroxine WBC:White Blood Cell MPV:Mean Platelet Volume Platelet Distribution Width NLR: Neutrophil/Lymphocyte Rate PLR:Platelet/Lymphocyte ratio LMR:Lymphocyte/Monocyte ratio

Table 3: Correlation of MPV, PDW, NLR, PLR, LMR with Hormonal and Biochemical Data.

	MPV		PDW		NLR		PLR		LMR	
	r value	p value	r value	p value	r value	p value	r value	p value	r value	p value
TSH (μIU/mL)	-0.039	0.557*	-0.082	0.220*	-0.059	0.376*	0.026	0.702*	0.154	0.020*
Free T4(ng/dL)	0.103	0.123*	0.184	0.005*	0.150	0.024*	-0.016	0.816*	-0.146	0.028*
Free T3 (pq/ mL)	0.025	0.709*	0.010	0.882*	-0.081	0.223*	-0.095	0.154*	-0.046	0.493**
Duration of LT4 use (years)	0.089	0.260*	0.064	0.416*	0.035	0.656*	-0.021	0.789*	0.069	0.385*
LT4 dose (mcg/day)	0.046	0.564*	0.097	0.221*	-0.012	0.877*	-0.080	0.313*	-0.071	0.367*
Hemoglobin (g/dL)	0.098	0.140*	0.305	<0.001*	0.116	0.081*	-0.121	0.069*	-0.126	0.058*
WBC (/mm ³)	-0.009	0.889*	-0.050	0.454*	0.229	<0.001*	-0.251	<0.001*	-0.001	0.984*
Lymphocyte (/mm ³)	-0.044	0.510*	-0.103	0.123*	-0.573	<0.001*	-0.695	<0.001*	0.549	<0.001**
Neutrophil (/mm ³)	0.021	0.752*	-0.043	0.520*	0.647	<0.001*	0.091	0.174*	-0.274	<0.001*
Monocyte (/mm ³)	0.063	0.344*	0.029	0.665*	0.141	0.034*	-0.215	0.001*	-0.509	<0.001*
MPV (fL)	-	-	0.481	<0.001*	0.082	0.219*	-0.213	0.001*	-0.101	0.129*
PDW	0.481	<0.001*	-	-	0.066	0.321*	-0.227	0.001*	-0.116	0.081*
NLR	0.082	0.219*	0.066	0.321*	-	-	0.587	<0.001*	-0.656	<0.001*
PLR	-0.213	0.001*	-0.227	0.001*	0.587	<0.001*	-	-	-0.449	<0.001*
LMR	-0.101	0.129*	-0.116	0.081*	-0.656	<0.001*	-0.449	<0.001*	-	-

*: Spearman Correlation Test **: Pearson Correlation Test

sT3: free triiodothyronine, **sT4:** free thyroxine, **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone, **LT4:** Levothyroxine, **WBC:** White Blood Cell, **MPV:** Mean Platelet Volume, **PDW:** Platelet Distribution Width, **NLR:** Neutrophil/Lymphocyte Ratio, **PLR:** Platelet/Lymphocyte Ratio, **LMR:** Lymphocyte/Monocyte Ratio

Table 4: Differences between MPV, NLR, and NLR and Independent Parameters in Patients with Differentiated Thyroid Cancer.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
		MPV	Duration of LT4 use (years)	0.070			0.032	0.176
MPV	TSH	-0.288	0.166	-0.143	-1.734	0.085	-0.617	0.040
	T3	0.013	0.203	0.005	0.062	0.950	-0.389	0.414
NLR	Duration of LT4 use (years)	-0.013	0.021	-0.051	-0.627	0.531	-0.054	0.028
	TSH	-0.076	0.107	-0.058	-0.707	0.481	-0.287	0.136
	T3	-0.282	0.131	-0.179	-2.159	0.032	-0.540	-0.024
LMR	Duration of LT4 use (years)	0.019	0.048	0.032	0.391	0.696	-0.077	0.115
	TSH	0.517	0.251	0.170	2.061	0.041	0.022	1.012
	T3	0.081	0.306	0.022	0.265	0.792	-0.524	0.686

*: Linear Regression Analysis

sT3: free triiodothyronine, **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone, **LT4:** levothyroxine, **MPV:** Mean Platelet Volume, **NLR:** Neutrophil/Lymphocyte Ratio, **LMR:** Lymphocyte/Monocyte Ratio

DISCUSSION

This is the first case-controlled study to compare the MPV, PDW, NLR, PLR and LMR levels between non-metastatic DTC patients in remission and healthy controls. MPV, NLR, PLR, LMR were similar in Group A and B, or Group A1, A2, A3 and B. WBC, neutrophil and monocyte counts were

higher in the Group A than in B. PDW levels were higher in group A2 comparing group A1, A3, or B. The duration of LT4 use was higher in group A3 compared to A1. LMR was positively correlated with TSH but negatively with ft4. ft4 was positively correlated with PDW or NLR. Duration of LT4 use was a predictor for MPV, TSH for LMR. ft3 was a negative predictor for NLR. In the literature, the results of studies on

hematological parameters in patients with DTC have been contradictory. Recently, the relationship between cancer and chronic inflammation has been the focus of attention for studies (12). MPV, PDW, NLR, PLR and LMR, which are regarded as indicators of inflammation and obtained simply by blood count, are widely used to predict the prognosis of some types of solid cancer (nasopharynx, gastric...) (13, 14). There are studies that found that these markers can predict tumor-node-metastasis (TNM) staging, response to treatment, recurrence and poor prognosis in DTC (15-19). There are also studies that did not detect this relationship (20, 21) or could not comment (22). In some studies, it has been suggested that the positive correlation with inflammatory hematological parameters might be applied to the elderly population (>55 years) (16,17). In our study, we think that there was no difference in MPV, PDW, NLR, PLR and LMR levels in terms of showing inflammation, since all patients were non-metastatic, in remission, and the age distribution of our patients was partially younger (< 55 years). The age factor, which is also used in the TNM staging of DTC, is also very important in determining the prognosis. We think that different results can be found in studies conducted with older patients with undiagnosed and untreated or active thyroid cancer.

Thyroid hormones are very important in ensuring growth, development, energy balance and physiology. The coagulation-fibrinolytic system is very sensitive to thyroid function tests, and the effect of these tests on hematological parameters has been the focus of studies (23). In a study comparing the MPV levels of patients between hyperthyroid period and then euthyroid status maintained with treatment, a 16% decrease was found in MPV values.(24) Similarly, in another study, decreased platelet count was found in addition to increased MPV in hyperthyroidism (25). These are studies conducted in patients with hyperthyroidism. As is known in hypothyroidism, the atherosclerotic process is accelerated. Moreover, subclinical hypothyroidism (normal fT3 and fT4, and high TSH) has been reported to be an independent risk factor for cardiovascular events. (26) MPV values were found to be higher in patients with subclinical hypothyroidism than in euthyroid patients (27). The physiology of this situation has been explained as an increase in hypercoagulability by increasing prothrombic factors and decreasing anti-thrombotic factors. In other words, an increase was detected in inflammatory hematological parameters (especially in MPV) in both hyperthyroidism and hypothyroidism. In this case, the question of whether the increase and decrease of TSH (high-normal / low-normal) when TSH is within the normal reference ranges affect these parameters comes to mind. Because in recent studies, it has been suggested that high-normal TSH values also accelerate the atherosclerotic process, even when they are within the normal reference ranges. There are two

important studies related to this. The first of these was in Italy (TSH: 0.4-2.5 IU/mL in the normal reference range) euthyroid patients were divided into 4 groups according to their TSH levels, and their MPV values were compared, and the highest MPV values were observed in patients with TSH values in the highest range (28). In the other study, euthyroid cases in Korea were grouped retrospectively according to TSH level, and similarly, they found an increase in MPV values as TSH increased (29). In this study, when we divided the patients into 3 groups according to their TSH levels, no difference was found between MPV, NLR, PLR and LMR levels between groups and compared to healthy controls. However, the weak positive correlation between TSH levels and LMR in correlation analysis, and findings of liner regression (TSH as positive predictor for LMR, fT3 as negative predictor for NLR) suggests that even if TSH is within the normal range, the inflammation, and hence the risk of cardiovascular disease, will increase as the TSH approaches the upper limit. We found that there was no difference in MPV, NLR, PLR and LMR level according to TSH subgroups. Only PDW was higher in the moderately suppressed TSH group compared to the other groups. Considering the previous inflammatory hematological parameters, PDW is the least studied and the least known. In 2 studies analyzing PDW values in DTC, it was shown as lower in patients with DTC compared to the controls (20,21) PDW shows the irregularity of the size of the platelets. In other words, it is indicative of larger immature, enzymatically more active platelets which may be a precursor of atherosclerosis by predisposing to aggregation and adhesion. In this context, our findings suggest the hypothesis. The possible clinical significance of finding of the lower PDW in suppressed TSH group than moderately suppressed TSH group should be evaluated in further studies.

On the contrary of our hypothesis, TSH and LMR were positively correlated; fT3 and NLR were negatively correlated with fT4 and LMR. Our findings suggest that both ends of the TSH spectrum may increase the risk of inflammatory status. In a retrospective study analyzing 58 cases with DTC, those were grouped as euthyroid, overt hypothyroid (before RAI), and subclinical hyperthyroid periods (22). They found that MPV was higher in subclinical hyperthyroid group comparing to others. The previous studies suggest that the damage caused by unnecessarily long TSH suppression to the sleep and nervous systems, especially to the cardiac and skeletal systems have been the subject of discussion in recent years. Long-term, excessive suppression of TSH is no longer recommended in the non-high-risk patient group, even in the high-risk group in some cases. Individual treatment decisions should be made by considering the target TSH value, age, disease stage and additional comorbidities of each patient. As a result, it is still unclear what the optimal level of TSH should be to ensure the patient's quality of life,

to maintain well-being and minimize cardiovascular risk and other side effects in patients receiving LT4 therapy, especially in DTC patients.

Similar to our study, there are studies on thyroid cancer and hematological parameters. However, while these studies mostly examine the relationship between cancer stage, recurrence risk, prognosis and hematological parameters, there are few studies on thyroid functions (16). Based on the previous reports, we may propose that thyroid hormone disorders cause an increase in cardiovascular risk with increasing MPV, LNR and LMR, in hypothyroidism and hyperthyroidism, and even in subclinical hypo- or hyperthyroidism. These findings support that inflammatory hematological parameters can be used as a valuable and practical method in thyroid diseases. In addition, these parameters are achievable, inexpensive, repeatable and are obtained by a simple blood count.

Strength and Limitations

Given the reporting a single center experience, we included a valuable number of patients with DTC. To our knowledge, our study is the first to analyze inflammatory hematological parameters in DTC according to TSH levels. The limitation of this study is that it is cross-sectional. More precise results can be obtained with the results of long-term follow-up of the patients and multicenter studies.

In conclusion, although it seems that MPV, PDW, NLR, PLR and LMR can be used to predict the prognosis of the disease in DTC patients, it is difficult to obtain a certain conclusion with the current information. However, it is certain that these inflammatory hematological parameters are easily accessible, cost-effective and reproducible. To understand the role of these parameters in the DTC, more long-term, prospective and multicentered studies are needed.

Acknowledgment

We thank to such a good process beginning from the submission up to the acceptance and publishing of our manuscript.

Author Contributions

Concept: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, Design: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, Data collection: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, Analysis: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, **Ömercan Topaloğlu**, Interpretation: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, **Ömercan Topaloğlu**, Writing: **Seher Çetinkaya Altuntaş**, **Ömercan Topaloğlu**.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no competing interest.

Financial Support

No funding.

Ethical Approval

This prospective study was approved by the Ethics Committee of Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital with an Approval Number of 2021/07 (Approval Date: 07.01.2021).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Freudenberg L, Schöpfer N, Bockisch A, Senf W, Görges R. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol* 2005;153(6):755-763.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019;179-181.
3. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:14.
4. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1509-1515.
5. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11(5):317-319.
6. Uysal E, Ceylan SM, Sezgin E, Bakir H, Gurer AO, Aksoy B, Bastemir M. Evaluation of hemocytometer parameters as potential biomarkers in benign multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Iran Red Crescent Med J* 2017;19(12):e58295.
7. Machairas N, Kostakis ID, Prodromidou A, Stamopoulos P, Feretis T, Garoufalia Z, Damaskos C, Tsourouflis G, Kouraklis G. Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr Res* 2017;42(4):311-317.
8. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziyapak E, Simsek E, Gozcu H, Arikan S, Carlioglu A. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotid. *Endocr Regul* 2016;50(3):148-153.
9. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueir G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(1):55-59.
10. Celiikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, Yurci A, Güven K, Yücesoy M. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27(1):72-76.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

12. Elinav E, Nowarski R, Thaïss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):759-771.
13. He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, Zeng YX, Jia WH. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2012;34(12):1769-1776.
14. Cheng S, Han F, Wang Y, Xu Y, Qu T, Ju Y, Lu Z. The red distribution width and the platelet distribution width as prognostic predictors in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):163.
15. Lee F, Yang PS, Chien MN, Lee JJ, Leung CH, Cheng SP. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer. *Int J Med Sci* 2018;15(14):1757-1763.
16. Wen W, Wu P, Li J, Wang H, Sun J, Chen H. Predictive values of the selected inflammatory index in elderly patients with papillary thyroid cancer. *J Transl Med* 2018;16(1):261.
17. Liu J, Du J, Fan J, Liu K, Zhang B, Wang S, Wang W, Wang Z, Cai Y, Li C, Yu T, Zhu G, Chen J, Li C. The neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with age in patients with papillary thyroid carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77(2):109-116.
18. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, Ahn KH, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Kim YK, Kim IJ. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte count ratio and platelet-to-lymphocyte count ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(4):494-501.
19. Bayhan Z, Zeren S, Ozbay I, Kahraman C, Yaylak F, Tiryaki C, Ekici M. Mean Platelet volume as a biomarker for thyroid carcinoma. *Int Surg* 2016;101(1-2):50-53.
20. Yaylaci S, Tosun O, Sahin O, Genc AB, Aydin E, Demiral G, Karahalil F, Olt S, Ergenc H, Varim C. Lack of variation in inflammatory hematological parameters between benign nodular goiter and papillary thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(4):2321-2323.
21. Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy* 2017;118(3):153-155.
22. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of mean platelet volume, platelet count, neutrophil/ lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in the euthyroid, overt hypothyroid and subclinical hyperthyroid phases of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):859-865.
23. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2415-2420.
24. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988;27(3):190-193.
25. Panzer S, Haubenstein A, Minar E. Platelets in hyperthyroidism: Studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(2):491-496.
26. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132(4):270-278.
27. Erikci AA, Karagoz B, Ozturk A, Caglayan S, Ozisik G, Kaygusuz I, Ozata M. The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology* 2009;14(2):115-117.
28. Lippi G, Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr Res* 2015;40(4):227-230.
29. Kim JH, Park JH, Kim SY, Bae HY. The mean platelet volume is positively correlated with serum thyrotropin concentrations in a population of healthy subjects and subjects with unsuspected subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23(1):31-37.



Langerhans Hücreli Histiositoz: Tek Merkez Deneyimi

Langerhans Cell Histiocytosis: A Single Center Experience

Burçak KURUCU¹ , Şule YEŞİL¹ , Ceyhun BOZKURT² , Nazmiye YÜKSEK³ , Ali FETTAH¹ ,
Gürses ŞAHİN¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²İstanbul Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Burçak Kurucu 0000-0003-3474-5070, Şule Yeşil 0000-0002-2328-8612, Ceyhun Bozkurt 0000-0001-6771-9894, Nazmiye Yüksek 0000-0003-2672-6662, Ali Fettah 0000-0003-4109-2143, Gürses Şahin 0000-0003-0959-1655

Bu makaleye yapılacak atıf: Kurucu B ve ark. Langerhans hücreli histiositoz: Tek merkez deneyimi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):311-316.

Sorumlu Yazar

Burçak Kurucu

E-posta

drburcakbilgin@gmail.com

Geliş Tarihi

29.03.2022

Revizyon Tarihi

26.08.2022

Kabul Tarihi

27.09.2022

ÖZ

Amaç: Langerhans hücreli histiositoz (LHH), tüm organ ve sistemleri etkileyebilen ve çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilen nadir bir hastalıktır. Tedavi ve prognoz organ tutulumu bölgesine ve riskine göre değişkenlik gösterir. Bu çalışmada, kliniğimizde LHH tanısıyla takip edilen hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2000 ile Aralık 2019 arasında LHH tanısı alan 24 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, organ tutulumu, tedaviler, takip süresi ve tedavi yanıtları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı $4,7 \pm 4,6$ (0,6-16,6) yıl ve ortalama takip süresi $91,6 \pm 67,8$ (12,1-240) ay idi. Tanı anındaki en sık görülen bulgu cilt lezyonları iken, en sık görülen organ tutulumları kemik ve ciltti. Bunu sırasıyla hipofiz, karaciğer, lenf nodu, akciğer, dalak, periodontal bölge, tiroid, orbital bölge, mastoid, pankreas ve kemik iliği izledi. Hastalara risk gruplarına göre LHH-III çalışma protokolüne uygun olarak tedavi uygulandı. Progresyon gösteren altı hastanın beşine kladribin tedavisi, bir hastaya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulandı ve hepsinde tam yanıt elde edildi.

Sonuç: LHH'de tutulan organ ve sistemlere, hastalığın yaygınlığına göre kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi seçenekleri farklı kombinasyonlarda uygulanmaktadır. Yanıtsızlık veya progresyon durumlarında bizim serimizde olduğu gibi kladribin ve HKHN tedavileri başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Langerhans hücreli histiositoz, Kladribin, Hematopoetik kök hücre nakli

ABSTRACT

Aim: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that can affect all organs and systems and cause a wide variety of clinical findings. Treatment and prognosis vary according to site and risk of organ involvement. In this study, we aimed to evaluate the patients who were followed up with diagnosis of LCH in our clinic.

Material and Methods: In the study, data of 24 patients diagnosed with LCH between January 2000 and December 2019 were retrospectively analyzed. The patients were evaluated in terms of age at diagnosis, gender, initial symptoms, organ involvements, treatments, follow-up period, and outcome.

Results: The mean age at diagnosis was 4.7 ± 4.6 (0.6-16.6) years, and the mean follow-up time was 91.6 ± 67.8 (12.1-240) months. While the most common symptom at the time of diagnosis was skin lesions, the most common organ involvements were bone and skin. This was followed by the pituitary, liver, lymph node, lung, spleen, periodontal region, thyroid, orbital region, mastoid, pancreas, and bone marrow, respectively. Patients were treated in accordance with the LCH-III study protocol according to



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

risk groups. Cladribine treatment was applied to five of the six patients who progressed, and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was applied to one patient, and complete response was obtained in all of them.

Conclusion: Depending on the organs and systems involved in LCH and the extent of the disease; chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment options are applied in different combinations. In cases of unresponsiveness or progression, cladribine and HSCT treatments are successfully applied, as in our series.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Cladribine, Hematopoietic stem cell transplantation

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), monosit-makrofaj sisteminden köken alan CD1a+/CD207+ dendritik hücrelerin anormal oligoklonal proliferasyonunun ve çeşitli doku ve organlarda aşırı birikiminin neden olduğu nadir bir hastalıktır (1,2). Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın olan LHH, 15 yaşından küçük 200.000 çocuktan <1'ini etkiler (3,4). En sık kemikler tutulmakla birlikte, cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, akciğer, merkezi sinir sistemi (MSS), hipofiz, tiroid diğer tutulum bölgeleridir. Klinik olarak tek organdan (tek sistem) çoklu organ (çoklu sistem) tutulumuna kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir (5). Multisistemik LHH, organ tutulumu ile ilişkili, ateş, sitopeni, deri ve kemik lezyonları, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile kendini gösterir. Risk organlar olan dalak, karaciğer veya hematopoetik sistem tutulumlu hastalık LHH'nin seyrini, tedavisini ve prognozunu etkiler. Tedavide; cerrahi, birinci basamak kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi kullanılabilirliği gibi; dirençli ilerleyici hastalık ve nükseden hastalarda ikinci basamak tedaviler ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) gibi seçenekler de kullanılabilir. Tedavi seçenekleri, hastalığın yaygınlığına ve başlangıç derecesine göre değişir. Hastalarda, hastalık kendi kendini sınırlayabileceği gibi hızla ilerleyerek ölüme yol açabilir (6).

Bu çalışmada, akciğer tutulumu gibi nadir görülen prezanstasyonlardan sık görülen cilt bulgularına kadar pediatrik onkoloji ve genel pediatri pratiğinde karşılaşılabilen LHH hastalığındaki klinik deneyimimizi anlatmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2000 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde LHH tanısı alan, düzenli takiplerine gelen ve dosya bilgilerine ulaşılabilen 28 hastadan 24'ünün verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yapıldı. Hastanenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onayladı (Tarih:18.02.2021, Sayı:2020-KAEK-141/107, No: E-21/02-104). Tüm katılımcılardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar tanı yaşı, cinsiyet, tanı bulguları, organ tutulumu, aldığı tedaviler, takip süresi ve tedavi sonuçları açısından değerlendirildi.

Tek organ tutulumu olan hastalar tek sistem (SS) hastalığı, çoklu organ tutulumu olan hastalar çoklu sistem (MS) hastalığı olarak tanımlandı. Dalak, karaciğer veya hematopoetik sistem tutulumu riskli organ tutulumu olarak değerlendirildi. Hastalarda riskli organ tutulumu (RO+/RO-) olup olmadığı belirlendi. Hastalara Histiyosit Derneği LHH-III çalışma protokolüne göre tedavileri verildi. Tedavi; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya tekrarlayan/dirençli hastalıkta ikinci kuşak kemoterapi ajanlarını ve HKHN'yi içeriyordu.

Genel sağkalımda (OS), tanıdan son muayeneye kadar geçen süre değerlendirilirken; progresyonsuz sağkalımda (PFS), tanıdan progresyona kadar geçen süre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 paket programında yapıldı. Niteliksel veriler için Ki-Kare testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Takip süresi boyunca hastaların sağ kalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için parametrik değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum), non-parametrik değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 24 LHH hastasının 13'ü (%54,2) erkek ve 11'i (%45,8) kızdı. Ortalama tanı yaşı $4,7 \pm 4,6$ (0,6-16,6) yıl, ortalama takip süresi $91,6 \pm 67,8$ (12,1-240) aydı. Tanı anında en sık görülen bulgu cilt lezyonları (11/24; %45,8) iken, bunu şişlik (7/24; %29,2), poliüri/polidipsi (5/24; %20,8), kulak akıntısı/otit (4/24; %16,7), ağrı (3/24; %12,5) ve solunum sıkıntısı (2/24; %8,3) izledi. Cilt lezyonları olarak sıklıkla döküntü veya erüpsiyon görüldü. Histopatolojik tanı yerleri on (%42) cilt, altı (%25) kemik, dört (%17) lenf nodu, iki (%8) akciğer dokusu, bir (%4) tiroid ve bir (%4) yumuşak doku idi. Ancak radyolojik görüntüleme (röntgen, kemik survey, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme) ve kemik iliği aspirasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde en sık görülen organ tutulumları kemik ve ciltti. Bunu sırasıyla hipofiz, karaciğer, lenf nodu, akciğer, dalak, periodontal bölge, tiroid, orbital bölge, mastoid, pankreas ve

kemik iliği izledi. Beş (%20,8) hastada diyabetes insipidus (Dİ) saptandı. Sekiz (%33,3) hastada tek sistem (SS) tutulumu, 8 (%33,3) hastada riskli organ tutulumsuz (MS/RO-) ve 8 (%33,3) hastada riskli organ tutulumlu (MS/RO+) multisistem hastalık saptandı. Hastaların demografik özellikleri,

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, başvuru semptomları, organ tutulum bölgeleri ve uygulanan tedaviler.

Demografik ve Klinik Bulgular	n(%)
Cinsiyet	
Erkek	13 (54,2)
Kız	11(45,8)
Başvuru Semptomları	
Cilt lezyonları	11(45,8)
Şişlik	7(29,2)
Poliüri/polidipsi	5(20,8)
Kulak akıntısı/otit	4(16,7)
Ağrı	3(12,5)
Solunum sıkıntısı	2(8,3)
Organ Tutulum Bölgeleri	
Kemik	12(50,0)
Cilt	10(41,6)
Hipofiz	5(20,8)
Karaciğer	4(16,6)
Lenf nodu	4(16,6)
Akciğer	2(8,3)
Dalak	2(8,3)
Periodontal bölge	1(4,1)
Tiroid	1(4,1)
Orbital bölge	1(4,1)
Mastoid	1(4,1)
Pankreas	1(4,1)
Kemik iliği	1(4,1)
Uygulanan Tedaviler	
Tedavisiz izlem	3 (12,5)
Kemoterapi	19 (79,1)
Radyoterapi	1 (4,1)
Kemoterapi+Radyoterapi	1 (4,1)

başvuru semptomları ve organ tutulum bölgeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kemik tutulumu ve akciğer tutulumu olan LHH hastalarının radyolojik görüntüleri Şekil 1'de sunulmuştur.

Hastalar organ tutulumu ve risk gruplarına göre LHH-III çalışma protokolü ile tedavi edildi. Sadece kemik tutulumu olan ve kemik lezyonunun total eksizyonu ile kür olan üç (%12,5) hasta tedavisiz izlenirken, ondokuz (%79,1) hasta kemoterapi, bir (%4,1) hasta radyoterapi, bir (%4,1) hasta da kemoterapi+radyoterapi aldı (Tablo 1). Akciğer tutulumu olan iki hastaya akciğer kama rezeksiyonunun yanı sıra kemoterapi verildi. Diyabetes insipidusu olan beş hasta desmopressin tedavisi aldı. Tedavinin birinci aşamasında prednizon, vinblastin ± metotreksat/merkaptopürin kombinasyonu ve rekürren/progresif LHH'de ikinci kuşak kemoterapi ajanı kladribin (2-klorodeoksiadenozin (2-CdA)) ve HKHN kullanıldı. Relaps-refrakter seyreden altı hastanın beşine kladribin tedavisi, intravenöz olarak 5 mg/m²/gün, ardışık 5 gün boyunca, 3-4 hafta arayla dört kür verildi. Kemik iliği tutulumlu (MS/RO+) bir hastaya ise HKHN uygulandı.

Tek sistem tutulumlu iki hastada, MS/RO negatif iki hastada ve MS/RO pozitif iki hastada olmak üzere altı hastada (%25) rekürrens/progresyon izlendi. Sistem ve risk organ tutulumu ile progresyon gösterme açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=1,000) (Tablo 2). Ayrıca rekürrens/progresyon gösteren ve göstermeyen hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet ve tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0,813; p:0,161) (Tablo 3). Rekürrens/progresyon bölgesi, üç hastada kemik, iki hastada cilt ve bir hastada kemik iliği idi. Kemik iliği tutulumu olan bir hastaya HKHN yapıldı. Bu hastaların beşine kladribin tedavisi uygulandı ve hepsinde tam yanıt alındı.

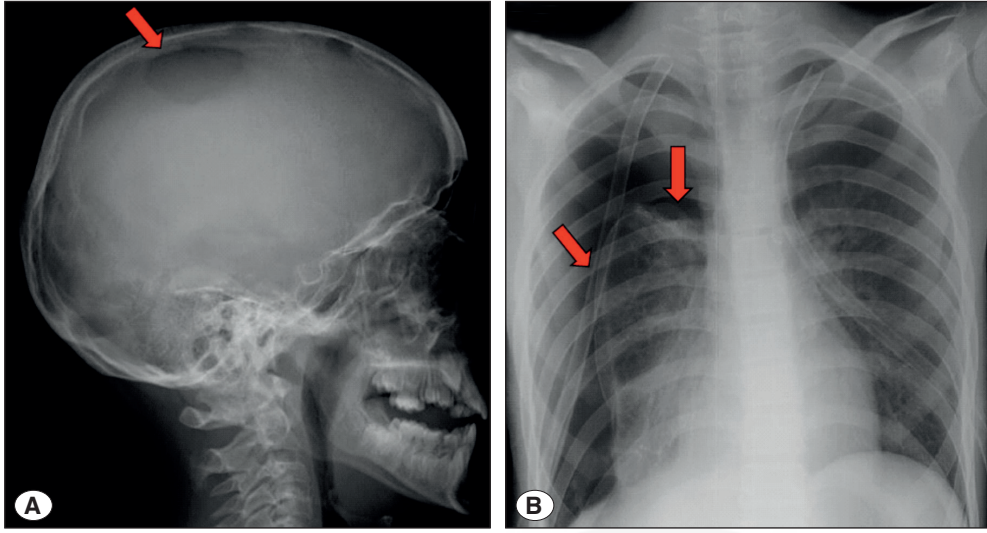
Tablo 2: Hastaların, sistem ve risk organ tutulumu ile progresyon gösterme açısından karşılaştırılması.

Sistem tutulumu, n(%)	Rekürrens/progresyon	
	Var (n=6)	Yok (n=18)
Tek sistem	2 (33,3)	6 (33,3)
MS/RO*	2 (33,3)	6 (33,3)
MS/RO+**	2 (33,3)	6 (33,3)

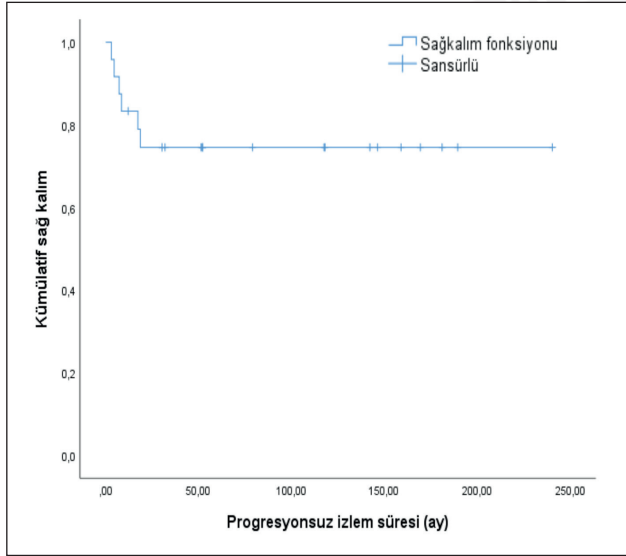
*Riskli organ tutulumsuz multisistem, **Riskli organ tutulumlu multisistem

Tablo 3: Rekürrens/progresyon gösteren ve göstermeyen hastaların cinsiyet ve tanı yaşı açısından karşılaştırılması.

Cinsiyet ve yaşa göre regresyon/progresyon	Rekürrens/progresyon gösteren hastalar (n=6)	Rekürrens/progresyon göstermeyen hastalar (n=18)	p
Cinsiyet, n(%)			
Kız	3 (50)	8 (44,5)	0,813
Erkek	3 (50)	10 (55,5)	
Tanı yaşı (ay), medyan (alt-üst sınır)	15 (6-187)	37 (6-198)	0,161



Şekil 1: A) Parietal kemikte litik lezyonu olan LHH hastasının yan kafa grafisi. **B)** Spontan pnömotoraks ile başvuran, bilateral göğüs tüpü takılan, akciğer tutulumlu LHH hastasının ön-arka akciğer grafisi.



Şekil 2: Hastaların progresyonsuz izlem süresi.

Hastalarda kladribine bağlı toksisite gelişmedi. Hastaların ortalama progresyonsuz izlem süresi $79,7 \pm 71,7$ (3-240,5) ay idi. Takip süresi boyunca ölen hasta olmadı (PFS: %75, OS: %100) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiositoz, tüm organ ve sistemleri etkileyebilen ve çok çeşitli klinik bulgulara neden olabilen nadir bir hastalıktır (3). Hastalarda, etkilenen organ sayısı veya karaciğer, dalak ve hematopoetik sistem olarak tanımlanan risk organlarının tutulumuna göre prognoz değişkenlik gösterir (7). Hastaların %80'inde en sık tutulum kemikte görülür ve buna bağlı ağrı ve şişlik semptomlarına rastlanır (8). Bunu sırasıyla cilt (%30-60), hipofiz bezi (%15-30), karaciğer (%16), kemik iliği (%15), dalak (%14) ve lenf düğümü-

leri (%13) izlemektedir (5, 9-16). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en fazla etkilenen organlar kemik, cilt ve hipofizdi. Bu tutulumlara bağlı hastaların tanı anındaki en sık semptomları, cilt lezyonları, şişlik ve poliüri/polidipsi idi. Langerhans hücreli histiositozlu hastalarda tiroid, pankreas ve böbrek tutulumu gibi nadir tutulumların bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda da nadir etkilenen organlar olan tiroid ve pankreas tutulumu birer hastada saptandı.

İzole akciğer tutulumu, LHH'li çocukların %1'inden azını etkilemekle beraber, tutulum genellikle multisistem hastalığının bir parçası olarak ortaya çıkar (19,20). Odame ve ark. nın yaptıkları çalışmada, 178 LHH hastasının verileri incelenmiş ve multisistem tutulumlu 40 hastanın 13'ünün pulmoner LHH olduğu ayrıca hastaların bazılarının respiratuvar semptom göstermediği için tanıda zorlanıldığı bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ise, akciğer tutulumu olan MS/RO pozitif 2 hasta spontan pnömotoraks bulgularıyla başvurdu ve hızlıca tanı aldı.

Çocuklarda kulak ve temporal kemik tutulumlu LHH kulak akıntısı semptomu ile ortaya çıkabilir. Literatürde bu tutulumun %14-61 arasında olduğu bildirilmiştir (21,22). Çalışmamızda, kulak akıntısı; cilt lezyonları, şişlik, poliüri/polidipsiden sonra dördüncü sıklıkta görülen semptomdu. Diyabetes insipidusa neden olan hipofiz tutulumu (%15-30), MSS tutulumlu LHH'nin en yaygın şeklidir. Hastalarda sıklıkla izole Dİ veya diğer organ tutulumlarıyla birlikte olabilir (23,24). Çalışmamızda ikisi izole, ikisi cilt, biri tiroid tutulumlu 5 Dİ'li hastamız vardı.

Risk organlardan olan karaciğer veya dalağın tutulumu, LHH'li çocuklarda hepatosplenomegali ile sonuçlanabilir (2). Bizim çalışmamızda da MS/RO pozitif olan sekiz hastanın; dördünde karaciğer, ikisinde dalak, birinde karaciğer ve dalak, birinde karaciğer ve kemik iliği tutulumu vardı.

Langerhans hücreli histiositozda önemli bir prognostik faktör olan kemik iliği tutulumu, hematopoetik sistemde sitopenilere neden olabilir (14,25). Çalışmamızda MS/RO pozitif olan 1 hastanın takibinin onikinci ayında hastalığı progrese olup kemik iliği tutulumu oldu ve sitopenisi gelişti.

Tedavi, hastalığın tutulum bölgesine ve risk organ tutulumuna bağlıdır. Lokal tutulumlu kemik lezyonlarında cerrahi küretaj tedavi için yeterli olabilirken, çoklu sistem hastalığında kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları kullanılabilir. Tuysuz ve ark., LHH'de 25 yıllık tek merkez deneyimlerini paylaştıkları çalışmalarında, unifokal kemik lezyonu olan 22 LHH'li hastanın 16'sının cerrahi küretaj/eksizyon ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir (26). Benzer olarak çalışmamızda, diğer organ tutulumlarıyla beraber kemik tutulumu olan 12 hastadan, sadece kemik tutulumu olan üç hasta, lezyonlu bölgenin eksizyonu ile başarılı bir şekilde kür oldu. Histiosit Derneği LHH-III protokolünde, genellikle tedavinin ilk aşamasında prednizon, vinblastin ± metotreksat/merkaptopurin kombinasyonu başlangıç veya idame tedavisi olarak uygulanır (27,28). Yağcı ve ark., 217 LHH hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında; tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi tek başına veya kombinasyon halinde kullandıklarını, prednizon ve vinblastinin en yaygın kullandıkları kemoterapi rejimi olduğunu, hastalardaki OS oranının %84 olduğunu belirtmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda da kombinasyon tedavisi alan hastalarımız tedaviye iyi yanıt vererek PFS oranı %75, OS oranı %100 saptanmıştır.

Bir nükleozid analogu olan kladribin, yanıt vermeyen veya tekrarlayan hastalıkta ikinci basamak kurtarma tedavisi olarak başarıyla kullanılabilir (29). Weitzman ve ark. başlangıç tedavisine yanıt vermeyen LHH'li hastaları, 2-6 kür kladribin ile tedaviden sonra yanıt ve sağkalım açısından değerlendirmişler ve riskli organ tutulumuz multisistemik hastalığı olan veya multifokal kemik hastalığı olan vakalarda, kladribin tedavisine yüksek yanıt olduğunu bulmuşlardır (29). Çalışmamızda, dirençli/ilerleyici multisistemik hastalığı olan beş hastaya kladribin tedavisi uygulanarak, bir hastaya ise HKHN uygulanarak kür sağlandı.

Literatürde, çocuklarda düşük riskli LHH'nin genel sağkalımı %99 olarak tahmin edilmektedir, ancak yüksek riskli LHH için bu oran %80 civarındadır ve yüksek nüks olasılığı vardır (30). Çalışmamızda progresif hastalığı olan tüm hastalarda tam yanıt alındı ve takip süresinde nüks gözlenmedi (PFS: %75, OS: %100).

Pediyatrik onkologlar, çocuk doktorları ve diğer uzmanlar, zamanında tanı koymak, uygun tedavi ve en iyi sonuçları sağlamak için LHH'nin farklı prezantasyonlarını bilmeli ve hastalığı akılda tutmalıdır. Çalışmamızdaki hasta serisi çok büyük olmamasına rağmen özellikli bir hasta grubu olduğu için literatüre katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak; bu çalışma

ile, hastalığın semptomlarının heterojenliğini vurgulamayı, yönetim ve tedavi seçeneklerini sunmayı ve sağlık çalışanlarının klinik şüphelerini artırmayı amaçladık.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarımı: **Burçak Kurucu**, Veri ve literatür taraması: **Burçak Kurucu, Şule Yeşil, Ceyhan Bozkurt, Nazmiye Yüksek, Gürses Şahin**, Analiz ve Yorum: **Burçak Kurucu, Şule Yeşil, Ali Fettah**, Makale yazımı: **Burçak Kurucu**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi (Tarih:18.02.2021, Sayı:2020-KAEK-141/107, No: E-21/02-104).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Emile JF, Abba O, Freitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016; 127(22): 2672-2681.
- Jezińska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children—a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Allergol/ Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35(1): 6-17.
- Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1):71-75.
- Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1): 76-81.
- Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, Bauvois A, Amoura Z, Emile JF, Haroche J. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): from oncogenic mutations to inflammatory disorders. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(7): 1-10.

6. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler M, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Gool SV, Visser J, Weitzman S, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(2): 175–184.
7. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr*. 2012; 161(1): 129–133.
8. Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Ares GS, Cotten A, Boutry N. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5): 569-579.
9. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014; 56(4): 451-461.
10. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(1): 82-89.
11. Fahrner B, Prosch H, Minkov M, Kruschmann M, Gadner H, Prayer D, Grois N. Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58(4): 606-610.
12. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans histiocytosis. *J Pediatr*. 2010; 156(6): 873-881.
13. Yi X, Han T, Zai H, Long X, Wang X, Li W. Liver involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7098-7106.
14. Minkov M, Pötschger U, Grois N, Gadner H, Dworzak MN. Bone marrow assessment in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(5): 694-698.
15. Grana N. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Control*. 2014; 21(4): 328-334.
16. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and histochemical study of 20 cases. *Hum Pathol*. 2007; 38(10): 1463-1469.
17. Lin CH, Lin WC, Chiang IP, Ho YJ, Peng CT, Wu KH. Langerhans cell histiocytosis with thyroid and lung involvement in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32(4): 309-311.
18. Goyal R, Das A, Nijhawan R, Bansal D, Marwaha RK. Langerhans histiocytosis infiltration into pancreas and kidney. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(5): 748-750.
19. Braier J, Latella A, Balancini B, Castañes C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 241-244.
20. Odame I, Li P, Lau L, Doda W, Noseworthy M, Babyn P, Weitzman S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(7): 889-893.
21. Nelson BL. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone. *Head Neck Pathol*. 2008; 2(2): 97-98.
22. Nicollas R, Rome A, Belaïch H, Roman S, Volk M, Gentet JC, Michel G, Triglia JM. Head and neck manifestation and prognosis of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010; 74(6): 669-673.
23. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1): 26-35.
24. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, Henter JI, Janka-Schaub G, Ladisch S, Ritter J, Steiner M, Unger E, Gadner H. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(2): 228-233.
25. Yağci B, Varan A, Çağlar M, Söylemezoğlu F, Sungur A, Orhan D, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Langerhans cell histiocytosis: retrospective analysis of 217 cases in a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(5): 399-408.
26. Tuysuz G, Yildiz I, Ozdemir N, Adaletli I, Kurugoglu S, Apak H, Dervisoglu S, Bozkurt S, Celkan T. Langerhans cell histiocytosis: single center experience of 25 years. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11(1): e2019035.
27. Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children. Current treatment and future directions. *Pediatr Drugs*. 2011; 13(2): 75-86.
28. İnce D, Demirağ B, Özek G, Erbay A, Ortaç R, Oymak Y, Kamer S, Yaman Y, Kundak S, Vergin C. Pediatric langerhans cell histiocytosis: single center experience over a 17-year period. *Turk J Pediatr*. 2016; 58(4): 349-355.
29. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, Pötschger U, Webb D, Whitlock J, Arceci RJ. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as Salvage Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 Protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(7):1271–1276.
30. Papadopoulou M, Panagopoulou P, Papadopoulou A, Hatzipantelis E, Efstratiou I, Galli-Tsinopoulou A, Papadopoulou-Alataki E. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: a gentle reminder. *Mol Clin Oncol*. 2018; 8(3): 489–492.



Evaluation of Vitamin D Levels in Fibromyalgia Patients and the Relation to Functional Status

Fibromiyaljili Hastalarda D Vitamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi

Erol AKTUNÇ¹ , Şenay ÖZDOLAP ÇOBAN² , Selda SARIKAYA² , Tuğçe KÖKSAL² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Zonguldak, Turkey

²Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Erol Aktunç 0000-0001-9291-3445, Şenay Özdolap Çoban 0000-0003-4986-5411, Selda Sarıkaya 0000-0002-8015-0513, Tuğçe Köksal 0000-0003-4541-6491

Cite this article as: Aktunç E et al. Evaluation of vitamin D levels in fibromyalgia patients and the relation to functional status. Med J West Black Sea. 2022;6(3):317-322.

Bu çalışma 11. Türk Romatoloji Sempozyumu'nda 250 kelimededen kısa bir özet şeklinde poster olarak sunulmuştur. (26-29 Mart 2015 Türkiye)

Corresponding Author
Erol Aktunç

E-mail
aktunc.erol@gmail.com

Received
06.04.2022

Revision
12.09.2022

Accepted
03.10.2022

ABSTRACT

Aim: Fibromyalgia syndrome is a common musculoskeletal disorder, characterized by chronic widespread pain, multiple tender points, joint stiffness, and systemic symptoms without any underlying organic disease. The initial aim of the present study was to determine the vitamin D levels in patients with fibromyalgia and compare these values to those found in healthy subjects. Then, correlations between functional status, clinical severity of the disease, and vitamin D levels were assessed.

Material and Methods: This case-control study included 137 female fibromyalgia patients and 109 healthy female counterparts. The severity of pain was assessed by a visual analogue scale and the functional impact was evaluated through the Fibromyalgia Impact Questionnaire in the patient group. Vitamin D levels were compared between groups, and the correlation between vitamin D levels and questionnaire scores was determined.

Results: Vitamin D and parathormone levels did not differ significantly between groups ($p=0.858$, $p=0.790$ respectively). The mean Fibromyalgia Impact Questionnaire scores and the medians for the visual analogue scale did not differ significantly among vitamin D deficient, insufficient, and sufficient patients ($p=0.548$, $p=0.952$ respectively). In addition, no significant correlation between vitamin D levels and the Fibromyalgia Impact Questionnaire score was found (Spearman's $\rho=0.056$, $p=0.513$).

Conclusion: This study did not show any significant differences between the vitamin D levels of fibromyalgia patients and those of healthy subjects. Further, in fibromyalgia patients, there was no correlation between vitamin D levels and functional status or disease severity.

Keywords: Fibromyalgia, Vitamin D levels, Fibromyalgia impact questionnaire

ÖZ

Amaç: Fibromiyalji sendromu, yaygın ağrı, çok sayıda hassas nokta, eklemlerde katılık ve herhangi bir organik bozukluğa bağlanamayan sistemik semptomlarla karakterize, sık görülen bir kas iskelet sistemi bozukluğudur. Bu çalışmayı yapmaktaki başlangıç amacımız, fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeylerini belirlemek ve sağlıklı bireylerdeki ile karşılaştırmaktır. Sonrasında fonksiyonel durum ve hastalık şiddeti ile D vitamini düzeyleri arasındaki bağıntıyı değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Bu vaka-kontrol çalışmasında, 137 kadın fibromiyalji hastası ve 109 sağlıklı kadın birey karşılaştırıldı. Hasta grubunda ağrı şiddetini değerlendirmek için görsel analog skala ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için "Fibromiyalji etki anketi" kullanıldı. Her iki gruba ait D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı. Fibromiyaljili hastalarda D vitamini düzeyleri ile "Fibromiyalji etki anketi" skoru arasındaki bağıntı değerlendirildi.



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

Bulgular: Gruplar arasında D vitamini ve parathormon düzeyleri bakımından anlamlı derecede fark yoktu(Sırasıyla $p=0.858$, $p=0.790$). Hastalarda, ortalama “Fibromiyalji etki anketi” skoru ve ortanca görsel analog skala değeri, D vitamini düzeyinin eksik, yetersiz veya yeterli olması durumuna bağlı olarak anlamlı derecede bir değişim göstermedi(Sırasıyla $p=0.548$, $p=0.952$). D vitamini düzeyleri ile “Fibromiyalji etki anketi” skoru arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi(Spearman’s $\rho=0.056$, $p=0.513$).

Sonuç: Bu çalışmada fibromiyaljili hastalar ile sağlıklı bireyler arasında D vitamini düzeyleri bakımından anlamlı bir fark görülmüdü. Fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeyleri ile fonksiyonel durum ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir bağlantı yoktu.

Anahtar Sözcükler: Fibromiyalji, D vitamin düzeyi, Fibromiyalji etki anketi

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a common musculoskeletal disorder hallmarked by widespread pain, multiple tender points, joint stiffness, and systemic symptoms without any underlying disease (1). Mood disorders, fatigue, cognitive dysfunction, and insomnia are among the systemic symptoms associated with FMS (1). In the general population, the prevalence of FMS is estimated to be around 2% (2), with women nine times more prone to developing FMS than men (3). The etiology and pathogenesis of FMS, as well as the cause of the associated widespread pain, has not been determined (4). However, neuroendocrine and autonomic dysfunction, in addition to central pain and mechanisms of central sensitization, are among the factors thought to be linked to the emergence of pain in FMS (4). Environmental and genetic factors also play roles in the etiopathogenesis.

Vitamin D is an essential steroid prohormone, responsible for the utilization of dietary calcium (5). Deficiency of vitamin D negatively affects calcium and phosphorus metabolism, osteoblastic activity, ossification of bone matrix, bone turnover, and bone mineral density (5).

Inadequate vitamin D synthesis caused by inadequate sun exposure as a result of, for example, working indoors, extensive clothing, and geographical disadvantages, is the principal reason for the worldwide pandemic of hypovitaminosis D. Many types of cancer, chronic pain, autoimmune diseases, hypertension, and growth and developmental delays in children have been shown to be related to hypovitaminosis D (6,7).

The association between low levels of vitamin D and non-specific musculoskeletal pain, including FMS, is controversial. Several studies have reported a positive association, while others have found none (6,8-12). As indicated in various studies, patients with FMS are significantly and negatively affected by deterioration of functional status and quality of life (13,14). The latter reductions are generally attributed to fatigue, sleep disorders, and psychiatric signs that are frequently associated with widespread pain. These common signs and symptoms negatively affect the daily activities of patients. A review of the literature also supports relationships between vitamin D deficiency and quality of

life, anxiety levels, sleep disorders, and depression-related issues in FMS patients (11,15,16).

The initial aim of the present study was to determine the vitamin D levels in patients with FMS and compare these values to those found in healthy subjects. Then, correlations between functional status, clinical severity of disease, and vitamin D levels were assessed.

MATERIAL and METHODS

This case-control study included a group of female FMS patients ($n=137$) diagnosed according to the 1990 American College of Rheumatology (ACR) criteria (17) at the outpatient clinic of the Physical Therapy and Rehabilitation Department and an age matched female healthy control group ($n=109$). The study was approved by the local ethical committee for human research (Date: 02/05/2012, number: 2012/10-5), and all of the participants gave informed consent.

The demographic characteristics, past medical histories, and current use of medications in the subjects were questioned. Serum biochemistry values, including vitamin D and parathormone levels, were evaluated. Patients that had any diseases or that were on medications that affect vitamin D metabolism (e.g., metabolic bone diseases, chronic liver and kidney diseases, surgical interventions of the gastrointestinal tract, malabsorption syndromes, tuberculosis, and the use of antituberculosis or anticonvulsant drugs) were excluded from the study.

Information about age, body mass index [BMI = Weight (kg) / Height² (m)], marital status, child bearing status, level of education, occupation, and duration of daily sun exposure were recorded both for the case and control group subjects. A visual analogue scale (VAS) from 0 to 10 cm was utilized for assessment of the severity of pain in the FMS patients. The functional impact and severity of the FMS was evaluated through the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), a tool that is valid and reliable for use in Turkish patients (18). The FIQ was developed by Burchardt et al. for assessment of the quality of life and functional status of FMS patients. The FIQ includes 10 questions with subheadings inquiring about physical functioning, the impact of pain on the patient’s work status (e.g., missed days of work and difficulty in working), the severity of the pain, morning fatigue,

stiffness, anxiety, depression, and well-being over the past week. The maximum possible score, including all subheadings, is 100. Moderately affected FMS patients will score 50, whereas severely affected patients will score ≥ 70 (19).

Vitamin D levels were measured by high performance liquid chromatography using a Zivak HPLC system (Gebze, Turkey). Vitamin D levels are considered to be deficient if < 20 ng/ml, insufficient if 20.1–29.9 ng/ml, and sufficient if ≥ 30 ng/ml (20). Parathormone levels were measured by a chemiluminescence technique using Immulite 2000 (Diagnostic Products Corp., LA, USA). The normal reference range for parathormone levels is 16–87 $\mu\text{g/L}$.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). The continuous variables are presented as mean and standard deviation. The normality of the distribution for continuous variables was checked by Shapiro–Wilk’s test. The normally distributed continuous variables among groups were compared by student t and ANOVA tests, otherwise Mann–Whitney–U and Kruskal–Wallis analysis of variance were utilized. Categorical variables are presented as frequency and percent. Chi square

test with yate’s correction and Pearson’s chi-square test were used to compare groups for categorical variables. As the parametric test assumptions are violated with FIQ scores and vitamin D levels, Spearman’s test was used to determine correlations between these values. P values less than 0.05 were deemed to be statistically significant.

RESULTS

The present study consisted of a case group of 137 female patients with FMS and 109 healthy female control counterparts. The study and control groups were comparable with regards to mean age, BMI, child bearing status, marital status, educational status, occupation, and duration of sun exposure (Table 1).

The mean values for vitamin D and parathormone levels were not significantly different between the groups (Table 2) ($p=0.858$, $p=0.790$ respectively). The study and control groups were also comparable with regards to having deficient, insufficient, or sufficient vitamin D levels (Table 3) ($p=0.480$). The mean FIQ scores and median VAS values were not significantly different among vitamin D deficient, insufficient, or sufficient subjects (Table 4) ($p=0.548$,

Table 1: Comparison of the demographical characteristics of the study and control group subjects.

	Study group (n=137)	Control group (n=109)	p
Age	(Mean \pm SD)	42.7 \pm 11.4	0.058*
	Median (Min-Max)	42 (16-72)	
Body mass index	(Mean \pm SD)	27.8 \pm 5.6	0.578*
	Median (Min-Max)	27.50 (18.10-55.47)	
Marital status n (%)	Married	118 (86.1)	0.400**
	Single	19 (13.9)	
Child bearing status	Median (Min-Max)	2 (0-7)	0.316**
Educational status n (%)	Primary school	66 (48.2)	0.626**
	College degree	48 (35.0)	
	Higher education	23 (16.8)	
Occupation n (%)	Employed	43 (31.4)	0.122**
	Unemployed	94 (68.6)	
Duration of sun exposure (minutes)	(Mean \pm SD)	117.3 \pm 99.0	0.163*
	Median (Min-Max)	120.00 (5.00-480.00)	

*Mann–Whitney U test, **Pearson’s chi-square test

Table 2: Comparison of the study groups regarding vitamin D and parathormone levels.

	Study group (n=137)	Control group (n=109)	p *
Vitamin D (ng/ml)			
Median (Min-Max)	20.8 (4.6-59.0)	21.0 (4.0-44.6)	0.858
Parathormone (pg/ml)			
Median (Min-Max)	62.0 (12.8-141.0)	62.0 (12.8-198.0)	0.790

* Mann–Whitney U test

$p=0.952$ respectively). Variations in the FIQ score were not correlated with deficient, insufficient, or sufficient vitamin D levels in patients (Spearman's $\rho=0.056$, $p=0.513$).

DISCUSSION

In the present study, we aimed to determine the vitamin D levels of patients diagnosed with FMS according to 1990 ACR criteria and to disclose any correlation between the degree of functional deterioration and the severity of the FMS in cases with lower vitamin D levels. This study failed to show significant differences between the vitamin D levels in FMS patients and healthy controls. We also failed to show correlations between vitamin D levels and the functional status and disease severity in FMS patients. In addition, the results of the two groups were similar in terms of parathormone levels.

FMS causes both physical and psychological impairment and affects the quality of life in patients (13). Quality of life is worsened by the frequently encountered concomitant problems in FMS, such as headaches, sleep disorders, anxiety, and depressive disorders, in addition to the widespread musculoskeletal pain itself. Likewise, deficiency of vitamin D has been acknowledged as a precipitator of both physical and psychological disorders and a contributor to deterioration of the quality of life of FMS patients in recent years. In some trials, the ameliorative effect of vitamin D supplementation on diffuse musculoskeletal pain and quality of life was evident, and those results were consistent with previous studies (21, 22).

Because there are vitamin D receptors in various body tissues apart from the musculoskeletal system, this vitamin is suggested to have an important role in the normal func-

tioning of many organ systems (5). For this reason, various studies appraising the contribution of vitamin D deficiency to autoimmune disorders, cardiovascular disorders, depression, sleep disorders, diabetes, various types of cancers, and chronic nonspecific musculoskeletal pain have been carried out and are still under way (23, 24).

Although vitamin D has been suggested to cause pain through inflammatory cytokine synthesis, its exact role in the emergence of pain in many chronic painful conditions, other than osteomalasia, is yet to be explained in detail (10, 23). Vitamin D deficiency can cause chronic pain and can complicate diagnosis of widespread chronic painful conditions, including FMS. At the same time, chronic widespread pain has been shown to be more frequently associated with low levels of vitamin D than other rheumatologic conditions (6, 25, 26). Although there are a number of studies evaluating the relation between vitamin D levels and FMS, their results are controversial. Some indicate a positive association (6,12,14,15,27,28), whereas others have found no relationship at all (8,11,29,30,31).

Okumuş et al. and Ulusoy et al. evaluated and compared the vitamin D status in FMS patients and healthy control subjects; neither reported a significant difference between the patients and controls (11, 32). Heidari et al. indicated a positive association of vitamin D deficiency with nonspecific skeletal pain, especially in female patients, but not in patients with FMS (33). Our results are in accordance with these findings as we did not observe significant differences between the vitamin D levels in FMS patients and their healthy counterparts. Likewise, we did not find a correlation between vitamin D levels and the severity of pain in FMS patients. Moreover, the vitamin D sufficient, insufficient, and deficient subgroups among the FMS patients did not show significant differences in the severity of pain as a function of the vitamin D level. Our results are also consistent with those of de Rezende et al. and Ozcan et al. (9, 12).

However, some studies in the literature suggest a significant correlation between the levels of vitamin D and the severity of pain in FMS patients (11, 15). In short, the findings in the literature regarding the relationship between vitamin D levels and the severity of pain are highly controversial. The proposition of vitamin D deficiency or insufficiency causing or aggravating musculoskeletal pain requires proof,

Table 3: Comparison of the study groups regarding vitamin D levels.

Vitamin D	Study group n (%)	Control group n (%)	p*
Deficient	70 (51)	53 (49)	0.480
Insufficient	40 (29)	39 (36)	
Sufficient	27 (20)	17 (16)	
Total	137 (100)	109 (100)	

* Pearson's chi-square test

Table 4: Comparison of the mean Fibromyalgia Impact Questionnaire score and the median visual analogue scale value in fibromyalgia patients with respect to vitamin D levels.

Vitamin D	Deficient	Insufficient	Sufficient	p
FIQ†	(Mean±SD) 52.6±11.6	54.2±14.3	54.3±13.9	0.548*
	Median (Min-Max) 51.9 (33.7-87.3)	55.1 (14.4-89.4)	55.5 (15.4-76.3)	
VAS‡	Median (Min-Max) 7 (3-10)	7 (3-9)	6 (3-10)	0.952**

†Fibromyalgia Impact Questionnaire score, ‡Visual analogue scale value, *Kruskall-Wallis analysis of variance, ** Pearson's chi-square test

such as an alleviation or elimination of musculoskeletal pain through vitamin D supplementation in patients. As the results vary greatly among studies, a presumed relation between the levels of vitamin D and musculoskeletal pain is hard to simply reject or accept. Some studies on patients with chronic pain suggest that lower vitamin D levels contribute to enhanced central sensitivity; pain processing was especially enhanced following mechanical stimulation (34). In a study comprising 174 patients with chronic pain by von Kanel et al., the lower vitamin D levels were found to be correlated with the severity, but not the extensiveness, of pain (34).

A report highlighting the positive effects of vitamin D supplementation on pain and the quality of life in patients with diffuse musculoskeletal pain is consistently supported by previous studies (21, 22). In the present study of 137 patients with FMS, no correlation was observed between vitamin D levels and FIQ scores for disease severity and degree of functional impairment. Moreover, the FMS patients' FIQ scores did not differ significantly regardless of whether the patient was vitamin D deficient, insufficient, or sufficient.

Although Armstrong et al. showed a significant relationship between lower vitamin D levels and anxiety or depression, they failed to disclose any relation between vitamin D levels and FIQ scores in FMS patients (15). In a study investigating the relationship between serotonin and vitamin D levels and disease severity in patients with fibromyalgia, no significant relationship was found between vitamin D and disease severity, but serotonin levels were found to be statistically significantly lower in the severe disease group (35). Okumuş et al., in their study on 40 FMS patients and 40 healthy controls, observed that the patient group was significantly overweight and physically more inactive than the control group. In addition, lower levels of vitamin D in the patient group were found to be associated with a negative effect on FIQ-ADL scores. Lower FIQ-ADL scores were suggested to reflect the level of impairment in daily activities and quality of life in the patient group (11). There was also a study on 42 patients of FMS that depicted the positive effect of oral vitamin D replacement therapy for 20 weeks on functional capacity (22). In the present study, the levels of vitamin D were not found to be significantly different in FMS patients compared to the control group, and vitamin D did not have any significant impact on the functional status or disease severity. Although there are plenty of studies in literature evaluating the relation between vitamin D levels and FMS, their results are highly controversial. While numerous studies have reported vitamin D levels to be normal in FMS patients, there are also studies finding lower vitamin D levels. Lower levels of vitamin D may cause chronic pain, adding confusion to a definitive diagnosis in patients with chronic widespread painful conditions, including FMS.

In conclusion, vitamin D levels do not differ significantly between FMS patients and healthy control subjects. Moreover, there is not a significant correlation between vitamin D levels and the intensity of pain or disease severity in FMS. Further studies are warranted in order to establish a firm basis for an evidence based approach to vitamin D deficiency in FMS patients.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya**, Design: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya**, Data collection or processing: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya, Tuğçe Köksal**, Analysis or Interpretation: **Erol Aktunç**, Literature search: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya, Tuğçe Köksal**, Writing: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya, Tuğçe Köksal**, Approval: **Erol Aktunç, Şenay Özdolap Çoban, Selda Sarıkaya**.

Conflicts of Interest

The authors declared that they had no conflict of interest.

Financial Support

No financial support was used for this study.

Ethical Approval

The study was approved by Bülent Ecevit University Ethics Committee (Date: 02/05/2012, number: 2012/10-5).

Review Process

Extremely reviewed and accepted for the publication.

REFERENCES

- Mease P. Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:6-21.
- Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(5):362-368.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
- Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):218.
- Holick MF. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. *Anticancer Res* 2016;36(3):1345-1356.
- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1463-1470.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-1086S.

8. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J* 2009;11(6):339-342.
9. de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2010;16(8):365-369.
10. Jesus CA, Feder D, Peres MF. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(8):355.
11. Okumus M, Koybası M, Tuncay F, Ceceli E, Ayhan F, Yorgancioglu R, Borman P. Fibromyalgia syndrome: Is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? *Pain Manag Nurs* 2013;14(4):e156-163.
12. Özcan SD, Öken Ö, Aras M, Köseoğlu BF. Vitamin d levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, depression, and sleep. *Türkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2014;60(4):329-334.
13. Borman P, Çeliker R. A comparative analysis of quality of life in rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1999;7(4): 5-14.
14. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG. Is serum hypovitaminosis d associated with chronic widespread pain including fibromyalgia? A meta-analysis of observational studies. *Pain Physician* 2015;18(5):E877-887.
15. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):551-554.
16. Yılmaz H, Karaca G, Polat HAD, Akkurt HE. Comparison between depression levels of women with knee osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia syndrome: A controlled study. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61:197-202
17. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, Mccain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-172.
18. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatology Int* 2000;20:9-12.
19. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-733.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
21. Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M, Perdrix C, Dupraz C, Bodier E, Souweine G. Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: Results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 2014;20(1):3-9.
22. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014;155(2):261-268.
23. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: Vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat* 2015:904967.
24. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD007771.
25. Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, Poole KES. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1348-1351.
26. Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol* 2009;28(8):971-973.
27. Bhatti SA, Shaikh NA, Irfan M, Kashif SM, Vaswani AS, Sumbhai A, Gunpat. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. *J Pak Med Assoc* 2010;60(11):949-951.
28. Akar N, Çağlar NS, Aytakin E, Akar A, Aksu Ö, Öz N. Low levels of serum vitamin D3 are associated with fibromyalgia syndrome in pre-menopausal women: A pilot study. *Turk J Phys Med Rehab* 2020;66(1):67.
29. Block SR. Vitamin D deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2004;79(12): 1585-1586; author reply 1586-1587.
30. Daniel D, Pirota MV. Fibromyalgia--should we be testing and treating for vitamin D deficiency? *Aust Fam Physician* 2011;40(9):712-716.
31. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, Hernández JL, Gonzalez Macias J. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int* 2014;25(2):525-533.
32. Ulusoy H, Sarica N, Arslan S, Ozyurt H, Cetin I, Birgul Ozer E, Yıldırım N. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(11):604-609.
33. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2010;13(4):340-346
34. von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Med* 2014;15(9):1609-1618.
35. Amin OA, Abouzeid SM, Ali SA, Amin BA, Alswat KA. Clinical association of vitamin D and serotonin levels among patients with fibromyalgia syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1421-1426.



Aksiyal Spondiloartrit Hastalarında Vitamin B12 ve Folik Asit Seviyelerinin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi: Retrospektif Bir Çalışma

Association of Vitamin B12 and Folic Acid Levels with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Retrospective Study

Emre ŞENKÖY , Gizem CENGİZ , Hüseyin KAPLAN , Senem ŞAŞ 

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ORCID ID: Emre Şenköy 0000-0001-5740-4389, Gizem Cengiz 0000-0002-8143-3048, Hüseyin Kaplan 0000-0002-3292-0907, Senem Şaş 0000-0002-5616-5723

Bu makaleye yapılacak atıf: Şenköy E ve ark. Aksiyal spondiloartrit hastalarında vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi: Retrospektif bir çalışma. Med J West Black Sea. 2022;6(3):323-328.

Sorumlu Yazar
Emre Şenköy

E-posta
emresenkoy@hotmail.com

Geliş Tarihi
27.04.2022

Revizyon Tarihi
13.08.2022

Kabul Tarihi
24.08.2022

ÖZ

Amaç: B12 vitamini ve folik asit eksikliklerinin, homosistein düzeyini artırdıkları, ayrıca tam olarak açıklanamayan mekanizmalarla inflamasyona katkıda buldukları ve kandaki düzeylerinin akut faz reaktanlarına benzer şekilde değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Bu retrospektif çalışmada aksiyal spondiloartrit (akSpA) hastalarında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve akut faz yanıtları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya ASAS/EULAR 2009 sınıflama kriterlerine göre akSpA tanısı almış hastalar alındı. Hastaların demografik verileri, akut faz yanıtları, BASDAI değerleri, vitamin B12, folik asit düzeyleri poliklinik elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Hastalar vitamin B12 düzeyleri 350 pg/ml altı ve 350 pg/ml üstü olarak iki gruba ayrıldı. Grupların karşılaştırılmasında kategorik veriler ki-kare testi, sayısal veriler bağımsız örneklem t-testi, korelasyon analizi pearson korelasyon analizi ile yapıldı.

Bulgular: Toplam 178 akSpA hastasının 103'ü (%57.86) kadın ve 75'i erkek idi. Hastaların ortalama yaş, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri sırasıyla 43.18±11.20, 365.05±144.79 pg/ml ve 8.8±6.75 ng/ml idi. Vitamin B12 düzeyi yüksek ve düşük olan gruplar arasında; yaş, cinsiyet, vitamin B12, folik asit, akut faz yanıtları ve hastalık aktivitesi açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Yapılan pearson korelasyon analizinde vitamin B12 ile hastalık aktivitesi arasında zayıf bir korelasyon vardı ($p=0.032$).

Sonuç: Bu çalışmada akSpA hastalarında vitamin B12 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında negatif yönlü bir korelasyonun olduğu, ayrıca folik asit düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Aksiyal spondiloartrit, Vitamin B12, Folik asit, BASDAI

ABSTRACT

Aim: It has been reported that vitamin B12 and folic acid deficiencies increase the level of homocysteine, also contribute to inflammation by unexplained mechanisms, and their blood levels vary similarly to acute phase reactants. In this retrospective study, the relationship between vitamin B12 and folic acid levels, disease activity and acute phase responses in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) was investigated.

Material and Methods: Patients diagnosed with axSpA according to the ASAS/EULAR 2009 classification criteria were included in the study. Demographic data, acute phase responses, BASDAI values, vitamin B12, folic acid levels of the patients were obtained from the outpatient electronic



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

recording system. Patients were divided into two groups as vitamin B12 levels below and above 350pg/ml. In the comparison of the groups, categorical data were made by chi-square test, numerical data were made by independent sample t-test, and correlation analysis was performed by Pearson correlation analysis.

Results: 103 (57.86%) of a total of 178 axSpA patients were female and 75 were male. The mean age, vitamin B12 level and folic acid level of the patients were 43.18±11.20, 365.05±144.79 pg/ml and 8.8±6.75ng/ml, respectively. There was no statistically significant difference between the groups with high and low vitamin B12 levels in terms of age, gender, vitamin B12, folic acid, acute phase responses and disease activity ($p > 0.05$). In the pearson correlation analysis, there was a weak correlation between vitamin B12 and disease activity ($p=0.032$).

Conclusion: In this study, it was shown that there is a negative correlation between vitamin B12 levels and disease activity in axSpA patients, and there is no relationship between folic acid levels and disease activity.

Keywords: Axial spondyloarthritis, Vitamin B12, Folic acid, BASDAI

GİRİŞ

Aksiyal spondiloartritler (akSpA) spinal inflamasyon, spinal rijidite ve periferal artrit ile karakterize kronik, immünite ilişkili bir hastalık grubudur. AkSpA tedavi edilmediği takdirde fonksiyonel kapasitede belirgin kayba neden olarak hayat kalitesini düşürmekte, kişi ve toplum üzerinde sosyo-ekonomik olarak yük oluşturmaktadır (1, 2). Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bu hastalık grubunda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan parametrelerdir (2, 3).

B12 vitamini suda eriyen bir vitamin olup, intestinal sistemde intrinsik faktöre bağlanarak emilime uğrar. Başlıca balık, kırmızı et, sakatatlarda bulunup gıda takviyeleri içerisinde de bolca kullanılmaktadır. B12 vitamini nörolojik fonksiyonlar, kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve DNA sentezinde kritik bir role sahiptir (4).

B9 vitamini olarak adlandırılan folik asit ise, nükleik asitlerin, amino asitlerin ve proteinlerin sentezine katılan suda çözünür bir maddedir. Folik asit, B12 ve B6 vitaminlerine benzer şekilde, MTHFR geni ile ilişkili olan homosistein (Hcy) metabolizmasında yer alır (5). B12 vitamini gibi folik asit de vücutta üretilmez, insan bağırsak florası tarafından sentezlenebilmekte veya takviye yoluyla geleneksel beslenme yöntemleri ve güçlendirilmiş diyetten alınabilmektedir (6).

Hem B12 vitamini, hem de folik asit eksikliklerinin Hcy düzeylerini artırdığı bilinmektedir. İnsan vücudunda, Hcy'nin yaklaşık %50'si metionin oluşturmak üzere tekrar metillenir ve bu işlem bir folat koenzimini gerektirir. Bu nedenle, folik asit eksikliği Hcy birikmesine neden olabilir (7).

Hcy metionine dönüştürülürken, N-5-metil tetrahidrofolat formundaki folat, B12 vitamini ile uyum içinde metionin sentaz tarafından katalize edilen tekrar metilasyonda bir metil grubunu Hcy'ye verir (8). Yüksek Hcy'li hastalarda, normal Hcy değerine sahip hastalara kıyasla daha düşük B12 vitamini seviyeleri bulunmuştur (9).

Yapılan son çalışmalarda B12 vitamini ve folik asit eksikliklerinin Hcy düzeylerini artırarak inflamasyona katkıda buldukları, ayrıca henüz net olarak bilinmeyen bazı

mekanizmalarla akut faz reaktanlarına benzer şekilde düzeylerinin değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (10). AkSpA hastalarında vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin hastalık aktivitesi ve inflamasyonla ilişkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca inflamasyonla olan ilişkileri ve literatürde bu konuda yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle bu çalışmada akSpA hastalarında hastalık aktivitesinin vitamin B12 ve folik asit düzeyleriyle ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (karar no:2021/766, karar onay tarihi:24.11.2021) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD/ Romatoloji BD Romatoloji polikliniğinde, 2009 yılı ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) kriterlerine göre tanı konulmuş, akSpA tanısı ile takipli verilerine ulaşılan 178 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak tasarlandı.

Çalışmaya alınan akSpA hastalarının verilerine dosya taraması ve anamnez bilgileri ile ulaşıldı. Hastalar çalışmaya dahil edilirken homojenite oluşturabilmek için konvansiyonel tedavi alanlar veya biyolojik ajan tedavisi başlanmadan önceki değerleri ve verileri kullanıldı. Retrospektif olarak hasta dosyalarında kayıtlı BASDAI değerleri, hastane bilgi kayıt sistemi üzerinden aynı döneme ait B12 vitamini düzeyleri, folik asit düzeyleri, CRP ve ESH değerleri alındı. Nörolojik hastalığı olan, renal ve kardiovasküler hastalığı bulunanlar ile son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirenler çalışmaya alınmadı. Ayrıca metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar referans değerleri olarak B12 vitamini için 197-771 pg/ml, folik asit için 3.89-26.8 ng/ml, CRP için 0-5 mg/l, ESH için 3-20 mm/h aralığı idi. Hastalık aktivitesi değerlendirilirken hasta ve hekim odaklı bir test olan BASDAI (Düşük hastalık aktivitesi için <4 ve orta-yüksek hastalık aktivitesi için 4 ve üstü değerler) kullanıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vitamin B12 eksikliği için 200 pg/ml seviyesini önerse de bazı araştırmacılar bu seviyenin düşük olduğunu ifade etmektedirler (11). Bu nedenle veri analizi yapılırken vitamin B12 düzeyleri 350 pg/ml altında olanlar

Grup 1, 350 pg/ml ve üstünde olanlar Grup 2 olarak ikiye ayrıldı ve bu şekilde analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22(IBM Statistical Package for Social Sciences Statistics; Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Grafikler için TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımından yararlanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk normallik testi ile bakıldı. Korelasyon analizi için Pearson testi kullanıldı. Veriler arasında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığına Student-t testi ile bakıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken, katagorik değişkenler için olanlar sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 178 akSpA hastası alındı. Hastaların 103'ü (%57.86) kadın ve 75'i (%42.13) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43.18 \pm 11.20, ortalama folik asit seviyeleri 8.8 \pm 6.75 ng/ml, ortalama vitamin B12 seviyesi 365,05 \pm 144.79 pg/ml idi. Ayrıca ortalama CRP değerleri 7.77 \pm 12.79 mg/l, ortalama ESH değerleri 13.85 \pm 10.87 mm/h ve ortalama BASDAI skorları 3.34 \pm 0.96 idi (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 76 hastanın CRP değeri, 59 hastanın ise ESH değerleri referans değerlerine göre daha yüksekti. Hastaların 48'inde (%26.96) BASDAI değerlerine göre orta ve yüksek hastalık aktivitesi, 130'unda (%73.03) düşük hastalık aktivitesi gözlenmekte idi.

Yapılan gruplar arası incelemede; vitamin B12 düzeyleri 350 pg/ml altında olanlarla (Grup 1) 350 pg/ml ve üstünde olanlar (Grup 2) arasında yaş ($p=0.515$), cinsiyet ($p=0.581$), ESH ($p=0.607$), CRP ($p=0.341$) ve BASDAI ($p=0.785$) değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 2).

Yapılan korelasyon analizine göre folik asit seviyeleri ile CRP skorları ($p=0.323$, $r=-0.0745$), folik asit ile BASDAI skorları ($p=0.511$, $r=-0.0496$), folik asit seviyeleri ile ESH ($p=0.719$, $r=-0.0272$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Vitamin B12 düzeyleri ile CRP ($p=0.863$, $r=-0.0133$), vitamin B12 ile ESH ($p=0.691$, $r=-0.03$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak serum vitamin B12 düzeyleri ve BASDAI skorları arasında zayıf da olsa negatif korelasyon bulunmaktaydı ($p=0.032$ $r=-0.1609$) (Tablo 3; Şekil 1 A-F).

TARTIŞMA

Çalışmamıza akSpA tanılı 178 hasta dahil edilmiş olup serum vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin serum akufaz reaktanları ve hastalık aktivite skorları ile olan ilişkisi

değerlendirilmiştir. Vitamin B12 düzeyleri düşük ve yüksek olan gruplar arasında yaş, cinsiyet, vitamin B12, folik asit, CRP, ESH ve BASDAI skorları açısından anlamlı fark yok idi ($p > 0.05$). Ayrıca vitamin B12 ile BASDAI skorları arasında zayıf bir korelasyon olduğu tespit edildi ($p=0.032$ $r=-0.1609$). Çalışmamız yaptığımız literatür taramasına göre akSpA hastalık aktivitesi ile vitamin B12 ve folik asit arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Tablo 1: Demografik ve klinik veriler

Parametreler*	Sonuç (n=178)
Yaş (Yıl)	43.18 \pm 11.20 (18-68)
Vitamin B12 (pg/ml)	365.05 \pm 144.79 (122-1529)
Folik asit (ng/ml)	8.84 \pm 6.75 (2.04-88)
CRP (mg/L)	7.77 \pm 12.59 (0.14-122)
ESH (mm/h)	13.85 \pm 10.87 (2-56)
BASDAI	3.34 \pm 0.96 (1.8-6.2)

*Parametreler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) değerler olarak verilmiştir.

CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi).

Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2 verilerinin karşılaştırma tablosu

Parametreler*	Grup 1 (n=93) B12<350 pg/ml	Grup 2 (n=85) B12 \geq 350 pg/ml	P
Yaş (Yıl \pm SD)	43.70 \pm 11.76	42.61 \pm 10.59	0.515
Cinsiyet, K n (%) E	52 (50.5) ^a 41 (54.7) ^a	51 (49.5) ^a 34 (45.3) ^a	0.581
ESH (mm/h)	13.45 \pm 10.63	14.29 \pm 11.18	0.607
CRP (mg/L)	6.91 \pm 9.01	8.72 \pm 15.60	0.341
BASDAI	3.3 \pm 0.99	3.23 \pm 0.94	0.785

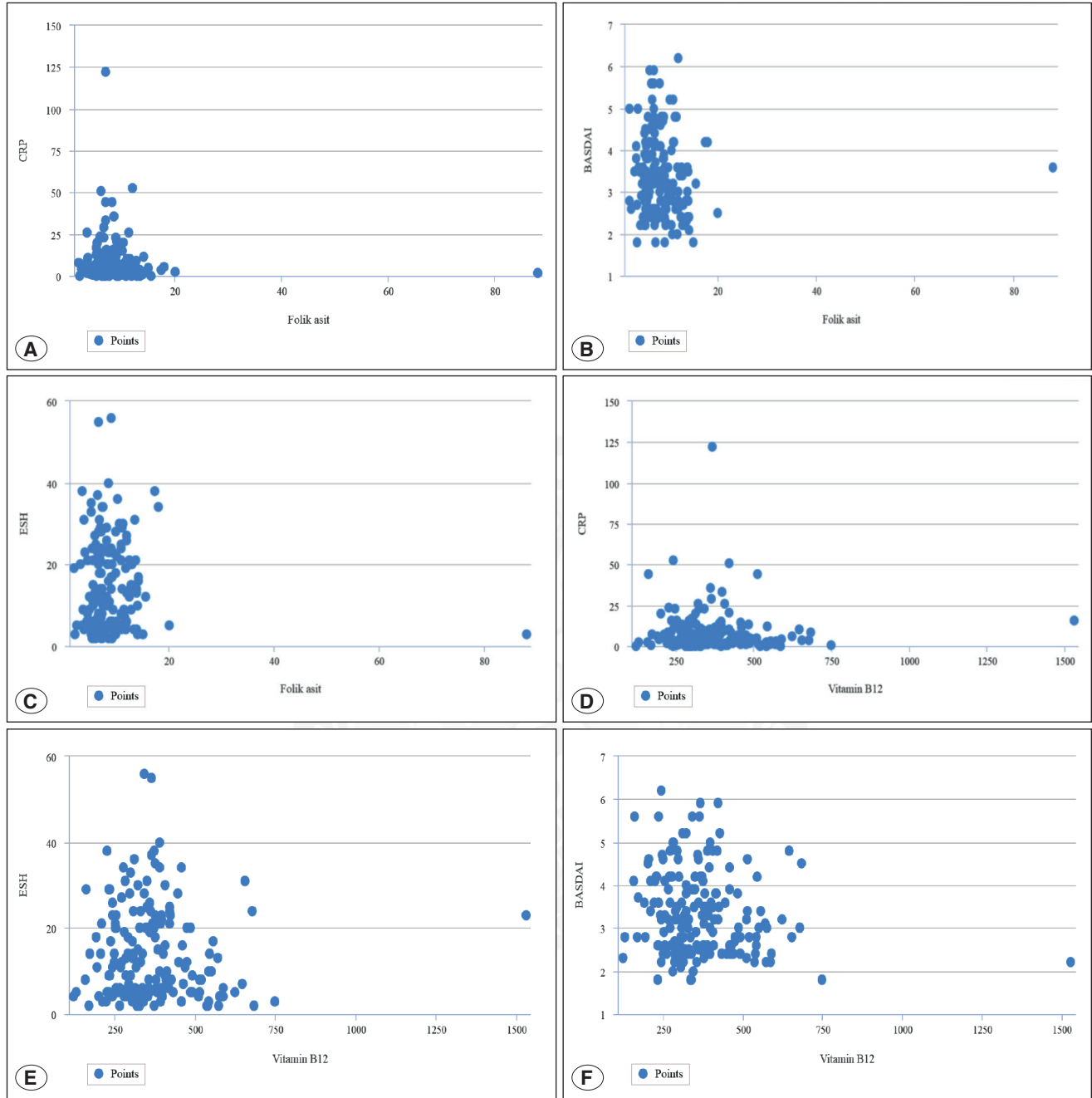
Bir satırdaki aynı küçük harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan farkları gösterir. *Parametreler ortalama \pm standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir.

CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi), K: Kadın, E: Erkek, SD: Standart deviasyon.

Tablo 3: Klinik verilerin korelasyonu

Parametre	BASDAI	CRP	ESH
Vitamin B12	$p=0.032$ $r=-0.1609$	$p=0.860$ $r=-0.0133$	$p=0.691$ $r=-0.0300$
Folik Asit	$p=0.511$ $r=-0.0496$	$p=0.323$ $r=-0.0745$	$p=0.711$ $r=-0.0272$

CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi).



Şekil 1: A-F) Vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin BASDAI, CRP ve ESH ile ilişkisi

Spondiloartritler (SpA), aksiyal iskelet tutulumu, HLA-B27 antijeni ile birlikteliği, periferik eklemlerin tipik tutulumu (asimetrik oligoartrit, entezit, daktilit) gibi benzer klinik ve genetik özelliklere sahip bir hastalık ailesini kapsayan bir terimdir. Akut üveit, psöriazis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi yaygın kas-iskelet dışı belirtiler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalık grubundan oluşmaktadır (12). Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda vitamin B12, folik asit ve D vitamini eksikliklerinin sıkça görüldüğü bilinmektedir (13, 14). Özellikle romatizmal hastalıkların

tedavisi sırasında kullanılan metotreksat, sülfasalazin gibi ilaçlarla birlikte profilaktik folik asit verilmediği takdirde folik asit seviyeleri belirgin olarak azalmaktadır (6). Yetersiz alım, atrofik gastrit, kronik gastrit, malabsorpsiyon sendromları ve geçirilen bağırsak cerrahilerine bağlı vitamin B12 eksiklikleri çok sık görülmektedir (15). Psöriazis tanılı hastalarla yapılan çalışmalarda folik asit eksikliklerine bağlı Hcy düzeylerindeki artışın hastalık aktivitesini artırdığı ile ilgili veriler bulunmaktadır (16). Aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde folik asit takviyesinin hastalık akti-

vitesini azaltabileceği, bu nedenle bu tür özel hasta gruplarında folik asit takviyesi yapılması üzerinde durulmuştur (5). Folik asitin özellikle hangi düzeyde eksikliğinin Hcy'yi artırdığı veya inflamasyona katkı sunduğu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Mevcut çalışmamızda folik asit seviyeleri ile akut faz reaktanları ve hastalık aktivite skorları arasındaki ilişki değerlendirildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Vitamin B12 de folik asit gibi suda eriyen bir vitamin olup eksikliği ile romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Brazelli ile ark.nın psöriazis tanılı hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada düşük vitamin B12 düzeyleri ve Hcy düzeyleri arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmış, ayrıca yüksek hastalık aktivitesi ile Hcy yüksekliğinin ilişkili olduğu görülmüştür (9). Bu da bize vitamin B12 eksikliğinin hastalık aktivitesi ile dolaylı da olsa ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde azalmaya meyil olduğu gösterilmiştir (17).

Triggianese ve ark. SpA'lı hastalardan hastalığı aktif olanlar ve olmayanlar arasında B12 düzeyleri açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (18). 778 ankilozan spondilit tanılı hasta ve 552 sağlıklı kontrolün Hcy düzeyleri ve hastalık aktiviteleri açısından incelendiği bir çalışmada metotreksat kullanan grupta Hcy düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüş ancak hastalık aktivitesi açısından istatistiksel bir farka rastlanmamıştır (19). Yxfeldt ve ark. metotreksat kullanan romatoid artrit tanılı hastalarda Hcy düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamış ve bu hastalarda B vitamini kullanarak kardiyovasküler risk artışına neden olan Hcy düzeylerinin azaldığına değinmişlerdir (20). Çalışmamızda vitamin B12 seviyesi ile akut faz reaktanları arasında bir korelasyon olmamakla birlikte, hastalık aktivite skoru BASDAI ile istatistiksel olarak negatif yönlü korelasyon tespit edildi. Hcy oluşumu için serum vitamin B12'nin hangi seviyenin altında olması gerektiği ile ilgili literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle ortaya çıkan bu sonucun Hcy düzeyi ile ilişkili olup olmadığı anlaşılamamıştır. Ayrıca, vitamin B12'nin inflamatuvar bir marker olabileceği üzerinde durulmuştur (10). Bu durum vitamin B12'nin de akut faz reaktanları olan CRP ve ESH gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yaptığımız bu çalışma bizim edindiğimiz bilgilere göre AkSpA ile vitamin B12 ve folik asit arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle Hcy seviyeleri incelenememiştir. Bizim çalışmamızdaki veriler ışığında SpA'lı hastalarda hastalık aktivite parametreleri ve Hcy'nin vitamin B12 ve folik asit ile ilişkisi konusunun yeniden ele alınabileceğini düşünüyoruz.

Yaptığımız bu çalışmanın bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma retrospektif olduğundan ve Hcy düzeyi rutin çalışılan testler arasında bulunmadığından, hastaların

Hcy düzeylerine bakılamamıştır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmaya dahil edilen hastalardan vitamin düzeyi düşük olanlar daha azdı. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Son olarak çalışmaya ayırım yapılmaksızın tüm spondiloartropati gruplarından hastalara alınmıştır. Daha spesifik gruplarla yapılacak olan çalışmalar daha farklı sonuçlara neden olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, vitamin B12 düzeyleri ile akSpA hastalık aktivite göstergesi olan BASDAI skorları arasında zayıf da olsa bir ilişki tespit edildi. Folik asitin ise hem akut faz reaktanları hem de BASDAI ile arasında ilişki saptanmadı. Kronik inflamasyon akSpA tanılı hastalarda serum B12 seviyelerini bilinmeyen bir nedenle azaltıyor olabilir. B12'nin spondiloartropatili hastalardaki hastalık aktivitesi ile ilişkisinin gerçek mekanizmasının ortaya konulabilmesi daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Çalışmanın tasarımı: **Gizem Cengiz, Senem Şaş**, Çalışma verilerinin elde edilmesi: **Emre Şenköy, Hüseyin Kaplan**, Verilerin analiz edilmesi: **Gizem Cengiz, Emre Şenköy, Hüseyin Kaplan**, İçeriğin eleştirel gözden geçirilmesi: **Gizem Cengiz, Hüseyin Kaplan, Senem Şaş**, Yayınlanacak versiyon son onayı: **Gizem Cengiz**.

Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek

Çalışmada herhangi bir kurumdan ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.11.2021 tarihli 2021/766 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazio E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, Citera G. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2013;32(7):1007-1015.
- Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, Fong W. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. Int J Rheum Dis 2019;22(12):2206-2212.

3. Machado P, Landewé R. Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(7):388-390.
4. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96(6):384-389.
5. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Rychter AM. Does folic acid protect patients with inflammatory bowel disease from complications? *Nutrients* 2021;13(11):4036.
6. Sijilmassi O. Folic acid deficiency and vision: A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(8):1573-1580.
7. Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. *Biosci Rep* 2019;39(11):BSR20190867.
8. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003;332(1-2):23-30.
9. Brazzelli V, Grasso V, Fornara L, Moggio E, Gamba G, Villani S, Borroni G. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):911-916.
10. Wang N, Tang H, Wang X, Wang W, Feng J. Homocysteine upregulates interleukin-17A expression via NSun2-mediated RNA methylation in T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;493(1):94-99.
11. Park S, Johnson MA. What is an adequate dose of oral vitamin B12 in older people with poor vitamin B12 status? *Nut Rev* 2006;64(8):373-378
12. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
13. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2020;106(1):58-75.
14. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, Swaak AJ. Anaemia in rheumatoid arthritis: The role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990;49(2):93-98.
15. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):145-150.
16. Cakmak SK, Gül U, Kiliç C, Gönül M, Soylu S, Kiliç A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(3):300-303.
17. Segal R, Baumoehl Y, Elkayam O, Levartovsky D, Litinsky I, Paran D, Wigler I, Habet B, Leibovitz A, Sela BA, Caspi D. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2004;24(1):14-19.
18. Triggianese P, Caso F, Della Morte D, D'Antonio A, Ferrigno S, Fatica M, Costa L, Tasso M, Conigliaro P, Bergamini A, Chimenti MS. Micronutrients deficiencies in patients with spondylarthritis: The potential immunometabolic crosstalk in disease phenotype. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(6):2025-2035.
19. Li HH, Li XQ, Sai LT, Cui Y, Xu JH, Zhou C, Zheng J, Li XF, Liu HX, Zhao YJ. Association of homocysteine with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 2021;61(1):17.
20. Yxfeldt A, Wällberg-Jonsson S, Hultdin J, Rantapää-Dahlqvist S. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment. *Scand J Rheumatol* 2003;32(4):205-210.



Kronik Hepatit C Hastalarında Uygulanan Direkt Etkili Antiviral Tedavinin Yaşam Kalitesi Üzerine Uzun Dönem Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Long-Term Effect of Direct-Acting Antiviral Treatment on Quality of Life in Chronic Hepatitis C Patients

Zeynep GÖK SARGIN¹ , Doğançan YILMAZ² , İbrahimhalil DÜŞÜNCELİ¹ , Yucel USTUNDAG² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Zeynep Gök Sargın 0000-0001-9193-4105, Doğançan Yılmaz 0000-0001-6328-1979, İbrahimhalil Düşünceli 0000 0001 5381 0275, Yucel Ustundag 0000 0002 6442 1619

Bu makaleye yapılacak atıf: Gök Sargın Z ve ark. Kronik hepatit C hastalarında uygulanan direkt etkili antiviral tedavinin yaşam kalitesi üzerine uzun dönem etkisinin değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):329-337.

Sorumlu Yazar

Zeynep Gök Sargın

E-posta

drzeynepgok@yahoo.com

Geliş Tarihi

29.05.2022

Revizyon Tarihi

28.07.2022

Kabul Tarihi

10.08.2022

ÖZ

Amaç: Kronik hepatit C (KHC) hastalarında, küratif etkinliği yüksek, direkt etkili antiviraller (DAA) ile tedavi sonrası uzun dönemde öz bakım, günlük aktiviteler, ağrı ve emosyonel açıdan hayat kalitesindeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: KHC nedeniyle Ocak 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında DAA tedavisi tamamlanmış olan hastalara günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım yeterlilikleri, ağrı seviyeleri, anksiyete ve depresyon varlığını ölçen EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırma yapmak amacıyla yöneltildi. DAA tedavisi ile kalıcı viral yanıt sonrası en az 12 ay geçmiş hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 90 hastanın ortalama takip süresi 40 ±17.3 aydı. DAA tedavisi sonrası en az bir yıl sonra tüm hastaların yaşam kalitesi indekslerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış izlenmiştir (p<0.001). Her parametre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hastaların %17'sinde hareket kapasitesinde (p=0.010), %10'unda öz bakım kapasitesinde (p=0.013), %12'sinde günlük olağan aktiviteleri yapma kapasitelerinde (p<0.002), %27'sinde ağrı/rahatsızlıklarında (p<0.001), %43'ünde anksiyete/depresyonlarında (p<0.001) anlamlı iyileşme izlenmiştir. Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta beş parametrenin dördünde, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir alan grupta beş parametrenin üçünde ve Ledipasvir/sofosbuvir alan grupta ise beş parametrenin ikisinde tedavi sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir. Karaciğer sirozu olmayan hastaların tüm parametrelerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, p=0.007, p=0.020, p=0.008, p<0.001 p<0.001). Sirozu olan hastalarda ise yalnızca anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir (p=0.005).

Sonuç: KHC hastalarında DAA tedavisi ile kalıcı viral yanıtın en az bir yıl sonra uzun vadede hayat kalitesinde iyileşme olduğu gösterildi. Bu sonuçlar glecaprevir/pibrentasvir alan ve sirozu olmayan hastalarda daha belirgindi.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, Direkt etkili antiviral tedavi, Kalıcı viral yanıt, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

Aim: It was aimed to evaluate the long-term changes in self-care, daily activities, pain, and emotional quality of life after treatment with direct-acting antivirals (DAA) in chronic hepatitis C (CHC) patients.

Material and Methods: EQ-5D-3L General Quality of Life Scale questions measuring activities of daily, self-care efficacy, pain levels, anxiety, and depression in patients who completed DAA treatment for



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

CHC between January 2017 and June 2021 was used to compare before and after treatment. Patients at least 12 months after sustained viral response with DAA treatment were included in the study.

Results: The mean follow-up period of 90 patients was 40 ±17.3 months. A significant increase was observed in all patients' quality of life indices at least one year after DAA treatment ($p<0.001$). Mobility in 17% ($p=0.010$), self-care in 10% ($p=0.013$), usual activities in 12% ($p=0.002$), pain/discomfort in 27% ($p<0.001$), anxiety/discomfort in 43% of patients depression ($p<0.001$) showed a significant improvement. Significant improvement was observed in four of the five parameters in the glecaprevir/pibrentasvir group, in three of these parameters in the Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir group, and two in the Ledipasvir/sofosbuvir group. A significant improvement was observed in all parameters of patients without liver cirrhosis (respectively $p=0.007$, $p=0.020$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$), while a significant improvement was observed only in anxiety/depression states in patients with cirrhosis ($p=0.005$).

Conclusion: DAA therapy in patients with CHC demonstrated long-term improvement in quality of life at least one year after sustained viral response. These results were more pronounced in patients without cirrhosis who received glecaprevir/pibrentasvir.

Keywords: Chronic hepatitis C, Direct-acting antiviral therapy, Sustained viral response, Quality of life

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), siroz ve hepatosellüler kanserin en yaygın nedenlerinden biridir ve önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (1). Mevcut antiviral tedaviler ile, kronik C hepatitli kişilerin yüzde 95'inden fazlası tedavi edilebilir (2). HCV ile enfekte olmuş birçok kişi, virüsü vücuttan yok etmek ve karaciğer hastalığının ilerleme riskini azaltmak için küratif tedavi görmeye isteklidir. HCV'li hastalar tarafından bildirilen en yaygın semptomlar depresyon, anksiyete, sinirlilik, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, uyku bozukluğu ve ağrıdır (3). Ayrıca enfeksiyon durumunun toplum tarafından bilinmesi ve hastaların damgalanması hastaların yaşam kalitesini ve ruh halini etkilemesi için sebep olabilir (4,5). Sonuç olarak, HCV'li hastalar genellikle genel popülasyona kıyasla daha kötü yaşam kalitesine sahiptir (6). İnterferon bazlı HCV tedavilerinin, hastalarda uyku kalitesini kötüleştirdiği ve bu durumun, direkt etkili antivirallerin (DAA) kullanıma girmesinden sonra azaldığı bildirilmiştir (7). Şu anda tedavi edilenlerin %95'inden fazlasını iyileştiren DAA rejimleri ile hastaların, viral eradikasyondan sonra yaşamın birçok alanında iyileşme yaşadıkları gösterilmiştir (5,8-11). Yaşam kalitesi ölçümü, sağlık uzmanlarına hastalık sürecinin etkisini veya tedavinin hastaların refahı üzerindeki etkisini anlamada yardımcı olmak için geliştirilmiştir. Tıbbi müdahalelerden önce ve sonra hasta perspektifinden yaşam kalitesindeki değişiklikler EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği gibi araçlarla izlenebilir (12). Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar genellikle prospektif özellikte olup tedavi sonrası 6. aya kadar hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Yüksek oranda küratif olan DAA tedavinin kronik C hepatiti hastalarında uzun dönem sonuçları ile ilgili çalışma sayısı oldukça sınırlı olup (13), daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (14).

Biz bu çalışma ile kısa süreli, yüksek oranda kür sağlayan DAA tedavisi sonrası kronik C hepatiti hastalarının uzun dönemde öz bakım, günlük aktiviteler, ağrı ve emosyonel açıdan hayat kalitesindeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kronik C hepatiti nedeniyle Ocak 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinde DAA tedavisi tamamlanmış olan hastalara EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırma yapmak amacıyla yüz yüze ve telefon aracılığıyla yöneltildi (Ek 1). Bu ölçek günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım yeterlilikleri, ağrı seviyeleri, anksiyete ve depresyon varlığını ölçen beş ana parametreden oluşan ve 1'den 3'e kadar skorlanmış olarak tedricen kötüleşmeyi ifade eden yaşam kalitesi göstergesidir. Bu beş parametreden alınan skorlar ile yaşam kalitesi indeksi (YKİ) hesaplanarak tedavi öncesi ve tedaviden en az bir yıl sonraki değerleri karşılaştırıldı (12). YKİ, EuroQOL tarafından belirlenmiş olan skalaya göre verilen her cevabın ağırlık değeri üzerinden hesaplanır. Bu skalaya göre tüm cevapların skor 1 olması durumunda YKİ 1 olarak hesaplanırken, cevaplar skor 2 veya 3 olarak değiştiğinde YKİ 0'a yaklaşır. YKİ'nin 1 olması tam iyilik halini tarifler iken, 0'a yaklaşması hayat kalitesinin kötüleşmesi anlamını taşır (15).

Kronik C hepatiti nedeniyle DAA tedavi alan ve tedavisi tamamlandıktan sonra en az 12 ay geçmiş, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Ankete katılmak istemeyenler, tedavi yanıtı alınamayanlar, HIV veya HBV koenfeksiyonu olanlar hepatosellüler kanser dahil malignitesi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların tedavi yanıtları, karaciğer sirozu olup olmadığı hasta dosyalarından kaydedildi.

Veri analizi için SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçüklerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası diktom verilerin karşılaştırılmasında Mc-Nemar testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol No:2022/09, Onay tarihi:11/05/2022). Çalışma protokolü, 1964 Helsinki Deklarasyonu'nun etik kurallarına uygundur.

BULGULAR

Çalışmaya katılım kriterlerine uygun 201 hastaya EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları yöneltildi bu hastaların 90'ı çalışmaya katılmayı kabul etti (%44.7). Çalışmaya alınan 90 hastanın ortanca yaşının 67 olduğu izlendi. Bu hastaların 39'u erkek (%43.3), 51'i kadındı (%56.7) ve 23 hastanın karaciğer sirozu bulunmaktaydı (%25.6). Ortalama takip süresi 40 ± 17.3 aydı (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan kronik C hepatiti hastalarının demografik özellikleri.

Demografik özellikler ve antiviraller	Sonuç, n (%)	
Yaş	≤67	46 (51.1)
	>67	44 (48.9)
Cinsiyet	Kadın	51 (56.7)
	Erkek	39 (43.3)
Siroz	Var	23 (25.6)
	Yok	67 (74.4)
Kullanılan direkt etkili antiviral	Glekaprevir/Pibrentasvir	22 (24.4)
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	43 (47.8)
	Ledipasvir/Sofosbuvir	25 (27.8)

DAA tedavisi sonrası en az bir yıl sonra tüm hastaların YKİ değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış izlenmiştir ($p<0.001$). Tablo 2'de gösterildiği gibi hastalar alt gruplara ayrıldığında her iki cinsiyette, tüm DAA tiplerinde, sirozu olan ve olmayan hastalarda ve ortanca yaş olan 67 yaşın üzerinde ve altındaki hastalarda anlamlı olarak YKİ'de iyileşme izlenmiştir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi ölçeğini oluşturan beş parametre ayrı ayrı değerlendirildi. Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası hareket kapasitesi sorulduğunda, 16 hasta (%17.7) tedavi sonrasında hareket kapasitesinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile hareket kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.010$). Tedavi öncesi ve sonrası öz bakım kapasitesi sorulduğunda, dokuz hasta (%10.0) tedavi sonrasında öz bakım kapasitesinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile öz bakım kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.013$). Tedavi öncesi ve sonrası günlük olağan aktiviteleri sorulduğunda, 11 hasta (%12.2) tedavi sonrasında olağan aktiviteleri yapma kapasitelerinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile günlük olağan aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.002$). Tedavi öncesi ve sonrası ağrı veya rahatsızlık varlığı sorgulandığında, 24 hasta (%26.6) tedavi sonrasında ağrı veya rahatsızlıklarının tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile hastaların ağrı veya rahatsızlık hissinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası anksiyete veya depresyon durumu sorgulandığında, 39 hasta (%43.3) tedavi sonrasında yaşadıkları ank-

Tablo 2: DAA Tedavisi öncesi ve tedaviden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi indeksi değişimi.

	Tedavi öncesi YKİ median&IQR	Tedavi sonrası YKİ median&IQR	p
Tüm Hastalar	0.704 (0.549-1)	1 (0.721-1)	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	0.641 (0.535-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Erkek	0.704 (0.624-1)	1 (1-1)	<0.001
İlaç			
Glekaprevir/Pibrentasvir	0.664 (0.539-1)	1 (0.716-1)	0.005
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	0.704 (0.549-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Ledipasvir/Sofosbuvir	0.704 (0.624-1)	1 (1-1)	<0.001
Siroz			
Var	0.716 (0.629-1)	1 (1-1)	0.002
Yok	0.704 (0.549-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Yaş			
≤67	0.641 (0.523-1)	1 (0.719-1)	<0.001
>67	0.716 (0.573-1)	1 (0.717-1)	<0.001

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası YKİ karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı.

IQR: Interquartile Ranges, **YKİ:** Yaşam Kalitesi İndeksi

Tablo 3: DAA tedavisinden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi parametrelerinin tedavi öncesine göre değişimi.

Hasta grubu	Kalite ölçeği	Negative Ranks		Positive Ranks		p*
		n	Mean Rank	n	Mean Rank	
Tüm Hastalar	Hareket	16	9.59	3	12.17	0.010
	Öz-Bakım	9	5.56	1	5	0.013
	Olağan aktiviteler	11	6	0	0	0.002
	Ağrı/Rahatsızlık	24	14.06	3	13.5	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	39	21.21	2	17	<0.001
Siroz Var	Hareket	1	1.5	1	1.5	1.000
	Öz-Bakım	3	2.5	1	2.5	0.317
	Olağan aktiviteler	3	1	0	0	0.083
	Ağrı/Rahatsızlık	6	4.5	2	4.5	0.157
	Anksiyete/Depresyon	9	5	0	0	0.005
Siroz Yok	Hareket	15	8.57	2	12.25	0.007
	Öz-Bakım	6	3.5	0	0	0.020
	Olağan aktiviteler	8	4.5	0	0	0.008
	Ağrı/Rahatsızlık	18	10.03	1	9.5	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	30	16.7	2	13.5	<0.001
≤67 Yaş	Hareket	10	5.55	1	10.5	0.033
	Öz-Bakım	3	2	0	0	0.102
	Olağan aktiviteler	6	3.5	0	0	0.020
	Ağrı/Rahatsızlık	15	8	0	0	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	23	13.17	2	11	<0.001
>67 Yaş	Hareket	6	4.5	2	4.5	0.157
	Öz-Bakım	6	4	1	4	0.059
	Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
	Ağrı/Rahatsızlık	9	6.67	3	6	0.071
	Anksiyete/Depresyon	16	8.5	0	0	<0.001
Kadın	Hareket	9	5.56	1	5	0.013
	Öz-Bakım	6	3.5	0	0	0.020
	Olağan aktiviteler	6	3.5	0	0	0.020
	Ağrı/Rahatsızlık	15	9.07	2	8.5	0.002
	Anksiyete/Depresyon	23	12	0	0	<0.001
Erkek	Hareket	7	4.5	2	6.75	0.248
	Öz-Bakım	3	2.5	1	2.5	0.317
	Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
	Ağrı/Rahatsızlık	9	5.5	1	5.5	0.011
	Anksiyete/Depresyon	16	9.69	2	8	0.001

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı. **DAA:** Direkt etkili antiviral tedavi.

siyete veya depresyonlarının tedavi öncesi döneme göre iyileştiğini belirtmiştir. DAA tedavi ile hastaların anksiyete veya depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (p<0.001) (Tablo 3).

EQ-5D-3L'nin beş parametresinden her biri için DAA tedavi öncesine göre tedaviden en az bir yıl sonra problem bildirilen kronik C hepatitli hasta sayısının anlamlı olarak azaldığı izlendi (Şekil 1).

Hastalar ortanca yaş olan 67'e göre iki gruba ayrıldığında 67 yaş üstü hastaların günlük olağan aktivitelerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.034$, $p<0.001$), 67 yaş altı hastaların ise hareket kabiliyetlerinde, günlük olağan aktivitelerinde, ağrı/rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.033$, $p=0.020$, $p=0.001$, $p=0.001$) (Tablo 3).

Hastalar cinsiyete göre ayrıldıklarında kadın hastaların tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.013$, $p=0.020$, $p=0.020$, $p=0.002$, $p<0.001$), erkek hastalarda ise günlük olağan aktivitelerinde, ağrı/rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.034$, $p=0.011$, $p=0.001$) (Tablo 3).

Hastalar karaciğer sirozu bulunup bulunmamasına göre ayrıldığında karaciğer sirozu olmayan 67 hastada tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.007$, $p=0.020$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$). Sirozu olan 23 hastada ise yalnızca anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.005$) (Tablo 3).

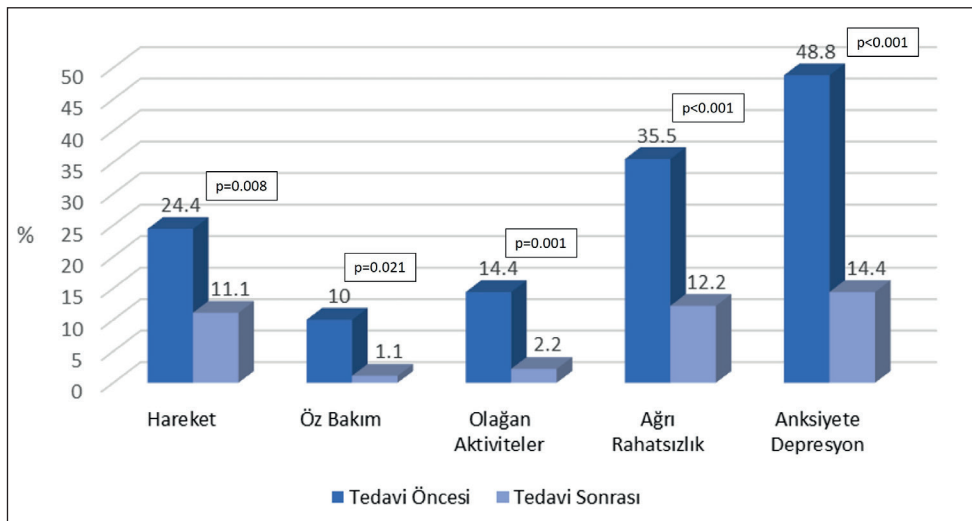
Hastalar aldıkları DAA tedavi tipine göre gruplara ayrıldığında Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların öz bakım kapasitelerinde, günlük olağan aktiviteleri yapabilme kabiliyetlerinde, ağrı veya rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.034$, $p=0.034$, $p=0.014$, $p=0.013$). Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların günlük olağan aktiviteleri yapabilme kabiliyetlerinde, ağrı veya rahatsızlık

hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.034$, $p=0.020$, $p<0.001$). Ledipasvir/sofosbuvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların ağrı veya rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.020$, $p=0.003$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu gerçek yaşam çalışmasında, DAA ile HCV klirensinden sonra yaşam kalitesinde uzun vadeli bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Kronik C hepatiti ile ilgili mevcut yaşam kalitesindeki artış DAA tedavisi ile kronik C hepatitinde hızlı bir iyileşmenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Kalıcı viral yanıt sağlanan kronik hepatit C hastalarında DAA tedavisinin tamamlanmasından en az bir yıl sonra EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin tüm parametrelerinde genel olarak hastalarda anlamlı iyileşme tespit ettik. Bizim çalışmamıza benzer olarak kronik C hepatiti hastalarında DAA tedavisi ile tedaviden bir yıl sonra EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'ni kullanan Goñi-Esarte ve ark.'nın çalışmasında beş parametrenin dördünde (hareketlilik, olağan aktivite, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyon) anlamlı iyileşme tespit edilmiştir bu iyileşmenin hastalar 48. haftaya ulaştığında daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (13). Kalıcı viral yanıtın sürekliliği, yaşam kalitesindeki iyileşmenin devamlılığı için şarttır (16). Uzun süreli bir takipte farklı boyutlardaki belirgin iyileşme, HCV enfeksiyonunun salt karaciğer hastalığı olmadığı fikrini desteklemektedir. Ağrı, anksiyete veya depresyon gibi klasik olarak kronik hepatit C enfeksiyonu ile ilgili semptomlar, virüsün ortadan kaldırılmasından sonra hızlı bir iyileşme gösterir (17).

Çalışmamızda ortanca yaş olan 67 yaşa göre hastalar ayrıldıklarında, 67 yaş üstü hastalarda yalnızca günlük olağan aktivitelerde ve anksiyete/depresyon durumunda tedavi



Şekil 1: EQ-5D-3L'nin beş parametresinin her biri için direkt etkili antiviral tedavisi öncesi ve tedaviden en az 1 yıl sonra problem bildiren kronik C hepatitli hastaların oranı.

Tablo 4: DAA tedavi tipine göre tedaviden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi parametrelerinin değişimi.

Kalite Ölçeği	Negative Ranks		Positive Ranks		p*
	n	Mean Rank	n	Mean Rank	
Glekaprevir/Pibrentasvir					
Hareket	5	3.1	1	5.5	0.279
Öz-Bakım	5	3	0	0	0.034
Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
Ağrı/Rahatsızlık	6	3.5	0	0	0.014
Anksiyete/Depresyon	9	5.56	1	5	0.013
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir					
Hareket	6	4	1	4	0.059
Öz-Bakım	2	2	1	2	0.564
Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
Ağrı/Rahatsızlık	10	6.6	2	6	0.020
Anksiyete/Depresyon	20	11.13	1	8.5	<0.001
Ledipasvir/Sofosbuvir					
Hareket	5	3.5	1	3.5	0.102
Öz-Bakım	2	1.5	0	0	0.157
Olağan aktiviteler	1	1	0	0	0.317
Ağrı/Rahatsızlık	8	5	1	5	0.020
Anksiyete/Depresyon	10	5.5	0	0	0.003

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı. **DAA:** Direkt etkili antiviral tedavi.

sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir. Bu yaş grubunda hareket kabiliyeti, ağrı rahatsızlık hissi ve kişisel bakım ile ilgili parametrelerde değişiklik olmaması yaşla birlikte azalan kapasite ve artan komorbiditeler ile ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada, kadın hastaların tüm parametrelerinde iyileşme izlenmiştir. Erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre az olması, erkek hastalarda bu parametrelerde istatistiki anlamlılığı yakalayamamızın nedeni olabilir. Goñi-Esarte ve ark.'nın çalışmasında kadın ve erkek cinsiyet arasında hayat kalitesindeki değişimin farklı olmadığı izlenmiştir (13).

Çalışmamızda karaciğer sirozu olmayan hastalarda tedavi sonrasında tüm parametrelerde anlamlı iyileşme izlenirken, sirozu olan hastalarda ise günlük olağan aktivitelerde, kendi kendine bakımda ve ağrı/rahatsızlık durumlarında tedavi sonrasında anlamlı iyileşme izlenmemiştir. Bu sonuç bize karaciğer sirozunun kronik C hepatitinden bağımsız olarak hayat kalitesini kötüleştirdiğini ve karaciğer sirozu gelişmiş olan hastalarda DAA'nin hastaların en azından duygu durumlarını iyileştirdiğini düşündürmektedir. Juanbeltz ve ark.'nın çalışmasında da benzer olarak sirotik hastalarda DAA tedavisi ile öz bakım ve olağan aktivite gibi parametrelerde hayat kalitesinde anlamlı değişim izlenmemiştir (8). Younossi ve ark. ise erken ve ileri evre fibrozisli hastalarda benzer şekilde hayat kalitesinde iyileşme bildirmişlerdir (18).

Çalışmamızda hastalar aldıkları DAA tedavi tipine göre gruplara ayrıldığında Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta diğer gruplara göre tedavi ile daha fazla parametrede iyileşme izlenmiştir. Bu Glekaprevir/pibrentasvir etken maddeli DAA'nin pangenotipik etkili olması ve siroz hastalarında da kullanılabilmesi ile ilişkili olabilir. Younossi ve ark. ile Karimi-Sari ve ark. ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile kronik HCV hastalarında hayat kalitesinde anlamlı iyileşme bildirmişken (11,18), Glekaprevir/pibrentasvir ile hayat kalitesi değişimini gösteren gerçek yaşam verisi oldukça sınırlıdır (19).

Çalışmamızda tüm alt gruplarda hastalar en az öz bakım kabiliyetinde değişim, en çok anksiyete ve depresyon parametrelerinde DAA tedavi ile iyileşme göstermişlerdir. HCV hastalarında tedaviye başlamadan önce depresyon ve anksiyetenin yüksek prevalansı, bu hastalarda kalıcı viral yanıt sonrası daha fazla bir hayat kalitesi iyileşmesi olabileceği düşünüldüğünde, psikososyal tarama ihtiyacını daha da güçlendirecektir (20). Hepatit C tedavisinden sonra hayat kalitesi iyileşmesinin prediktörlerini bilmek, hasta uyumunu ve motivasyonunu güçlendirmeye yardımcı olabilir. Nöropsikolojik semptomlar, HCV hastalarında yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkilediği gösterilmiş ve DAA tedaviden sonra nöropsikolojik testler ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (21). Ancak Gallach ve ark. DAA

tedavisinin, majör psikiyatrik bozuklukları olan yüksek riskli hastalarda, kronik HCV tedavisi sırasında veya sonrasında anksiyete veya depresyon üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (4). Bununla birlikte, önceden var olan psikiyatrik sorunlar DAA tedavinin tolere edilebilirliğini etkileyebilir ve merkezi sinir sistemi ilaçları (başlıca antipsikotikler ve antidepresanlar) da DAA tedavisi ile etkileşime girebilir (22). Kronik hepatit C hastalarının yaşam kalitesi, viral klirens rağmen genel popülasyondan daha düşük olmaya devam etmekte olup, primer problemler olağan aktiviteler ve anksiyete/depresyondur. Tedaviye rağmen devam eden bu sorunların bilgisi, hasta takibine rehberlik eder (8). Evon ve ark.'nın prospektif açık uçlu sorulardan oluşan anket çalışmasında, DAA tedavisi ile artan enerji ve daha az bulaşma korkusu, hastalarda daha iyi yaşam kalitesine giden yollar olduğu, psikolojik ve duygusal iyileşmelerin, fiziksel, sosyal ve mesleki işlevselliği olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır. Daha iyi bir ruh hali ve motivasyonun, daha az semptom, daha az damgalanma ve bulaşma korkusundan kaynaklandığı ve azaltılmış damgalanma korkusunun tedaviden sonra tüm hayat kalitesi üzerinde yaygın bir etkiye sahip olduğu hastalar tarafından özellikle belirtildi. Ayrıca bu çalışmada siroz veya psikiyatrik sorunların varlığı gibi hasta özelliklerinin tedavi motivasyonlarını etkilediği sonucuna varıldı (5).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tedavi öncesi parametrelerin retrospektif değerlendirmeye dayanmasıdır. Bu kısıtlılık sonuçları etkileyebilir. Ayrıca biz sadece EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'ni kullandık, çoğu klinik çalışmada ise birden fazla hayat kalitesi ölçeği kullanılmıştır. EQ-5D-3L, basit, hızlı ve diğer çalışmaların bildirdiği gibi hastaların sağlığındaki değişiklikleri belirleme yeteneğine sahiptir (23). Küçük örneklem boyutumuz, kalıcı viral yanıtın uzun dönemde önemli hayat kalitesi değişikliklerini tanımlayacak kadar büyük olmasına rağmen, başka bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Bu çalışma ile kronik C hepatiti hastalarında DAA tedavi ile kalıcı viral yanıt sağlandıktan en az bir yıl sonra uzun dönemde, tüm hastaların yaşam kalitesi indeksinde tedavi öncesine göre iyileşme izlendi. Bu yaşam kalitesini oluşturan parametreler özelinde de hareket kabiliyeti, öz bakım, olağan günlük aktivite, ağrı/rahatsızlık hissi ve anksiyete/depresyon durumunda tüm hastalarda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç sirozu olmayan hasta grubunda ve Glekaprevir/pibrentasvir alan hastalarda daha belirgindir.

Teşekkür

Yazarlar, Dr. Fatih Sargin ve Dr. Dilek Çeliker'e istatistikî analizlere katkılarından dolayı teşekkür eder.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Yücel Üstündağ**, Tasarım: **Zeynep Gök Sargin**, Veri toplama veya işleme: **Doğancan Yılmaz**, **İbrahimhalil Düşünceli**, Analiz veya Yorumlama: **Zeynep Gök Sargin**, **Doğancan Yılmaz**,

İbrahimhalil Düşünceli, Literatür taraması: **Zeynep Gök Sargin**, Yazma: **Zeynep Gök Sargin**, Onay: **Zeynep Gök Sargin**, **Doğancan Yılmaz**, **İbrahimhalil Düşünceli**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Kurumsal ve finansal destek alınmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45(3):101596.
2. Hepatitis C. Accessed May 1, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'Italien G, Revicki D. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. Health Qual Life Outcomes 2012;10:92.
4. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, Dalmau B, Rudi N, Parra I, Monllor T, Sanchez-Lloansí M, Dosal A, Valero O, Calvet X. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. PLoS One 2018;13(12):e0208112.
5. Evon DM, Kim HP, Edwards A, Carda-Auten J, Reeve BB, Golin CE, Fried MW. "If I get cured, my whole quality of life will change": Patients' anticipated and actualized benefits following cure from chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2022;67(1):100-120.
6. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005;41(4):790-800.
7. Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, Nakano C, Takata R, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Ishii A, Iijima H, Matsunaga H, Nakamura H, Nishiguchi S. Comparison of sleep disorders in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based therapy and direct acting antivirals using actigraphy. Hepatol Res 2016;46(13):1358-1366.
8. Juanbeltz R, Castilla J, Martínez-Baz I, O'Leary A, Sarobe M, San Miguel R. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: A comparison with the general population. Qual Life Res 2019;28(6):1477-1484.
9. Mura G, Chessa L, Manca A, Preti A, Balestrieri C, Onali S, Carta MG. Impact of direct-acting antiviral drugs for chronic hepatitis C on mood: Preliminary results from a longitudinal study. Gen Hosp Psychiatry 2019;56:50-51.
10. Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano H, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Yamashita M, Nakahara K, Matsunaga K, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M, Itoh F. Daclatasvir and asunaprevir improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus. JGH Open 2018;2(3):87-92.

11. Karimi-Sari H, Hosseini MA, Nikjoo N, Bagheri Baghdasht MS, Alavian SM. Patient-reported outcomes of sleep, mood and quality of life after treatment of chronic hepatitis C infection using direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1093.e5-1093.e8.
12. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, Egmar AC, Gusi N, Herdman M, Jelsma J, Kind P, Olivares PR, Scalone L, Greiner W. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: Results from a multinational study. *Qual Life Res* 2010;19(6):887-897.
13. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(6):445-452.
14. Marcellin F, Roux P, Protopopescu C, Duracinsky M, Spire B, Carrieri MP. Patient-reported outcomes with direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: Current knowledge and outstanding issues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(3):259-268.
15. EQ-5D-3L - EQ-5D. Accessed May 1, 2022. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l/about/>
16. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, Schiff E, Tran T, Younossi I, Racila A. Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2019;39(1):54-59.
17. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2018;13(10):e0205277.
18. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, Marcellin P. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63(2):337-345.
19. Aghemo A, Alberti A, Andreone P, Angelico M, Brunetto MR, Chessa L, Ciancio A, Craxi A, Gaeta GB, Galli M, Gasbarrini A, Giorgini A, Grilli E, Lampertico P, Lichtner M, Milella M, Morisco F, Persico M, Pirisi M, Puoti M, Raimondo G, Romano A, Russello M, Sangiovanni V, Schiavini M, Serviddio G, Villa E, Vinci M, De Michina A, Gallinaro V, Gualberti G, Roscini AS, Zignego AL; MARS Study Group. Effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients: Results of the Italian cohort of a post-marketing observational study. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):612-619.
20. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016;150(7):1599-1608.
21. Nardelli S, Riggio O, Rosati D, Gioia S, Farcomeni A, Ridola L. Hepatitis C virus eradication with directly acting antivirals improves health-related quality of life and psychological symptoms. *World J Gastroenterol* 2019;25(48):6928-6938.
22. Chasser Y, Kim AY, Freudenreich O. Hepatitis C treatment: Clinical issues for psychiatrists in the post-interferon era. *Psychosomatics* 2017;58(1):1-10.
23. Ragusa R, Bertino G, Bruno A, Frazzetto E, Cicciu F, Giorgianni G, Lupo L. Evaluation of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1): 17.

Ek 1: ANKET SORULARI

Aşağıdaki günlük yaşamınızı etkileyen kalite derecelendirmelerinden kendinize en yakın olanı işaretleyiniz.

EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Tedavi Öncesi Dönem İçin)**A-Hareket**

1. Yürürken hiçbir güçlük çekmiyordum.
2. Yürürken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Yatağa bağımlıyım.

B- Öz-Bakım

1. Kendime bakmakta güçlük çekmiyordum.
2. Kendi kendime yıkanırken ve giyinirken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Kendi kendime yıkanacak ve giyinecek durumda değildim.

C- Olağan aktiviteler (örneğin iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

1. Olağan işlerimi yaparken herhangi bir güçlük çekmiyordum.
2. Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Olağan işlerimi yapabilecek durumda değildim.

D- Ağrı/Rahatsızlık

1. Ağrı veya rahatsızlığım yoktu.
2. Orta derece ağrı veya rahatsızlıklarım vardı.
3. Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlıklarım vardı.

E- Anksiyete/Depresyon

1. Endişeli veya moral bozukluğu içinde değildim
2. Orta derecede endişeliydim veya moralim bozuktu
3. Aşırı derecede endişeliydim veya moralim çok bozuktu

EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Tedavi Sonrası Mevcut Dönemde)**A-Hareket**

1. Yürürken hiçbir güçlük çekmiyorum.
2. Yürürken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Yatağa bağımlıyım.

B- Öz-Bakım

1. Kendime bakmakta güçlük çekmiyorum.
2. Kendi kendime yıkanırken ve giyinirken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Kendi kendime yıkanacak ve giyinecek durumda değilim.

C- Olağan aktiviteler (örneğin iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

1. Olağan işlerimi yaparken herhangi bir güçlük çekmiyorum.
2. Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim.

D- Ağrı/Rahatsızlık

1. Ağrı veya rahatsızlığım yok
2. Orta derece ağrı veya rahatsızlıklarım var
3. Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlıklarım var

E- Anksiyete/Depresyon

1. Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim
2. Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk
3. Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk

Kronik Böbrek Hastalarının Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi İle Değerlendirilmesi

Evaluation of Chronic Kidney Patients with Geriatric Nutritional Risk Index

Serkan GÜLCÜ¹, Dilan ECE², Muammer BİLİCİ³

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Zonguldak Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Zonguldak, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Serkan Gülcü 0000-0003-0708-4940, Dilan Ece 0000-0001-8054-3846, Muammer Bilici 0000-0002-8678-4605

Bu makaleye yapılacak atıf: Gülcü S ve ark. Kronik böbrek hastalarının geriatrik nutrisyonel risk indeksi ile değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):338-344.

Sorumlu Yazar

Dilan Ece

E-posta

akar_dilan@hotmail.com

Geliş Tarihi

10.08.2022

Revizyon Tarihi

09.11.2022

Kabul Tarihi

15.11.2022

ÖZ

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nda malnütrisyon, hastalığın progresyonuna neden olan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu yüzden malnütrisyonun sistemik değerlendirilmesi için birçok farklı değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi (GNRI), boy, kilo ve serum albümin düzeyine göre hesaplanmakta olup basit, objektif bir değerlendirme sistemi olması nedeniyle güvenilirdir. Çalışmamızda KBH olanların beslenme durumlarının kolay, basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olan GNRI ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğine Kasım 2018- Kasım 2019 tarihleri arasında başvuran Evre III-IV-V KBH tanısıyla takipli 81 erkek, 89 kadın olmak üzere toplamda 170 hasta dahil edildi. KBH evrelerine göre yaş median değerleri; Evre III'de 68, Evre IV 'de 67,50, Evre V'de 66 idi. Hastalarda malnütrisyon varlığı; biyokimyasal parametreler ve GNRI hesaplanılarak değerlendirildi. İstatistiksel inceleme, SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda biyokimyasal nutrisyon parametreleri ile GNRI arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. En yüksek pozitif olabilirlik oranına göre malnütrisyon için GNRI cut-off değeri 110 olarak hesaplanmıştır. Düşük GNRI'ya sahip hastaların anlamlı olarak daha düşük vücut kütle indeksine (VKİ) sahip olduğu görülmüştür ($p=0,00$). Ayrıca $GNRI \leq 110$ olan hastalarda serum albümin düzeyi, hemoglobin, kalsiyum, lenfosit, total protein düzeyleri, total demir bağlama kapasitesi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,00$). Düşük GNRI'ya sahip hastalarda üre, kreatinin, ferritin, parathormon düzeyleri ve sedimentasyon değerleri de anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,00$). Bir diğer güvenilir malnütrisyon değerlendirme sistemi olan Malnütrisyon İnflamasyon Skoru (MIS) korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,05$ $r=-0,715$).

Sonuç: Kronik böbrek hastalığında mortaliteyi etkileyen sebeplerin başında malnütrisyon gelmektedir. GNRI, malnütrisyon değerlendirilmesinde boy, kilo ve serum albümin düzeyine göre hesaplanmakta olup objektif bir değerlendirme sistemi olması nedeniyle güvenilirdir. Çalışmamızda kronik böbrek hastalarının nutrisyon parametreleri GNRI ile değerlendirilmiş olup bu parametreleri yapılan çalışmalarla benzer şekilde etkilediği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda GNRI'nın bir diğer güvenilir değerlendirme sistemi olan MIS ile karşılaştırılmasında da GNRI'nın güvenilir bir değerlendirme sistemi olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, Geriatrik nutrisyonel risk indeksi

ABSTRACT

Aim: Malnutrition in chronic kidney disease (CKD) is an important cause of mortality and morbidity that causes the progression of the disease. Therefore, many different evaluation systems have been



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

developed for systemic evaluation of malnutrition. Geriatric nutritional risk index (GNRI), which was created by using weight, height and serum albumin levels, has come to the forefront in recent years as a very simple and reliable method for evaluating patients' nutritional status. In our study, it was aimed to evaluate the nutritional status of chronic kidney patients with GNRI, an easy, simple, cheap and reliable method.

Material and Methods: A total of 170 patients were included in the study, 81 male and 89 women with follow-up with the diagnosis of Stage III-IV-V CKD, which was applied to The Nephrology Outpatient Clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine between November 2018 and November 2019. Age median values according to CKD stages; in stage III 68, in stage IV 67.50 and in stage V 67.50. Presence of malnutrition in patients; biochemical parameters and GNRI were calculated and evaluated. Statistical analysis was done using SPSS 19.0 program. The calculated $p < 0.05$ was considered significant

Results: In our study, the relationship between biochemical nutritional parameters and GNRI was evaluated. According to the highest positive likelihood ratio, the GNRI cut-off value was calculated as 110 for malnutrition. Patients with low GNRI were found to have significantly lower BMI ($p = 0.00$). In addition, serum albumin level, hemoglobin, calcium, total lymphocyte count, total protein levels, total iron binding capacity and glomerular filtration rate (GFR) were significantly lower in patients with $GNRI \leq 110$ ($p = 0.00$). Urea, creatinine, ferritin, parathormone levels and sedimentation values were also found to be significantly higher in patients with low GNRI ($p = 0.00$). When another reliable malnutrition evaluation system, Malnutrition Inflammation Score (MIS) square, was evaluated, a statistically significant negative correlation was found ($p = 0.05$ $r = -0.715$).

Conclusion: Malnutrition is the leading cause of mortality in chronic kidney disease. Geriatric Nutritional Risk Index is used for malnutrition analyses, calculated according to height, weight and serum albumin level and it is reliable as it is a simple, objective evaluation system. In our study, nutritional parameters of chronic kidney patients were evaluated with GNRI and it was observed that these parameters affected similarly with the studies performed. In addition, in our study, GNRI was a reliable evaluation system in comparison with another reliable evaluation system, MIS.

Keywords: Chronic kidney disease, Geriatric nutritional risk index

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) altta yatan etiyolojik sebep ne olursa olsun en az üç ay süren fonksiyonel ve yapısal böbrek hasarı olması veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH) en az 3 ay boyunca $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altında seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde United States Renal Data System (USRDS) verileri kullanılarak yapılan analizde tüm evreler için KBH prevalansı %14.8 olarak saptanmış olup hastaların %6.6'sı Evre III KBH grubunda saptanmıştır (2). Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan Chronic Renal Disease In Turkey (CRE-DIT) adlı çalışmaya göre ülkemizde KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır (3).

KBH' da en sık rastlanan etiyolojik sebepler Diyabetes mellitus (DM) ve Hipertansiyondur (HT). Glomerülonefritler geçmiş yıllarda en sık etiyolojik sebep olmasına rağmen son yıllarda etkin tedavi edilebilir olması nedeniyle daha az sıklıkta görülmektedir. Diğer etiyolojik sebepler arasında taş, benign prostat hipertrofisi gibi obstrüktif nedenler, Lupus Eritematosus gibi amiloidoza sebep olabilecek sistemik hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı, tümör, vaskülit ve ilaç kullanımına bağlı gelişen interstisyel nefritler yer almaktadır (4).

KBH erken evrelerde genellikle asemptomatik seyreder. Semptomlar genellikle GFH $35\text{-}50 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altında ortaya çıkar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneği olup, ilk semptomlarından birisi de buna bağlı olarak noktüridir GFH $20\text{-}25 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altına indiğinde de üremik semptomlar ortaya çıkar.

Bunun yanında hastalar anemi, kardiyovasküler hastalıklar, kemik mineral bozukluğu, elektrolit ve asit baz bozuklukları, dislipidemi, endokrin bozukluklar gibi ek hastalık ve komplikasyonlar açısından da değerlendirilmelidir (5).

KBH'da malnütrisyon mortalite artışı ve hastalığın progresyonunda etkili olması nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir. Malnütrisyon tanısında laboratuvar bulguları, antropometrik ölçümler ve beslenme durumu birlikte değerlendirilir. Son üç ayda %5'den fazla kilo kaybı, son altı ayda %10'dan fazla kilo kaybı olması, serum albumin düzeyinin 3.8 mg/dl altında olması, protein alımının en az iki ay istemsiz 0.8 gr/kg/gün altında olması, kas kütesinin azalması malnütrisyon lehine değerlendirilir (6).

Malnütrisyonun bu önemi hastaların sistemik değerlendirme yöntemleriyle objektif bir şekilde değerlendirme ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Bu yüzden çeşitli değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Subjektif Global Değerlendirme Sistemi (SGD), Malnütrisyon İnflamasyon Skoru (MIS) ve Geriatrik Nütrisyonel Risk İndeksi (GNRI) bunlardan bazılarıdır.

GNRI ilk olarak yaşlı, yatağa bağımlı bakım hastalarının nütrisyonel durumunu değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. Ancak daha sonra hemodiyaliz hastalarına uygulanmış olup nütrisyonel durumu göstermede diğer yöntemlerden daha etkin olduğu görülmüştür (7). Ayrıca GNRI yönteminde SGD ve MIS gibi yöntemlerden farklı olarak öznel değerlendirme yerine nesnel değerlendirmeyi sağlayan üç kriter mevcuttur. GNRI hastaların boy, kilo ve serum albumin değerleri kullanılarak hesaplanır. $GNRI = [1.489 \times \text{albumin (g/l)}] + [41.7 \times (\text{vücut ağırlığı} / \text{ideal vücut ağırlığı})]$ (8).

GNRI sonuçlarına göre, dört gruba ayrılmaktadır. Malnütrisyon dereceleri GNRI<82; ağır malnütrisyon, 82-92 arası orta derecede malnütrisyon, 92-98 arası hafif malnütrisyon, 98 üzeri malnütrisyon açısından risk yok olarak gruplandırılır (9). Ancak bazı yayınlarda mortalite ve malnütrisyon açısından GNRI'nin eşik değeri 90, 91.2 ve 92 olarak belirlenmiştir (7,8,10).

Bu çalışmada KBH' da beslenme durumlarının GNRI ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda hastaların boy, kilo değerlerine bakılarak vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Nütrisyonel durumun göstergeleri olarak serum albumin, hemoglobin, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ferritin, C reaktif protein (CRP), sedimentasyon, parathormon (PTH), total protein, lökosit sayısı, trigliserid, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) ve total kolesterol düzeyleri incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmamıza Kasım 2018- Kasım 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran Evre III-IV-V KBH tanısıyla takipli 81'i erkek ve 89'u kadın olmak üzere toplamda 170 hasta dahil edildi. Dışlama kriterleri; kanser, dekompanse kalp ve akciğer hastalığına sahip ve majör cerrahi operasyon geçiren hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, VKİ, kronik hastalıkları ve laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi. Evre V KBH olan diyaliz tedavisi alan hastaların kilosu değerlendirilirken diyaliz sonrası kuru ağırlıkları dikkate alındı. GNRI skoru belirlemek için hastaların ideal vücut ağırlıkları Lorentz formülüne göre hesaplandı. [Lorentz formülü; Erkekler için: $Boy-100- [(Boy-150)/4]$, Kadınlar için: $Boy-100- [(Boy-150)/2,5]$]

Laboratuvar parametrelerinde nütrisyonel durumun göstergeleri olarak serum albumin, hemoglobin, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ferritin, CRP, sedimentasyon, PTH, total protein, lökosit sayısı, trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri incelendi.

Elde edilen verilerle hastalar KBH evrelerine göre gruplandırıldı ve nütrisyonel parametrelerin KBH evrelerine göre değerlendirilmesi planlandı. Evre V KBH olan diyaliz tedavisi alan hastaların MIS ve GNRI skorları hesaplandı. Hesaplamalar sonrası nütrisyonel durumu değerlendirmede iki skorlama sisteminin karşılaştırılması amaçlandı.

Uygun koşullar altında hastalardan alınan venöz kan örnekleri uygun tüplere eklendikten sonra serum ve plazmada çalışılacak testler için 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Biyokimya testleri spektrofotometri esasına dayanan otoanalizatörlerde ve hormon testleri ise ECLIA immün metodu esaslı immün analizatörlerde çalışılmıştır.

Bu çalışma protokolünün Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesine (2013) uygunluk onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Ref: 2018-203-10/10).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; üç grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için ilgili nitel bağımlı değişkenler için cut-off değeri ROC analizi ile elde edilmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 89'u (%52.4) kadın, 81'i (%47.6) erkek idi. KBH evrelerine göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkek ve kadın arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,163$). Hastaların KBH evrelerine göre yaş median değerleri; Evre III'de 68, Evre IV'de 67,50 ve evre V'de 67 idi. GNRI ortalaması tüm hastalar için 117.84 ± 14.87 , Evre III'de 121.97 ± 14.43 , Evre IV'de 118.63 ± 11.96 , Evre V'de 108.11 ± 13.82 olarak hesaplanmıştır.

Hastalar KBH evrelerine göre Evre III, Evre IV ve Evre V diyaliz tedavisi alan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılıp nütrisyonel parametreler açısından değerlendirilmiştir. Buna göre Evre IV KBH olan hastalar Evre III KBH olan hastalarla karşılaştırıldığında serum albümin düzeyi, hemoglobin, HDL düzeyleri ve total demir bağlama kapasitesi açısından daha düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,00$). Farklı olarak üre, kreatinin, fosfor, ferritin, parathormon ve sedimentasyon düzeylerinin ile daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,00$).

Evre V KBH olan hastalar Evre IV ile kıyaslandığında daha düşük VKİ' ye sahiptir ($p=0,00$). Serum kalsiyum, LDL kolesterol, total protein düzeyleri de anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,00$; $p=0,02$; $p=0,00$). Üre, kreatinin, fosfor, ferritin, PTH ve CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,00$).

Evre V KBH olan hastalar Evre III ile kıyaslandığında daha düşük VKİ' ye sahiptir. Serum albümin, hemoglobin, kalsiyum, HDL kolesterol, total protein, lenfosit ve total demir bağlama kapasitesi daha düşük saptanırken ($p=0,00$);

Tablo 1: GNRI'ya göre nütrisyonel parametrelerin değerlendirilmesi.

	GNRI≤110 (n=41)	GNRI>110 (n=129)	p değeri
Yaş (yıl)	69.73±9.96	66.74±9.26	0,12
VKİ (kg/m ²)	23.44±3.54	31.80±5.41	0,00
Albümin (mg/dl)	3.71±0.54	4.36±0.37	0,00
Üre (mg/dl)	114.73±46.40	81.18±38.38	0,00
Kreatinin (mg/dl)	4.70±2.72	2.34±1.73	0,00
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	17.48±14.19	32.84±13.58	0,00
Hemoglobin (g/dl)	10.66±1.25	12.13±1.65	0,00
Kalsiyum (mg/dl)	8.94±0.80	9.53±0.63	0,00
Fosfor (mg/dl)	4.06±1.07	3.88±0.73	0,42
Ferritin (ng/dl)	436.37±376.67	147.16±192.17	0,00
CRP (mg/l)	8.84±8.30	7.39±7.33	0,49
Sedimentasyon (mm/saat)	56.32±22.34	44.53±22.31	0,005
Parathormon (pg/ml)	177.95±147.32	117.53±84.09	0,003
Trigliserid (mg/dl)	168.62±108.48	178.05±85.54	0,18
LDL(mg/dl)	101.65±33.94	108.57±48.27	0,66
HDL(mg/dl)	41.67±13.04	43.70±12.18	0,25
Total Kolesterol (mg/dl)	175.05±43.26	185.78±56.30	0,47
Lenfosit (10 ³ /μL)	1517.65±527.21	1807.75±652.35	0,007
Total protein (g/dl)	6.60±0.55	7.24±0.44	0,00
TDBK (ug/dl)	201.90±58.42	304.99±67.21	0,00

GNRI: Geriatrik nütrisyonel risk indeksi, **n:** Örneklem sayısı, **VKİ:** Vücut kütle indeksi, **GFH:** Glomerüler filtrasyon hızı, **CRP:** C reaktif protein, **LDL:** Low density lipoprotein, **HDL:** High-density lipoprotein, **TDBK:** Total demir bağlama kapasitesi.

üre, kreatinin, fosfor, ferritin, CRP, sedimentasyon ve PTH düzeyleri karşıt olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,05). Evre V KBH olan hastaların GNRI skorları diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır (p=0,00).

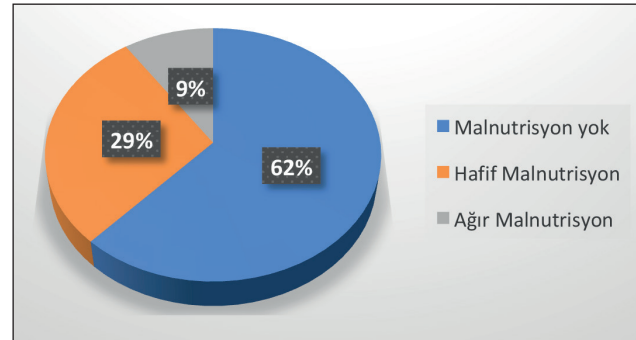
GNRI skorunun nütrisyon parametreleri ile ilişkisi incelendiğinde eşik değeri 110 olarak belirlenmiştir. GNRI eşik değere göre demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. GNRI≤110 olan hastalar GNRI>110 olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük VKİ'ye sahip olduğu görülmüştür (p=0,00). GNRI≤110 olan hastalarda serum albümin düzeyi, hemoglobin, kalsiyum, lenfosit, total protein düzeyleri, total demir bağlama kapasitesi ve GFH istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur (p=0,00).

Evre V KBH olan diyaliz tedavisi alan hastalarda MIS'e göre malnütriyon sınıflaması Şekil 1'de gösterilmiştir. MIS'e göre diyaliz tedavisi alan 4 hastada ağır malnütriyon, 12 hastada hafif malnütriyon saptanmıştır. Evre V KBH olan diyaliz tedavisi alan hastaların GNRI ve MIS değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttur (p=0,05 r= -0,715) (Tablo 2).

Tablo 2: GNRI ile MIS arasındaki korelasyon.

	GNRI	MIS	P
GNRI	1.000	-,715	0,00
Sayı (n)	42	42	
MIS	-,715	1.000	0,00
Sayı (n)	42	42	

GNRI: Geriatrik nütrisyonel risk indeksi, **MIS:** Malnütriyon inflamasyon skoru.

**Şekil 1:** Diyaliz tedavisi alan hastaların MIS'e göre malnütriyon dağılımı.

TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda malnütrisyonun etkin bir şekilde yönetilememesi, prediyaliz hastalarının hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesine neden olmakta ve artmış mortalite ile seyretmektedir (11). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre hiçbir nütrisyonel değerlendirme sistemi tek başına yeterli olmamakla birlikte hastaların biyokimyasal parametreleri, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyon analizi ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Son yıllarda son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesinde, malnütrisyonun sistemik değerlendirme yöntemlerinden birisi olan GNRI yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (7).

Çalışmamızın sonuçlarına göre GNRI, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi Evre III ve IV KBH olan olgularda da nütrisyon parametreleri ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. GNRI hesaplamasında subjektif parametrelerin olmaması ve beslenme durumunun majör göstergelerinden, vücut ağırlığı ile serum albümin düzeylerini içermesi klinik uygulamada beslenme durumunun öngörülmesinde kolay kullanım olanağı sunmaktadır. Yamada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi alan 422 hastanın nütrisyonel değerlendirmesi yapılmış ve GNRI'nin MIS, Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nütrisyonel Risk Skoru (NRS), Malnutrition Screening Tool (MST) gibi nütrisyon değerlendirme yöntemleriyle karşılaştırması yapıldığında, malnütrisyon için riskli grupları belirleme açısından daha güvenilir ve doğru bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (7). Bizim çalışmamızda düşük GNRI'ya sahip malnütrisyonlu hastaların nütrisyonel parametrelerindeki değişiklikler literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Ayrıca GNRI ile MIS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir korelasyon saptadık.

GNRI ile malnütrisyon değerlendirmesinde risk gruplarının belirlenmesi için bir eşik değer belirlenme ihtiyacı olmuş ancak literatürdeki çalışmalarda ortak bir eşik değer üzerinde fikir birliği tesis edilememiştir. Bouillanne ve ark. tarafından geriatrik bakım ünitesinde takip edilen 65 yaş üzeri hastalar dahil edilerek yapılan bir çalışmada malnütrisyon için GNRI dört kategoriye ayrılmıştır; GNRI 82 ve altı malnütrisyon açısından ağır riskli; GNRI 82- <92, orta derecede riskli; GNRI 92-≤98 arası düşük riskli; GNRI 98'in üstü risk yok olarak sınıflanmıştır (9). Benzer olarak, Kuo ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Evre III-V KBH olan toplam 496 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların nütrisyonel durumunu belirlemede, riskli hasta grubu için eşik GNRI değeri 104 olarak hesaplanmış (11). Literatürde son dönem böbrek hastalarında malnütrisyon açısından eşik GNRI değerini 91.2 ve 90 olarak tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur (7,8). Bizim çalışmamızda ise malnütrisyon açı-

sından riskli grubun belirlenmesi için GNRI eşik değeri 110 olarak saptanmıştır. GNRI<110 olması düşük VKİ, düşük serum albümin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Yine benzer şekilde prediyaliz hastalarında GNRI skoru düşük olan hastaların anlamlı olarak daha düşük GFH' a sahip olduğu görülmüş olup bu durum hastaların diyaliz tedavisine gidiş sürelerinin daha kısa olabileceği hakkında fikir vermektedir.

Serum albümin düzeyinin GNRI değerlendirmesinde, vücut ağırlığı ve ideal vücut ağırlığıyla birlikte yer alması malnütrisyon değerlendirmesindeki önemli parametrelerden bir tanesi olduğunu göstermektedir. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda son dönem böbrek hastalarında serum albümin düzeylerinin artmış mortalite ve malnütrisyon ile kuvvetli ilişkisi olduğuna dair yayınlar mevcuttur (7,11,12). Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada Koreli diyaliz tedavisi alan hastalarda malnütrisyon ile serum albümin düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda literatür ile benzer şekilde malnütrisyon açısından riskli grup olan düşük GNRI'ya sahip hastalarda albumin düzeyleri düşük bulunmuştur.

Malnütrisyon patogeneğinde yer alan önemli etiyolojik sebeplerden birisi kronik inflamasyondur. Yüksek CRP ve IL-6 düzeyleri karaciğerden albumin sentezini de azaltarak malnütrisyona sebep olmaktadır (14-16). Ülger ve ark. tarafından geriatrik yaş grubundaki hastalarda malnütrisyona neden olan faktörlerin incelendiği çalışmada, hastaların %28'inde malnütrisyon tespit edilmiş ve malnütrisyona neden olan faktörler arasında yüksek sedimentasyon hızının olduğu görülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak malnütrisyonlu hasta grubunda yüksek CRP ve sedimentasyon değerleri tespit edilmiştir.

Malnütrisyonla ilişkili olarak kronik böbrek hastalarında aneminin önemli bir sorun olduğu ve özellikle malnütrisyonlu hasta gruplarında hemoglobinin değerlerinin daha düşük olduğu uzun zamandır bilinmektedir (7,10,16). Literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızın sonuçlarında da düşük GNRI'ya sahip hastalarda hemoglobin değerlerini anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Son yapılan çalışmaların ışığında düşük GNRI'nın artmış mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Nakagawa ve ark. nın yaptığı derlemede düşük GNRI skorunun artmış mortalite ile ilişkisi olduğunu gösterilmiştir (18). Benzer şekilde Yajima ve ark. da yaptıkları çalışmada düşük GNRI ve modifiye kreatin indeksinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Yamada ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında beslenme durumlarının mortalite riski üzerine etkisini değerlendirmede GNRI'nın kreatin indeksine daha üstün olduğu tespit edilmiştir (20).

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması kısıtlamalarındandır. Ayrıca diğer bir kısıtlama, güçlü

istatistiksel sonuçlara ulaşabilmek için hasta alt grup popülasyonumuzun az kapsamlı ve genişliğinin darlığıdır. Düşük klirens polikliniklerinde takipli hastaların malnütrisyon riskinin azaltılmasına GNRI'nin katkısını değerlendirecek daha kapsamlı ve uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nefroloji Düşük Klirens Polikliniklerinde takipli hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme hızını belirleyen başlıca etmenler arasında etiyolojik nedenlerin tedavisi ile komplikasyonların kontrol altına alınması öncelikli olarak yer almaktadır. Malnütrisyon, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen sebeplerin başında gelmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre GNRI, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi uygulananlarda Malnütrisyon İnflamasyon skoru gibi beslenme durumunun değerlendirilmesinde etkin bulunmuştur. Ayrıca prediyaliz hastalarında da malnütrisyon belirteçleri ile GNRI arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. KBH hastalarında tedavi hedef değerlerine ulaşılması, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinden dolayı malnütrisyon riskinin GNRI ile değerlendirilmesi günlük klinik uygulamada hastaların tedavi ve takip planlamasına katkı sağlayabilir.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Makalenin planlanması, dosya taraması, veri toplama ve istatistiksel analiz: **Serkan Gülcü**, Makalenin yazımı ve dizaynı, tasarım, literatür taraması ve son gözden geçirme: **Dilan Ece**, Makalenin tasarımı, verilerin yorumlanması, eleştirel gözden geçirme ve son gözden geçirme: **Muammer Bilici**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Finansal Destek

Çalışma sırasında herhangi bir kurumdan finansal destek sağlanmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Toplantı tarih ve no: 10/10/2018-2018/19 ve Protokol no: 2018-203-10/10)

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(38):1-7.
- Sanyaolu A, Okorie C, Annan R, Turkey H, Akhtar N, Gray F, Hamdy K, Isina A, Maharjan G, Maghroudi W, Chukwu-Nwaduwa I. Epidemiology and management of chronic renal failure: A global public health problem. *Biostatistics Epidemiol Int J* 2018;1(1):11-16.
- Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-1871.
- Suleymanlar G, Erek E, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2087-93.
- Yenice M, Arik N. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Deniz Matbaacılık*, 1.baskı, 2001;212-224.
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanneret C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-398.
- Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, Kumagai H. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):106-113.
- Kobayashi I, Ishimura E, Kato Y, Okuno S, Yamamoto T, Yamakawa T, Mori K, Inaba M, Nishizawa Y. Geriatric Nutritional Risk Index, a simplified nutritional screening index, is a significant predictor of mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(10):3361-3365.
- Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent J-P, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):777-783.
- Kiuchi A, Ohashi Y, Tai R, Aoki T, Mizuiri S, Ogura T, Aikawa A, Sakai K. Association between low dietary protein intake and geriatric nutrition risk index in patients with chronic kidney disease: A retrospective single-center cohort study. *Nutrients* 2016; 8(10):662.
- Kuo I, Huang JC, Wu PY, Chen SC, Chang JM, Chen HCJN. A low geriatric nutrition risk index is associated with progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Nutrients* 2017; 9(11):1228.
- Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Open J Intern Med* 2012;02(02):89-99.
- Park JH, Kim SB, Shin HS, Jung YS, Rim H. Geriatric nutritional risk index may be a significant predictor of mortality in Korean hemodialysis patients: A single center study. *Ther Apher Dial* 2012;16(2):121-126.
- Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, Vitko-Sarsat V, Drüeke B, Lacour B, Thevenin M. Oxidative stress and haemodialysis: Role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2):335-340.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):953-960.

16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-1263.
17. Ülger Z, Halil M, Kalan I, Yavuz BB, Cankurtaran M, Güngör E, Arioğul S. Comprehensive assessment of malnutrition risk and related factors in a large group of community-dwelling older adults. *Clin Nutr* 2010;29(4):507-511.
18. Nakagawa N, Maruyama K, Hasebe N. Utility of geriatric nutritional risk index in patients with chronic kidney disease: A mini-review. *Nutrients* 2021;13(11): 3688.
19. Yajima T, Yajima K, Arao M. Combined evaluation of Geriatric Nutritional Risk Index and Modified Creatinine Index for predicting mortality in patients on hemodialysis. *Nutrients* 2022;14(4): 752.
20. Yamada S, Yamamoto S, Fukuma S, Nakano T, Tsuruya K, Inaba M. Geriatric nutritional risk index (GNRI) and creatinine index equally predict the risk of mortality in hemodialysis patients: J-DOPPS. *Sci Rep.* 2020;10(1):5756.





Investigation on Demographic Characteristics of Pregnant Patients with Thyroid Dysfunction- Ege University Sample

Tiroid Disfonksiyonu Olan Gebelerin Demografik Özelliklerinin Araştırılması- Ege Üniversitesi Örnekleme

Mehmet ERDOGAN¹ , Gunel BAYRAMOVA² , Hatice OZISIK¹ , Aslı SUNER³ 

¹Ege University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, İzmir, Turkey

²Ege University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İzmir, Turkey

³Ege University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Turkey

ORCID ID: Mehmet Erdogan 0000-0002-0300-3923, Gunel Bayramova 0000-0001-9808-0894, Hatice Ozisik 0000-0003-4336-814X, Aslı Suner 0000-0002-6872-9901

Cite this article as: Erdogan M et al. Investigation on demographic characteristics of pregnant patients with thyroid dysfunction- Ege University sample. Med J West Black Sea. 2022;6(3):345-351.

Corresponding Author
Hatice Ozisik

E-mail
drhaticege@hotmail.com

Received
06.07.2022

Revision
18.08.2022

Accepted
21.08.2022

ABSTRACT

Aim: Thyroid diseases can cause maternal and fetal adversities, and proper diagnosis, follow-up and treatment during pregnancy requires special attention. In the evaluation of thyroid functions during pregnancy, free thyroxine (FT4) is used primarily with thyroid-stimulating hormone (TSH). Our aim is to investigate the prevalence and the effects of thyroid dysfunction during pregnancy.

Material and Methods: Our study is a prospective study including 960 pregnant women and spanning from November 2017 to May 2019 in Ege University Endocrinology outpatient clinic. 100 pregnant women with thyroid dysfunction out of 960 pregnant women were included in the study. Maternal age, gestational trimester, family history of the thyroid disorder, TSH, FT4, free triiodothyronine (FT3), anti-thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO), anti-thyroglobulin antibody (Anti-TG), thyrotropin (TSH) receptor antibody (TRAb) were collected. The correlations between TSH, FT3 and FT4 were examined.

Results: In the study, the mean age of pregnant patients was 29.33 ± 5.97 . Anti-TPO was positive %18 and Anti-TG was positive (5%). 24 of 100 (24%) patients had nodules. 1 (8.3%) patient with hyperthyroidism was positive for TRAb. Age differences in patients with or without nodule were not statistically significant. 1 (1%) of the patient had Graves disease, 81 (81%) had subclinical hypothyroidism, 7 (7%) had clinical hypothyroidism, 11 (11%) had gestational thyrotoxicosis. The frequency of prematurity was determined in 7 patients (15.6%) by the data of 45 pregnant women who gave birth.

Conclusion: TSH levels in pregnant patients with positivity for anti-TPO and anti-TG were significantly higher than pregnant patients with negativity for anti-TPO and anti-TG. In addition, the relationship between thyroid diseases and nodule frequency, autoimmunity, premature birth in pregnant women were not detected. More comprehensive study series are needed.

Keywords: Pregnancy, Thyroid autoimmunity, Premature birth, Hypothyroidism

ÖZ

Amaç: Tiroid hastalıkları maternal ve fetal olumsuzluklara neden olabilir ve gebelikte doğru tanı, takip ve tedavi özel dikkat gerektirir. Gebelikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde öncelikle Tiroid Stimulan Hormon (TSH), ile birlikte serbest tiroksin (FT4) kullanılır. Çalışmamızda, gebelikte tiroid disfonksiyonunun prevalansını ve etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Ege Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğinde Kasım 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında 960 gebeyi kapsayan prospektif bir çalışmadır. 960 gebe kadından tiroid disfonksiyonu olan 100 gebe çalışmaya alındı. Anne yaşı, gestasyonel trimester, ailede tiroid hastalığı öyküsü, TSH,



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

FT4, serbest triiyodotironin (FT3), anti-tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO), anti-tiroglobulin antikoru (Anti-TG), TSH reseptör antikoru (TRAb) ile ilgili bilgiler kaydedildi. TSH, FT4 ve FT3 arasındaki korelasyonlar incelendi.

Bulgular: Çalışmada gebelerin yaş ortalaması 29.33 ± 5.97 idi. Tüm gebelerin %18'inde anti-TPO antikör pozitif ve %5'inde Anti-TG antikör pozitif. 100 hastanın 24'ünde (%24) nodül vardı. Hipertiroidili 1 (%8.3) hasta da TRAb pozitif. Nodülü olan ve olmayan hastalardaki yaş farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların 1'inde (%1) Graves hastalığı, 81'inde (%81) subklinik hipotiroidi, 7'sinde (%7) klinik hipotiroidi, 11'inde (%11) gestasyonel tirotoksikoz vardı. Doğum yapan 45 gebenin verilerine göre 7 hastada (%15.6) prematürite saptandı.

Sonuç: Anti-TPO ve anti-TG pozitif olan gebelerde TSH düzeyleri, anti-TPO ve anti-TG negatif olan gebelere göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca gebelerde tiroid hastalıkları ile nodül sıklığı, otoimmünite, erken doğum arasında ilişki saptanmadı. Daha kapsamlı çalışma serilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, Tiroid otoimmünitesi, Prematür doğum, Hipotiroidi

INTRODUCTION

Thyroid gland dysfunctions are frequently observed during pregnancy. During pregnancy, changes occur in thyroid physiology and thyroid function tests. These changes include an increase in thyroxine (T4), thyroid binding globulin (TBG) and resulting in higher total T4 and triiodothyronine (T3) concentrations than in non-pregnant women. In addition, high serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels cause a decrease in thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations during the first trimester, especially during early pregnancy. In the guidelines of the American Thyroid Association (ATA) 2017, it is recommended that TSH levels are 0.1-2.5 mIU/ml in the first trimester; it should be between 0.2-3.0 mIU/ml in the second trimester and 0.3-3.0 mIU/ml in the third trimester. During pregnancy hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroid autoimmunity can be detected at rates of 2% -3%, 0.1%-0.4% and 17%, respectively (1).

The prevalence of hypothyroidism during pregnancy is 0.3-0.5% and 2-3% for subclinical hypothyroidism. Hypothyroidism is a type of thyroid hormone deficiency associated with low free thyroxine (FT4) and high TSH levels. Subclinical hypothyroidism is a kind of thyroid hormone deficiency with normal FT4 and high TSH levels. Hyperthyroidism in pregnancy is rarely seen and its prevalence is approximately 0.2%. Hyperthyroidism during pregnancy can result from Graves' disease (GD) and there are stimulating antibodies against TSH receptors. In cases of hyperemesis gravidarum and gestational transient thyrotoxicosis (GTT), transient hyperthyroidism may be seen due to the stimulating effect of hCG on the thyroid. In GD, symptoms are exaggerated in the first trimester with the stimulating effect of hCG initially. Symptoms partially improve in the second trimester (2).

The prevalence of the thyroid nodules during pregnancy is between 3-21%. Studies have shown that age and high TSH increase the frequency of nodules (3, 4).

2-17% of all pregnant women are positive for anti-thyroid peroxidase antibody (Anti-TPO) or anti thyroglobulin anti-

body (Anti-TG). It has been evaluated in studies that anti-TPO positivity adversely affects maternal thyroid status, pregnancy and developing fetus (1).

In the present study, we aimed to investigate the prevalence and the effects of thyroid dysfunction during pregnancy.

MATERIAL and METHODS

This study was a prospective study in Ege University Faculty of Medicine Endocrinology outpatient clinic. Among 960 pregnant women, we obtained the medical records of 100 (10.41 %) pregnant women with thyroid dysfunction for the study and admitted to our outpatient clinics in the period of November 2017- May 2019.

The inclusion criteria were pregnant patients with age of >18, thyroid dysfunction during pregnancy and history of normal thyroid function before gestation. Exclusion criteria were pre-existing thyroid dysfunction, having diabetes before gestation (types 1 and 2) and having gestational diabetes mellitus.

Clinical data related to the gestational trimester when the patients were admitted to our outpatient clinics, maternal age, gestational trimester, family history of the thyroid disorder were obtained. In addition, TSH, FT4, free triiodothyronine (FT3), Anti-TPO, Anti-TG, TSH receptor antibody (TRAb) were collected. Thyroid ultrasonography was made in our outpatient clinic for each subject and detected nodules. After delivery, files of 45 patients could be accessed about their preterm delivery.

Ultrasonic device was Aloka-ARIETTA V60 model from Hitachi Company. In addition, ultrasonographies were performed by the same user.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ege University Faculty of Medicine (18-5/44). Informed consents were obtained from all subjects.

Thyroid Function

TSH, FT4, FT3, anti-TPO, anti-TG were measured by chemiluminescence immunoassay. The laboratory references were selected as TSH (0.27-4.2 mU/L), FT4 (0.89-

1.76 ng/dL), FT3 2-4.4 pg/mL. Anti-TPO was elevated if the level was equal or more than 34 IU/mL (5). In addition, Anti-TG was elevated if the level was equal or more than 115 IU/mL, TRAb was elevated if the level was equal or more than 1 mU/L. The guidelines of Endocrine Society, American Thyroid Association [ATA], European Thyroid Association [ETA] were considered (6) during thyroid status evaluation. Trimester-specific reference range of ATA for TSH, pregnant patients were classified into groups as euthyroid (TSH < 2.5 mIU/L) (these patients were excluded); subclinical hypothyroidism (SCH) (TSH 2.5–10 mIU/L); hypothyroidism (TSH > 10 mIU/L) (1). Gestational transient thyrotoxicosis (GTT) is limited to the first half of pregnancy. GTT is characterized by suppressed serum TSH and elevated FT4, which is due to elevated hCG levels (7). In early pregnancy, the differential diagnosis for hyperthyroidism is between GD and gestational transient thyrotoxicosis. The detection of no prior history of thyroid disease, no stigmata of GD (goiter, orbitopathy), a self-limited mild disorder, and symptoms of emesis indicates the diagnosis of GTT (1). According to ATA 2011 guideline pregnant women who were positive for TPOAb and had TSH>2.5 mU/L or who were negative for TPOAb and had TSH> 4.2 mU/L initiated to be treated with L-thyroxine (8).

Statistical Analysis

We conducted a priori and a post hoc power analysis with the program G*Power 3.1.9.4. The post hoc analyses revealed the statistical power calculated for this study for by using one-way ANOVA for detecting a large effect size of 0.70 with a power of 0.99 for the sample size of 100 assuming a significance level 5%. Categorical variables were examined with frequency tables for each patient group and descriptive statistics for continuous variables were calculated. Shapiro-Wilk normality test was used to examine whether the continuous variables were normally distributed. While continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) or median and inter quantile range (IQR), categorical variables were presented as frequencies and percentages. Since data were not distributed normally, the Spearman's correlation coefficient was used to examine the correlation between TSH, FT3 and FT4. While the Mann-Whitney U test was used to compare two independent groups, the Kruskal-Wallis test was performed to compare more than two independent groups. Categorical variables were evaluated by the Chi square test. A p value of less than 0.05 was accepted as statistically significant. All statistical analyses were performed by using IBM SPSS Version 25.0 statistical package.

RESULTS

The demographics and clinical characteristics of all patients were demonstrated in Table 1,2. The overall mean age was 29.33 \pm 5.97 years in patients. The vast of patients were in

first trimester among overall group. We found that TSH, FT4, FT3 and anti TPO were statistically different between groups (p=0.005, p<0.001, p=0.003 and p=0.040, respectively).

In the total patients' data set, the correlation between FT4 and FT3 were statistically significant (p<0.001; r=0.391) (Figure 1). However, the correlation between TSH and FT4, TSH and FT3 were not statistically significant (p=0.541, r=0.066; p=0.924, r=-0.010, respectively). In addition, TSH levels in patients with positivity of anti-TPO and anti-TG were significantly higher than patients with negativity of anti-TPO and anti-TG (Median, IQR; anti TPO (+): 5.24 IU/mL, 3.83; anti TPO (-): 3.83 IU/mL, 1.37; p=0.001; anti TG (+): 6.64 U/mL, 3.78; anti TG (-): 3.95 U/mL, 1.42; p=0.031).

All patients with TSH below 0.1 were evaluated for GD. TRAb value of pregnant patients with hyperthyroidism was evaluated, and it was positive in one case (8.3%) and negative in 11 (91.7%) patients. Anti-TPO was positive in 15 (17%) of 88 patients with hypothyroidism, and a case (6.6%) of these patients had clinical hypothyroidism and 14 (93.3%) had subclinical hypothyroidism. Thyroid ultrasonography was performed in all patients to determine

Table 1: The demographics and clinical characteristics of all patients.

Variables*	All patients (n=100)	
Age (years)	29.33 \pm 5.97 (29.00, 9.00)	
Gestational trimester	1. Trimester	56 (56%)
	2. Trimester	17 (17%)
	3. Trimester	27 (27%)
Family History of Thyroid Dysfunction	Absent	89 (89%)
	Present	11 (11%)
TSH (mU/L) (n=88)	4.5 \pm 1.99 (3.98, 1.64)	
FT4 (ng/dL)	1.12 \pm 0.44 (1.04, 0.23)	
FT3 (pg/mL)	3.27 \pm 1.29 (3.15, 0.78)	
Anti TPO (IU/mL)	<34 (negative)	82 (82%)
	\geq 34 (positive)	18 (18%)
Anti TG (U/mL)	< 115 (negative)	95 (95%)
	\geq 115 (positive)	5 (5%)

*Mean \pm Standard Deviation (Median, Interquartile range (IQR)) for continuous variables, n (%) for categorical variables

TSH thyroid-stimulating hormone (0.27-4.2), FT4 free thyroxine (0.89-1.76), FT3 free tri-iodothyronin (2-4.4), Anti TPO anti-thyroid peroxidase antibody (<34), Anti TG anti- thyroglobulin antibody (<115)

Note: There was only one patient with Graves' disease, because of this reason the mean and standard deviation values were not included in the table. Since TSH value of patients with Gestational Transient Hyperthyroidism was <0.1 mU/L, the mean TSH value was not given.

Table 2: The demographics and clinical characteristics of all patients

Variables*		Subclinical hypothyroidism (n=81)	Hypothyroidism (n=7)	Graves Disease (n=1)	Gestational Transient Hyperthyroidism (n=11)	p
Age (years)		29.86±6.12 (29.00, 10.00)	29.86±4.88 (27.00, 8.00)	23	32±5.11 (30.00, 6.00)	0.283
Gestational trimester	1. Trimester	44 (78.6%)	4 (7.1%)	-	8 (14.3%)	0.314
	2. Trimester	13 (76.5%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	
	3. Trimester	24 (88.9%)	2 (7.4%)	-	1 (3.7%)	
Family History of Thyroid Dysfunction	Absent	72 (80.9%)	6 (6.7%)	1 (1.1%)	10 (11.2%)	0.970
	Present	9 (81.8%)	1 (9.1%)	-	1 (9.1%)	
TSH (mU/L) (n=88)		4.18±1.32 (3.9, 1.40)	8.15±4.17 (6.64, 8.74)	-	-	0.005
FT4 (ng/dL)		1.03±0.17 (1.03, 0.18)	0.87±0.16 (0.83, 0.22)	-	1.87±0.93 (1.43, 1.71)	<0.001
FT3 (pg/mL)		2.98±0.57 (3.13, 0.69)	3.31±0.62 (3.10, 1.11)	-	4.79±2.35 (3.79, 2.56)	0.003
Anti TPO (IU/mL)	<34 (negative)	68 (82.9%)	4 (4.9%)			0.040
	≥34 (positive)	13 (72.2%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	
Anti TG (U/mL)	< 115 (negative)	77 (81.1%)	6 (6.3%)	1 (1.1%)	11 (11.6%)	0.593
	≥ 115 (positive)	4 (80%)	1 (20%)	-	-	

*Mean ±Standard Deviation (Median, Interquartile range (IQR)) for continuous variables, n (%) for categorical variables, p<0.05 was significant.

TSH thyroid-stimulating hormone (0.27-4.2), FT4 free thyroxine (0.89-1.76), FT3 free tri-iodothyronin (2-4.4), Anti TPO anti-thyroid peroxidase antibody (<34), Anti TG anti- thyroglobulin antibody (<115)

Note: There was only one patient with Graves' disease, because of this reason the mean and standard deviation values were not included in the table. Since TSH value of patients with Gestational Transient Hyperthyroidism was <0.1 mU/L, the mean TSH value was not given.

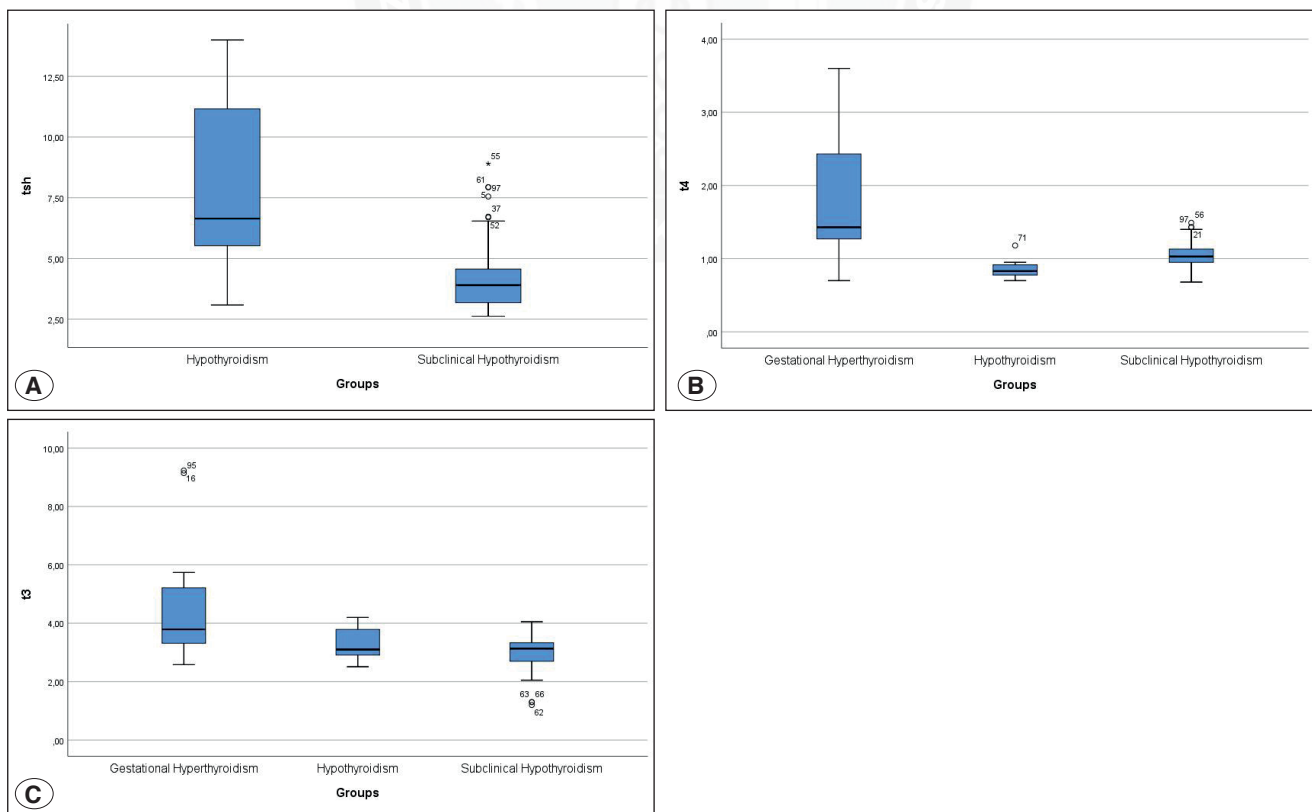


Figure 1: TSH, FT4, FT3 levels in subgroups that were found to be statistically significant in boxplots.

the presence of nodules and parenchyma structure. While there was not any nodule in 76% (n=76) of 100 patients included in our study, nodules were detected in 24% (n=24). While the parenchyma structure was homogeneous in 70% (n=70) of our patients, it was evaluated as heterogeneous in 30% (n=30).

Age differences in patients with and without nodule were not statistically significant ($p=0.472$). In addition, 88 patients with TSH >2.5 were evaluated. While 68 of these patients did not have nodules, 20 patients had nodules. The relationship between TSH increase and nodule frequency was evaluated but no significant relationship was found ($p=0.089$). When it comes to the size of the nodules, there were 23 patients (95.8%) with one cm or less in size, and a patient (4.2%) ≥ 1 cm. There was only one patient (4.2%) with biopsy indication, and the biopsy result of this patient was reported as atypia of undetermined significance.

Out of 100 patients, 45 gave birth in our hospital, thus their delivery week could be accessed. The others gave birth in the external hospitals and their data could not be accessed. The relationship between anti-TPO positivity and premature birth were examined. While anti-TPO was negative in 6 (85.7%) of 7 patients with a gestational age of birth 36 weeks and below, anti-TPO was positive in one (14.5%) patient with gestational age of birth 36 weeks and below. Moreover, anti-TPO was negative in 30 (78.9%) of 38 patients in 37 weeks and over, and eight (21.1%) were positive with gestational age of birth. The relationship between premature birth and Anti-TPO positivity was evaluated, but no significant relationship was found ($p>0.05$).

DISCUSSION

In our study, TSH levels in pregnant patients with positivity for anti-TPO and anti-TG were significantly higher than pregnant patients with negativity for anti TPO and anti TG. Anti-TPO was positive in 15 (17%) of 88 patients with hypothyroidism, and one (6.6%) of these patients had clinical hypothyroidism and 14 (93.3%) had subclinical hypothyroidism. We did not find a relationship between premature birth and Anti-TPO positivity.

The alpha subunits of TSH and hCG are the same, but the beta subunits are different. In the first trimester, increasing hCG binds to the TSH receptor and stimulates thyroid ligand like TSH. In addition, hCG can cause subclinical hyperthyroidism and sometimes a mild clinical hyperthyroidism. TSH levels are suppressed in most of the pregnant women in the first trimester, and there may be an increase in FT3 and FT4 levels slightly exceeding the upper normals (9).

The rate of gestational transient thyrotoxicosis (GTT) showed geographical differences. As a result of studies, the frequency of GTT was detected at a rate of 2-3% at the 8th and 14th weeks of gestation in Europe, this rate

was found to be much higher in Asian pregnant women, at 11% (10, 11). Cooper et al. revealed GTT was at a rate of 0.1-0.2% and usually detected in the first trimester (12). Wen et al. reported that, the incidence of GTT of pregnancy in the first trimester was observed as 7.86% in China (13). In our study, GTT was detected in 11 of 100 patients (11%) with thyroid dysfunction. Moreover, GTT was mostly seen in the first and the second trimesters. It was detected in 10 patients (83.2%) in the first and second trimesters and in one patient (8.3%) in the third trimester.

While the incidence of GD in the pre-pregnancy period is 0.4%-1%, its incidence in pregnancy is 0.2% (13). GD is most prevalent in the second and the third trimesters. In the differential diagnosis of GD and GTT, positivity of anti-TPO together with TRAb will also be very significant. In addition, FT3/FT4 ratio may be useful in differential diagnosis (14-16). Krassas et al. revealed GD was detected at a rate of 0.1-1%, GTT was detected 1-3% (17). In our study, GD (1%) was found in 1/12 patients with hyperthyroidism. TRAb positivity and FT3/FT4 ratio were observed to be high. Propylthiouracil treatment was initiated at a low dose to the patient diagnosed with GD in the second trimester, and the pregnancy was concluded at normal delivery week without any complications.

The most common cause of hypothyroidism during pregnancy is Hashimoto's disease. Hashimoto's disease is the most common cause of hypothyroidism, especially in iodine-sufficient areas, and it is seen in 4-7% of pregnant women. While the incidence of subclinical hypothyroidism during pregnancy is around 2.5%, the incidence of hypothyroidism is between 0.3-0.9% (18). Thyroid antibodies are detected in 30-60% of pregnant women with elevated TSH (19, 20). Thyroid antibodies are found in 2% to 17% of pregnant women and vary according to ethnicity (1). Moreno-Reyes et al. reported that the anti-TPO level was found to be 13.8% among women in European iodine deficient cities. The ratio of these women who had low TSH was 4.1%. In addition, 3.6% had subclinical hypothyroidism, 0.5% had overt hypothyroidism (21).

In our study, 81% of 100 pregnant patients with thyroid dysfunction had subclinical hypothyroidism, while 7% had hypothyroidism. We found high prevalence of subclinical hypothyroidism during pregnancy. This result might be due to the lack of determination of pregnancy-specific reference values. Moreover, the patients were evaluated in terms of the trimester and upper limits of TSH. Of the anti-TPO positive hypothyroid patients, 13 (72.2%) were evaluated as subclinical hypothyroidism and 3 (16.7%) patients were detected as hypothyroidism. Furthermore, anti-TG was positive in 5 (5%) and anti-TPO was positive in 18 (18%) of a total of 100 pregnant patients. Of the patients positive for anti-TPO, 2 (5.6%) had hyperthyroidism and 16 (93.7%) had hypothyroidism.

The majority of studies have shown that anti-TPO positivity increases the risk of preterm birth (1). Negro et al. revealed the risk of preterm birth increased in women with anti-TPO positivity and levothyroxine treatment reduced this risk (22). In our study, prematurity was observed in 7 patients (15.6%). According to the results of our study, no significant correlation was found between anti-TPO positivity and preterm birth ($p>0.05$)

The prevalence of thyroid nodules in pregnancy ranges from 3% to 21% (4). Similarly, in our study nodules were detected in 24% of the patients. Struve et al. (3) reported that there was a relationship between age and the frequency of nodules in pregnant women. In contrast, age differences in patients with and without nodule were not statistically different in the current study.

Nevertheless, our study also has limitations. First, we did not consider nutritional status, iodine use, and lack of urine iodine in our study population. Secondly, our study consisted of the small number of patients and did not conduct sequential follow-up of thyroid function in pregnant women.

In conclusion, TSH measurement should be performed initially in all pregnant women and those who have pregnancy plans. Pregnancy complications should be prevented by initiating treatment, and malignancy should be ruled out by performing fine needle aspiration biopsy on suspicious nodules during pregnancy. More comprehensive study series are needed.

Acknowledgment

We are grateful to Ahmet Topaçoğlu for his grammar support.

Author Contributions

Concept: **Mehmet Erdoğan, Günel Bayramova**, Design: **Hatice Özışık**, Data collection or processing: **Günel Bayramova**, Analysis or Interpretation: **Aslı Suner**, Literature search: **Hatice Özışık, Günel Bayramova**, Writing: **Hatice Özışık**, Approval: **Mehmet Erdoğan, Günel Bayramova, Aslı Suner, Hatice Özışık**.

Conflicts of Interest

All authors declared that no conflict of interest.

Financial Support

No financial support

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ege University Faculty of Medicine (18-5/44).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-389.
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1283-1292.
- Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993;3(1):7-9.
- Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1010-1014.
- Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 2008;115(5):602-606.
- 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;97(8):2543-2565.
- Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The need for dynamic clinical guidelines: A systematic review of new research published after release of the 2017 ATA Guidelines on thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:193.
- 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. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21(10):1081-1125.
- Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: Role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):824-831.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(5):1333-1337.
- Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: Hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9(7):653-657.
- Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1(3):238-249.
- Wen BH, Teng WP, Shan ZY, Li YB, Li J, Gao B, Shang T, Zhou JR, Li CY, Zhou WW, Ding B, Ma Y, Wu Y, Liu Q, Liu W, Yu XH, Chen YY, Wang WW, Fan CL, Wang H, Guo R. A clinical study on gestational transient thyrotoxicosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008;47(12):1003-1007.

14. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):127-149.
15. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456-520.
16. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid* 2007;17(8):767-772.
17. Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: A number of important issues. *Hormones (Athens)* 2015;14(1):59-69.
18. Shields BM, Knight BA, Hill AV, Hattersley AT, Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):E1941-1945.
19. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Ross HA, Hooijkaas H, Tiemeier H, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Visser TJ, Steegers EA, Medici M, Peeters RP. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4382-4390.
20. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3115-3122.
21. Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3694-3701.
22. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2587-2591.





Role of Eosinophil Count and Percentage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Retrospective Observational Study

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesinde Eozinofil Sayısı ve Yüzdesinin Rolü: Bir Gözlemsel Retrospektif Çalışma

Ercan GÜRLEVİK¹ , Başer CANDER² , Bora ÇEKMEN³ , Serdar ÖZDEMİR¹ 

¹Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

²Bezmialem University, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

³Karabük University, Department of Emergency Medicine, Karabük, Turkey

ORCID ID: Ercan Gürlevik 0000-0001-8891-2562, Başer Cander 0000-0003-1035-1907, Bora Çekmen 0000-0003-3348-8375, Serdar Özdemir 0000-0002-6186-6110

Cite this article as: Gürlevik E et al. Role of eosinophil count and percentage in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A retrospective observational study. Med J West Black Sea. 2022;6(3):352-357.

Corresponding Author

Serdar Özdemir

E-mail

dr.serdar55@hotmail.com

Received

18.10.2022

Revision

22.11.2022

Accepted

25.11.2022

ABSTRACT

Aim: To reveal the role of eosinophil count and percentage evaluated at the time of presentation in patients hospitalized with the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods: In this study, the data of patients with a diagnosis of the exacerbation of COPD, who presented to the emergency department, and admitted to the general internal medicine ward, were retrospectively analyzed. The relationship of eosinophil count and ratios with the length of hospital stay and intensive care requirement was investigated. The Spearman correlation analysis was used for investigating correlation between parameters and outcome.

Results: Of the study population, 39.7% were female and 60.3% were male. The ages of the participants ranged from 25 to 94 years, with a median value of 76 years. There was no significant correlation between the length of stay in ward and eosinophil count and percentage ($\rho = -0.148$, $p = 0.066$ and $p = 0.074$, $\rho = -0.143$, respectively) (Spearman correlation test). The group admitted to the intensive care unit had a significantly higher eosinophil count and percentage of eosinophils than the group that did not require intensive care (0.81 (Inter Quarter Range (IQR): 0.41-1.31) versus 1.32 (IQR: 0.83-1.43) $p = 0.042$ and 1.0 (IQR: 0.81-1.21) versus 1.42 (IQR: 1.02-1.64), $p = 0.018$, respectively) (Mann Whitney U test).

Conclusion: There was no correlation between a high eosinophil count and percentage and the length of hospital stay. However, the number and percentage of eosinophils were significantly higher among the patients requiring intensive care.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Length of hospital stay, Eosinophil, Admission to the intensive care unit

ÖZ

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda başvuru anında değerlendirilen eozinofil sayısı ve yüzdesinin rolünü ortaya çıkarmak.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, acil servise başvuran ve genel dahiliye servisine yatırılan KOAH alevlenmesi olan 156 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Eozinofil sayısı ve oranlarının hastanede kalış süresi ve yoğun bakım gereksinimi ile ilişkisi araştırıldı. Spearman korelasyon testi ile sonlanım ile parametreler arası korelasyon araştırıldı.



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

Bulgular: Çalışma popülasyonunun, %39,7'si kadın ve %60,3'ü erkek idi. Olguların yaşları 25 ile 94 arasında değişmekte olup, medyan değeri 76 idi. Serviste kalış süresi ile eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $\rho=-0,148$, $p=0,066$ ve $p=0,074$, $\rho=-0,143$) (Spearman korelasyon testi). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen grup, yoğun bakım gerektirmeyen gruba göre önemli ölçüde daha yüksek eozinofil sayısına ve eozinofil yüzdesine sahipti (0,81(Çeyrekler arası aralık (ÇAA):0,41-1,31)' e karşı 1,32 (ÇAA:0,83-1,43) $p=0,042$ ve 1,0 (ÇAA:0,81-1,21)'e karşı 1,42 (ÇAA:1,02-1,64), $p=0,018$, sırasıyla).

Sonuç: Yüksek eozinofil sayısı ve yüzdesi ile hastanede kalış süresi arasında ilişki yoktu. Ancak yoğun bakıma ihtiyacı olan hastalarda eozinofil sayısı ve yüzdesi anlamlı olarak daha yüksekti.

Anahtar Sözcükler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Hastanede kalış süresi, Eozinofil, Yoğun bakım ünitesi yatışı

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease associated with a recurrent chronic inflammatory response triggered by harmful gases and environmental particles and personal risk factors and causes progressive airway obstruction and airflow limitation in the lungs. This chronic inflammation also has systemic features and leads to physiological and pathological changes in the airway, which can be permanent (1). Today, COPD has become the third cause of death across the world and is responsible for 5.6% of all deaths. COPD is responsible for early mortality, high death rates, and a serious financial burden on the health system (2).

In recent years, it has been shown that not only the lung involvement, but also systemic inflammation is present in COPD (3). In COPD, inflammation occurs in all central and peripheral airways (4). The role of eosinophils in the pathogenesis of COPD is not yet fully known. However, most studies have suggested that there is an increase in the number of eosinophils in the airway during an exacerbation (5,6).

In this study, we aimed to reveal the relationship between eosinophil count and percentage COPD exacerbation using patients' intensive care and ward hospitalization and hospital stay.

MATERIAL and METHODS

Study design and population

This research was designed as a single-center retrospective observational study. Adult patients who presented to the emergency department of Okmeydani Training and Research Hospital, a tertiary care center, between January 1, 2015, and December 31, 2015, and were admitted to the internal medicine ward with the diagnosis of COPD exacerbation were included in the study. Patients with a history of COPD and cardinal signs of acute exacerbations of COPD (breathlessness, cough, and wheezing, with increased sputum production and purulence) were considered as acute COPD exacerbation. The criteria for admission to the internal medicine ward were persistent symptoms despite six hours of treatment in the emergency department, severe

increase in dyspnea, severe comorbidities, newly developed arrhythmia, and severe COPD (with increased oxygen support need) in the history.

In addition, increased dyspnea, confusion, lethargy, coma, worsening hypoxia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg or hypoxia not regressed despite supplement oxygen treatment with nasal cannula and mask), severe hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 70$ mmHg), acidosis (despite treatment) were used as hospitalization criteria in study center. Patients who needed noninvasive or invasive mechanical ventilation were transferred to the intensive care unit.

Patients who were referred to another center during their hospital stay and those with missing data were excluded from the study (Figure 1).

Data Collection

The patients' demographic data, length of hospital stay, comorbid diseases, leukocyte counts, eosinophil percentages, eosinophil counts, C-reactive protein (CRP) levels, and hospital discharge status were obtained from the Hospital Information Management by a researcher (EG) between April 1, 2016, and May 31, 2016. Comorbidities were grouped as hypertension, congestive heart failure, coronary artery disease, chronic renal failure, malignancy, and other diseases. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and chronic liver disease were recorded as other diseases. For the laboratory parameters of the patients, the results of the tests performed at the time of presentation to the emergency department were used.

Blood Tests

Blood samples were obtained on admission from the antebrachial vein. Hemogram was tested with an Automated Blood Cell Analyzer (Pentra120 Retic Hematology Analysis Device, ABX, Montpellier, France). Eosinophil count and percentage results were obtained from the hemogram test.

Ethical Approval

The necessary permission for the study was obtained from the Ethics Committee of the hospital (approval date: 30.03.2016, number: 21761). Since the data evaluated in the study did not include any personal information of the

patients and the study had a retrospective design, informed consent was not obtained from the patients within the knowledge of the ethics committee.

Statistical Analysis

We used IBM SPSS Statistics for Mac, NY, IBM Corp, Version 22.0 was used for data analyses. Mean, standard deviation, median, lowest, highest, frequency, and percentage values were used as descriptive statistics, and the distribution of variables was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. The patients were grouped as eosinophilic ($\geq 2\%$) and non-eosinophilic ($< 2\%$) according to the percentage of eosinophils. The Mann-Whitney U test was used in the analysis of quantitative data. The chi-square test was used in the analysis of qualitative data. The Spearman correlation analysis was used in the correlation analysis. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. The study population was determined as 122 with Jamovi (Version 1.6.21.0; The Jamovi Project, 2020; R Core Team, 2019) by taking impact size 0.6, $\alpha = 0.05$, power $(1 - \beta) = 0.95$ at a confidence level of 95%.

RESULTS

This study was conducted with a total of 156 cases, 39.7% female and 60.3% male. The ages of the participants ranged from 25 to 94 years, with a median value of 76 years. Of the cases, 89.7% (n=140) were followed up in the internal medicine ward and 10.3% (n=16) in the intensive care unit. The length of ward stay ranged from 1 to 22 days, with a median of 7 days, and the length of intensive care stay ranged from 1 to 14 days, with a median of 4 days. Table 1 presents demographics and laboratory parameters of the study population.

There was a history of comorbid diseases in 78.2% of the cases, and the distribution of comorbidities was as follows: hypertension, 55.1%; congestive heart failure, 32.7%; coronary artery disease, 30.8%; chronic renal failure, 12.2%; malignancy, 10.9%; and other diseases, 10.9%. Table 2 shows the comparisons of the patients' demographic data and comorbidities according to the presence of eosinophilia.

Table 1: Demographics and laboratory parameters of the study population.

Variables	Findings
Age (years)*	76 (42-79)
Gender	Male n (%)
	Female n (%)
C-reactive protein (mg/dL) *	77.3 (26.8-304.1)
Lymphocyte count (μL) *	12.55(6.65-43.7)
Eosinophil count (μL) *	0.04 (0.02-0.9)
Eosinophil percentage (%) *	0.4 (0.2-0.8)

*Median (Inter Quarter Range)

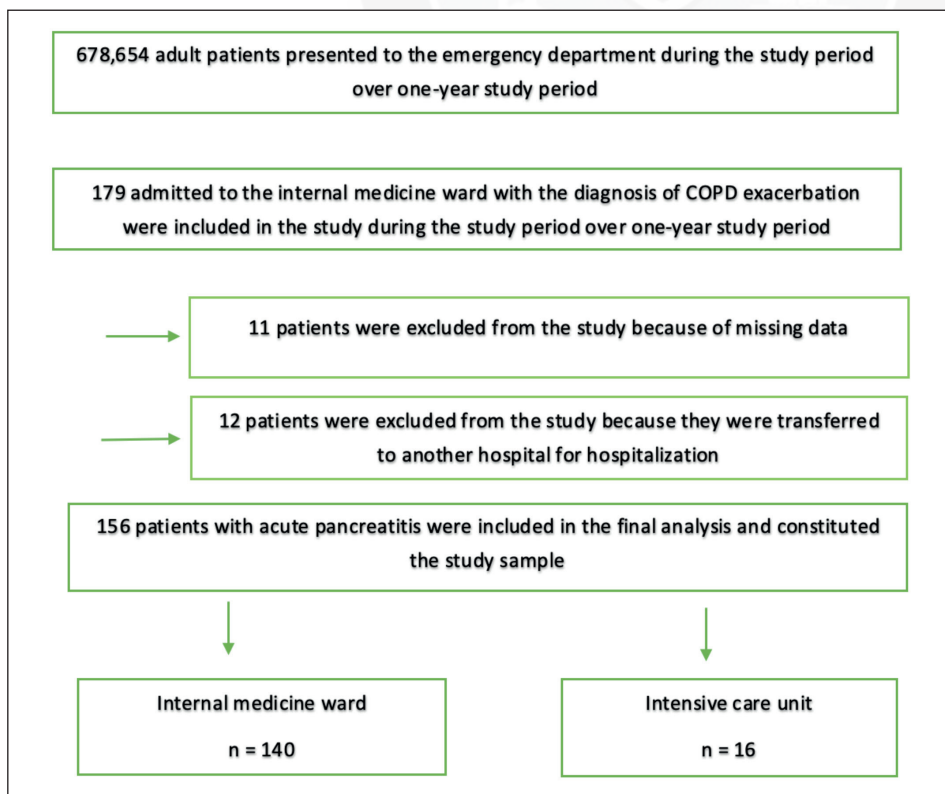


Figure 1: Flowchart of the study.

Table 2: Distribution of comorbidities in non-eosinophilic and eosinophilic groups.

Comorbidities *	Eosinophil percentage <2%	Eosinophil percentage ≥2%	P
Presence of comorbid disease	99 (63.4)	23 (14.7)	0.577
Diabetes mellitus	37 (23.7)	7 (4.4)	0.677
Hypertension	68 (43.5)	18 (11.5)	0.282
Congestive heart failure	41 (26.2)	10 (6.4)	0.707
Chronic renal failure	14 (8.9)	5 (3.2)	0.311
Coronary artery disease	38 (24.3)	10 (6.4)	0.531
Malignancy	15 (9.6)	2 (1.2)	0.482

*Data are presented as n (%)

The peripheral blood CRP values of the cases ranged from 2.7 to 501.4 mg/dL, with a median of 77.3 mg/dL. The number of leukocyte count varied between 0.75 / μ L and 53.62/ μ L, the median value was 12.55/ μ L. The percentage of eosinophils ranged from 0.1 and 10%, with a median of 0.4, and eosinophil count from 0.01 / μ L to 1.11/ μ L, with a median of 0.04 / μ L.

There was a significant positive correlation between the length of ward stay and CRP ($\rho=0.213$ $p=0.008$). No significant correlation was observed between the length of ward stay and leukocyte count, percentage of eosinophils, and eosinophil count ($\rho=0.025$, $p=0.756$; $r=-0.148$, $p=0.066$; and $p=0.074$, $\rho=-0.143$, respectively) (Spearman's correlation test).

The group admitted to the intensive care unit had a significantly higher eosinophil count and percentage of eosinophils than the group that did not require intensive care (0.81(IQR: 0.41-1.31 versus 1.32(IQR:0.83-1.43) $p=0.042$ and 1.0 (IQR: 0.81-1.21 versus 1.42(IQR:1.02-1.64), $p=0.018$, respectively) (Mann-Whitney U test).

DISCUSSION

This study investigated the relationship between eosinophil response and COPD exacerbation. Although a high eosinophil level did not have a significant correlation with the length of hospital stay, eosinophils were significantly higher in the group that required intensive care.

Although COPD exacerbations are often neutrophilic, approximately 10-25% are eosinophilic. Eosinophilia in blood is correlated with eosinophilic airway inflammation (7). In some studies, an increased blood eosinophil level has been found to be associated with response to inhaled steroids (8). In the treatment of COPD exacerbations, clinical improvement has been observed in patients with blood eosinophilia following oral corticosteroid therapy (9). High sputum and blood eosinophil counts in patients with COPD are associated with increased corticosteroid response (10). In a retrospective observational cohort study conducted with 1,704 patients hospitalized due to COPD exacerbation at a

tertiary hospital, Duman et al. divided the patients according to their peripheral blood eosinophilia levels into two groups as eosinophilic (>2%) and non-eosinophilic $\leq 2\%$. The authors found that six-month mortality was similar between the eosinophilic and non-eosinophilic groups (14.2% and 15.2%, respectively), but the length of hospital stay was longer and readmission rate was higher in the non-eosinophilic group (11). Couillard et al.'s study, published in 2017 in the journal *Chest*, was also prepared with similar methodology and prepared the groups in a similar way. Couillard et al. showed that eosinophilia was associated with an increased risk of 12-month COPD-related readmission, an increased risk of 12-month all-cause readmission, and a shorter time to first COPD-related readmission. On the other hand, they reported that the length of stay was not statistically different between eosinophilic and non-eosinophilic patients (12). The results of the present study were also in line with the literature.

In a study conducted by Saltürk et al., COPD cases with a peripheral eosinophil percentage of 2% and above were discharged from the intensive care unit with a better outcome, and the authors attributed this to a better steroid and antibiotic response (13). In the ECLIPSE cohort study, eosinophilia was found in 37% of patients with COPD, and 10% of these patients required intensive care (14). It has been shown that all mortality cases among patients with peripheral eosinophilia are related to airway diseases when compared to healthy individuals (15). In our study, the eosinophil level was compared according to the requirement of intensive care, and it was found to be significantly higher in those requiring intensive care. Although the rates of pneumonia, sepsis, and mortality have been reported to be more common in non-eosinophilic patients (16), we consider that our finding was related to our non-eosinophilic patients developing fewer complications and our sample also including patients who were admitted to the ward without intensive care requirement.

In the study that Vogelmeier et al. analyzed the data of more than 150,000 exacerbation patients, they showed that small

proportion of COPD patients had frequent exacerbations and eosinophil count ≥ 300 cells/ μ L. They recommended that eosinophil count should be considered while making treatment decisions (17). According to current literature, eosinophils have gained a considerable interest as one of the important factors involved in COPD pathogenesis and as a possible marker (17-19). A plausible explanation for this may be that eosinophilic inflammation is effective in COPD exacerbation in some patients (18,19). It is still mainly unknown why only a certain proportion of patients with COPD have eosinophilic airway inflammation and also, we do not know how eosinophils impact the course of the disease (17).

Our study had several limitations, with the major being the retrospective design. Due to the retrospective design, factors such as etiology of COPD, previous treatments and drugs used that may affect the eosinophil count were not evaluated. The second limitation was the observational design of our study. During the study, it was observed that clinicians used blood gas analysis, peripheral oxygen saturation and clinical status in the management of patients. It was observed that pulmonary function tests were used in clinical decision making in very few (6 patients) patients. Due to the small number of recorded pulmonary function test results and insufficient number for statistical analysis, they were not presented. A third limitation was that we did not have a control group that included COPD patients without exacerbation or that the number and percentage of eosinophils before exacerbation of existing patients were not included in our study. Furthermore, the limited sample size and single-center nature of the study are important factors affecting the generalizability of our results. We suggest that our study results be validated in future multicenter studies to be conducted with larger populations.

In conclusion, according to the results of our study, there was no correlation between a high eosinophil count and percentage and the length of hospital stay. However, the number and percentage of eosinophils were significantly higher among the patients that required intensive care. Our study supports measurement of eosinophils in patients with frequent COPD exacerbations.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

All authors contributed equally to study concept and design, data acquisition, data analysis and interpretation, manuscript preparation, and critical revision. All authors have seen and approved the manuscript.

Conflicts of Interest

None

Financial Support

None

Ethical Approval

Ethics Committee of Okmeydani Training and Research Hospital 03.30.2022-21761.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Yurtseven M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında üst ekstremiteler fonksiyonel değerlendirilmesi: Bir derleme makalesi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022;(16):302-312.
2. World Health Organization (2018) the 10 leading causes of death in the world, 2006 and 2018 (updated 2020) the web site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>
3. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-360.
4. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;1436-1442.
5. Van Rossem I, Hanon S, Verbanck S, Vanderhelst E. Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: Adding within-day variability to the equation. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(6):727-729.
6. Annangi S, Nutalapati S, Sturgill J, Flanagan E, Foreman M. Eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 2022;77(4):351-356.
7. Du X, Li F, Zhang C, Li N, Huang H, Shao Z, Zhang M, Zhan X, He Y, Ju Z, Li W, Chen Z, Ying S, Shen H. Eosinophil-derived chemokine (hCCL15/23, mCCL6) interacts with CCR1 to promote eosinophilic airway inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):91.
8. Liu T, Xiang ZJ, Hou XM, Chai JJ, Yang YL, Zhang XT. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021;12:20406223211028768.
9. Csoma B, Bikov A, Tóth F, Losonczy G, Müller V, Lázár Z. Blood eosinophils on hospital admission for COPD exacerbation do not predict the recurrence of moderate and severe relapses. *ERJ Open Res* 2021;7(1):00543-2020.
10. Helala LA, AbdelFattah EB, Elsalam HMA. Blood and sputum eosinophilia in COPD exacerbation. *Egypt J Bronchol* 2022;16:49.
11. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA, Gungor S, Tepetam FM, Eroglu SA, Oztas S, Karakurt Z. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2469-2478.
12. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest* 2017;151(2):366-373.

13. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, Kargin F, Sari R, Celik ME, Takir HB, Tuncay E, Sogukpinar O, Ciftaslan N, Mocin O, Gungor G, Oztas S. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1837-1846.
14. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: Prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44(6):1697-1700.
15. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Rijcken B, Postma DS. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1869-1874.
16. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: Predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-976.
17. Vogelmeier CF, Kostikas K, Fang J, Tian H, Jones B, Morgan CL, Fogel R, Gutzwiller FS, Cao H. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir Res* 2019;20(1):178.
18. Mycroft K, Krenke R, Górska K. Eosinophils in COPD-current concepts and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2565-2574.
19. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: From an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax* 2021;76(2):188-195.





Comparison of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Developed in Two Different Intensive Care Units of a Tertiary Hospital

Üçüncü Basamak Bir Hastanenin İki Farklı Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Ventilatör İlişkili Pnömonili Hastaların Karşılaştırılması

İlken UGUZ¹ , Derya KARASU¹ , Canan YILMAZ¹ , Gül DURMUŞ² , Ezgi ÜNAL ASAN³ ,
Şeyda Efsun ÖZGÜNAY¹ , Mehmet GAMLI¹ 

¹UHS Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Bursa, Turkey

²UHS Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Infectious Diseases Clinic, Bursa, Turkey,
St.-Marien-Hospital Lünen, Assistenzärztin in Innere Medizin / Gastroenterologie, Germany

³Bursa Gemlik State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Bursa, Turkey

ORCID ID: İlken Uguz 0000-0003-1947-1737, Derya Karasu /0000-0003-1867-9018, Canan Yılmaz 0000-0002-6626-3626,
Gül Durmuş 0000-0002-3021-8831, Ezgi Ünal Asan 0000-0002-7305-7775, Şeyda Efsun Özgünay 0000-0003-1501-9292,
Mehmet Gamlı 0000-0002-5618-2734

Cite this article as: Uguz İ et al. Comparison of patients with ventilator-associated pneumonia developed in two different intensive care units of a tertiary hospital. Med J West Black Sea. 2022;6(3):358-365.

Corresponding Author

Derya Karasu

E-mail

drderyatopuz@gmail.com

Received

16.05.2022

Revision

29.08.2022

Accepted

19.10.2022



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

ABSTRACT

Aim: Our purpose is to compare the characteristics and 30-day mortality of ventilator-associated pneumonia (VAP) patients that developed in two different intensive care units (ICUs) in a tertiary hospital.

Material and Methods: Patients who were over the age of 18 who developed VAP in two different ICUs of our hospital over two years were included in the study. Acute Physiology and Chronic Health Assessment II (APACHE II), Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA), Glasgow Coma Score (GCS), Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), infection markers, and 30-day mortality of the patients were evaluated. Physical conditions of Group 1 and Group 2, hand hygiene rates in ICU, nurse education level, and hospitalization rate in intensive care units were compared.

Results: A total of 104 patients, 48 being in Group 1 and 56 being in Group 2, were analyzed. There was no significant difference between the two groups with regards of GCS, SOFA and CPIS scores. Acinetobacter baumannii was the most common agent in both groups. The hospitalization rate was found to be significantly higher in Group 2. 30-day mortality was 45.8% in Group 1 and 48.2% in Group 2. It was found that a one unit increase in the SOFA hospitalization period reduced the risk of 30-day mortality. It was determined that a one unit increase in the age ratio in Group 2 increased the risk of 30-day mortality 1.085 times, and the increase in the mean SOFA score in all patients and Group 1 decreased the length of the hospitalization period.

Conclusion: We found a 30-day mortality rate of 47.1% in patients diagnosed with VAP. An increase in SOFA score increases the risk of 30-day mortality, while a prolonged hospitalization period decreases the risk of mortality.

Keywords: Intensive care unit, Mortality, Ventilator-associated pneumonia

Öz

Amaç: Amacımız üçüncü basamak bir hastanede iki farklı yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde gelişen ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) hastalarının özelliklerini ve 30 günlük mortalitelerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizin iki farklı YBÜ'nde iki yıllık süreçte VIP gelişen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II), Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA), Glasgow Koma Skoru (GKS), Klinik Pulmoner Enfeksiyon Skoru (KPES) ve enfeksiyon belirteçleri ve 30 günlük mortaliteleri değerlendirildi. Grup 1 ve Grup 2'nin fiziksel koşulları, YBÜ'deki el hijyen oranları, hemşire eğitim düzeyi ve yoğun bakım ünitelerinin hasta yatış hızı karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 48 ve Grup 2'de 56 hasta olmak üzere toplam 104 hastaya analiz yapıldı. İki grup arasında yatış günü, tanı aldığı gün, tanı aldıktan üç, yedi ve 30 gün sonra GKS, SOFA ve KPES skorları açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da en çok *Acinetobacter baumannii* etkeni tespit edildi. Hasta yatış hızı Grup 2'de anlamlı yüksek saptandı. 30 günlük mortalite Grup 1'de %45,8 ve Grup 2'de %48,2 olarak saptandı. SOFA ortalama skorundaki bir birimlik artışın 30 günlük mortalite riskini 2,214 kat artırdığı, yatış süresindeki artışın 30 günlük mortalite riskini azalttığı saptandı (OR=0,891). Grup 2'de yaş oranının bir birimlik artışı 30 günlük mortalite riskini 1,085 kat arttırdığı, tüm hastalarda ve Grup 1'de SOFA ortalama skorundaki artışın yatış süresini azalttığı saptandı.

Sonuç: VIP tanısı alan hastalarda 30 günlük mortaliteyi %47,1 olarak saptadık. SOFA skorundaki artış 30 günlük mortalite riskini artırırken yatış süresindeki uzama mortalite riskini azaltmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım, Mortalite, Ventilator ilişkili pnömoni

INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a nosocomial infection with high mortality and morbidity rate, which occurs at the earliest 48 hours after intubation in patients with invasive mechanical ventilator (MV) support without pneumonia during intubation. It develops in approximately 8-28% of intubated patients (1,2). The care conditions of the intensive care unit (ICU), number of beds, hospitalization rate, duration of ventilator support therapy, and underlying diseases affect the frequency of VAP. Devices used in oropharyngeal colonization, the ineffectiveness of the upper respiratory tract and other defense systems connected to the endotracheal tube, decrease in cough reflex, decrease in macrophage functions, deterioration of ciliary functions, hypoxia, uremia, malnutrition, ventilation and perfusion imbalance, inadequate endotracheal aspirations and devices used in ventilator therapy are part of VAP pathogenesis. Other infection entry routes are considered as a hematogenous spread, inhalation of infected aerosols, and exogenous spread from extra-pulmonary foci of infection (1,2).

The development of VAP prolongs the duration of mechanical ventilation and therefore the length of stay in the intensive care unit. This also increases the cost. Therefore, VAP is an important problem in hospitals. Factors affecting the high rates of healthcare-associated infections in intensive care are the low number of workers and the high number of patients in ICU, the lack of knowledge of the health personnel, the failure to comply with the isolation procedures and asepsis, the lack of attention to hand hygiene, sterilization and disinfection (3).

This study aims to compare the characteristics and 30-day mortality of VAP patients who developed in two different ICUs of a tertiary hospital.

MATERIAL and METHODS

Our study is a prospective observational study conducted in the ICUs of the Anesthesiology and Reanimation Clinic

of a tertiary hospital between January 2018 and January 2020 following the principles of the Declaration of Helsinki, after the approval of the local ethics committee (numbered 2017-11/27) and informed consent from the relatives of the patients.

Two ICUs with 17 beds and 21 beds belonging to the Anesthesia Clinic in our hospital were divided into two groups as Group 1 and Group 2. Group 1 has 17 beds in 200 m², Group 2 has 21 beds in 300 m², and both intensive care units have a sink for every six beds. Group 1 has four isolation rooms, each 8.36 m², and Group 2 has three isolation rooms, each 17 m². Three anesthesiologists and an assistant doctor work in Group 1 during working hours; In Group 2, three anesthesiologists and two assistant doctors work during working hours. Out of working hours, an anesthesiologist and three assistant doctors work for both groups. In both groups, a nurse cares for two patients during working hours, and a nurse cares for three patients outside working hours.

Adult patients over the age of 18 who received MV support and developed VAP after being followed for more than 48 hours after intubation were included in the study. The definition of VAP was accepted as pneumonia that developed no earlier than 48 hours after intubation in cases with invasive MV support who did not have pneumonia during intubation. Patients who were hospitalized with pneumonia, had growth in the tracheal aspirate culture taken in the first 24 hours, had mechanical ventilator duration less than 48 hours, underwent non-invasive MV and died within 48 hours after the diagnosis of VAP were excluded from the study.

Demographic information of patients, intensive care treatments (reintubation status, vasoactive drug use, renal replacement therapies, sedative drug use, immunosuppressive use, feeding route, proton pump inhibitor use, presence of central, urinary or intracerebral pressure catheter, endotracheal intubation, tracheostomy status, cuff pressure values), history of abdominal or thoracic surgery, Acute

Physiology and Chronic Health Assessment II (APACHE II), Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA), Glasgow Coma Score (GCS), Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) were recorded.

Oral care of the patients was done regularly by nurses. Cuff pressures were measured regularly with a cuff meter every morning. Cuff pressure was maintained between 20-30 cmH₂O. For APACHE II, the patient's age, physiological variables, GCS and chronic health status scores were used. GCS, and SOFA score, CPIS value, fever, white blood cell, CRP, and procalcitonin values were recorded on the third, seventh, and 30th days after the diagnosis of VAP. For CPIS, CPIS score was calculated using tracheal secretion, fever, leukocytes, infiltration, oxygenation, and microbiological data on chest X-ray. The SOFA score was calculated by evaluating six organ systems (respiratory, cardiovascular, central nervous system, renal, coagulation, and liver). The duration of each patient's stay in the intensive care unit, the time from hospitalization to the diagnosis of VAP, and the duration of MV were recorded as days. The final status of the patients after 30 days was evaluated as discharge, transfer to the ward, still hospitalized, and death status. Reproductive factors of the patient were followed up. The physical conditions of Group 1 and Group 2, hand hygiene rates in the ICU, the level of nurse education and the number of patients per nurse-personnel, and the hospitalization rate of the ICUs were recorded. Five basic indications that make hand hygiene necessary for healthcare professionals are defined as before contact with the patient, before aseptic handling, after the risk of exposure to body fluids, after patient contact, after contact with the patient environment (4). The rate of compliance with hand hygiene was calculated by the infectious diseases nurse with the formula "Compliance (%) = (Actions/Indication)x100". The hospitalization rate shows how many patients use a bed per month. The hospitalization rate was calculated as the number of people (discharged + deceased)/(number of beds).

Statistical Analysis

As a result of the pilot study, SOFA measurements (standard deviation=1.2) were obtained for Group 1 (mean=5.2) and Group 2 (mean=5.9) patients. As a result of the power analysis, it was determined as a total of 90 people, whereas there were 45 subjects in each group, with 80% power at 5% significance level and an effect size of 0.60. More subjects were included in the study in case some patients were excluded from the study. The Shapiro-Wilk test was used to examine whether the data showed normal distribution. Descriptive statistics are expressed as mean and standard deviation or median (minimum-maximum) for quantitative data, and frequency and percentage for qualitative data. Mann-Whitney U test was used for the comparison of two groups for normally distributed data, t-test was used for

comparisons of two groups for data that were not normally distributed. Pearson Chi-square test, Fisher's Exact Chi-square test, and Fisher-Freeman-Halton test were used to analyze categorical data. Binary logistic regression analysis was applied to examine the factors affecting mortality. In addition, multiple linear regression analysis was applied to examine the factors affecting the estimation of the hospitalization period. The significance level was determined as $\alpha=0.05$.

RESULTS

While the number of patients in Group 1 was 860 and the number of patients developing VAP was 54 (6.27%) at the time of the study, the number of patients hospitalized in Group 2 was 1940 and the number of patients developing VAP was 65 (3.35%). Fifteen patients were excluded from the study because they died within 48 hours of being diagnosed with VAP. In our study, statistical analysis was performed in a total of 104 patients, whereas there were 48 patients in Group 1 and 56 patients in Group 2.

When the demographic data of the patients were examined, no statistically significant difference was found between the groups (Table 1). Infection markers of the two groups

Table 1: Demographic information of patients.

	Group 1 (n=48)	Group 2 (n=56)	p
Age, years	63±18	62±18	0.586
Gender, n (%)			0.114
Female	15 (31.3)	26 (46.4)	
Male	33 (68.8)	30 (53.6)	
BMI, kg/m ²	26.56±4.89	27.09±4.45	0.268
APACHE II score	29.17±7.06	26.84±6.24	0.077
Comorbidity, n (%)			
Diabetes mellitus	11 (22.9)	18 (32.1)	0.296
Hypertension	14 (29.2)	24 (42.9)	0.148
COPD	9 (18.8)	8 (14.3)	0.539
Chronic renal failure	4 (8.3)	3 (5.4)	0.546
Heart failure	7 (14.6)	6 (10.7)	0.552
Cerebrovascular accident	3 (6.3)	5 (8.9)	0.609
Reason for hospitalization, n (%)			
Respiratory causes	17 (35.4)	17 (30.4)	0.154
Cardiac causes	8 (16.7)	6 (10.7)	
Neurological causes	13 (27.1)	15 (26.8)	
Trauma	2 (4.2)	4 (7.1)	
Nephrological causes	1 (2.1)	1 (1.8)	
Postoperative causes	3 (6.3)	13 (23.2)	
Intoxication	1 (2.1)	0	
Endocrinological causes	2 (4.2)	0	
Gastroenterological causes	1 (2.1)	0	

BMI: Body Mass Index, **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Assessment II, **COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease

are shown in Table 2. No significant difference was found between the two groups in markers other than procalcitonin. Procalcitonin values measured on the day the patients were diagnosed with VAP were found to be significantly higher in Group 2 ($p=0.011$). There was no significant difference between the two groups in terms of GCS, SOFA, and CPIS scores on the day of hospitalization, the day of diagnosis, and three, seven, and 30 days after diagnosis (Table 2).

It was found that tracheostomy was opened on average 14.76 ± 6.67 days after the patient's hospitalization in Group 1, and 12.60 ± 7.23 days after the patient's admission in Group 2 ($p=0.068$).

There was no difference in terms of reproducing factors in both groups ($p=0.941$). The most commonly observed factor was *Acinetobacter baumannii* (Group 1:66.7%, Group 2:65.4%), followed by factors of *Pseudomonas aerugino-*

Table 2: Infection markers and GCS, CPIS, SOFA scores.

	Group 1 (n=48)	Group 2 (n=56)	P
White blood cell, μ/L			
Day of hospitalization	13 956 \pm 6 939	13 450 \pm 5 698	0.876
Diagnosis day	14 654 \pm 6 025	14 192 \pm 7 773	0.571
After the diagnosis 3 rd day	14 109.79 \pm 6 482.92	13 037.04 \pm 8 015.23	0.505
After the diagnosis 7 th day	13 676.83 \pm 7 215.93	11 217.17 \pm 6 913	0.054
After the diagnosis 30 th day	13 162.17 \pm 5 559.61	15 358.33 \pm 7 044.19	0.470
C-Reactive Protein, mg/L			
Day of hospitalization	73 \pm 68	77 \pm 76	0.917
Diagnosis day	113.70 \pm 69.61	120.99 \pm 76	0.769
After the diagnosis 3 rd day	104.82 \pm 66.14	104.56 \pm 70.02	0.843
After the diagnosis 7 th day	11.46 \pm 86.12	81.14 \pm 50.64	0.156
After the diagnosis 30 th day	102.78 \pm 78.10	118.53 \pm 86.51	0.665
Procalcitonin, ng/ml			
Day of hospitalization	0.15 \pm 0.13	0.15 \pm 0.24	0.225
Diagnosis day	16.73 \pm 25.21	34.24 \pm 33.92	0.011
After the diagnosis 3 rd day	10.56 \pm 19.68	17.61 \pm 24.66	0.132
After the diagnosis 7 th day	5.96 \pm 12.01	8.01 \pm 12.33	0.640
After the diagnosis 30 th day	0.09 \pm 1.21	1.08 \pm 1.11	0.773
Fever, $^{\circ}C$			
Day of hospitalization	36.63 \pm 0.42	36.75 \pm 0.39	0.106
Diagnosis day	37.3 \pm 0.61	37.41 \pm 0.52	0.827
After the diagnosis 3 rd day	36.8 \pm 0.56	36.89 \pm 0.53	0.692
After the diagnosis 7 th day	36.53 \pm 0.50	36.75 \pm 0.60	0.695
After the diagnosis 30 th day	36.19 \pm 0.35	36.22 \pm 0.35	0.979
Glasgow Coma Score			
Day of hospitalization	6.23 \pm 3.64	6.50 \pm 3.61	0.572
Diagnosis day	6.71 \pm 2.64	6.54 \pm 2.64	0.756
After the diagnosis 3 rd day	6.40 \pm 2.71	6.98 \pm 2.70	0.714
After the diagnosis 7 th day	7.20 \pm 2.94	7.54 \pm 2.64	0.831
After the diagnosis 30 th day	7.57 \pm 2.90	7.94 \pm 2.80	0.398
CPIS			
Day of hospitalization	2.42 \pm 1.51	2.68 \pm 1.54	0.386
Diagnosis day	6.33 \pm 1.33	6.41 \pm 1.29	0.772
After the diagnosis 3 rd day	5.60 \pm 1.75	5.70 \pm 1.50	0.630
After the diagnosis 7 th day	4.95 \pm 2.07	5.11 \pm 2.10	0.575
After the diagnosis 30 th day	3.83 \pm 1.97	4.39 \pm 1.91	0.811
SOFA score			
Day of hospitalization	6 \pm 2	6 \pm 2	0.681
Diagnosis day	6.04 \pm 1.56	6.05 \pm 1.27	0.405
After the diagnosis 3 rd day	5.77 \pm 1.49	5.89 \pm 1.55	0.165
After the diagnosis 7 th day	5.46 \pm 1.38	5.02 \pm 1.51	0.516
After the diagnosis 30 th day	4.48 \pm 1.24	5.06 \pm 1.35	0.957

GCS: Glasgow Coma Score, **CPIS:** Clinical Pulmonary Infection Score, **SOFA:** Sepsis-Related Organ Failure Assessment

sa (Group 1:22.9%, Group 2:23.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (Group 1:10.4%, Group 2:11.5%). There was no significant difference between the two groups in terms of risk factors for VAP (Table 3). The period of hospitalization was similar between the two groups (Group 1:37.66±14.36 days, Group 2:35.05±16.09 days, p=0.334). VAP diagnosis day was also similar between the two groups (Group 1: 15.33±8.96 days, Group 2: 16.12±11.81 days, p=0.794).

There was no difference between the two groups in terms of hand hygiene rates (Group 1: 75.52±4.10, Group 2: 72.48±7.37, p=0.121), but the hospitalization rate was found to be significantly higher in Group 2 (Group 1: 1.93±0.45, Group 2: 2.87±0.82 %, p<0.001). In 2018, the number of high school graduate nurses was six and the number of university graduate nurses was two for each month in Group 1; In Group 2, the number of high school graduate nurses was nine, and the number of university graduate nurses was one. In 2019, the number of nurses with high school graduates was five and the number of nurses with a university degree was three for each month in Group 1; In Group 2, the number of high school graduate nurses was eight, and the number of university graduate nurses was two. The number of patients per nurse in both groups was two, so no comparison was made.

Table 3: Risk factors for ventilator-associated pneumonia.

	Group 1 (n=48)	Group 2 (n=56)	P
Reintubation status, n (%)	12 (25)	9 (16.1)	0.258
Sedative drug use, n (%)	29 (60.4)	42 (75)	0.111
Feeding route, n (%)			0.684
Enteral	46 (95.8)	51 (91.1)	
Parenteral	0	1 (1.8)	
Enteral + parenteral	2 (4.2)	4 (7.1)	
Feeding tract, n (%)			0.247
Nasogastric tube	48 (100)	53 (94.6)	
Orogastric tube	0	3 (5.4)	
Immunosuppressive use, n (%)	16 (33.3)	18 (32.1)	0.897
Vasoactive drug use, n (%)	27 (56.3)	34 (60.7)	0.645
Presence of central venous catheter, n (%)	36 (75)	45 (80.4)	0.512
Presence of intracerebral pressure catheter, n (%)	4 (8.3)	12 (21.4)	0.065
Proton pump inhibitor use, n (%)	30 (62.5)	31 (55.4)	0.461
Position, n (%)			1.000
Supine	46 (95.8)	53 (94.6)	
Prone	2 (4.2)	3 (5.4)	
History of abdominal or thoracic surgery, n (%)	3 (6.3)	7 (12.5)	0.335
Renal replacement therapies, n (%)	14 (29.2)	12 (21.4)	0.364
Cuff pressure values, cmH ₂ O	24.35±5.08	22.46±2.68	0.089

There was no difference between the two groups in terms of 30-day mortality. It was 45.8% (n=22) in Group 1 and 48.2% (n=27) in Group 2 (p=0.136). It was 47.1% (n=49) in all patients. In all patients, age, gender, comorbidity, hand hygiene rate, hospitalization rate, mean CPIS value, APACHE II score, mean white blood cell count, CRP mean value, mean procalcitonin value, and MV stay variables does not affect on 30-day mortality, while one unit increase in SOFA mean score increases the risk of 30-day mortality 2.21 times. The increase in the hospitalization period reduces the risk of 30-day mortality (OR=0.891) (Table 4).

Age, gender, comorbidity, hand hygiene rate, hospitalization rate, the mean value of CPIS did not have a significant effect on the hospitalization period in all patients, but an increase in the mean SOFA score decreased the period of hospitalization (p=0.002) (Table 5).

DISCUSSION

Our study was conducted prospectively in 104 patients who developed VAP in two different ICUs of a tertiary hospital. VAP rates were 6.27% in Group 1 and 3.35% in Group 2. There was no significant difference between the two groups in terms of demographic data, VAP development risk factors, and length of stay in ICU. There was no significant difference between the two groups in terms of GCS values, SOFA scores, and CPIS values measured on the day of hospitalization, the day of diagnosis, three days after

Table 4: Factors affecting terms of 30-day mortality in all patients.

	p	OR	%95 Confidence Interval	
			Lower limit	Upper limit
Age	0.236	1.022	0.986	1.061
Gender	0.308	1.885	0.557	6.382
Comorbidity	0.376	0.505	0.111	2.290
Hand hygiene rate	0.454	0.961	0.867	1.066
Hospitalization rate	0.571	1.248	0.580	2.685
Mean CPIS value	0.753	0.919	0.543	1.554
Mean SOFA score	0.009	2.214	1.220	4.018
APACHE II score	0.940	0.997	0.915	1.086
Mean White blood cell count	0.069	1.000	1.000	1.000
CRP mean value	0.684	1.003	0.990	1.015
Mean Procalcitonin value	0.550	1.013	0.970	1.058
Mechanical Ventilator stay time	0.403	0.980	0.935	1.027
Period of hospitalization	0.001	0.891	0.834	0.951

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score, **SOFA:** Sepsis-Related Organ Failure Assessment, **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Assessment II, **CRP:** C-Reactive Protein

Table 5: Factors affecting period of hospitalization in all patients.

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
	B	Standard error	Beta		
(Constant)	28.496	22.419		1.271	0.207
Age	0.028	0.088	0.033	0.324	0.747
Gender	-1.791	3.142	-0.057	-0.570	0.570
Comorbidity	-5.030	4.134	-0.122	-1.217	0.227
Hand hygiene rate	0.373	0.243	0.152	1.536	0.128
Hospitalization rate	0.186	1.871	0.010	0.099	0.921
Mean CPIS value	1.576	1.334	0.118	1.181	0.240
Mean SOFA score	-3.911	1.212	-0.318	-3.226	0.002

CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score, **SOFA:** Sepsis-Related Organ Failure Assessment

diagnosis, seven days after diagnosis, and 30 days after diagnosis. Procalcitonin values measured on the day of diagnosis were found to be significantly higher in Group 2. The increase in the mean SOFA score in all patients had a significant effect on 30-day mortality. When evaluated overall patients, a one unit increase in the SOFA score increases the risk of mortality 2.21 times. It was found that the increase in SOFA score decreased the hospitalization period in all patients.

Most VAP pathogens are microorganisms with high antibiotic resistance, such as *Pseudomonas species*, *Acinetobacter species*, MRSA, ESBL, and *Gram-negative bacilli that secrete AmpC B-lactamase* (5). In a multicenter study conducted in Turkey, it was reported that most frequently *Acinetobacter spp* was isolated and that *Pseudomonas aeruginosa* ranked as second and *Stafilococcus aureus* ranked as third (6). In our study, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* were found to be the most common Gram-negative agents in both groups, in line with the literature. In a previous study conducted in our clinic, in which nosocomial infections were examined in patients hospitalized in the ICU for more than 90 days, the incidence of VAP was 33% and the causative agents were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* (32.1%, 25%, 21.4%, respectively) (7).

Gursel et al. included a total of 63 patients in their study, in which they aimed to evaluate the effectiveness of APACHE II, SOFA, and CPIS in determining mortality during VAP episodes in pulmonary patients, and it was observed that the APACHE II, SOFA, and CPIS scores were also significantly higher in patients who died with respect to those who survived (8). In the study in which the mortality was 54%, logistic regression analysis revealed that only APACHE II >16 value out of the three scoring systems was an independent predictor of mortality (8). In our study, the APACHE II score did not affect on 30-day mortality in either group.

Among the three scoring systems, CPIS is used for diagnostic purposes, while the others (APACHE II, SOFA) are used to determine prognosis (8). In the study they conducted in relation to VAP cases, Yang and Wang have found that while CPIS value at beginning of VAP in those who died was high, CPIS value at beginning of VAP in those who survived got significantly reduced (9). They observed that mortality was higher in those with CPIS >6 at day five than those with CPIS <6, and the sensitivity and specificity of CPIS in determining mortality were 96.8% and 74.2%. In addition, their results show that CPIS is valuable in the diagnosis of VAP and also contributes to the prediction of mortality (9). Contrary to this study, in our study, the mean value of CPIS did not affect 30-day mortality. In addition in the study, CPIS had a positive correlation with MV period, ICU, and period of hospitalization (9). In our study, age, gender, comorbidity, hospitalization rate, mean CPIS value, and mean SOFA score did not have a significant effect on the duration of MV in all patients, while an increase in hand hygiene rate increased the duration of MV stay. It was found that an increase in the SOFA score among these variables decreased the length of stay in all patients.

In various studies evaluating the length of stay of patients with VAP in intensive care units, different results were obtained reporting the average length of stay between 21 and 76 days (10-12). In our study, the mean hospitalization period of the patients in Group 1 was 37.66±14.36 days (min-max: 10-75 days), and the mean hospitalization period of the patients in Group 2 was 35.05±16.09 days (min-max: 9-85 days) and the values were found to conform with the literature.

In a study in which 178 cases with VAP were evaluated, Mirsaedi et al. reported that mortality increased significantly in patients with immunosuppression, chronic liver disease, and chronic kidney failure compared to those who did not have these but that no significant relationship was found for diabetes mellitus (DM), cerebrovascular accident (CVA),

Heart failure (HF), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (13). In another study, kidney failure was found to be significant in terms of mortality (14). There have also been reports that DM increases mortality 2.23 times in cases with VAP (15). In our study, there was no effect of co-morbidities (DM, hypertension, COPD, CVA, HF, CRF) on 30-day mortality between both groups.

Although the mortality rate in ventilator-associated pneumonia cases varies between 30-70%, most of these cases die due to underlying diseases (5). Publications are reporting the mortality of cases with VAP between 31.9 and 68.4% (10,16,17). In our study, the 30-day mortality rate was found to be 45.8% in Group 1 and 48.2% in Group 2, which was similar to the literature. It has been reported that among the clinical factors affecting mortality in the ICU, the long stay in the ICU is not significant in terms of mortality, but the mortality is significantly higher in terms of the length of stay in the MV (18). In our study, it was determined that the length of stay in MV did not have an effect on 30-day mortality in all patients, but an increase in the length of hospitalization reduced the risk of 30-day mortality.

In a review, it was reported that the risk of VAP increased 5.1 times in cases over the age of 60 (19). In another study, they reported that the mean age of patients with and without VAP was very close to each other, and there was no significant difference between the two groups in terms of VAP development, even when the patients were divided into two groups as those under 70 years of age and over (20). In our study, the mean age was around 62, and we found that age did not affect 30-day mortality in patients who developed VAP.

While each patient should be followed by a nurse in high-risk patients, a nurse can follow two patients in low-risk patients and implement infection control and prevention strategies. In a study, it was shown that the incidence of VAP increases when nurse care and number are not sufficient (21). Small area per patient, lack of experienced staff, workload, and imbalance between resources are associated with nosocomial infections (22). It has been shown that the low number of nurses and high workload is directly related to morbidity and mortality (23). While ideal intensive care units should have one nurse per patient, in our unit this ratio is usually one nurse for every two patients. The excess of personnel workload can create problems in the isolation of infected patients. The most important source of the problem for nosocomial infections is the inability of many hospitals to provide healthy conditions in intensive care units. Examples of these conditions are inadequacies in architectural structuring, inability to provide isolation conditions, problems with air conditioning, medical waste and biohazardous materials inpatient rooms in ICU, contaminated treatment areas and

common areas, fecal residues in ICU patient toilets. Others are leaks in walls and associated contaminated cabinets, broken flooring, holes in the floor that generate debris and dirty dust, and foreign material in window sills (24). Although the physical conditions of our two intensive care units were different, we did not find any difference in VAP rates, risk factors for VAP, and 30-day mortality. Safdar et al. reported that the main cause of VAP caused by exogenous pathogenic microorganisms in the intensive care environment is the hands of healthcare workers (25). In a study in which infection and colonization rates were significantly reduced by strict adherence to handwashing protocols, it was determined that handwashing rates were below 50% (26). In the educational study conducted by Rosental in Argentina, the relationship between handwashing compliance and VAP rate was evaluated and it was shown that handwashing rate increased from 23% to 64% ($p < 0.001$), and the VAP rate decreased from 47 to 27 in 1000 ventilator days ($p < 0.001$) (27). In our study hand hygiene rate was found to be higher than 70% in both groups.

The lack of a control group is our main limitation. Our other limitations are that the anesthesia and infectious diseases doctors who care for the intensive care units differ every month, the differences arising from the treatments of the patients and the VAP training of the intensive care workers are not questioned.

CONCLUSION

We found that a one unit increase in the SOFA mean score in all patients increased the risk of 30-day mortality 2.21 times, and an increase in the SOFA mean score significantly decreased the length of stay in all patients. Although there are similar studies in the literature, it is of great importance in the control and treatment of an infection that each intensive care unit analyzes its own data and results and uses them in clinical practice.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: İlken Uğuz, Derya Karasu, Canan Yılmaz, Design: İlken Uğuz, Derya Karasu, Canan Yılmaz, Gül Durmuş, Data Collection and/or Processing: İlken Uğuz, Ezgi Ünal Asan, Şeyda Efsun Özgünay, Gül Durmuş, Writing Manuscript: İlken Uğuz, Derya Karasu, Canan Yılmaz, Critical Review: Mehmet Gamli.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest declared.

Financial Support

This research was carried out without funding.

Ethical Approval

Uludağ University Ethics Committee (decision no: 2017-11/27, date: 06.07.2017).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.
















REFERENCES

- Nair GB and Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: Present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 2015;41:34-48.
- Chastre J and Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
- Yüceer S and Demir SG. Prevention of nosocomial infections in intensive care unit and nursing practices. *Dicle Med J* 2009;36:226-232.
- WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. 15 January 2009 Website <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906>. [accessed 29 May 2021]
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksall I, Usluer G, Sardan YC, Ulusoy S; Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007;65:251-257.
- Karasu D, Yılmaz C, Durmuş G, Özer D, Çağlayan Ü, Karaduman İ, Asan A. Evaluation of healthcare-associated infections in critically ill patients receiving long-term treatment in the intensive care unit. *KLİMİK J* 2016;29:71-76.
- Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. *J Crit Care* 2008;23:34-40.
- Yang GH, Wang GF. Value of the clinical pulmonary infection score for the prognosis of ventilator-associated pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis* 2006;29:751-754.
- Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Public Health* 2015;8:127-135.
- Kundakcı A, Özkalaycı Ö, Zeyneloğlu P, Arslan H, Pirat A. Risk factors for nosocomial infections in a surgical intensive care unit. *J Turk Soc Intens Care* 2014;12:25-35.
- Palabıyık O, Öğütü A, Toptaş Y. Ventilator-Associated Pneumonia and causative microorganisms in intensive care unit: A two year retrospective analysis. *J Turk Soc Intens Care* 2016;14:80-85.
- Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009;49:72-77.
- Şengül A, Şengül E, Argun Barış S, Hayırlıoğlu N. Assessment of the factors associated with mortality in ventilator associated pneumonia of multidrug resistance *Acinetobacter Baumannii*. *Kocaeli Med J* 2013;2:1-6.
- Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, Spina G, Armaganidis A, Rello J; EU-VAP Study Investigators. Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Crit Care Med* 2014;42:601-609.
- de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Méndez-Bailón M, Miguel-Yanes JM, Del Rio-Lopez B, Jiménez-García R. Decreasing incidence and mortality among hospitalized patients suffering a ventilator-associated pneumonia: Analysis of the Spanish national hospital discharge database from 2010 to 2014. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7625.
- Song X, Chen Y, Li X. Differences in incidence and outcome of ventilator associated pneumonia in surgical and medical ICUs in a tertiary hospital in China. *Clin Respir J* 2014;8:262-268.
- Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, Marshall J, Kirby A, Levy M, Dodek P, Heyland D, Guyatt G; Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004;32:1149-1154.
- Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: From epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 2004;38:1141-1149.
- Uslu M, Öztürk DB, Kuşçu K, Aslan V, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ. Risk factors affecting the development of Ventilator-Associated Pneumonia in patients hospitalized in the intensive care unit. *KLİMİK J* 2010;23:83-88.
- Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;130:251-260.
- Grisaru-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: A 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:202-206.
- Tarnow-Mordi WO, Hau C, Warden A, and Shearer AJ. Hospital mortality in relation to staff workload: A 4-year study in an adult intensive-care unit. *Lancet* 2000;356:185-189.
- Kahveci F. Infection control principles in intensive care unit: International standards. *J Turk Soc Intens Care* 2017;5:30-31.
- Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-2193.
- Bonten MJ. Infection in the intensive care unit: Prevention strategies. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:401-405.
- Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005;33:392-397.



Tikagrelor Yükleme Yapılan Akut Koroner Sendrom Hastalarında Fragmente QRS Kompleksinin Bir Yıllık Mortalitedeki Prediktif Değeri

Predictive Value of Fragmented QRS Complex Over One Year Mortality Among Ticagrelor Loaded Acute Coronary Syndrome Patients

Naile ERİŞ GÜDÜL¹ , Ümit KARAKAŞ² , Fatih Eren PİYADE² , Gizem DEMİR² ,
Dilara DEMİR² , Sümeyye Sena NAHIRCI² , Ömer Faruk ARSLANTÜRK² , Volkan ALTIN² ,
Oğulcan ALKAN² , Başak ÇELEBİ² , Celal KARABULUT² , Eda Nur DANLI² , Yaren HAMZA² ,
Selin KOÇ² , Serra KARA² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021-2022 Eğitim Yılı Dönem 3 Öğrencileri, Zonguldak

ORCID ID: Naile Eriş Gündül 0000-0003-4102-081X, Ümit Karakaş 0000-0002-1660-9369, Fatih Eren Piyade 0000-0002-8643-8104, Gizem Demir 0000-0001-8010-4894, Dilara Demir 0000-0001-9126-2812, Sümeyye Sena Nahırcı 0000-0002-5470-3727, Ömer Faruk Arslantürk 0000-0003-2958-7290, Volkan Altın 0000-0002-2219-4489, Oğulcan Alkan 0000-0001-8091-8898, Başak Çelebi 0000-0001-6129-7379, Celal Karabulut 0000-0002-6805-8335, Eda Nur Danlı 0000-0001-8645-8757, Yaren Hamza 0000-0002-1706-4460, Selin Koç 0000-0003-0219-7209, Serra Kara 0000-0003-1401-3729

Bu makaleye yapılacak atıf: Eriş Gündül N ve ark. Tikagrelor yüklemesi yapılan akut koroner sendrom hastalarında fragmente QRS kompleksinin bir yıllık mortalitedeki prediktif değeri. Med J West Black Sea. 2022;6(3):366-372.

Sorumlu Yazar

Naile Eriş Gündül

E-posta

nailegudul@hotmail.com

Geliş Tarihi

08.07.2022

Revizyon Tarihi

20.10.2022

Kabul Tarihi

25.11.2022



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ÖZ

Amaç: Akut miyokart infarktüsü hastalarında prognozunu belirlemek için çeşitli faktörler ve risk sınıflandırmaları önerilmiştir. Fragmente QRS (fQRS), 12 derivasyonlu istirahat elektrokardiyogramda (EKG) Q dalgası olan veya olmayan QRS komplekslerinin çeşitli morfolojilerini gösteren farklı RSR' modellerini kapsar. fQRS, miyokard skarının bir belirteçidir ve prognoz ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı da dahil olmak üzere bazı kardiyovasküler hastalıklarda görüldüğünde olumsuz kardiyak sonuçlara neden olabileceği gösterilmiştir. Akut miyokart infarktüsü ile başvuran hastaların en etkili ve uygun şekilde tedavi edilebilmesi için risk sınıflandırmasına duyulan ihtiyaç devam etmektedir. Bu çalışmada tikagrelor yüklemesi invaziv girişim yapılan akut miyokart infarktüsü hastalarında EKG'de görülen fQRS varlığının prognozu belirlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne akut koroner sendrom ile başvuran ve tikagrelor yüklemesi ve invaziv girişim yapılmış bütün akut miyokart infarktüsü hastaları retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 498 hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), kardiyovasküler öyküleri, risk faktörleri ve kronik hastalıkları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Başvuru elektrokardiyogramında fQRS varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların hastanedeki taburculuk öncesi mortalite verileri tıbbi kayıtlardan elde edildi. Bir yıllık takipleri ise kendileriyle, aileleriyle veya kişisel doktorlarıyla (doğrudan ya da telefon ile) görüşülerek elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya fQRS grubunda 272 (%54,6) ve fQRS olmayan grupta 226 (%45,4) olmak üzere toplam 498 tikagrelor yüklenen ve invaziv girişim yapılmış akut miyokart infarktüsü hastası (STEMI 324, %65,1; NONSTEMI 174, %34,9) dahil edildi. fQRS olmayan hastalarda ailede kalp hastalığı öyküsü (85, %37,4), NONSTEMI (119, %52,4), sistolik kan basıncı (125.16±25.03 mmHg) fQRS olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (tüm karşılaştırmalar için p<0,05). fQRS'li hastalarda geçirilmiş miyokart infarktüsü (64, %23,4), STEMI (216, %79,4) fQRS olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti

(tüm karşılaştırmalar için $p < 0.001$). Tüm hastalarda, fQRS olan grupta ($n=15$) fQRS olmayan gruba ($n=4$) kıyasla taburculuk öncesi mortalite (%78.9'a karşı %21.1) daha yüksekti ($p < 0.001$). Hastaneden taburcu edilen hastaların bir yıllık takibi sonunda yine fQRS olan grupta ($n=31$) fQRS olmayan gruba ($n=8$) kıyasla mortalite (%79.5'e karşı %20.5) daha yüksekti ($p < 0.001$). STEMI hasta grubunda; bir yıllık mortalite fQRS olan grupta ($n=24$) fQRS olmayanlara ($n=5$) kıyasla daha yüksekti (%82.8'e karşı %17.2; $p=0.024$). NONSTEMI hasta grubunda ise; bir yıllık mortalite fQRS olan grup ($n=7$) fQRS olmayanlara ($n=3$) göre daha yüksekti (%70'e karşı %30; $p=0.029$). Çok değişkenli analizde ise, yaş (OR=1.211; %95 CI=1.156-1.269; $p < 0.001$), Diyabetes Mellitus (OR=2.148; %95 CI=1.038-4.443; $p=0.039$) ve fQRS varlığı (OR=6.101; %95 CI=2.576-14.450; $p < 0.001$) bir yıllık mortalitenin en güçlü öngördürücüleriydi.

Sonuç: Çalışmamız, tikagrelor yüklenen ve invaziv girişim yapılan akut MI hastalarında fQRS varlığı kötü prognoz ve mortalitenin öngörücüsü olarak düşünülebilir ve fQRS varlığı, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve riske uygun tedavi stratejilerinin planlanmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut miyokart infarktüsü, Elektrokardiyografi, Fragmente QRS, Prognoz, Mortalite

ABSTRACT

Aim: Various factors and risk classifications have been proposed to determine the prognosis in patients with acute myocardial infarction. Fragmented QRS (fQRS) encompasses different RSR' patterns showing various morphologies of QRS complexes with or without Q waves on a 12-lead resting electrocardiogram (ECG). fQRS is a marker of myocardial scarring and is associated with prognosis. It has been shown to cause adverse cardiac outcomes when seen in certain cardiovascular diseases, including coronary artery disease. The need for risk stratification continues for the most effective and appropriate treatment of patients presenting with acute myocardial infarction. In this study, we aimed to investigate the effect of the presence of fQRS on the ECG in determining the prognosis in patients with acute myocardial infarction who underwent invasive intervention with ticagrelor loading.

Material and Methods: All acute myocardial infarction patients who applied to Zonguldak Bulent Ecevit University Health, Application and Research Center between January 2018 and January 2020 with acute coronary syndrome and underwent ticagrelor challenge and invasive intervention were retrospectively screened and included in the study. Demographic information (age, gender), cardiovascular history, risk factors and chronic diseases of 498 patients included in the study were obtained from medical records. Patients were divided into two groups according to the presence of fQRS in the application electrocardiogram. Pre-discharge mortality data of patients were obtained from medical records. The one-year follow-up was obtained by interviewing them, their families, or their personal physicians (directly or by telephone).

Results: A total of 498 (STEMI 324, 65,1%; NONSTEMI 174, 34,9%) patients with acute myocardial infarction who were loaded with ticagrelor and underwent invasive intervention, 272(54,6) in the fQRS group and 226 (45,4%) in the non-fQRS group, were included in the study. Patients without fQRS had a family history of heart disease (85, 37,4%), NSTEMI (119, 52,4%), systolic blood pressure (125.16 ± 25.03 mmHg) were significantly higher than those with fQRS ($p < 0.05$ for all comparisons). Prior myocardial infarction (64, 23,4%) and STEMI (216, 79,4%) were statistically higher among patients with fQRS than without ($p < 0.001$ for all comparisons). In all patients, pre-discharge mortality (78.9% vs. 21.1%) was higher in the group with fQRS ($n=15$) compared to the non-fQRS group ($n=4$) ($p < 0.001$). At the end of the one-year follow-up of the patients who were discharged from the hospital in good health, again the mortality (79.5% vs. 20.5%) was higher in the group with fQRS ($n=31$) compared to the non-fQRS group ($n=8$) ($p < 0.001$). In the patient group diagnosed with STEMI; one-year mortality was higher in the group with fQRS ($n=24$) compared to those without fQRS ($n=5$) (17.2% vs. 82.8%; $p=0.024$). In the patient group diagnosed with NSTEMI; The one-year mortality was higher in the fQRS group ($n=7$) than in the non-fQRS group ($n=3$) (70% vs 30%; $p=0.029$). Age (OR=1.211; 95% CI=1.156-1.269; $p < 0.001$), Diabetes Mellitus (OR=2.148; 95% CI=1.038-4.443; $p=0.039$), and presence of fQRS (OR=6.101; 95% CI=2.576-14.450; $p < 0.001$) were the strongest predictors of one-year mortality in multivariate analysis,

Conclusion: In our study, the presence of fQRS can be considered as a predictor of poor prognosis and mortality in acute MI patients who were loaded with ticagrelor and underwent invasive intervention and the presence of fQRS may help in identifying high-risk patients and planning risk appropriate treatment strategies.

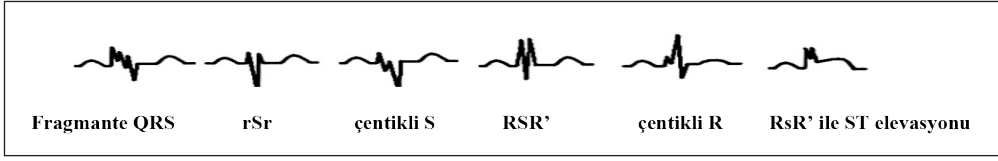
Keywords: Acute myocardial infarction, Electrocardiography, Fragmented QRS, Prognosis, Mortality

GİRİŞ

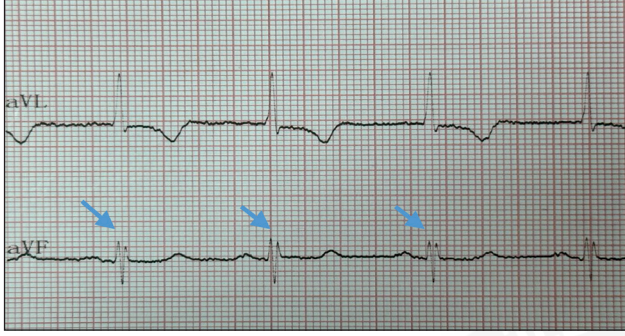
Dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıkların prevalansı gün geçtikçe artmaktadır (1). Kardiyovasküler hastalıklardan özellikle kararsız angina pektoris, ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsünü (STEMI) ve ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsünü (NONSTEMI) içeren akut koroner sendromlar (AKS) ve kronik iskemik kalp hastalığı (KAH) yüksek ölüm riski nedeni ile önemlidir. Miyokart infarktüsü geçiren hastaların kısa ve uzun vadeli kardiyak prognozunu iyileştirmede reperfüzyon tedavisi etkili olsa da, perkütan koroner girişim (PKG) sonrası risk sınıflandırması yapmak zordur. Bununla birlikte yüksek mortalite ve morbiti-

de riski gözönüne alındığında, yüksek riskli popülasyonların belirlenmesi çok önemlidir ve bu amaçla miyokart infarktüsünde tromboliz (TIMI) ve GRACE gibi çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir (2-4). Ayrıca sol ventrikül fonksiyonunda azalma, ventriküler yeniden şekillenme ve potansiyel olarak malign aritmilerin gelişimi koroner arter hastalığında bilinen kötü prognoz belirleyicileridir. (5-9).

Elektrokardiyogram (EKG), akut miyokart infarktüsünün klinik tanısında kullanılan önemli bir tetkiktir. Hastaların prognozunu belirlemek için EKG parametreleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Selvester QRS skoru, R/S oranı ve fragmente QRS kompleksi (fQRS) EKG'de değerlendirilen parametrelerdendir (10-12).



Şekil 1: 12 derivasyonlu EKG'de çeşitli fQRS morfolojileri (20)



Şekil 2: Çalışmadaki bir hastaya ait fragmente QRS örneği (mavi ok ile işaretli)

fQRS (Şekil 1), 12 derivasyonlu istirahat EKG'sinde koroner arter bölgesine karşılık gelen Q dalgası olan veya olmayan ardışık 2 derivasyonda tipik bir dal bloğu olmaksızın gözlenen çeşitli RSR' paternleri (≥ 1 R' veya çentikli S dalgası /R dalgası) olarak tanımlanır (13,14). Miyokart skarının bir göstergesi olduğu düşünülür. İskemik ventriküllerin homojen olmayan aktivasyonu gibi mekanizmalardan oluşabilir ve ventriküler iletimdeki gecikmeyi temsil eder (10). Akut miyokart infarktüsünden (MI) sonra tekrarlayan infarktüs ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (15-19). Klinikte ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riski yüksek olan bireyleri belirlemek için de kullanılır.

Fragmente QRS'in koroner arter hastalığında kardiyak olayların öngördürücüsü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak daha önceki çalışmalarda farklı antiagreganların kullanılmış olduğunu görüyoruz. Biz bu çalışmamızda STEMI ve NONSTEMI tanısı almış, tikagrelor yüklenen ve invaziv girişim yapılan hastalarda başvuru esnasındaki 12 derivasyonlu EKG'lerinde fQRS prevalansını ve bir yıllık mortalitede prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında başvurmuş akut akut miyokart infarktüsü (AMI) tanısı alıp tikagrelor yüklemesi yapılmış ve girişimsel olarak tedavi edilen bütün hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Başvuru sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'ler (filtre aralığı:0.15-100 Hz;AC filtre 60 Hz, 25 mm/sn, 10 mm/mV) çalışmadan bağımsız iki kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. NSTEMI; tipik iskemik semptomları içeren

kardiyak biyobelirteçlerde (troponin T ve kreatinin kinaz MB) üst referans sınırının 99. persantilin ≥ 1 puan üzerinde olması ve EKG'de yeni iskemik ST-T değişiklikleri veya patolojik Q dalgasının görülmesi olarak tanımlandı. STEMI tanısı ise; V1,V2 veya V3 derivasyonlarda ≥ 0.2 mV ve diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV en az iki ardışık derivasyonda J noktasında yeni veya yeni olduğu varsayılan ST segment elevasyonu ile konuldu.

EKG'de fQRS paterni, majör koroner arterin beslediği alanda en az iki ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R'), R veya S dalgasının çentiklenmesi ya da fragmentasyonu olarak tarif edildi (Şekil 2). fQRS değerlendirilmesi ise iki farklı kardiyoloji uzmanı yapıldı. Sol dal bloğu, komplet veya inkomplet sağ dal bloğu, atriyal fibrilasyonu, kalp pili ritmi, QRS süresi ≥ 120 msn, kardiyomiyopatisi olan, koroner arter by-pass kararı alınan, girişimsel olarak tedavi edilmeyip medikal takip edilen ve tikagrelor dışı yüklemeye yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar fQRS mevcudiyetine göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), kardiyovasküler öyküleri, risk faktörleri ve kronik hastalıkları tıbbi kayıtlardan elde edildi. Antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen veya bazal kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg tespit edilen hastalara hipertansiyon tanısı konuldu. Açlık kan şekeri 126 mg/dL'den fazla olması veya anti-diyabetik ilaç kullanımı diyabetes mellitus olarak tanımlandı. Lipid değerleri ve diğer laboratuvar değerleri kaydedildi. Taburculuk öncesi mortalite verileri tıbbi kayıtlardan elde edildi. Girişimsel tedavi sonrası bir yıllık takip verileri ise hastalar, aileleri veya kişisel doktorları (doğrudan ya da telefon ile) görüşülerek elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, Windows SPSS software versiyonu 21.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois;ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenler ki-kare testi kullanılarak frekans ve yüzde olarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalaması±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Çalışma grupları, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bir yıllık takipte mortalitenin bağımsız öngördürücüleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2018 ve Ocak 2020 tarihleri arasında merkezimize akut miyokart infarktüsü tanısı ile müracaat eden 1886 hastanın kayıtları ve EKG'leri retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri sonrasında toplam 498 hasta (STEMI 324, %65,1; NONSTEMI 174, %34,9) çalışmaya dahil edildi. Hastalar fQRS (+) (272 hasta (%54,6)) ve fQRS (-) (226 hasta (%45,4)) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması 60,65±12,09 olup 375'i (%75,3) erkekti. fQRS (+) ve fQRS (-) gruplarındaki hastaların temel ve klinik özellikleri (Tablo 1) karşılaştırıldı.

fQRS (-) hasta grubunda ailede kalp hastalığı öyküsü (85,%37,4), NONSTEMI tanısı (119, %52,4), sistolik kan basıncı (125,16±25,03 mmHg) fQRS (+) olan gruba göre kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (tüm karşılaştırmalar için p<0,05). fQRS (+) hasta grubunda ise geçirilmiş miyokart infarktüsü (64,%23,4), STEMI tanısı (216, %79,4) fQRS (-) grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti (tüm karşılaştırmalar için p<0,001).

fQRS (+) grupta (n=15) fQRS (-) gruba (n=4) kıyasla taburculuk öncesi mortalite (%78.9'a karşı %21.1) daha yüksekti

(p<0,001). Hastaneden sağlıklı şekilde taburcu edilen hastaların bir yıllık takibi sonunda yine fQRS (+) grupta (n=31) fQRS (-) gruba (n=8) kıyasla mortalite (%79.5'e karşı %20.5) daha yüksekti (p<0,001). STEMI tanılı hasta grubunda; bir yıllık mortalite fQRS (+) grupta (n=24) fQRS (-) gruba (n=5) kıyasla daha yüksekti (%82.8'e karşı %17.2;p=0,024). NONSTEMI tanılı hasta grubunda ise; bir yıllık mortalite fQRS (+) grup (n=7) fQRS (-) gruba (n=3) göre daha yüksekti (%70'e karşı %30;p=0,029) (Tablo 2).

Bir yıllık mortalitenin öngördürücülerini bulmak için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Tek değişkenli analizde, yaş (OR=1.188; %95 CI=1.141-1.237; p<0.001), cinsiyet (OR=3.098; %95 CI=1.764-5.439; p<0.001), Diyabetes mellitus (OR=2.504; %95 CI=1.436-4.367; p=0.001), Hipertansiyon (OR=1.802; %95 CI=1.040-3.125; p=0,036), sigara (OR=0.342; %95 CI=0.187-0.626; p=0.001), fQRS (OR=3.631; %95 CI=1.873-7.040; p<0.001) mortalite insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise, yaş (OR=1.211; %95 CI=1.156-1.269; p<0.001), Diyabetes mellitus (OR=2.148; %95 CI=1.038-4.443; p=0.039) ve fQRS (OR=6.101; %95 CI=2.576-14.450; p<0.001) bir yıllık mortalitenin en güçlü öngördürücüleriydi (Tablo 3).

Tablo 1: fQRS olan ve fQRS olmayan gruptaki hastaların temel ve klinik verileri

Değişkenler	Tüm hasta grubu (n=498)	fQRS (+) (n=272)	fQRS (-) (n=226)	p değeri
Yaş (yıl)	60,65±12,09	61,45±11,46	59,68±12,76	0,107
Cinsiyet (K/E)	123 (%24,7)/375 (%75,3)	65 (%23,9)/207 (%76,1)	59 (%26,1)/167 (%73,9)	0,574
Sigara	249 (%49,8)	133 (%48,7)	116 (%51,1)	0,596
Hipertansiyon	203 (%40,6)	113 (%41,4)	90 (%39,6)	0,693
Diyabetes Mellitus	148 (%29,6)	89 (%32,6)	59 (%26)	0,107
Geçirilmiş MI	85 (%17)	64 (%23,4)	21 (%9,3)	<0,001
Ailede kalp hastalığı öyküsü	160 (%32)	75 (%27,5)	85 (%37,4)	0,017
Dislipidemi	244 (%48,8)	144 (%52,7)	100 (%44,1)	0,053
STEMI	324 (%65,1)	216 (%79,4)	108 (%47,8)	<0,001
NONSTEMI	174 (%34,9)	56 (%20,6)	118 (%52,2)	<0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122.24±27.08	119.82±28.49	125.16±25.03	0,028
Kalp hızı/dakika	79.79±16.66	80.78±18.79	78.60±13.60	0,146

Veriler sayı,yüzde veya ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. **fQRS:** Fragmente QRS kompleksi, **K:** Kadın, **E:** Erkek, **MI:** Miyokart infarktüsü, **STEMI:** ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü, **NONSTEMI:** ST segment elevasyonu olmayan miyokart infarktüsü.

Tablo 2: STEMI ve NONSTEMI hasta gruplarında fQRS varlığına göre mortalite oranları

Değişkenler	STEMI (n=324)		p değeri	NONSTEMI (n=174)		p değeri	Tüm hastalar (n=498)		p değeri
	fQRS (+) (n=216)	fQRS (-) (n=108)		fQRS olan (n=56)	fQRS olmayan (n=118)		fQRS olan (n=272)	fQRS olmayan (n=226)	
Taburculuk öncesi mortalite	14 (%87.5)	2 (%12.5)	0,071	1 (%33.3)	2 (%66.7)	0,960	15 (%78.9)	4 (%21.1)	<0,001
Bir yıllık mortalite	24 (%82.8)	5 (%17.2)	0,024	7 (%70)	3 (%30)	0,029	31 (%79.5)	8 (%20.5)	<0,001

fQRS: Fragmente QRS kompleksi, **STEMI:** ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü, **NONSTEMI:** ST segment elevasyonu olmayan miyokart infarktüsü

Tablo 3: Bir yıllık mortalite öngördürücüleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	CI	P	OR	CI	P
Yaş	1.188	1.141-1.237	<0.001	1.211	1.156-1.269	<0.001
Cinsiyet	3.098	1.764-5.439	<0,001	1.513	0.727-3.150	0.268
Diyabetes Mellitus	2.504	1.436-4.367	0.001	2.148	1.038-4.443	0.039
Hipertansiyon	1.802	1.040-3.125	0,036	1.404	0.671-2.937	0.368
Dislipidemi	0.835	0,482-1.447	0,52			
Sigara	0.342	0.187-0.626	0.001	0.931	0.424-2.045	0.858
fQRS	3.631	1.873-7.040	<0.001	6.101	2.576-14.450	<0.001
Kalp hızı	1.001	0.985-1.017	0.914			

fQRS: Fragmente QRS kompleksi

TARTIŞMA

Akut miyokart infarktüsü hastalarında fQRS'in prognostik değerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışma ile retrospektif olarak tikagrelor yüklemesi ve invaziv girişim yapılan hastalar değerlendirilmiş olup fQRS varlığının invaziv girişim yapılan STEMI veya NONSTEMI hastalarında hem taburculuk öncesi mortaliteyle hem de bir yıllık mortalite gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, fQRS bir yıllık mortalitenin de en güçlü belirleyicisiydi.

Önceki çalışmaların (15-21) sonuçlarına göre, akut koroner sendromlu hastalarda fQRS prevalansı %34.9 ile %60.1 arasında değişmektedir. Bu çalışmada fQRS prevalansı önceki çalışmalara uyumlu olarak %54,6 olarak bulundu. Yapılan son çalışmalarda fQRS'in miyokardiyal skar ve skara bağlı ventriküler iletiyi değiştirdiğine dair bir EKG bulgusu olduğu gösterilmiştir (22). Hekmat ve ark. yaptığı çalışmada fQRS varlığı koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda bozulmuş koroner perfüzyon ile ilişkilendirdi (23). Primer perkütan girişim ile tedavi edilen 2753 hastanın meta-analizinde, Kewcharoen ve ark. STEMI'da fQRS varlığının reperfüzyon başarısızlığı riski ve artan hastane mortalite oranı ile ilişkili olduğunu gösterdi (24). Yine çalışmalarda yazarlar, akut MI'lı hastalarda risk faktörlerini tedavi etmelerine rağmen MACE (majör adverse cardiac events= AKS sonrası istenmeyen kardiyak olay) gelişimi ile ilgili fQRS'nin prognostik rolünü değerlendirmek için altı ay boyunca takip ettiriler ve MACE'in güçlü bir öngörücüsü olduğunu buldular (18,19,22). Hem NONSTEMI hem de STEMI tanılı hastalarda altı aylık takiplerinde MACE insidansının fQRS varlığında daha yüksek; çok değişkenli analizde ise fQRS'nin STEMI da MACE insidansı ile ilişkili olma olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koydu (25).

Li ve ark. NONSTEMI tanılı hastalarda total MACE insidansı, tekrarlayan anjina ve altı aylık takipten sonra revaskülarizasyon ihtiyacı fQRS varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir;

ancak yüksek ölüm oranı ile ilişkili değildi (22). Buna karşılık, Umapathy ve ark. girişimsel tedavi uygulanan STEMI'lı 103 hastada fQRS'nin otuz günlük takipte MACE ve sol ventrikül disfonksiyonu öngörmediğini bulmuşlardır (26). Yazarlar, negatif bulguların az sayıda hasta ve kısa izlem süresinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Özetle; birkaç derleme ve meta-analiz, kalp hastalıklarında bir belirteç olarak fQRS'nin özellikle iskemik kalp hastalıklarında kısa ve uzun takiplerinde prognoz için kullanılabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır (19,24,27,28).

Bu retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Bu bulguları doğrulamak için prospektif ve daha geniş bir çalışma popülasyonunda verilere ihtiyaç vardır. Ayrıca daha önceki çalışmalar antiagreganları ayırdetmeden çalışmaya dahil etmişlerdir, ancak çalışma grubumuza sadece tikagrelor yüklemesi yapılan hastalar dahil edilmiştir.

Miyokardiyal iskemi ve miyokart skarı hastaların kötü prognozu ile ilişkilidir. Çalışmamız, akut MI tanılı hastalarda başvuru esnasında 12 derivasyonlu EKG'de görülen fQRS varlığının, invaziv girişim yapılan AMI hastalarında kötü prognoz ve mortalitenin bir öngörücüsü olabilir. Ayrıca fQRS varlığı, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve riske uygun tedavi stratejilerinin planlanmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, yine de akut MI hastalarında klinik olarak nasıl kullanılabileceğini daha iyi anlamak için prospektif ve kapsamlı başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Tüm çalışma arkadaşlarımıza ve sağlık personeline teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Veri taraması, veri analizi, makale yazımı, fikir, tasarım, literatür taraması, yorum: **Naile Eriş GÜDÜL**, Veri taraması, veri analizi, fikir, literatür taraması: **Ümit Karakaş, Fatih Eren Piyade, Gizem Demir, Dilara Demir, Sümeyye Sena Nahırcı, Ömer Faruk Arslantürk, Volkan Altın, Oğulcan Alkan, Başak Çelebi, Celal Karabulut, Eda Nur Danlı, Yaren Hamza, Serra Kara, Selin Koç.**

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek yoktur.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.01.2022 tarih ve 2022-01 sayılı toplantı ile izin alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Ärnlöv J, Asayesh H, Atey TM, Ayila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Bärnighausen T, Barregard L, Bedi N, Ketema EB, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castaneda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J, Catalá-López F, Choi J-Y, Christensen H, Cirillo M, Cooper L Jr, Criqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, Zaki MES, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SJ, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang Y-H, Khera S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, Lal DK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, Razeq HMAE, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirrakhimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Milicevic MS, Sartorius B, Schutte A, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin M-J, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Atnafu NT, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (1):1-25.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000 Aug 16; 284 (7):835-842.
- Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *Plos One* 2009 Nov 23; 4 (11):e7947.
- Omidi N, Sharif Kashani B, Asadpour Piranfar M, Khorgami MR, Ghorbani Yekta B, Omidi H. The correlation of diastolic dysfunction with TIMI frame count in patients with chronic stable angina pectoris. *Tehran Univ Med J* 2012; 70 (9): 555-563
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019 Aug; 234 (10):16812-16823.
- Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LS, Achuff SC. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation.* 1980 Nov; 62 (5): 960-970.
- Weintraub WS, Taggart DP, Mancini GBJ, Brown DL, Boden WE. Historical milestones in the management of stable coronary artery disease over the last half century. *Am J Med.* 2018 Nov; 131 (11): 1285-1292.
- Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA* 2008 Nov; 300 (17): 2022-2029.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996 Dec; 335 (26): 1933-1940.
- Take Y, Morita H. Fragmented QRS: what is the meaning? *Indian Pacing Electrophysiol J* 2012 Sep; 12 (5):213-225.
- Uyarel H, Cam N, Okmen E, Kasıkcıoğlu H, Tartan Z, Akgül O, Simsek D, Cetin M, Bozbeyoğlu E, Buturak A, Uzunlar B. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am Heart J* 2006 Jun; 151 (6):1239.e1-7.
- Coşkun A, Eren SH. R/S ratio in lead II, and the prognostic significance of red cell distribution width in acute coronary syndrome. *World J Clin Cases* 2019 Aug 26; 7 (16):2217-2226.
- Jose F, Krishnan M. Fragmented QRS electrocardiogram – the hidden Talisman?. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2009 Sep; 9 (5):238-240.
- Chatterjee S, Changawala N. Fragmented QRS complex: a novel marker of cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2010 Feb; 33 (2): 68-71.
- Lorgis L, Jourda F, Hachet O, Zeller M, Gudjoncik A, Dentan G, Stamboul K, Guenancia C, Mock L, Cottin Y, RICO Survey Working Group. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung* 2013 Sep-Oct; 42 (5):326-331.
- Erdoğan T, Çetin M, Kocaman SA, Çanga A, Durakoğlugil ME, Çiçek Y, Bozok Ş, Şatıroğlu Ö, Bostan M. Relationship of fragmented QRS with prognostic markers and in-hospital MACE in patients undergoing CABG. *Scand Cardiovasc J* 2012 Apr; 46 (2):107-113.
- Çiçek Y, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, Çetin M, Çanga A, Bozok Ş, Doğan S, Erdoğan T. Relationship of fragmented QRS with prognostic markers and long-term major adverse cardiovascular events in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015 Feb; 16 (2):112-117.

18. Dinakrisma AA, Wijaya IP, Nasution SA, Dewiasty E. The role of fragmented QRS (fQRS) as a predictor of major adverse cardiac event within 30 days in acute coronary syndrome patients: a retrospective cohort study. *Acta Med Indones* 2019 Jan; 51 (1):3–9.
19. Gong B, Li Z. Total mortality, major adverse cardiac events, and Echocardiographic-derived cardiac parameters with fragmented QRS complex. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016 Jul; 21 (4):404–412.
20. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006 May; 113 (21): 2495-501.
21. Pietrasik G, Zareva W. QRS fragmentation: Diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J* 2012; 19 (2): 114–21.
22. Li M, Wang X, Mi S-H, Chi Z, Chen Q, Zhao X, Nie S-P. Short-term prognosis of fragmented QRS complex in patients with non-ST elevated acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2016 Mar; 129 (5):518-22.
23. Hekmat S, Pourafkari L, Ahmadi M, Chavoshi MR, Zamani B, Nader ND. Fragmented QRS on surface electrocardiogram as a predictor of perfusion defect in patients with suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion imaging. *Indian Heart J* 2018 Dec; 70 Suppl 3: S177-S181.
24. Kewcharoen J, Trongtorsak A, Kittipibul V, Prasitlumkum N, Kanitsoraphan C, Putthapiban P, Mekraksakit P, Pattison RJ, Rattanawong P. Fragmented QRS predicts reperfusion failure and in-hospital mortality in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol* 2020 Aug; 75 (4): 298-311.
25. Dehghani MR, Shariati A, Haghjou A, Izadi S, Sattartabar B, Rezaei Y. Prognostic value of fragmented QRS complex in patients with acute myocardial infarction. *Herz.* 2021;46(3):285-290.
26. Umopathy S, Yadav R, Goswami KC, Karthikeyan G, Parakh N, Bahl VK. Prognostic significance of fragmented QRS in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing revascularization. *IndianHeart J* 2018 Dec; 70 Suppl 3: S126-S132.
27. Fares H, Heist K, Lavie CJ, Kumbala D, Ventura H, Meadows R, Carter W, Deitelzweig S, Ray IB. Fragmented QRS complexes-a novel but underutilized electrocardiographic marker of heart disease. *Crit Pathw Cardiol* 2013 Dec; 12 (4):181–183.
28. Kanjanahattakij N, Rattanawong P, Rianguiwat T, Prasitlumkum N, Limpruttidham N, Chongsathidkiet P, Vutthikraivit W, Crossey E. Fragmented QRS and mortality in patients undergoing percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018 Nov; 23 (6):e12567



F-18 FDG ile PET/BT Görüntüleme Yapılan Hastaların Taburculuğu Sırasında Çevresel Radyasyon Güvenliği

Environmental Radiation Safety During Discharge of Patients after PET/CT Imaging with F-18 FDG

Rabiye USLU ERDEMİR¹ , Yavuz Sami SALİHOĞLU² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: Rabiye Uslu Erdemir 0000-0002-5542-7453, Yavuz Sami Salihoglu 0000-0003-2465-9128

Bu makaleye yapılacak atf: Uslu Erdemir R ve Salihoglu YS. F-18 FDG ile PET/BT görüntüleme yapılan hastaların taburculuğu sırasında çevresel radyasyon güvenliği. Med J West Black Sea. 2022;6(3):373-377.

Sorumlu Yazar

Rabiye Uslu Erdemir

E-posta

doktorhanim6@gmail.com

Geliş Tarihi

02.11.2022

Revizyon Tarihi

03.12.2022

Kabul Tarihi

13.12.2022

ÖZ

Amaç: Pozitron-emisyon-tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (PET/BT) bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir ve yaygın olarak onkolojide kullanılır. PET/BT görüntüleme yönteminde kullanılan F(flör)-18 radyoizotopu konvansiyonel nükleer tıpta kullanılan diğer radyoizotoplara göre daha yüksek foton enerjisine sahiptir. Çalışmamızda F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile PET/BT çekimi yapılan hastaların taburculuk sırasında çevreye salınan radyasyonun doz hızının ölçülmesi ve çevresel radyasyon maruziyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Nükleer Tıp PET/BT ünitesine başvuran toplam 353 (E/K=177/176) hasta dahil edilmiştir. Hastalara F-18 FDG ile PET/BT çekimi yapıldıktan sonra taburcu edilmeden önce 0.5 metre (m), 1 m ve 2 m mesafeden toraks düzeyinden Geiger-Müller probu kullanılarak doz hızı ölçümleri yapılmış ve kayıt altına alınmıştır. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastalara IV yol ile 331±149 megabecquerel (MBq) (Aralık: 182-481) radyoaktif madde enjekte edilmiş ve PET/BT ünitesinde enjeksiyon sonrası 104,5±34,5 dk (Aralık: 70 -139) beklemiştir. Taburculuk sırasında 0,5 m, 1 m ve 2 m mesafelerden alınan radyasyon doz hızı ölçümleri, sırasıyla 33,20±20,50 mikrosievert/saat (μ Sv/sa), 15,94±10,55 μ Sv/sa ve 6,56 ±4,43 μ Sv/sa olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: F-18 FDG PET/ BT çekimi sonrası taburculuk sırasında hastaların 0.5, 1 ve 2 m mesafelerdeki doz hızı ölçümlerinin, uluslararası ve ulusal radyasyon düzenleme kuralları göz önünde bulundurulduğunda, çevresel radyasyon güvenliği açısından bir tehlike arz etmediği gösterilmiştir. F-18 FDG enjeksiyonundan yaklaşık iki saat sonra hastayla temas edenler için ciddi radyasyon riski bulunmamakta olup güvenli bir şekilde taburcu edilebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: F-18 FDG PET/BT, Radyasyon güvenliği, Doz hızı

ABSTRACT

Aim: Positron-emission-tomography/computed tomography (PET/CT) is a nuclear imaging method and is widely used in oncology. The F(flörine)-18 radioisotope used in PET/CT imaging has a higher photon energy than other radioisotopes used in conventional nuclear medicine. In our study, it was aimed to measure the dose rate of the radiation released to the environment during discharge and to evaluate the environmental radiation exposure of patients who underwent PET/CT with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG).

Material and Methods: A total of 353 (M/F=177/176) patients who applied to Zonguldak Bülent Ecevit University Nuclear Medicine PET/CT unit were included in our study. After PET/CT was performed with F-18 FDG, dose rate measurements were made and recorded from the thorax level at 0.5 meters (m), 1



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

m and 2 m distances, using a Geiger-Müller counter before discharge. It was evaluated whether there was a statistically significant difference between the measurements.

Results: The patients were injected with 331 ± 149 megabecquerel (MBq) (Range: 182-481) radioactive material by IV route and waited 104.5 ± 34.5 minutes (Range: 70 -139) in the PET/CT unit after the injection. Radiation dose rate measurements taken at 0.5 m, 1 m, and 2 m distances at discharge were calculated 33.20 ± 20.50 microsieverts/hr ($\mu\text{Sv/hr}$), 15.94 ± 10.55 $\mu\text{Sv/hr}$, and 6.56 ± 4.43 $\mu\text{Sv/hr}$, respectively.

Conclusion: It has been shown that dose rate measurements at 0.5, 1 and 2 m distances of patients during discharge after F-18 FDG PET/CT do not pose a danger in terms of environmental radiation safety, considering international and national radiation regulation rules. There is no serious radiation risk for those who come into contact with the patient approximately two hours after the F-18 FDG injection and they can be discharged safely.

Keywords: F-18 FDG PET/CT, Radiation safety, Dose rate

GİRİŞ

İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal ve fonksiyonel olayların non-invaziv ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), çeşitli malignitelerde tanı, evreleme ve tedavi yanıtının izlenmesi için vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemi hâline gelmiştir (1). Giderek artan sayıda PET/BT incelemesi yapılmasıyla birlikte hastaların ve sağlık çalışanlarının radyasyon dozları ile ilgili endişeler ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötüğü Flor-18 (F-18) ile işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukozdur (FDG). F-18, bir siklotron ürünü radyoizotopudur ve fiziksel yarı ömrü kısadır (109.7 dakika) (2). Yarı ömrü kısa olmasına rağmen, konvansiyonel nükleer tıpta dünyada en yaygın olarak kullanılan teknesyum-99m ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek foton enerjisine sahiptir (sırasıyla 140 keV ve 511 keV) (2). Bu durum radyasyondan korunma kurallarına daha fazla dikkat gerektirir.

Bir PET/BT incelemesinden hastaya verilen toplam etkili dozun büyük kısmı hastalara verilen radyofarmasötikler nedeniyle olan dahili ışınlamadan, küçük bir kısmı ise BT taramasından kaynaklanır (3). Personelin radyasyon maruziyeti ise esas olarak radyofarmasötiklerin kullanımından ve hastayla yakın temastan kaynaklanmaktadır.

Tıbbi uygulamalarda, uluslararası ve ulusal kurumlar tarafından tanımlanan radyasyondan korunma ilkelerine dayalı radyasyondan korunma kuralları ile mesleki ve toplum için izin verilen doz sınırları uygulanmalıdır (4).

Ülkemizde radyasyon ile çalışan görevliler ve toplum üyesi kişiler için yıllık doz sınırları Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği'nde belirtilmiştir (5). Aynı yönetmeliğin eklerinde nükleer tıpta kullanılan çeşitli radyoizotopların muafiyet limitleri ve hastalar için test başına referans seviyeleri gösterilmiştir. Ancak F-18 için muafiyet limiti belirtilmesine rağmen F-18 ile işaretli farmasötikler için herhangi bir referans değeri gösterilmemiştir (5).

Radyasyon maruziyet dozunu ölçmek ve hesaplamak için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri personelin kullandığı kişisel bir dozimetre ile belirli bir süre boyunca kümülatif radyasyon maruziyet miktarlarını ölçmek ve doz oranını hesaplamaktır. Başka bir yol da bir kişinin maruz kalma seviyesini tahmin etmek için bir doz hızı ölçer ile bir ortamdaki radyasyon doz oranlarını ölçmektir (4).

Bu çalışmada F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) ile PET/BT çekimi yapılan hastaların taburculukları sırasında, hastadan kaynaklanan radyasyon dozunun ölçülmesi ve çevresel radyasyon maruziyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü'nde onkolojik amaçlı Haziran 2021-Ağustos 2021 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılan kişilerden rastgele 353 hasta seçilmiştir. 18 yaşından küçük, bilinen böbrek yetmezliği/üriner sistem problemi olan (idrar sondası olan, idrar yolları obstrüksiyonu olan vb gibi) ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skoru ≥ 3 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişim- sel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

Hasta hazırlığı ve görüntüleme protokolü Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzuna göre yürütülmüştür (2). En az 6 saat açlık sonrası kan glukoz düzeyi < 200 mg/dL olan hastalara, vücut ağırlığına göre belirlenmiş dozda 331 ± 149 MBq (Aralık: 182-481 MBq) F-18 FDG intravenöz olarak enjekte edildi . F-18 FDG intravenöz olarak verildikten 45-60 dakika sonra entegre bir PET/BT cihazı (Philips Gemini TF 16 PET/ BT) ile görüntüleme yapıldı. Anatomik korelasyon ve atenuasyon düzeltme amacıyla düşük doz BT görüntüleri edinildi. Enjeksiyondan sonra hastalar ortalama 1 litre su tüketmesi istendi. Tüm vücut PET/BT başına toplam alım süresi 15 ila 20 dakika arasında değişmiştir.

PET/BT incelemesi tamamlanan hastaların taburculukları sırasında toraks orta seviyesinden 0.5, 1 ve 2 m mesafelerden Geiger-Müller (GM) (Fluke Biomedical, Raysafe 452) probu kullanılarak doz hızı ölçümleri yapıldı. GM probu, Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi İkincil Standart Dozimetre Laboratuvarı tarafından kalibre edilmiştir ve doğruluğu % \pm 3 içinde hesaplanmıştır.

Taburculuk sırasında hastaların toraks orta seviyesinden GM probu ile 1 m mesafeden ölçülen doz hızı $<30 \mu\text{Sv/sa}$ olanlar hastalar taburcu edildi. Hastalar taburcu oluncaya kadar bölümde kurşun izolasyonlu özel odalarda tutuldu.

İstatistiksel Analiz

Yaş, vücut ağırlığı, boy, enjeksiyon sonrası nükleer tıp kliniğinde kalış süresi ve dış doz oranlarının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Doz hızı ölçümleri arasındaki farkların istatistiksel önemi tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (ANOVA) ile bağımlı değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı ise Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hesaplanan $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler %95 güven aralığında yapıldı.

BULGULAR

İncelemeye 177'si erkek, 176'sı kadın olmak üzere toplam 353 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54 (aralık 23-85 yıl), ortalama vücut ağırlığı 84 kg (aralık 36-131 kg) ve ortalama boyu 165 cm (aralık 139-191 cm) idi. Hastalara enjekte edilen ortalama FDG aktivitesi 331 MBq (aralık 182-481 MBq) idi. F-18 FDG enjeksiyonu yapıldığı andan taburcu olana kadar nükleer tıp bölümünde kalış süresi ortalama 105 dk (aralık 70-139 dk) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

GM probu kullanılarak toraks orta seviyesinden 0.5, 1 ve 2 mesafelerden ölçülen harici doz hızı ölçümleri ise Tablo 2'de gösterilmektedir. Doz hızı ölçümlerinin yapıldığı alanlardaki geri plan aktivitesi ise ortalama $0,22\pm 0,03 \text{ mSv/s}$ olarak ölçülmüştür.

Her üç mesafeden yapılan ölçüm sonuçlarının dağılımı normaldi ($p<0,05$) ve aralarında anlamlı fark vardı (Wilks Lambda=0,80 $F[2-351]=2,028$, $p<0,001$, kısmi Eta kare=0,920) (Şekil 1).

F-18'e bağlı radyofarmasötiklerin taburculuk sırasında doz oranlarına ilişkin radyasyon güvenliği yönetmeliğinde herhangi bir veri bulunmamasıyla birlikte, lyot-131 tedavisi sonrası taburculuk sırasında 1 metre mesafeden ölçülen doz hızı $<30 \mu\text{Sv/h}$ olarak belirlenmiştir (5). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar taburculuk sırasında 1 metre mesafede $15,9\pm 10,5 \mu\text{Sv/s}$ olarak ölçülen doz hızı, ülkemizde yasal olarak izin verilen "tedavi sonrası taburculuk sırasında 1 m mesafeden ölçülen doz hızından ($<30 \mu\text{Sv/s}$)" düşük bulunmuştur.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, Enjekte edilen F-18 FDG dozu ve ünite de kalış süreleri

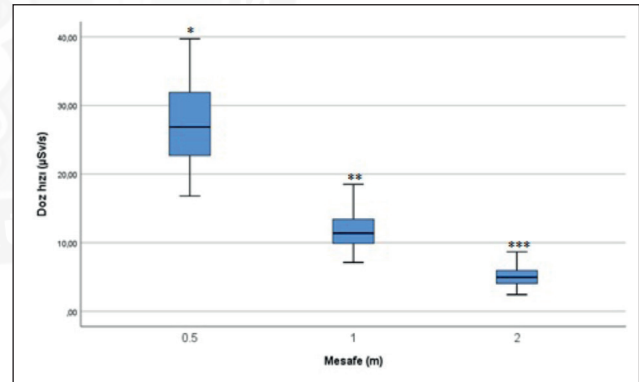
Değişken	Sonuç	
Cinsiyet n(%)	Kadın	176 (49.86)
	Erkek	177 (50.14)
Yaş (yıl)*	54 \pm 31	(23-85)
Boy (cm)*	165 \pm 26	(139-191)
Ağırlık (kg)*	83,5 \pm 47,5	(36-131)
Enjekte edilen F-18 FDG dozu (MBq)*	331 \pm 149	(182-482)
Enjeksiyon sonrası PET/BT ünitesinde kalış süresi(dk)*	104,5 \pm 34,5	(70-139)

*Değişkenler ortalama \pm standart sapma (alt sınır-üst sınır) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2: Doz hızı ölçüm sonuçları

Doz Hızı Ölçümleri	Doz hızı ölçme mesafesi (metre)		
	0.5 metre	1 metre	2 metre
Doz hızı ($\mu\text{Sv/h}$)*	33,20 \pm 20,50 (3,05-53,70)	15,94 \pm 10,55 (5,39-26,50)	6,56 \pm 4,43 (2,13-11)

*Değişkenler ortalama \pm standart sapma (alt -üst aralık) olarak ifade edilmiştir. Her üç mesafeden ölçülen doz hızları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).



Şekil 1: Taburculuk sırasındaki ortalama doz hızı ($\mu\text{Sv/h}$) ile mesafe (cm) arasındaki ilişki.

* $p<0,001$: 0,5-1 metre arasındaki ölçülen doz hızlarının karşılaştırılması, ** $p<0,001$: 1 ve 2 metre arasındaki ölçülen doz hızlarının karşılaştırılması, *** $p<0,001$: 0,5 ve 2 metre arasındaki ölçülen doz hızlarının karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Nükleer tıpta, radyofarmasötikler hastalıkların tanı ve gidererek artan bir şekilde tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Gelişen nükleer tıp uygulamalarında hastalar için artan faydaya karşın, radyasyondan korunma kılavuz ve ilkeleri düzgün uygulanmadığında, maruz kalanlar için radyasyon

riski olduğu akılda tutulmalıdır. Nükleer tıpta radyasyondan korunmanın amacı, hasta için beklenen tıbbi sonucun elde edilmesini sağlamak ve radyasyon riskini hastalar, tıbbi personel ve halk için sınırlandırmaktır.

Radyasyon maruziyetinin kontrol edilmesi ve bir zaman periyodunda belirli bir etkin dozun altında olmasını sağlamak için doz sınırları belirlenmiştir. Ülkemizde radyasyon güvenliği yönetmeliğine göre radyonüklid tedavisi alan hastalar, 1 metre mesafeden ölçülen doz hızı seviyesi $<30 \mu\text{Sv}/\text{saat}$ 'e düşene kadar izolasyonlu özel tek kişilik odalarda tutulmaktadır. Doz hızı seviyesi izin verilen yasal limit olan $<30 \mu\text{Sv}/\text{sa}$ düşen hastalar taburcu edilmektedirler (5) .

Taburculuk sırasında harici doz hızı limitleri Amerika Birleşik Devletleri'nde $<50 \mu\text{Sv}/\text{h}$ ve Avrupa Birliği ülkelerinde $<20 \mu\text{Sv}/\text{h}$ 'dir (6,7).

Bu çalışmada PET/BT incelemesi yapılan hastalardan kaynaklı doz maruziyeti ölçülmüştür. Birkaç çalışmada benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda doz hızı ölçüm sonuçlarının verilen FDG aktivitesiyle, ölçüm zamanıyla ve ölçüm mesafesiyle değiştiği görülmektedir (7,8,9).

F-18 radyoizotopunun yüksek foton enerjisine rağmen, kısa yarı ömrü sayesinde ülkemizde ve Avrupa Birliği ülkelerinde nükleer tıpta F18 FDG PET-BT taraması sırasında taburculuk doz hızı limitlerine hızla ulaşıldığı gösterilmiştir.

Uluslararası ve ulusal radyasyondan korunma kurumları, toplumdaki bireyler için yıllık kabul edilebilir radyasyon (iç ve/veya dış) maruziyet dozununun 1 mSv 'i geçemeyeceği; ancak özel durumlarda ardışık 5 yılın ortalaması 1 mSv olmak üzere yılda 5 mSv 'e izin verilebileceğini bildirmiştir (8). Ayrıca radyasyon güvenliği yönetmeliğinde, tanı veya tedavi amaçlı radyoaktif madde kullanılan hastaların bilerek ve isteyerek yakınında bulunan erişkinlerde, bu seviyenin üzerindeki doz sınırlarının kabul edilebilir olduğu açıklanmıştır. Bakım verenlerde veya hasta ziyaretine gelenlerde etkili dozun tanı ve tedavi sırasında 5 mSv 'yi geçmemesi gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca gebelerde ve çocuklarda hasta kaynaklı doz maruziyetinin 1 mSv 'yi geçmemesi gerektiği de açıklanmıştır (5).

PET/BT personelinin radyasyona maruziyeti genel nükleer tıp çalışmaları yapan personelden daha yüksektir (9). Çalışanların radyasyon maruziyetinin büyük kısmı radyoaktif maddelerin kullanımından, daha az bir kısmı hastalarla yakın temastan kaynaklanmaktadır (10). Merkezimizde çalışan personelin kişisel dozimetrele ölçümlerine dayanarak hesapladığımız yıllık dozlar yasal yönergeler dahilindedir. Ancak otomatik bir enjeksiyon sistemi kullanmak veya birkaç personel arasında görevleri paylaşmak gibi tedbirlerle doz riski daha da azaltılabilir.

Yapılan çalışmalarda hastane içinde, PET/BT çekimi yapılan hastalardan çekim sonrası en yüksek dozu ($80 \mu\text{Sv}$ 'ye

kadar) yoğun bakım ünitesi personelinin aldığı, hastanın taşınmasında görevli personelin ise çok düşük doz aldığı ($0,1 \text{ mSv}/\text{ay}$) gösterilmiştir (11). Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, benzer konudaki diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu şekilde, F-18 FDG görüntülemesi yapılan hastalarla temas eden hastane personeli için ciddi radyasyon maruziyet riski olmadığını göstermiştir (12).

PET-BT taraması için gereken minimum F-18 FDG aktivitesi, kullanılan cihaza ve hastanın vücut ağırlığına bağlıdır (13,14). Öte yandan bazı ülkelerde uygulanabilecek maksimum doz bildirilmiştir (2). Ancak ülkemizde nükleer tıpta tanı yöntemlerinde kullanılan radyoizotopların maksimum aktivite düzeylerinin yer aldığı Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği Ek-4'te F-18 radyoizotopu için maksimum aktivite düzeyi belirtilmemiştir. Ayrıca F-18 FDG PET/BT öncesi ve sonrasında hastaların hidrate edilmesi ve mesanenin boşaltılması çok önemlidir. F-18 FDG PET işleminde en fazla radyasyon dozu alan organ mesanedir. F-18 FDG enjeksiyonu sırasında hastaların tarama sonrasına kadar su içmelerinin istenmesi mesane radyasyon dozunu ve dolayısıyla dış doz hızı seviyelerini azaltır (15).

PET/BT'de radyasyon maruziyeti diğer nükleer tıp tanı uygulamalarındakinden nispeten yüksektir (13). Çalışanların radyasyon maruziyetinin büyük kısmı radyoaktif maddelerin kullanımından, daha az bir kısmı hastalarla yakın temastan kaynaklanmaktadır (14). Merkezimizde çalışan personelin kişisel dozimetrele ölçümlerine dayanarak hesapladığımız yıllık dozlar yasal sınırların altındadır. Ancak otomatik bir enjeksiyon sistemi kullanmak veya birkaç personel arasında görevleri paylaşmak gibi tedbirlerle doz riski daha da azaltılabilir.

PET/BT yapılan hastadan kaynaklı etkili doz, enjekte edilen F-18 FDG aktivitesi ile ilişkilidir. F-18 FDG dozu hastanın ağırlığının yanında, görüntüleme protokolüne ve kullanılan cihazın teknik özelliklerine göre belirlenir. Hastanın ve hasta ile temas edenlerin radyasyon maruziyetini azaltmak için bu etkenlerin optimize edilmesi gerekir (15).

PET/BT incelemelerinde hastane personelinin radyasyondan korunmasıyla ilgili daha fazla çaba sarf edilmesi gerekmektedir.

Nükleer tıp çalışanlarının radyasyon maruziyetinin büyük kısmı radyoaktif maddelerin kullanımından, daha az bir kısmı hastalarla yakın temastan kaynaklanmaktadır. Otomatik bir enjeksiyon sistemi kullanmak veya birkaç personel arasında görevleri paylaşmak gibi tedbirlerle doz riski daha da azaltılabilir.

PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarla temas eden diğer hastane personeli ve hasta yakınları için ciddi radyasyon maruziyet riski olmadığı kabul edilebilir. Buna rağmen radyoaktif madde verilen hasta ile temas süresini kısaltmak ve hasta ile mesafeyi uzak tutmak önerilmelidir.

Teşekkür

Yoktur.

Yazar Katkı Beyanı

Yazarların çalışmaya katkıları eşit düzeydedir.

Çıkar Çatışması

Çalışmada araştırmacıların bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışma için finansal bir destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, Werner TJ, Alavi A. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(1):1-10.
2. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 328-54.
3. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. *Radiat Prot Dosimetry.* 2010 Apr-May;139(1-3):208-13.
4. Parlak Y, Uysal B, Kırcaç FS, Kovan B, Demir M, Ayan A, Poyraz L, Aliç Özasan İ, Köseoğlu K, Yeyin N, Dönmez S, TNTD Radyasyon Güvenliği ve Kalite Kontrol Çalışma Grubu Üyeleri. Radyasyon Güvenliği Kılavuzu: Genel Tanımlar ve Nükleer Tıp Uygulamalarında Radyasyondan Korunma Kuralları. *Nucl Med Semin* 2020;6:71-89.
5. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği, Resmî Gazete'nin Tarihi 24/3/2000 ve Sayısı 23999.
6. European Commission Radiation Protection 97: Radiation Protection Following Iodine-131 Therapy (Exposure due to out-patients or discharged inpatients). Luxembourg, Belgium: Office for Official Publications of the European Communities; 1998.
7. Yeyin N, Demir M. Hasta ve atıklarından çevreye salınan radyasyon miktarının belirlenmesi ve doz hızı ölçümleri. 1.Ulusal Sağlık Kuruluşları Çevre Yönetim Sempozyumu Yayınları, İstanbul, 29-30 Kasım 2012.
8. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann ICRP* 2008; 38: 1-197
9. Roberts FO, Gunawardana DH, Pathmaraj K, Wallace A, U PL, Mi T, Berlangieri SU, O'Keefe GJ, Rowe CC, Scott AM. Radiation dose to PET technologists and strategies to lower occupational exposure. *J Nucl Med Technol.* 2005 Mar;33(1):44-7.
10. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. *Radiat Prot Dosimetry.* 2010 Apr-May;139(1-3):208-13.
11. Bartlett ML. Estimated dose from diagnostic nuclear medicine patients to people outside the Nuclear Medicine department. *Radiat Prot Dosimetry.* 2013 Nov;157(1):44-52.
12. Demir M, Demir B, Sayman H, Sager S, Sabbir Ahmed A, Uslu I. Radiation protection for accompanying person and radiation workers in PET/CT. *Radiat Prot Dosimetry.* 2011 Nov;147(4):528-32.
13. de Groot EH, Post N, Boellaard R, Wagenaar NR, Willemsen AT, van Dalen JA. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *EJNMMI Res* 2013; 3: 63.
14. Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med* 2009; 50: 844-8.
15. Alenezi A, Soliman K. Trends in radiation protection of positron emission tomography/computed tomography imaging. *Ann ICRP* 2015; 44: 259-75.



Effects of Chronic Oral Monosodium Glutamate Consumption on Naloxane-Induced Morphine Withdrawal in Infant Rats

Kronik Monosodyum Glutamat Tüketiminin Yavru Sıçanlarda Naloksonla Tetiklenen Morfin Yoksunluğu Üzerine Etkileri

Mahluga JAFAROVA DEMIRKAPU¹ , Berna OZEN² , Songul OZKULA³ , Merve YILDIZ⁴ , Hasan TEMEL⁴ , Sena Nur KUTLUAY⁴ , Mustafa BUYUK⁴ , Melih KILINC⁴ , Hasan Raci YANANLI²

¹Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Tekirdağ, Turkey

²Marmara University School of Medicine, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

³Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Isparta, Turkey

⁴Student of Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey

ORCID ID: Mahluga Jafarova Demirkapu 0000-0001-8717-4342, Berna Ozen 0000-0002-0896-4707, Songul Ozkula 0000-0003-4977-2784, Merve Yildiz 0000-0002-4466-2829, Hasan Temel 0000-0003-1655-4756, Sena Nur Kutluay 0000-0001-9120-273X, Mustafa Buyuk 0000-0002-0615-9448, Melih Kilinc 0000-0002-7216-1597, Hasan Raci Yananli 0000-0003-4649-3632

Cite this article as: Jafarova Demirkapu M et al. Effects of chronic oral monosodium glutamate consumption on naloxane-induced morphine withdrawal in infant rats. Med J West Black Sea. 2022;6(3):378-384.

Corresponding Author
Hasan Raci Yananli

E-mail
hasanyananli@yahoo.com

Received
31.05.2022

Revision
23.09.2022

Accepted
14.10.2022

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate chronic oral monosodium glutamate (MSG) consumption effects on symptoms of withdrawal, locomotor activity, and anxiety in morphine withdrawal syndrome induced by naloxone in infant rats.

Material and Methods: Twelve 21-day-old male Wistar rats used in the study. Infant rats were given unlimited access to saline (control group) or MSG (MSG group) added to drinking water for 32 days. Withdrawal was induced by naloxone in morphine-dependent rats. Evaluation of withdrawal symptoms and anxiety were performed simultaneously with locomotor activity measurements. Unpaired two-tailed t-test was used for statistical analysis.

Results: Withdrawal signs, such as jumping, wet dog shake, and weight loss; stereotypic, ambulatory, and vertical locomotor activity movements; central, peripheral, and total activities used in the assessment of anxiety in infant rats with naloxone-induced withdrawal syndrome that consumed oral MSG for 32 days were not different from the control group.

Conclusion: These findings obtained in our study indicate that chronic consumption of oral MSG in infant rats whose blood-brain barrier has not yet developed does not affect morphine dependence and naloxone-induced withdrawal. Further studies are needed to investigate the mechanism of action of orally administered MSG.

Keywords: Anxiety, Jumping, Locomotor activity, Weight loss, Wet dog shake

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı yavru sıçanlarda ağızdan kronik monosodyum glutamat (MSG) tüketiminin naloksonla tetiklenmiş morfin yoksunluk sendromunda yoksunluk bulguları, lokomotor aktivite ve kaygı üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada on iki adet 21 günlük erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Yavru sıçanların içme suyuna ilave edilen salin (kontrol grubu) veya MSG'e (MSG grubu) 32 gün boyunca



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

sınırsız erişimleri sağlandı. Morfin bağımlılığı geliştirilen hayvanlarda yoksunluk nalokson ile tetiklendi. Yoksunluk bulgularının ve kaygının değerlendirilmesi lokomotor aktivite ölçümleri ile eşzamanlı yapıldı. İstatistiksel analizde unpaired two-tailed t-testi kullanıldı.

Bulgular: 32 gün boyunca ağızdan MSG tüketen sıçanlarda naloksonla tetiklenen yoksunluk sendromunda zıplama, ıslak köpek silkinmesi ve kilo kaybı gibi yoksunluk bulguları; stereotipik, ambulatuvar ve vertikal lokomotor aktivite hareketleri ve kaygının değerlendirilmesinde kullanılan santral, periferik ve total aktiviteler kontrol grubundan farklı değildi.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bu bulgular MSG'in kan-beyin bariyeri henüz gelişmeyen yavru sıçanlarda kronik oral tüketiminin morfin bağımlılığını ve naloksonla tetiklenen yoksunluğunu etkilemediğine işaret etmektedir. Ağızdan alınan MSG'in etki mekanizmasının araştırması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kaygı, Zıplama, Locomotor aktivite, Kilo kaybı, Islak köpek silkinmesi

INTRODUCTION

Morphine is an opioid analgesic that is commonly used to management severe pain (1). However, repeated exposure to morphine leads to tolerance, dependency, and withdrawal syndrome that limit its use (2). The mesocorticolimbic dopaminergic system, which project from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex plays an important role in the dependence and withdrawal of morphine and other opioids (3). It is thought that there is a complex mechanism in the pathogenesis of opioid dependence and withdrawal, including dopamine as well as neurotransmitters or neuromodulators such as glutamate, gamma aminobutyric acid, noradrenaline, serotonin, vasopressin, substance P, neuropeptide Y, and nitric oxide (2-6).

Monosodium glutamate (MSG), used to flavor foods, is the sodium salt of glutamate, the main excitatory neurotransmitter of the central nervous system (CNS), which is found in high concentrations in the brain areas such as the cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus (7). According to previous studies, the effects of MSG differ according to the route of administration (7). While MSG is associated with increased satiety, appetite regulation, decreased sodium consumption without affecting taste, metabolic disorders and convulsions when administered orally, it causes hypothalamic damage, short stature, metabolic disorder and weight gain when administered parenterally (7). Oral MSG creates the taste of umami by stimulating taste buds on the tongue taste-mGluR4 and T1R family receptors, stimulates the vagus nerve, probably via increased production of bioactive substances by activating the specific receptors in the gastrointestinal tract and mediates indirect effects in the CNS (7,8). Due to the modulatory role of the glutamatergic system in addiction and withdrawal mechanisms, the effects of MSG, an exogenous glutamate, on dependence and withdrawal have been investigated in few studies before (9-11). Oral MSG has previously been demonstrated to be effective in initiating oral ethanol consumption in rats (9). Both orally and parenterally administered MSG has been shown to elicit signs of endogenous opioid dependency in

rats, as well as withdrawal syndrome induced by the opioid antagonist naloxone in rats (10,11).

The aim of this study was to investigate chronic (32-days) oral MSG consumption effects on symptoms of withdrawal, locomotor activity, and anxiety in morphine withdrawal syndrome induced by naloxone in infant rats.

MATERIAL and METHODS

Animals

In this study, a total of twelve male infant Wistar rats (21-day-old, weight of 75-95g) were used in two groups as control (n = 6) and MSG (n = 6). All experimental procedures in accordance with the 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' were approved by the Local Ethics Committee for Animal Experiments of Marmara University (MUHDEK 12/12/2018-109.2018.mar). The study was carried out between February and April 2019 with rats obtained from Experimental Animals Application and Research Center of Marmara University (DEHAMER). These rats with unlimited access to standard rat chow were housed with a reversed 12 hours light/dark cycle at 21±3°C and 50±5% humidity.

Experimental Procedure

1.0 g/L NaCl and 1.0 g/L MSG (Sigma-1446600) were added to the drinking water of the control and MSG groups, respectively. In order to prevent possible low consumption and mask the bad taste, 24 g/L sucrose was added to the water of both groups and rats were provided unlimited access to this water for 32 days (7). Three slow-release morphine pellets containing morphine base were placed to rats subcutaneously (s.c.) under mild ether anesthesia on days 28 (one pellet) and 30 (two pellets) of oral MSG or NaCl consumption. On day 32 of oral MSG or NaCl consumption, withdrawal was induced in morphine-dependent rats with 3 mg/kg intraperitoneal (i.p.) naloxone hydrochloride dihydrate (Sigma-N7758) which was dissolved in saline and were placed immediately to the center of the 40 × 40 × 40-cm open area test apparatus (Locomotor Activity Cage, AMS 9701, Commat Ltd.,) for 15 minutes (12). In the open-field activity (central, peripheral, and total activities) which

was used on anxiety evaluation, and LMA (stereotypic, vertical and ambulatory movements) measurements, the integrated Activity Metering Software II version 2.1 was used, in which the location of the experimental animal was recorded every 100 milliseconds via infrared photocells. Morphine withdrawal syndrome signs such as wet dog shake (WDS) and jumping were assessed simultaneously with LMA and open-field activity measures (4,5,13). To determine body weight loss, each rat was weighed just before withdrawal was triggered and immediately after simultaneous open-field activity and LMA measurements and assessment of withdrawal syndrome signs (4,5). The rats were sacrificed under high-dose sodium thiopental anesthesia at the end of the experiment.

Statistical Analysis

Data analysis was done with GraphPad Prism 5.01 software. Kolmogorov-Smirnov test was performed to test whether the parametric test assumptions were met. Groups were compared with an unpaired two-tailed t-test, with results presented as mean ± standard error of mean (SEM). $p < 0.05$ was considered significant in all statistical calculations.

RESULTS

There was no statistically significant difference in findings such as jumping (1.7 ± 0.62 , $p > 0.05$), WDS (8.4 ± 1.44 , $p > 0.05$) and weight loss (12.25 ± 1.03 , $p > 0.05$) in naloxone-induced withdrawal syndrome of morphine-dependent infant rats that consumed oral MSG for 32 days compared to the saline-consuming control group (1.83 ± 0.7 , $12.5 \pm 2.14 \pm 0.97$, respectively) (Figure 1).

There was no statistically significant difference in stereotypic ($p > 0.05$), ambulatory ($p > 0.05$) and vertical ($p > 0.05$) LMA movements in naloxone-induced morphine withdrawal between the MSG (320.3 ± 41.62 , 705 ± 38.9 , 22.44 ± 1.69 , respectively) and the control groups (361.1 ± 32.11 , 741.9 ± 53.9 , 24.8 ± 3.37 , respectively) (Figure 2).

There was no statistically significant change in the central ($p > 0.05$), peripheral ($p > 0.05$) and total activities ($p > 0.05$) used in the evaluation of anxiety in the MSG group (9.73 ± 2.89 , 8.75 ± 2.28 , 1415 ± 96.68 , respectively) compared to the control group (14.75 ± 2.63 , 5.49 ± 1.48 , 1433 ± 107.8 , respectively) in morphine withdrawal induced by naloxone (Figure 3).

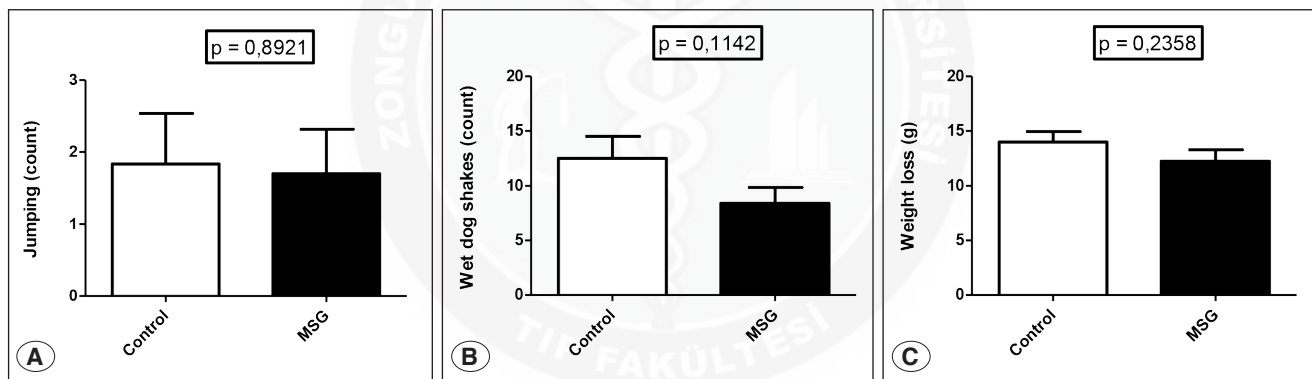


Figure 1: The effects of orally consumed monosodium glutamate (1.0 g/L, n = 6) for 32-days on jumping (A), wet dog shakes (B), and weight loss (C) in naloxone-induced withdrawal syndrome in morphine-dependent infant rats. The control group consumed 32-day per-orally NaCl (1.0 g/L, n = 6). Results were expressed with mean ± standard error of mean.

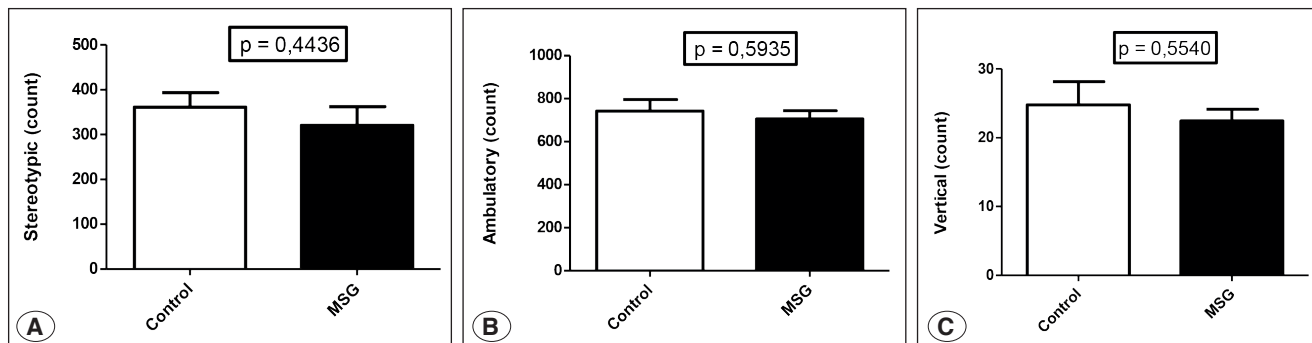


Figure 2: The effects of orally consumed monosodium glutamate (1.0 g/L, n = 6) for 32-days on stereotypical (A), ambulatory (B), and vertical (C) LMA movements in withdrawal syndrome induced via naloxone in infant rats. The control group consumed 32-day per-orally NaCl (1.0 g/L, n = 6). Results were expressed with mean ± standard error of mean.

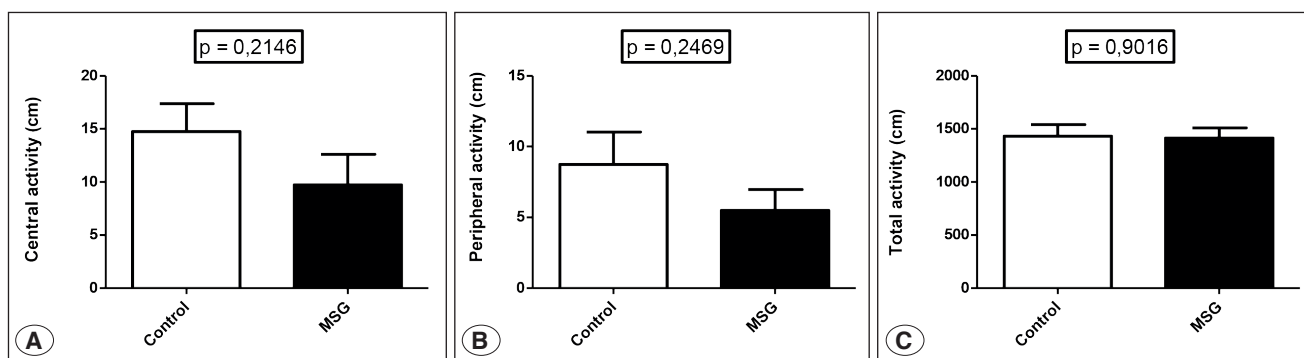


Figure 3: The effects of orally consumed monosodium glutamate (1.0 g/L, n = 6) for 32-days on central (A), peripheral (B), and total (C) activities in naloxone-induced withdrawal syndrome in infant rats. The control group consumed 32-day per-orally NaCl (1.0 g/L, n = 6). Results were expressed by mean \pm standard error of mean.

DISCUSSION

The findings of this study are that there was no significant difference in withdrawal signs such as jumping, WDS and weight loss, in stereotypic, ambulatory and vertical LMA movements, in the central, peripheral and total activities (used in the evaluation of anxiety) in naloxone-induced withdrawal syndrome of morphine-dependent infant rats consuming 32-days oral MSG compared to the saline-consuming control group.

The studies examining the effects of MSG on dependence and withdrawal are limited (9-11,14,15). Oral MSG has previously been shown to induce conditioned place and flavor preference in adult rodents (14,15). In addition, oral MSG was found to be successful in initiating oral ethanol consumption in mice (9). It has been reported that adult rats consuming 12 hours/day MSG orally for 8 days show signs of endogenous opioid addiction and withdrawal syndrome is induced after a 12-hour deprivation time or naloxone application (10). In the same study, an increase in the withdrawal index calculated as sum of the head shaking, teeth chattering, tremors of forepaw, and WDS was observed in MSG withdrawal syndrome (10). These effects were thought to be due to pleasant and positive emotional sensations associated with the sodium in the MSG consumed orally, as well as subchronic exposure (10). Physical dependence may not occur, as constant consumption of pleasant-tasting substances causes changes in taste receptors and suppression of positive reinforcing effects due to chronic exposure (16). However, MSG does not only exert its effect by stimulating taste receptors, it may also affect brain regions that modulate the reward center, since it creates an indirect effect on brain regions via vagal nerve fibers by stimulating its receptors in the gastrointestinal tract (7,8,17). In another study, withdrawal symptoms such as WDS and jumping were evaluated in naloxone-induced withdrawal syndrome in rats administered s.c. MSG postnatally and developed morphine dependence at 3 and 14 months (11). It was observed that

WDS was exacerbated in 3 months and suppressed in 14 months, on the contrary, jumping was suppressed in 3 months and exacerbated in 14 months (11). According to the authors, this is due to the destruction of brain regions responsible for addiction by neonatally parenterally MSG treatment and the development of relatively less severe age-related opiate physical dependence (11). According to previous studies, parenterally administered MSG affects the plasma glutamate level at a level that can exceed the blood-brain barrier (BBB) and increases the brain glutamate levels (18). It is thought that oral MSG is metabolized in the gastrointestinal tract, only 5% of it passes into the portal circulation and increases plasma glutamate levels, but this increase is not at a level that can exceed the BBB (18,19). It is known that the increase in central glutamate levels are associated with brain damage, neurochemical changes, neurodegeneration, loss of interest and decreased sensitivity to reward (20,21). Therefore, glutamate levels are maintained with high sensitivity by excitatory amino acid transporters (EAAT) and excess glutamate is removed from the environment by converting to glutamine for reuse (20,21). Unlike these studies, we used 21-day-old infant rats with a just weaned and had an immature BBB, given unlimited and chronic (32-days) access to orally MSG, and observed that naloxone-induced morphine withdrawal signs were not different from saline-consuming control group. This may be due to the fact that chronic exposure to oral MSG in infant rats with an immature BBB and lacked the enzymes required to metabolize MSG, does not affect central glutamate levels to a level that causes destruction in brain regions responsible for addiction, even if it crosses the BBB (22). This may also be due to the balance of the increased brain glutamate levels caused by oral MSG, with EAAT in a short time, in infant rats (22).

Jumping and WDS behaviors in rodents in morphine withdrawal syndrome have been associated with dopaminergic and serotonergic systems, respectively (23,24). The glutamatergic system also plays an important role in morphine

withdrawal syndrome (3). Indeed, previous studies have shown that riluzole, which inhibits glutamate release, glutamatergic α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists suppresses morphine withdrawal signs, while kainic acid, a glutamate analog, causes behaviors similar to morphine withdrawal (25-28). Based on this information, in our study, exogenous glutamate consumed orally for 32-days was expected to lead to an increase in withdrawal signs such as jumping and WDS in the naloxone-induced withdrawal syndrome. However, in our study, these withdrawal findings were found to be indistinguishable from the control group. As stated above, this may be because exogenous glutamate does not affect the levels of central glutamate to stimulate glutamatergic receptors in the brain regions responsible for dependence, even if it crosses the BBB, and/or the increased brain glutamate levels re stabilized in a short time through EAAT.

Morphine causes constipation by decreasing gastrointestinal secretions, suppressing gastrointestinal motility, increasing water absorption from chyme and anal sphincter tone (2). Although morphine-induced constipation occurs predominantly as a result of the peripheral effect, the contribution of the central effect should not be ignored (29). Naloxone reverses morphine-induced constipation, causing diarrhea and weight loss (30). The finding of weight loss in morphine withdrawal syndrome induced by naloxone in infant rats chronically exposed to oral MSG were also not significantly different from the control group in our study. This finding may be due to the fact that chronic oral MSG did not affect central glutamate levels much, even if it crossed the BBB, and/or did not have a central effect as a result of high-sensitivity protection of glutamate levels by EAAT, as in the jumping and WDS findings.

In addition to withdrawal signs, an increase in LMA movements is observed in morphine withdrawal syndrome (31). This may have emerged as a result of modulation in both c-fos levels and the dopaminergic system due to repeated use of opioids (32,33). The effects of MSG on the LMA have been studied before and the results have been found to be inconsistent. In rats neonatally treated with s.c. MSG, initial LMA was increased, while at 2 months of age it was decreased (34). Adult rodents i.p. applied MSG caused a decrease in LMA (35,36). On the other hand, oral MSG both decreased and increased LMA in adult mice (36-39). In our study, stereotypical, ambulatory and vertical LMA movements of infant rats receiving chronic MSG orally were not different from the saline-consuming control group. This may be due to the fact that chronic oral MSG did not increase the central glutamate levels much, even if it crossed the BBB, and/or increased glutamate levels was quickly balanced by EAAT, as in the withdrawal findings.

The final finding of our study is that in withdrawal syndrome induced by naloxone in morphine-dependent infant rats consumed orally MSG for 32-days, the central, peripheral, and total activities were not significantly different compared to the saline-consuming control group. These parameters are used in the evaluation of anxiety in rodents, spending less time in the central area or low central activity, spending more time in the peripheral area or having more peripheral activity indicates that there is anxiety (40). Studies investigating the effects of subchronic and chronic exposure to oral MSG on anxiety in both infant and adult mice using the elevated plus maze demonstrated anxiolytic-like behavior in some and anxiety-like behavior in others (39,41-43). In the forced swimming tests, in which the effects of oral MSG on anxiety were investigated, the results were found to be contradictory, it was seen that it both increased and suppressed anxiety (37,44). In a study examining the effects of oral intermittent MSG on total motor activity, it did not differ from controls (10). The finding of the last research was found to be compatible with our study. The fact that the anxiety finding observed as a result of chronic exposure to oral MSG in the infant rats we preferred in our study was not significantly different from the saline-consuming control group, is probably because, as with the withdrawal symptoms and LMA, it did not increase the central glutamate levels much, even though exogenous glutamate has crossed the BBB. These findings may also be due to the brain glutamate levels being maintained precisely by EAAT.

It was determined that chronic oral MSG consumption, known as the most commonly used natural form of glutamic acid, the main excitatory neurotransmitter of the CNS, did not affect withdrawal signs, LMA and anxiety in naloxone-induced morphine withdrawal in rats whose BBB was not yet mature. This could be because oral MSG does not have a destructive effect on the infant brain and/or is rapidly removed from brain tissue and preventing its harmful effects, rather than because it does not cross the BBB. Further studies, such as measuring glutamate levels in brain regions, are needed to investigate the central mechanism of action of orally administered MSG.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Songul Ozkula, Hasan Raci Yananli**, Design: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Songul Ozkula, Merve Yildiz, Hasan Temel, Sena Nur Kutluay, Mustafa Buyuk, Melih Kilinc, Hasan Raci Yananli**, Data collection or processing: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Berna Ozen, Songul Ozkula, Merve Yildiz, Hasan Temel, Sena Nur Kutluay, Mustafa Buyuk, Melih Kilinc, Hasan Raci Yananli**, Analysis or Interpretation: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Hasan Raci Yananli**, Literature search: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Berna Ozen, Hasan Raci Yananli**, Writing: **Mahluga Jafarova Demirkapu**,

Berna Ozen, Hasan Raci Yananli, Approval: **Mahluga Jafarova Demirkapu, Berna Ozen, Songul Ozkula, Merve Yildiz, Hasan Temel, Sena Nur Kutluay, Mustafa Buyuk, Melih Kilinc, Hasan Raci Yananli**.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Financial Support

This project was supported by researchers.

Ethical Approval

All experimental procedures in accordance with the 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' were approved by the Local Ethics Committee for Animal Experiments of Marmara University (MUHDEK 12/12/2018-109.2018.mar).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71:474-480.
- Demirkapu MJ, Yananli HR. Opium Alkaloids. In: Sharma K, Mishra K, Senapati KK, Danciu C, editors. *Bioactive Compounds in Nutraceutical and Functional Food for Good Human Health* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/71219>.
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760-773.
- Jafarova Demirkapu M, Yananlı HR, Kaleli M, Sakallı HE, Gören MZ, Topkara B. The role of adenosine A1 receptors in the nucleus accumbens during morphine withdrawal. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47:553-560.
- Topkara B, Yananlı HR, Sakallı E, Demirkapu MJ. Effects of injection of gamma-aminobutyric acid agonists into the nucleus accumbens on naloxone induced morphine withdrawal. *Pharmacol* 2017;100:131-138.
- Yananlı H, Gören MZ, Berkman K, Arıcıoğlu F. Effect of agmatine on brain L-citrulline production during morphine withdrawal in rats: A microdialysis study in nucleus accumbens. *Brain Res* 2007;1132:51-58.
- Demirkapu MJ, Yananlı HR, Akşahin E, Karabiber C, Günay P, Kekilli A, Topkara B. The effect of oral administration of monosodium glutamate on epileptogenesis in infant rats. *Epileptic Disord* 2020;22:195-201.
- Kondoh T, Torii K. Brain activation by umami substances via gustatory and visceral signalling pathways and physiological significance. *Biol Pharm Bull* 2008;31:1827-1832.
- McCool BA, Chappell AM. Using monosodium glutamate to initiate ethanol self-administration in inbred mouse strains. *Addict Biol* 2012;17:121-131.
- Sudakov SK, Bogdanova NG, Alekseeva EV, Nazarova GA. Endogenous opioid dependence after intermittent use of glucose, sodium chloride, and monosodium glutamate solutions. *Food Sci Nutr* 2019;7:2842-2846.
- Koyuncuoğlu H, Arıcıoğlu F, Dizdar Y. Effects of neonatal monosodium glutamate and aging on morphine dependence development. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;43:341-345.
- Özbeyli D, Gülhan R. *Experimental Research Models Application Handbook*, 1st Edition. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2021:164-165.
- Marques-Carneiro JE, Faure JB, Cosquer B, Koning E, Ferrandon A, de Vasconcelos AP, Cassel JC, Nehlig A. Anxiety and locomotion in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg (GAERS): Inclusion of Wistar rats as a second control. *Epilepsia* 2014;55:1460-1468.
- Onaolapo OJ, Aremu OS, Onaolapo AY. Monosodium glutamate-associated alterations in open field, anxiety-related and conditioned place preference behaviours in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390:677-689.
- Tsurugizawa T, Torii K. Physiological roles of glutamate signaling in gut and brain function. *Biol Pharm Bull* 2010;33:1796-1799.
- Colantuoni C, Rada P, McCarthy J, Patten C, Avena NM, Chadeayne A, Hoebel BG. Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obes Res* 2002;10:478-488.
- Kondoh T, Mallick HN, Torii K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2009;90:832S-837S.
- Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margină D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2019;18:1111-1134.
- Fernstrom JD. Monosodium glutamate in the diet does not raise brain glutamate concentrations or disrupt brain functions. *Ann Nutr Metab* 2018;73:43-52.
- Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *J Nutr* 2000;130:1007S-1015S.
- Bechtholt-Gompf AJ, Walther HV, Adams MA, Carlezon WA Jr, Ongür D, Cohen BM. Blockade of astrocytic glutamate uptake in rats induces signs of anhedonia and impaired spatial memory. *Neuropsychopharmacol* 2010;35:2049-2059.
- Blood FR, Oser BL, White PL, Olney JW. Monosodium glutamate. *Science* 1969;165:1028-1029.
- Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein Yahyavi S, Rostamin P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 2002;451:287-293.
- Bedard P, Pycock CJ. 'Wet-Dog' shake behaviour in the rat: A possible quantitative model of central 5-hydroxytryptamine activity. *Neuropharmacol* 1977;16:663-670.
- Sepúlveda J, Astorga JG, Contreras E. Riluzole decreases the abstinence syndrome and physical dependence in morphine dependent mice. *Eur J Pharmacol* 1999;379:59-62.
- McLemore GL, Kest B, Inturrisi CE. The effects of LY293558, an AMPA receptor antagonist, on acute and chronic morphine dependence. *Brain Res* 1997;778:120-126.
- Belozertseva IV, Danysz W, Bepalov AY. Short-acting NMDA receptor antagonist MRZ 2/576 produces prolonged suppression of morphine withdrawal in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;361:279-282.

28. Isaacson RL, Lanthorn TH. Hippocampal involvement in the pharmacologic induction of withdrawal-like behaviors. *Fed Proc* 1981;40:1508-1512.
29. Adams RE, Wooten GF. Dependence and withdrawal following intracerebroventricular and systemic morphine administration: Functional anatomy and behavior. *Brain Res* 1990;518:6-10.
30. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000;84:105-109.
31. Druhan JP, Walters CL, Aston-Jones G. Behavioral activation induced by D(2)-like receptor stimulation during opiate withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:531-538.
32. Lee JM, DeLeon-Jones F, Fields JZ, Ritzmann RF. Cyclo (Leu-Gly) attenuates the striatal dopaminergic supersensitivity induced by chronic morphine. *Alcohol Drug Res* 1987;7:1-10.
33. Hamlin AS, McNally GP, Westbrook RF, Osborne PB. Induction of Fos proteins in regions of the nucleus accumbens and ventrolateral striatum correlates with catalepsy and stereotypic behaviours induced by morphine. *Neuropharmacology* 2009;56:798-807.
34. Kiss P, Hauser D, Tamás A, Lubics A, Rácz B, Horvath ZS, Farkas J, Zimmermann F, Stepien A, Lengvari I, Regládi D. Changes in open-field activity and novelty-seeking behavior in periadolescent rats neonatally treated with monosodium glutamate. *Neurotox Res* 2007;12:85-93.
35. Onaolapo OJ, Onaolapo AY. Acute low dose monosodium glutamate retards novelty induced behaviours in male Swiss albino mice. *J Neurosci Behav Health* 2011;3:51-56.
36. Shivasharan BD, Nagakannan P, Thippeswamy BS, Veerapur VP. Protective Effect of *Calendula officinalis* L. Flowers against monosodium glutamate induced oxidative stress and excitotoxic brain damage in rats. *Indian J Clin Biochem* 2013;28:292-298.
37. Onaolapo AY, Olawore OI, Yusuf FO, Adeyemo AM, Adewole IO, Onaolapo OJ. Oral monosodium glutamate administration differentially affects novelty induced behaviours, behavioural despair and place preference in male and female mice. *Curr Psychopharmacol* 2019;8:130-145.
38. Onaolapo OJ, Onaolapo AY, Akanmu MA, Olayiwola G. Foraging enrichment modulates open field response to monosodium glutamate in mice. *Ann Neurosci* 2015;22:162-170.
39. Onaolapo AY, Odetunde I, Akintola AS, Ogundeji MO, Ajao A, Obelawo AY, Onaolapo OJ. Dietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behaviour, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. *Biomed Pharmacother* 2019;109:417-428.
40. Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp* 2015;e52434.
41. Narayanan SN, Kumar RS, Paval J, Nayak S. Effect of ascorbic acid on the monosodium glutamate-induced neurobehavioral changes in periadolescent rats. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:247-252.
42. Onaolapo OJ, Onaolapo AY, Mosaku TJ, Onigbinde OA, Oyedele RA. Elevated plus maze and Y-maze behavioural effects of subchronic, oral low dose monosodium glutamate in Swiss albino mice. *IOSR-JPBS* 2012;3:21-27.
43. Vitor-de-Lima SM, Medeiros LB, Benevides RDL, Dos Santos CN, Lima da Silva NO, Guedes RCA. Monosodium glutamate and treadmill exercise: Anxiety-like behavior and spreading depression features in young adult rats. *Nutr Neurosci* 2019;22:435-443.
44. Mesripour A, Kadiva M, Hajhashemi V. Monosodium glutamate influences depressive behaviours of two age groups of mice in forced swim test: Vitamin B could remedy the situation. *Per Med* 2019;15-16:28-32.



The Effect of Nordic Walking Exercise Training on Physical Fitness, Physical Activity Level, Anxiety-Depression and Quality of Life in Smokers: A Randomized Controlled Trial

Sigara İçen Bireylerde Kuzey Yürüyüş Egzersiz Eğitiminin, Fiziksel Uygunluk, Fiziksel Aktivite Düzeyi, Anksiyete-Depresyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Bir Çalışma

Manolya ACAR¹ , Nur Sena YARIMKAYA² , Mustafa Agah TEKİNDAL³ 

¹Baskent University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

²Atılım University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

³İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Medicine Sciences, Department of Biostatistics, İzmir, Turkey

ORCID ID: Manolya Acar 0000-0003-2736-6195, Nur Sena Yarımkaaya 0000-0002-1178-8505, Mustafa Agah Tekindal 0000-0002-4060-7048

Cite this article as: Acar M et al. The effect of nordic walking exercise training on physical fitness, physical activity level, anxiety-depression and quality of life in smokers: A randomized controlled trial. Med J West Black Sea. 2022;6(3):385-393.

Corresponding Author

Manolya Acar

E-mail

acarmanolya@hotmail.com

manolya@baskent.edu.tr

Received

17.06.2022

Revision

12.09.2022

Accepted

27.09.2022

ABSTRACT

Aim: The aim of study was to investigate effects of nordic walking exercise (NWE) on physical fitness, physical activity, anxiety-depression level and quality of life in smokers.

Material and Methods: 30 smoking individuals with a mean age of 31.45±12.75 years were assigned randomly into two groups: NWE (n=15) or control group (n=15). NWE group performed NWE three times a week for 6 weeks and gradually increasing to 45 min a day. No intervention was made in control group. The health-related physical fitness level was assessed with arm curl test (upper extremity endurance), chair sit and stand test (lower extremity endurance), two minutes step test (aerobic endurance), sit and reach and back scratch test (flexibility), eight foot up and go test (balance), 6-minute walk test (MWT) (cardiopulmonary endurance). Physical activity levels with International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short form, anxiety-depression level with Beck Depression Questionnaire, quality of life with Nottingham Health Profile (NHP) were evaluated. The differences in measurement parameters between two groups were evaluated by the Mann Whitney U Test since the data distribution was nonparametric. The distinction between categorical variables were determined by Chi-square test.

Results: 6-MWT distance (p=0.005), two minutes step (p=0.022), IPAQ walking scores (p=0.028) statistically significant improvements were observed in NWE group. In control group, 6 MWT distance (p=0.025), two minutes step (p=0.032), sit and reach (p=0.043) scores decreased statistically significantly. 6 MWT distance (p=0.006), two minutes step (p=0.021), 8 foot up and go (p=0.005), IPAQ walking (p=0.045), moderate intensity activity (p=0.038), total scores (p=0.013), NHP emotional (p=0.045), total (p=0.045) scores significantly differed in favor of NWE group.

Conclusion: It is thought that NWE may be effective and alternative exercise approach in increasing physical fitness, physical activity level and quality of life in smokers and guided to rehabilitation programme.

Keywords: Nordic walking, Smoking, Physical fitness, Physical activity, Quality of life

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı sigara içen bireylerde kuzey yürüyüş egzersizinin (KYE) fiziksel uygunluk, fiziksel aktivite, anksiyete-depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemektir.



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)
BY NC

Gereç ve Yöntemler: Yaş ortalaması $31,45 \pm 12,75$ yıl olan 30 sigara içen birey rastgele olarak iki gruba ayrıldı: KYE (n=15) veya kontrol grubu (n=15). KYE grubu, 6 hafta ve dereceli olarak artarak günde 45 dakika boyunca haftada üç kez KYE yaptı. Kontrol grubuna herhangi bir müdahale yapılmadı. Sağlıkla ilgili fiziksel uygunluk düzeyi, kol bükme testi (üst ekstremité endüransı) ve sandalyede otur kalk testi (alt ekstremité endüransı), iki dakika adım testi (aerobik endürans) otur ve uzan ve sırt kaşıma testi (esneklik), sekiz adım kalk ve yürü testi (denge), altı dakika yürüme testi (DYT) (kardiyopulmoner endürans) ile değerlendirildi. Fiziksel aktivite seviyeleri, Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) kısa formu, anksiyete-depresyon düzeyi Beck Depresyon Anketi, yaşam kalitesi Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi. Veri dağılımının parametrik olmaması nedeniyle iki grup arasındaki ölçüm parametrelerinin farklılıkları Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ayrım Ki-kare testi ile belirlendi.

Bulgular: KYE grubunda, altı DYT mesafesi ($p=0.005$), iki dakika adım ($p=0.022$), UFAA yürüme ($p=0.028$) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlendi. Kontrol grubunda 6 DYT mesafesi ($p=0.025$), iki dakika adım ($p=0.032$), otur-uzan ($p=0.043$) test skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. 6 DYT mesafesi ($p=0.006$), iki dakika adım ($p=0.021$), sekiz adım kalk yürü ($p=0.005$) testleri, UFAA yürüme ($p=0.045$), UFAA orta şiddetli aktivite ($p=0.038$), toplam puan ($p=0.013$), NSP duygusal ($p=0.045$) ve toplam ($p=0.045$) puan alt parametreleri iki grup arasında KYE grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklıydı.

Sonuç: KYE'nin sigara içen kişilerde fiziksel uygunluk, fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesini artırmada etkili ve alternatif bir egzersiz yaklaşımı olabileceği ve rehabilitasyon programlarına yön vereceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kuzey yürüyüşü, Sigara, Fiziksel uygunluk, Fiziksel aktivite, Yaşam kalitesi

INTRODUCTION

Cigarette consumption is strongly associated with worsening overall health. Cigarette consumption is the most important modifiable risk factor among chronic diseases and premature death (1). It is the most important primary cause of cardiopulmonary diseases and some cancer types (1,2). The cardiovascular, respiratory, immune problems, musculoskeletal system and other organ systems disorders also occur along with smoking exposure. Besides, it is stated that muscle strength and endurance decrease in smokers (2-4). All these changes can affect the exercise capacity, physical activity and fitness levels of smokers and reduce the quality of life progressively. Previous studies comparing smokers to non-smokers, have shown that exercise capacity, physical fitness levels and quality of life are lower in smokers (2-5).

It is not sufficient to evaluate the affected quality of life in smokers only as a limitation in daily living activities. Quality of life is significantly affected in multiple domains. Although a reduction in the functional sub-parameter of quality of life is clearly demonstrated, negative effects on mental health are also seen. The biopsychosocial model proposes that physical, psychological, and social factors must be determined together to fully understand clinical outcomes. It emphasizes that physical evaluation cannot adequately predict the clinical outcome, because of that, psychological and social evaluations should also be taken into consideration (6).

Exercise has been shown in studies to have a preventive role against smoking, as well as a positive effect in prevention and cessation interventions. The results of these studies emphasize that new methods have to be developed as a smoking cessation method and the new holistic methods can be beneficial in achieving the desired success (5,7).

Nordic walking, defined as Scandinavian walking, is shown as a popular physical activity alternative. Special designed exercise poles are used to activate the upper part of the body. The biggest advantage is that the ground reaction force, which causes an increase in energy consumption, is met by the active use of the upper extremity muscles during walking (8,9). In the literature, the effectiveness of nordic walking exercise (NWE) has been investigated in conditions such as elderly people, obesity, cardiopulmonary diseases, parkinson, hemiplegia and peripheral arterial disorders. In these studies, it has been reported that NWE improves balance, flexibility, aerobic capacity, muscle strength, coordination and quality of life. In addition, it has been proven to have positive effects on cardiovascular risk factors in chronic diseases such as diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia (9). It has been found to have beneficial effects on patients' resting heart rate, blood pressure, exercise capacity, maximum oxygen consumption, and quality of life. Due to these effects, it is recommended in the literature as primary and secondary protection for a wide variety of people (9). The previous studies all came to the same conclusion: more research is necessary to confirm the efficacy of NWE (9-12). There are only two studies that examined the efficacy of NWE in prediabetic individuals and prehypertensive postmenopausal women were found in Turkey (13,14). As a result of these studies, it has been reported that NWE has positive effects on functional and physiological parameters and NWE can be an alternative exercise approach in Turkey.

Considering the benefits of nordic walking exercises shown in the literature, nordic walking exercises may be an effective method to reduce the negative effects of smoking on body systems and to encourage smoking cessation. However, there is not any study that examined the effectiveness of NWE in smokers in the literature. In this article, the primary aim of our study is to examine the outcomes of

NWE on physical activity, fitness level, quality of life and anxiety-depression in smokers.

MATERIAL and METHODS

Study Subjects

This study was carried out on 30 volunteers between the ages of 18-45 who had been smoking for at least 6 months and had not involved in any other exercise program during nordic walking exercise training between 23.02.2022 and 20.06.2022. This study included 30 volunteers between the ages of 18 and 45 who had been smoking for at least 6 months and during the nordic walking exercise training. The subject that having severe heart disease, systemic diseases, psychiatric diseases, musculoskeletal system diseases that may prevent exercising, coordination problems, vestibular system problems and having pregnancy history are excluded in this study. All participants gave their written informed consent.

The research project was approved with the decision of Baskent University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee dated 23/02/2022 and numbered 22/34.

Study Design

The sample size of the study was calculated according to the time up go test datas in the study of Nemoto et al. (15). When it was desired to determine the moderate to large difference (effect size was 1.07) with a 5% error and 80% power, it was found appropriate to work with a total of 30 smokers, at least 15 in each group. G * Power 3.1.9.2 software 54 program was used for sample size calculation.

Smoker subjects were split into 2 different groups as a nordic walking exercise (n=15) and control (n=15) by using a randomization computer program (<https://www.randomiser.org/lonks/QuickCalcs>) as shown in CONSORT flow diagram (Figure 1). NWE exercise training was applied to smokers in a NWE group. The smokers in control group

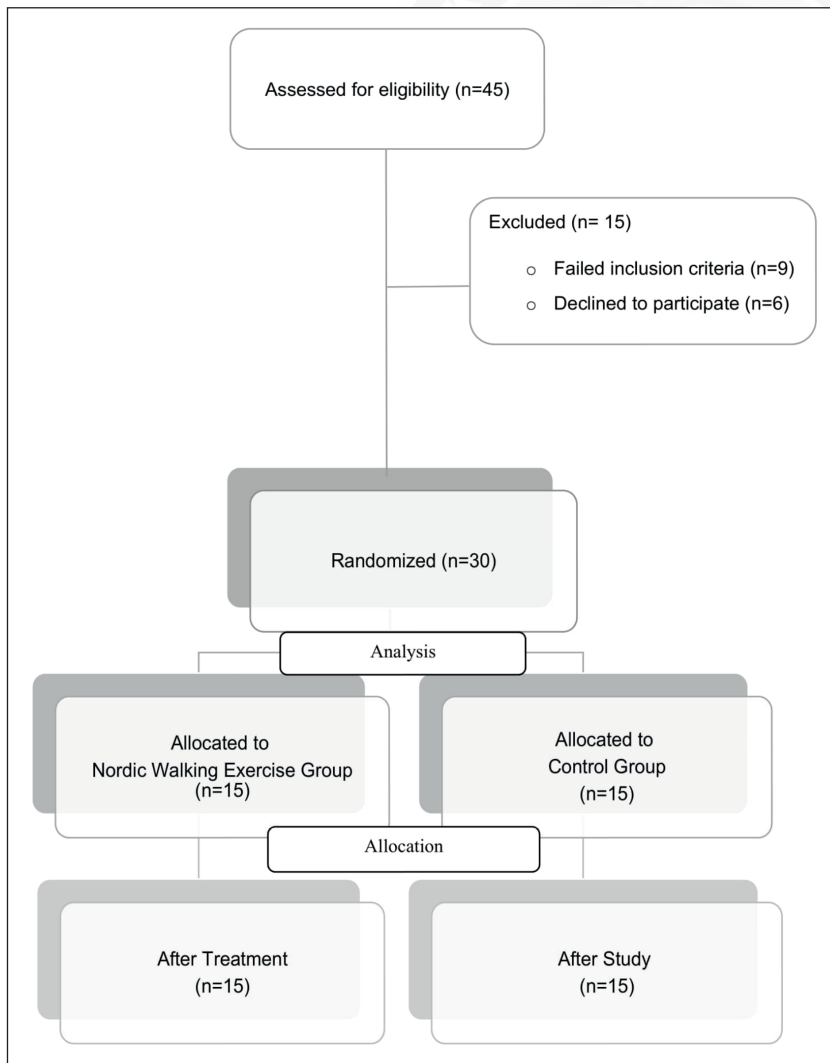


Figure 1: Study flow diagram.

were not given any exercise, only pre- and post-research outcome measurements were taken.

Anthropometric and socio-demographic information such as age, gender, height, body weight, cigarette consumption, and nicotine addiction values were recorded. The nicotine addiction was evaluated by Fagerström test for Nicotine Dependence. A score of 0-2 points, little; 3-4 points, very little; 5 points, moderate; 6-7 points, high; 8-10 points indicates very high dependence (16,17). Outcome measurements were taken for both groups at the beginning of the study and at the end of the 6th week.

Outcome Measurement

Physical fitness level

The aerobic endurance, muscular endurance, cardiopulmonary endurance, flexibility and balance that are sub-parameters of health-related physical fitness were evaluated (18).

The lower limb endurance was evaluated by chair sit and stand test. Participant's standing number that could be performed in 30 seconds (19).

The upper extremity muscular endurance was evaluated by arm curl test. Participants were asked to fully bend and open their forearms with the weight in their hands while the arm was adjacent to the body for 30 seconds. The maximum number of forearm bending and stretching repetitions was recorded for both arms separately (20).

The aerobic endurance was evaluated by two-minute step test. The midpoint between the crista iliaca and the patella when the participant was standing was determined as the target height. The participant was asked to pull the left knee first and then the right knee to reach the target height for two minutes. The right steps number reaching the target height at the end of 2 minutes was recorded (21).

The lower extremity's flexibility was measured by sit and reach test. The participant was instructed to reach forward with his torso with both hands and reach up to the tips of his toes, without bending the knee, which was extended to full extension. If the fingertips do not touch the toes, the distance between them is "-" in centimeters; zero "0" if the middle finger tip touches the toe tip; If the finger tip is past the toe tip, the distance of the tip of the middle finger was calculated by taking "+" in centimeters (22).

The back scratch test is used to evaluate upper extremity flexibility. Participant, one arm across the same side shoulder to the back, palm facing back, fingers trying to reach the lowest level on the back; internally rotating the other arm, participants attempted to reach the maximum point on their back, palms facing forward. If participant's middle fingers couldn't touch each other, the distance was calculated as

"-", "0" if they touched end to end, and "+" if one passed the other, as the distance between the middle finger in centimeters (23).

The dynamic balance was examined by eight foot up and go test. The participant was instructed to get up while sitting on the chair, turn around the funnel at a distance of 8 steps (2.44 m), come back to the chair and sit down, and the elapsed time was recorded (24).

The cardiopulmonary endurance was evaluated by 6-minute walk test (6MWT). The 6MWT was administered twice at half-hour intervals. Subjects were instructed to walk on a thirty meter straight area at their own pace for 6 minutes. Before and after the test, oxygen saturation levels, heart rate, blood pressure, fatigue, and dyspnea perception were all recorded. Fatigue and dyspnea perception were evaluated with the Modified Borg Scale. At the end of the test, 6MWT distance was recorded. The long distance value for each patient from the two tests performed was used for analysis (25,26).

Physical activity level

The short form of International Physical Activity Questionnaire was used to determine participants' level of physical activity (24). Turkish validity and reliability was performed by Sağlam et al. (27). The Cronbach alpha coefficient of the Turkish form of the questionnaire was reported as 0.69. Physical activities in the last 7 days are evaluated in the questionnaire. It supplies time and energy consumption records for walking, moderate-intensity, intense exercise, and overall physical activity level. The physical activity level is calculated using the established standard metabolic equivalents (MET) values (27, 28). The number of days people do activities, duration (minutes) and certain MET values of the activities are multiplied and the "MET-minute/week" unit score is obtained. Physical activity levels; It can be classified as inactive (<600 MET-min/Week), minimally active (600-3000 MET-min/Week), or very active (>3000 MET-min/Week) (27, 28).

Anxiety-depression level

Anxiety-depression levels of the participants were determined with the Beck Depression Questionnaire adapted into Turkish by Hisli. (29). The Cronbach Alpha coefficient was found to be 0.80. The participants are asked to select the item that clearly represent how he or she felt in the previous week. Scores for each of the 21 items range from 0 to 3 (30). The total score ranges from 0 to 63. As the total score increases, the severity of depression increases. A score of 0-9 indicates minimal exposure, a score of 10-16 indicates mild exposure, a score of 17-29 indicates moderate exposure, and a score of 30-63 indicates severe exposure (30).

Quality of Life

Quality of life was assessed with the Nottingham Quality of Life Questionnaire (NHP). Turkish validity and reliability was performed by Küçükdeveci et al. Cronbach's alpha coefficients of each subscale were obtained between 0.73 and 0.76. The NHP consists of 38 items and 6 sub-parameters (pain, sleep disturbance, energy, physical activity, emotional reaction social isolation). Each section is measured as follows of 0-100. "0" reflects the best health, while "100" reflects the worst health (31).

Intervention

Nordic Walking exercise training group

The subjects walked outside using specially-designed poles which are attached to the hands via a strap, so the poles can propel themselves forwards (Figure 2). In NWE group, heart rate, blood pressure and oxygen saturation were controlled by the physiotherapist and NWE training was given to the subjects. Before starting the main NWE protocol, the orientation NWE protocol were given to the participants for 1-week. NWE was performed 3 days a week for 15 minutes on the first day, 15 minutes on second day, and 20 minutes on third day in the practice exercise protocol training for 1-week. NWE was performed at 60-80% of the maximum heart rate and subjects' Modified Borg Scale rated dyspnea or fatigue was 4-6 score, 25 minutes in the 1st week, 35 minutes in the 2nd week, by increasing to 45 minutes in the 3.- 6. weeks in the main exercise training protocol. The upper and lower limb stretching, normal joint movement and breathing exercises were performed by participants for 5 minutes before and after the exercise.

Control group

The participants in the control group received no treatment. All subjects were evaluated at the beginning and after 6 weeks.

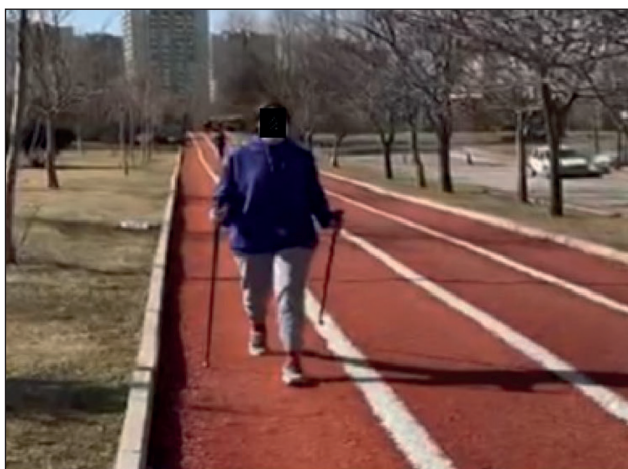


Figure 2: Nordic walking style.

Statistical Analysis

The data obtained in the study was analyzed by using the IBM SPSS version 25 package statistics computer program. Confidence interval was accepted at 95%. Statistical significance level is accepted at $p < 0.05$ value. The median, minimum and maximum values were given for quantitative analysis variables. The frequency and percentage values are given for qualitative variables. The outcomes of the homogeneity (Levene's test) and normality (Shapiro-Wilk) tests were used to determine that statistical methods should be used to make a comparison the research groups. The differences in measurement parameters between two groups were evaluated by the Mann Whitney U Test since the data distribution was nonparametric. The distinction between categorical variables were determined by Chi-square test.

RESULTS

Participants

A total of 30 young adult smokers, 15 subjects in the NWE group and 15 subject in the control group, were included in our study. All exercise training sessions were completed for 6 weeks in the NWE group (Figure 1). The NWE group's minimum age was 22 years, maximum age was 45 years and the control group's minimum age was 21 years, maximum age was 39 years in our study. The NWE group's minimum body mass index (BMI) was 18.30 kg/m², maximum BMI was 28.10 kg/m² and the control group's minimum BMI was 20 kg/m², maximum BMI was 26.30 kg/m². 53.3% of the NWE group were female and 46.6% were male, and 53.3% of the control group was male and 46.6% were female. While the minimum and maximum Fagerström nicotine dependence test scores were 1 and 7 respectively in the NWE group, these were 0 and 6 respectively in the control group. While the cigarette consumption' minimum and maximum values were between 1.40 and 140 pack*years in the NWE group, these were 0.90-196 pack*years in the control group. The demographic and clinical features of the groups were found to have statistically similar ($p > 0.05$) (Table 1).

Comparison of outcome measurement of subjects

When the baseline outcome measurement values of the NWE and control groups were compared, they showed statistically similar characteristics ($p > 0.05$).

Statistically significant improvements were found in the 6-MWT distance ($p = 0.005$), 2-minute step test score ($p = 0.022$), and IPAQ walking ($p = 0.028$) scores in the NWE group after NWE training (Table 2). While the 6-MWT distance ($p = 0.025$), 2-minute step test repetitions ($p = 0.032$), sit and reach ($p = 0.043$) test scores were statistically decreased, the eight foot up-go test score ($p = 0.017$) increased statistically in the control group (Table 2).

Table 1: Descriptive characteristics of subjects.

	NWE Group (n=15) Median (min-max)	Control Group (n=15) Median (min-max)	Z	p ^a
Age (year)	25 (22-45)	23 (21-39)	-1.415	0.157
BMI (kg/m ²)	22.70 (18.30-28.10)	23.60 (20-26.36)	-0.605	0.545
Fagerström Nicotine Dependence Test Score	5 (1-7)	3 (0-6)	-0.693	0.488
Cigarette Consumption (pack*year)	14 (1.40-144)	5.12 (0.90-196)	-0.648	0.543
Gender n (%)			χ^2	p ^b
Female	8 (53.33)	7 (46.66)		0.480
Male	7 (46.66)	8 (53.33)	-0.697	

p < 0.05. **a:** Mann Whitney U Test, **b:** chi-square test, **min:** minimum, **max:** maximum, **BMI:** Body Mass Index.

Table 2: The physical fitness and physical activity level anxiety-depression quality of life scores between nordic walking exercise and control groups.

Outcome Measurements	NWE Group (n=15)			Control Group (n=15)			p ^a	p ^b
	Baseline Median (min-max)	6 Weeks Median (min-max)	p ^a	Baseline Median (min-max)	6 Weeks Median (min-max)	p ^a		
Physical Fitness Parameters								
Chair stand test (repetition)	14.50 (10-20)	16.50 (12-18)	0.383	17.50 (12-25)	16 (11-20)	0.287	0.486	
Arm curl right (repetition)	21 (18-30)	20 (17-25)	0.513	21.50 (13-35)	19.50 (12-27)	0.122	0.761	
Arm curl left (repetition)	20 (18-23)	20 (18-22)	0.507	22 (13-30)	20 (14-25)	0.192	0.801	
2-minutes step test (repetition)	99 (62-121)	102.50 (98-120)	0.022	102.50 (74-112)	100 (77-108)	0.032	0.021	
Sit and reach (cm)	11 (-16-19)	2.58 (-14-19)	0.750	10 (-10-13)	-2.5 (-10-10)	0.043	0.127	
Back scratch right (cm)	3 (0-25)	3 (-4-24)	0.295	0.50 (-7-7)	0 (-12-5.5)	0.201	0.181	
Back scratch left (cm)	0 (-4-24)	2.5 (-4-24)	0.109	0 (-12-2)	0 (-12-5)	0.109	0.181	
8-foot up-go (seconds)	9.75 (7-13)	9 (7-9.5)	0.341	9 (5-10.50)	10 (8-14)	0.017	0.005	
6 minutes walking test distance (meter)	510 (330-660)	600 (470-720)	0.005	552.50 (370-660)	490 (370-540)	0.025	0.006	
Physical activity level								
IPAQ walking score	396 (0-2772)	1113.50 (0-2272)	0.028	313.50 (0-1368)	338.25 (130-1188)	0.735	0.045	
IPAQ moderate activities score	0 (0-1680)	325 (0-1680)	0.204	0 (0-1200)	0 (0-1200)	0.317	0.038	
IPAQ vigorous activities score	0 (0-960)	0 (0-0)	0.180	0 (0-0)	0 (0-0)	0.317	1.000	
IPAQ total score	650 (99-4452)	1449 (396-4452)	0.093	490 (0-1530)	589 (130-1530)	0.735	0.013	
Anxiety- Depression level								
BDS score	6 (0-22)	7.5 (0-18)	1.000	13.50 (4-18)	13.50 (1-22)	0.912	0.496	
Quality of life								
NHP Pain	0 (0-100)	3.5 (0-21.71)	0.465	14.57 (0-58.50)	9 (0-58.50)	0.249	0.188	
NHP Energy	2.5 (0-36.80)	2 (0-36.80)	0.317	4.5 (0-24)	4 (0-63.20)	0.655	0.750	
NHP Emotional reactions	0 (0-12.91)	0 (0-19.36)	0.655	0 (0-36.43)	7.98 (0-36.43)	0.715	0.045	
NHP Sleep disturbance	0 (0-16.10)	0 (0-16.10)	0.590	14.33 (0-77.63)	13.82 (0-77.63)	0.655	0.052	
NHP Social isolation	4.88 (0-33.03)	0 (0-20.13)	0.317	11.96 (0-64.56)	0 (0-42.14)	0.068	0.427	
NHP Physical activity	0 (0-41.37)	0 (0-11.54)	0.317	7.98 (0-42.83)	5.39 (0-42.83)	0.715	0.110	
NHP Total	19.38 (0-196.77)	12.05 (0-102.41)	0.068	90.74 (7.08-269.52)	41.17 (0-269.52)	0.176	0.045	

p < 0.05. **a,b:** Mann Whitney U Test, **min:** minimum, **max:** maximum, **NWE:** Nordic Walking Exercise, **IPAQ:** International Physical Activity Questionnaire, **NHP:** Nottingham Health Profile, **BDS:** Beck Depression Scale, **p^a:** Baseline and after 6 week in groups difference p values. **p^b:** changes in outcome measurement of groups p-values.

When the NWE and control groups were compared at the end of 6 weeks, 6-MWT ($p=0.06$), two-minute step test repetitions ($p=0.021$), 8-foot up-go ($p=0.005$) tests, IPAQ walking ($p=0.045$), IPAQ moderate physical activity intensity ($p=0.038$) and UFAA total scores ($p=0.013$), NHP emotional ($p=0.045$) and NHP total ($p=0.045$) score sub-parameters were statistically different between two groups in favor of the NWE group (Table 2). No statistically significant difference was observed in other outcome measures ($p>0.05$). All outcome measurement values of the subjects are shown in Table 2.

DISCUSSION

The effect of NWE on quality of life, physical activity level, anxiety-depression and physical fitness level in smokers was determined in this study, and this effect was compared to the control group that smoke and sedantary groups. According to our findings, there were improvements in physical activity, quality of life and physical fitness in the NWE group. Since our study is the first randomized controlled study to examine the effectiveness of NWE on the factors listed in smokers, we discussed the results of our study with the NWE applied in other populations in the literature.

The effect of NWE on the level of health-related physical fitness was evaluated with aerobic endurance, muscular endurance, cardiopulmonary endurance, flexibility and balance sub-parameters tests. After NWE, a statistically significant increase was determined in the 6-minute walking test distance and in the two minute step test repetitions. The 6-minute walk test distance, eight foot up-and-go, sit-and-reach and two minute step test scores all decreased statistically significantly in the control group. When the post-research outcome measurements were compared, 6-MWT distance, two-minute step test repetitions, eight foot up and go test results showed statistically significant superiority in the NWE group. All of these results declared that NWE provides improvement in cardiorespiratory fitness and balance sub-parameters of physical fitness. It is possibly reasons that nordic walking uses the oxygen energy system and its coordination-improving movements may have more positive effects on aerobic fitness and balance than flexibility and muscular endurance. However, after nordic walking training, improvement was observed in flexibility, lower and upper extremity endurance tests, but no statistically significant difference was found in these developments. We think that there may be significant improvements in nordic walking training followed for a longer time. We attribute the deterioration the degree of physical fitness in the control group due to the fact that smokers have more sedentary behavior habits during the COVID- 19 pandemic period.

Marciniak et al. determined the effect of 8-week NWE for two times a week with typical poles and poles that included resistance pole on physical fitness in old women.

NWE, using both typical and resistance poles, is useful for old women and improves physical fitness in a short time. However, based on the results of arm curl and two minute step test showing more significant improvement compared to the NWE performed with typical poles, it was determined that the resistance poles provide additional benefit for aerobic endurance and upper extremity muscle strength. In the study, it was emphasized that NWE can be an alternative physical activity method that will contribute to the development of social contact in groups (32).

Prince et al. applied NWE in 77 patients with heart failure for 12 weeks, 2 days a week, and compared its effects with the group that received standard exercise training (11). The outcome measurements of this study were exercise capacity, anxiety-depression, quality of life, body composition, and physical activity level. Similar to our study, in NWE training group, significant increase was determined in the exercise capacity by assessing 6-MWT. However, this increase was similar to the improvement in the standard exercise group. The physical activity levels were evaluated with accelerometry, and no improvement was observed in both groups. The IPAQ questionnaire was used to assess physical activity level in our study, and IPAQ walking scores improved in the NWE group. The NWE group had higher total score scores than the control group. We thought that the deprivation of improvement in physical activity levels in the study of Prince et al. may be due to the heart failure patients with lower functional capacity and also the difference of measurement method. The levels of quality of life were evaluated with a heart failure-specific quality of life questionnaire, and improvement was observed in both groups, and the mental sub-parameter of quality of life was found to be superior in the NWE group (11). In our study, NHP was used to determine quality of life and, similar to the study of Prince et al. no change was observed in both groups after the study. At the end of the study, NHP total and emotional reactions score sub-parameters were different between the two groups in favor of the NWE group. The quality of life scores of our study were similar to the previous research and it was shown that NWE had positive emotional effects. Anxiety-depression levels were evaluated with the Patient Anxiety-Depression Questionnaire, and anxiety-depression levels decreased at a similar rate in both groups in the study of Prince et al. In our study, we evaluated the anxiety-depression level with BDS and we did not observe any differences in either group. We assumed this difference that smoking population had already low BDS score before training.

In another study NWE was applied to perimenopausal women for 4 weeks, 10 sessions, and 60 minutes. Physical fitness was evaluated with the Fullerton test, and similar to our study, they showed that NWE increased the 6-MWT distance, and improved the upper and lower extremity

strength and flexibility of the body. Quality of life was determined by Short Form-36 and it was found that women who participated in NWE showed a significant improvement in both physical and mental health (33).

In a randomized controlled study conducted by Reed et al. the effects of 12 weeks of moderate to severe continuous aerobic exercise, NWE and high-intensity intermittent aerobic exercise were compared in coronary artery disease patients. As a result of the study, positive improvements in physical and mental health were shown in all exercise groups, but it was determined that NWE was clinically and statistically superior to other exercises in functional capacity, which is an important determinant of cardiovascular events. In addition, it was found that all exercises improve the level of depression and quality of life, and it was emphasized that mental health is as important as physical health (34).

In our study conducted with smokers, which is the primary risk factor for cardiovascular and pulmonary diseases, the positive effects of NWE on physical activity level, cardiorespiratory, lower extremity aerobic fitness, balance and quality of life show results consistent with the literature, but no improvement in anxiety and depression levels was achieved. Given this positive effect, NWE can be considered as an alternative method to achieve the desired success in the fight against smoking. Although our study was conducted by experienced physiotherapists with devotion, the lack of long-term follow-up is an important limitation. Changes in our findings of the study that are inconsistent with the previous research can be seen with more cases, long-term exercise training, and the inclusion of comprehensive psychosocial factors in the evaluation. In future studies, we think that the effects of NWE can be examined in samples with different cigarette addictions. In contrast, our study that was first randomized control trial in smokers reveals the strong side of our research.

CONCLUSION

It was concluded that NWE training enhances physical fitness levels, physical activity level, and quality of life in people who smoke, even though it had no significant impact on depression and anxiety symptoms. Based on these findings, NWE may be an effective and alternative exercise approach for increasing physical fitness level, physical activity level, and quality of life in people who smoke, as well as being beneficial in the treatment of smoking cessation. It is thought that NWE can guide rehabilitation programs to reduce the problems that may arise from chronic diseases.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Manolya Acar**, Design: **Manolya Acar, Nursena Yarımkaaya**, Data collection or processing: **Manolya Acar, Nursena Yarımkaaya**, Analysis or Interpretation: **Manolya Acar, Nursena Yarımkaaya, Mustafa Agah Tekindal**, Literature search: **Manolya Acar, Nursena Yarımkaaya, Mustafa Agah Tekindal**, Writing: **Manolya Acar, Nursena Yarımkaaya, Mustafa Agah Tekindal**, Approval: **Manolya Acar**.

Conflicts of Interest

The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Financial Support

No financial Support

Ethical Approval

The research project was approved with the decision of Baskent University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee dated 23/02/2022 and numbered 22/34.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. World Health Organization. Report on the Global Tobacco Epidemic. (2008) Geneva. http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf.
2. Conway T, Cronan, TA. Smoking, exercise and physical fitness. *Prev Med* 1992;21:723-734.
3. Goldberg MS, Scott SC, Mayo NE. A review of the association between cigarette smoking and the development of nonspecific back pain and related outcomes. *Spine* 2000;25(8):995-1014.
4. Durutürk N, Acar M. Üniversite öğrencilerinde sigara tüketiminin egzersiz kapasitesi ve sağlıkla ilgili fiziksel uygunluk düzeyi üzerine etkisi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2016;(2):34-45.
5. Kumar N, Singh A, Sinha N, Tripathi VM. Comparison of physical fitness between tobacco chewer and non-tobacco chewer. *Saudi J Sports Med* 2015;15(2):137-141.
6. Vranceanu AM, Bachoura A, Weening A, Vrahas M, Smith RM, Ring D. Psychological Factors Predict Disability and Pain Intensity After Skeletal Trauma. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(3):e20.
7. Chasandra M, Marios G, Yiannis T. Exercise and smoking: A literature overview. *Health* 2015;7:1477-1491.
8. Kocur P, Wilk G. Nordic Walking-a new form of exercise in rehabilitation. *Medical Rehabilitation* 2007;10(2):1-8.
9. Cugusi L, Manca A, Yeo TJ, Bassareo PP, Mercurio G, Kaski JC. Nordic walking for individuals with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(18):1938-1955.

10. De Santis KK, Kaplan I. The motor and the non-motor outcomes of Nordic Walking in Parkinson's disease: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther* 2020;24(2):4-10.
11. Prince SA, Wooding E, Mielniczuk L, Pipe AL, Chan KL, Keast ML, Harris J, Tulloch HE, Mark AE, Cotie LM, Wells GA, Reid RD. Nordic walking and standard exercise therapy in patients with chronic heart failure: A randomised controlled trial comparison. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(16):1790-1794.
12. Golledge J, Maarj K, Moxon JV, Beard JD, Girolid S, Wrang H, Morris DR. Systematic review and meta-analysis of clinical trials examining the benefit of exercise programmes using nordic walking in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56(4):534-543.
13. Özdamar M, Özdamar HÇ, Kılıç Erkek Ö, Tümkaya S. Examination of the effectiveness of 12-week Nordic Walking exercise in prediabetic individuals. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2022;15(2):285-301.
14. Tekin E. Prehipertansif Postmenopozal Kadınlarda 8 Haftalık Nordic Walking Eğitimi ile Geleneksel Yürüme Antrenmanının Fizyolojik ve Fonksiyonel Parametrelere Etkilerinin Karşılaştırılması (Yayımlanmış Yüksek Lisans Tezi). Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, 2020.
15. Nemoto Y, Sakurai R, Ogawa S, Maruo K, Fujiwara Y. Effects of an unsupervised Nordic walking intervention on cognitive and physical function among older women engaging in volunteer activity. *J Exerc Sci Fit* 2021;19(4):209-215.
16. Heathorn TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerstrom test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
17. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ C, Bayram NG, Uysal O, Yılmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: Reliability in a Turkish sample and factor analysis. *Tuberkuloz ve Toraks* 2004;52(2):115-121.
18. Rimmer JH. Fitness and rehabilitation programs for special populations. McGraw-Hill Humanities, Social Sciences & World Languages. 1994.
19. Millor N, Lecumberri P, Gomez M, Martinez A, Martinikorena J, Rodriguez-Manas L, Garcia-Garcia FJ, Izquierdo M. Gait velocity and chair sit-stand-sit performance improves current frailty-status identification. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2017;25(11):2018-2025.
20. Dunsy A, Ayalon M, Netz Y. Arm-curl field test for older women: Is it a measure of arm strength? *J Strength Cond Res* 2011;25(1):193-197.
21. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Mozdzanowska D, Josiak K, Siennicka A, K Nowakowska, W Banasiak, EA Jankowska, P Ponikowski, M Woźniewski. Could the two-minute step test be an alternative to the six-minute walk test for patients with systolic heart failure? *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(12):1307-1313.
22. Miyamoto N, Hirata K, Kimura N, Miyamoto-Mikami E. Contributions of hamstring stiffness to straight-leg-raise and sit-and-reach test scores. *Int J Sports Med* 2018;39(2):110-114.
23. Bassey EJ. Longitudinal changes in selected physical capabilities: Muscle strength, flexibility and body size. *Age Ageing* 1998;27(3):12-16.
24. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82(2):128-137.
25. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
26. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48(8):783-785.
27. Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, İnal-İnce D, Bosnak-Güçlü M, Karabulut E, Tokgozlu L. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills* 2010;111(1):278-284.
28. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H, İnce İnal D, Tokgözoğlu L. Physical activity levels of university students. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2006;34(3):166-172.
29. Hisli N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örneğinde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1988;6:118-122.
30. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
31. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000;23(1):31-38.
32. Marciniak K, Maciaszek J, Cyma-Wejchenig M, Szeklicki R, Maćkowiak Z, Sadowska D, Stemplewski R. The effect of nordic walking training with poles with an integrated resistance shock absorber on the functional fitness of women over the age of 60. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7):2197.
33. Saulicz M, Saulicz E, Myśliwiec A, Wolny T, Linek P, Knapik A, Rottermund J. Effect of a 4-week Nordic walking training on the physical fitness and self-assessment of the quality of health of women of the perimenopausal age. *Prz Menopauzalny* 2015;14(2):105-111.
34. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, Hans H, Wang HW, Vidal-Almela S, Reid RD, Pipe AL. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis* 2022;70:73-83.



Evaluation of the Effect of Nasogastric Intubation on Olfactory Function

Nazogastrik Entübasyonun Koku Fonksiyonu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Ergin BİLGİN¹ , Deniz BAKLACI¹ , İlhan TAŞDÖVEN² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Türkiye

ORCID ID: Ergin Bilgin 0000-0001-7191-6209, Deniz Baklacı 0000-0001-7191-4965, İlhan Taşdöven 0000-0002-3231-3189

Cite this article as: Bilgin E et al. Evaluation of the effect of nasogastric intubation on olfactory function. Med J West Black Sea. 2022;6(3):394-397.

Corresponding Author
Deniz Baklacı

E-mail
doktorent@gmail.com

Received
03.10.2022

Revision
03.12.2022

Accepted
19.12.2022

ABSTRACT

Aim: To evaluate the olfactory functions in patients having had nasogastric intubation.

Material and Methods: The study included 40 adult patients who underwent general anesthesia between January 2021 and June 2021 for elective abdominal surgery requiring a nasogastric tube (NGT) insertion. Olfactory function [Brief Smell Identification Test (B-SIT)] was evaluated prior to surgery and four weeks post-surgery in all the patients. The demographic characteristics of the patients, duration of NGT application, and B-SIT scores before and after NGT application were recorded. B-SIT scores were recorded separately for the NGT-applied and non-NGT-applied nasal side.

Results: The mean NGT application time was 3.4 ± 1.5 (3-7) days. The mean preoperative and postoperative B-SIT scores of the NGT-applied side were 5.20 ± 2.06 and 5.01 ± 2.02 , respectively. There was no statistically significant difference between the mean preoperative and postoperative B-SIT scores of the NGT-applied side ($p = 0.421$). The mean pre- and postoperative B-SIT scores of the patients in the non-NGT-applied nasal side group were 5.28 ± 2.16 and 5.11 ± 2.07 , respectively. No statistically significant difference was found in the mean preoperative and postoperative B-SIT scores in the non-NGT-applied nasal side ($p = 0.370$). No statistically significant difference was found in the mean preoperative and postoperative B-SIT scores between the NGT-applied and non-NGT-applied nasal sides, respectively ($p = 0.890$, $p = 0.654$).

Conclusion: The result of our study showed that there was no change in the olfactory function of patients after nasogastric intubation.

Keywords: Nasogastric intubation, Olfactory function, B-SIT test

ÖZ

Amaç: Nazogastrik tüp (NGT) entübasyonu uygulanan hastalarda koku alma fonksiyonlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2021 ile Haziran 2021 arasında NGT takılmasını gerektiren elektif karın ameliyatı için genel anestezi uygulanan 40 yetişkin hasta dahil edildi. Tüm hastaların olfaktör fonksiyonları [Kısa Koku Tanımlama Testi (B-SIT)] cerrahi öncesi ve cerrahiden dört hafta sonra değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, NGT uygulama süreleri ve NGT uygulaması öncesi ve sonrası B-SIT puanları kaydedildi. B-SIT puanları NGT uygulanan ve NGT uygulanmayan burun tarafı olmak üzere ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: Ortalama NGT uygulama süresi 3.4 ± 1.5 (3-7) gündü. NGT uygulanan tarafta ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama B-SIT skorları sırasıyla 5.20 ± 2.06 ve 5.01 ± 2.02 idi. NGT uygulanan tarafta ameliyat öncesi ve sonrası ortalama B-SIT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.421$). NGT uygulanmayan tarafta ameliyat öncesi ve sonrası ortalama B-SIT skorları sı-



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

rasıyla 5.28 ± 2.16 ve 5.11 ± 2.07 idi. NGT uygulanmayan tarafta ameliyat öncesi ve sonrası ortalama B-SIT skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.370$). Sırasıyla NGT uygulanan ve NGT uygulanmayan burun tarafları arasında ameliyat öncesi ve sonrası ortalama B-SIT skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.890$, $p = 0.654$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucu, nazogastrik entübasyon sonrası hastaların koku alma fonksiyonlarında değişiklik olmadığını gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Nazogastrik entübasyon, Koku fonksiyonu, B-SIT testi

INTRODUCTION

Nasogastric intubation is achieved by directing and maintaining the nasogastric tube (NGT) into the ventral meatus of the nasal cavity, without traumatizing the nasal turbinates and the ethmoid turbinates. NGTs are used for enteral feeding, gastrointestinal decompression, nasobiliary drainage, drug administration, and upper gastrointestinal bleeding.

NGT-related morbidity is rare but can sometimes be severe. The blind manipulation and passage of the tube can result in trauma to the associated tissues along the intended pathway, and trauma to structures if the tube is misdirected. The risk of complications (perforation, pulmonary injury, aspiration, and penetration of the tube into the intracranial space) is often further increased by the difficulty of NGT insertion.

Common NGT-related sinonasal pathologies include sinusitis, inflammation/granulation, erosion of the nasal septal mucosa, and epistaxis (1). Since the olfactory mucosa is part of the airway mucosa, sinonasal pathology, in turn, makes up a critical proportion of etiologies underlying olfactory disturbances.

To our knowledge, the literature contains no study evaluating olfactory function in patients with nasogastric intubation. Therefore, in the current study, we evaluated the olfactory function of patients that underwent NGT placement for various indications.

MATERIAL and METHODS

The primary aim of this study was to investigate whether there was a change in the olfactory function of patients after nasogastric intubation. This prospective study was evaluated and approved by the ethics committee of Bülent Ecevit University Medical Faculty (decree no: 2020/19, date: 30/09/2020). All the patients provided written informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki. Forty adult patients who underwent general anesthesia between January 2021 and June 2021 for elective abdominal surgery requiring NGT placement were included in the study (Figure 1). Olfactory function was evaluated bilaterally in all the patients before and after NGT insertion. The NGT-applied nasal side of each participants was considered as study ($n = 40$) and the non-NGT-applied nasal side was considered as control ($n = 40$).

We used the Turkish version of the modified Brief Smell Identification Test (B-SIT) (Sensonics Inc.; Haddon Heights, NJ, USA) containing 12 odors (turpentine, chocolate, cinnamon, gasoline, lemon, onion, paint thinner, pineapple, rose, soap, smoke, and banana) to detect olfactory disorders. In this test, patients are asked to smell each odor and select one of the four options that described the odor. It takes approximately five minutes for each patient to complete the test.

Patients with a history of coagulopathy, immunodeficiency, autoimmune disease, cystic fibrosis, systemic diseases such as diabetes mellitus, rheumatologic disorders and oncological diseases, previous sinonasal surgery, hyposmia/anosmia, or upper respiratory tract anomalies and those that did not cooperate during B-SIT were excluded from the study.

All patients underwent detailed nasal endoscopy by 0 degree nasal endoscope. Patients with nasal polyposis, active sinonasal infection, allergic rhinitis, septal deviation and inferior turbinate hypertrophy were excluded from the study. Perioperative antibiotic prophylaxis with cefazolin at a dose of 30 mg/kg IV (maximum dose 2 g) was administered within 30 min before surgery. Antibiotic treatment was continued for 48-72 hours during hospitalization followed by oral therapy (first generation cephalosporin) for seven days. The demographic characteristics of the patients, duration of NGT application, and B-SIT scores before and after NGT application were recorded.

Statistical Analysis

The SPSS 20 software (IBM Corporation, USA) was used for statistical analysis. Data were expressed as mean \pm SD (standard deviation). The Shapiro-Wilk test was used to examine the normality of the data. The paired-sample t-test was applied to data of normal distribution and MannWhitney U-test was applied to data of questionably normal distribution. A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study included 40 patients (16 female, 24 male). The mean age of the study group was 51.8 ± 16.2 years. The mean age was 45.5 ± 9.2 years for women and 55.9 ± 5.3 years for men (Table 1). The mean NGT application time

was 3.4 ± 1.5 (3-7) days. No complication developed after NGT placement.

The mean pre- and postoperative B-SIT scores of the patients in the NGT-applied side were 5.20 ± 2.06 and 5.01 ± 2.02 , respectively. No statistically significant difference was found in the mean preoperative and postoperative B-SIT scores in the NGT-applied side ($p = 0.421$) (Table 2).

The mean pre- and postoperative B-SIT scores of the patients in the non-NGT-applied side were 5.28 ± 2.16 and 5.11 ± 2.07 , respectively. No statistically significant difference was found in the mean preoperative and postoperative B-SIT scores in the non-NGT-applied side ($p = 0.370$) (Table 2).

No statistically significant difference was found in the mean preoperative and postoperative B-SIT scores between the NGT-applied and non-NGT-applied sides, respectively ($p = 0.890$, $p = 0.654$) (Table 2).

The results including the postoperative comparison of B-SIT scores by gender are given in Table 3.

DISCUSSION

Our results showed that there was no significant change in the olfactory function of patients with NGTs. NGT placement is a widespread procedure in hospitals and is mostly undertaken for gastric decompression and enteral feeding.

Table 1: Demonstrating the characteristics of patients

Demographic Parameters	All patients (n=40)	Male (n=24)	Female (n=16)
Age (years \pm SD)	51.8 ± 16.2	55.9 ± 5.3	45.5 ± 9.2
BMI (kg/m^2 \pm SD)	48.4 ± 5.2	49.8 ± 4.7	46.4 ± 3.6

Table 2: Demonstrating the B-SIT scores

B-SIT score (mean \pm SD)	Preoperative	Postoperative	p
NG side	5.20 ± 2.06	5.01 ± 2.02	0.421
Non-NG side	5.28 ± 2.16	5.11 ± 2.07	0.370
p	$p=0.890$	$p=0.654$	

Table 3: Comparison of postoperative B-SIT scores by gender

Postoperative B-SIT scores (mean \pm SD)	Gender		p
	Male	Female	
NG side	4.9 ± 0.05	5.1 ± 0.02	0.311
Non-NG side	5.08 ± 1.66	5.16 ± 1.09	0.274
p	$p=0.180$	$p=0.371$	

Despite being generally safe, NGT placement is sometimes reported to have associated complications resulting from the misplacement of the tube, trauma during intubation, or damage to the tube contact area.

NGT placement is also associated with a variety of nasal complications. Epistaxis may result from trauma to nasal mucosal or vascular structures. Selcuk et al. reported a patient presenting with persistent epistaxis for 20 days, which had started 14 days after the removal of NGT (2). In this case, the etiology of epistaxis was found to be a pseudoaneurysm of the ophthalmic artery. Rarely, pressure necrosis may occur in the nasal tip or alar wing region due to NGT placement (3).

The inflammation and infection of the sinonasal mucosa are known to occur due to obstructive agents in the nasal cavity, such as foreign bodies. NGT can cause sinus inflammation by acting as a foreign body. In a previous study, acute mycotic sinusitis with bacterial sepsis was reported in a case with NGT, in which NGT insertion was considered as a possible source of infection (4). In another study, 72% of patients who were on NGTs for 48 hours were found to develop rhinitis, and 50% developed sinonasal inflammation and associated sinusitis. In the same study, it was noted that sinusitis that developed in these patients was independent of the duration of NGT administration, age of the patient, or concomitant antibiotic use, and mucosal inflammation regressed a few hours after NGT removal (5).

The olfactory mucosa is located in the upper region of the nasal cavity. Inflammation or infection that may develop in the nasal cavity may cause deterioration in the olfactory mucosa and its function. To our knowledge, there is no study in the literature to investigate the effect of NGT placement on olfactory function. In our study, no significant changes were found in olfactory function secondary to NGT placement. The duration of NGT application was 72 hours at least and seven days at most.

Our study has certain limitations. It only provides preliminary data on the olfactory function of patients with NGTs based on a single assessment tool. Further studies with a larger sample size using more specific smell function tests are needed to more clearly and accurately reveal the effects of NGT placement on olfactory function. In addition, considering that our longest NGT application period was one week, it remains open to question whether olfactory function is affected in patients that are intubated longer than this period.

The result of our study showed that there was no change in the olfactory function of patients after nasogastric intubation. Our study is of preliminary nature, and there is a need for prospective and further studies to be conducted with larger populations over longer follow-up periods.

Acknowledgment

We thank to all authors for contribution to design, concept, data collection, interpretation, writing and preparing the manuscript.

Author Contributions

Concept: **Deniz Baklaci** , **Ergin Bilgin**, Design: **Deniz Baklaci**, Data collection or processing: **Ergin Bilgin**, **İlhan Taşdöven**, Analysis or Interpretation: **Deniz Baklaci**, Literature search: **Deniz Baklaci**, Writing: **Deniz Baklaci**, Approval: **Deniz Baklaci**.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest.

Financial Support

During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.

Ethical Approval

Approved by Ethical Committee of Bülent Ecevit University Medical Faculty (2020/19).

Review Process

After the blind peer-review process, it was found suitable for publication and accepted.

REFERENCES

1. Mackay IS and Bull TR (Eds.) (1987). Rhinitis, Sinusitis and Associated Chest Disease, Rhinology. London: Butterworths. p: 61-62.
2. Selcuk H, Soylu N, Albayram S, Selcuk D, Ozer H, Kocer N, Islak C. Endovascular treatment of persistent epistaxis due to pseudoaneurysm formation of the ophthalmic artery secondary to nasogastric tube. Cardiovas Intervent Radiol 2005; 28: 242-5
3. Salati SA, Rather AA. Cleft nose deformity: an unfortunate deformity of nasogastric tube. J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20: 839
4. Wolf M, Zillinsky I, Lieberman P. Acute mycotic sinusitis with bacterial sepsis in orotracheal intubation and nasogastric intubation. Otolaryngol Head Neck Surg 1988; 98:615
5. Desmond P, Raman R, Idikula J. Effect of nasogastric tubes on the nose and maxillary sinus. Crit Care Med. 1991 Apr;19(4):509-11

Oküler Dominans ve Lateralite ile Akomodasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Ocular Dominance and Laterality and Accommodation

Merve Beyza YILDIZ , Yücel ÖZTÜRK , Rüveyde BOLAÇ , Sevcan BALCI , Elvin YILDIZ 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Merve Beyza Yıldız 0000-0002-0474-0319, Yücel Öztürk 0000-0002-8520-0073, Rüveyde Bolaç 0000-0003-0791-3147, Sevcan Balcı 0000-0002-1695-0583, Elvin Yıldız 0000-0002-4636-1659

Bu makaleye yapılacak atıf: Yıldız MB ve ark. Oküler dominans ve lateralite ile akomodasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):398-403.

Sorumlu Yazar

Merve Beyza Yıldız

E-posta

mervebeyza_afl@hotmail.com

Geliş Tarihi

06.07.2022

Revizyon Tarihi

27.08.2022

Kabul Tarihi

16.11.2022

ÖZ

Amaç: Monovizyon presbiyopik tedavi uygulamalarında oküler dominansın klinik önemi artmıştır. Dominant ve dominant olmayan gözde akomodatif fonksiyonu araştıran az sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda oküler dominans ve lateralitenin akomodasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya otuz beş sağlıklı, genç izometropik katılımcı dahil edildi. Oküler dominans, kart içinde delik testi kullanılarak belirlendi. Monoküler görüş koşulları altında Hartmann-Shack aberometresi kullanılarak, 0,5 diyoptrilik artışlarla 0,5 ila 5 diyoptri arasında artan akomodatif uyarana verilen akomodatif yanıtlar ölçüldü.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $31,49 \pm 4,22$ (24-38) idi. Yirmi ikisi (%62,9) kadın, 13'ü (%37,1) erkekti. Yirmi yedi (%77,1) olguda sağ göz, 8 olguda (%22,9) sol göz dominant idi. Dominant ve dominant olmayan gözler arasında kırma kusuru (sferik, silindirik ve sferik eşdeğer) açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Dominant ve dominant olmayan gözler arasında 0,5 ila 5 diyoptrilik akomodatif uyarana verilen akomodatif yanıtlarda anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca, sağ ve sol gözlerin akomodatif yanıtları benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda sağlıklı genç izometropik katılımcıların dominant ve dominant olmayan gözlerinin farklı akomodatif uyarılara akomodatif yanıtları benzer bulundu. Sağ ve sol göz arasında da fark yoktu. Akomodasyonda oküler dominans ve lateralitenin rolünü anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Oküler dominans, Lateralite, Akomodasyon, İnteroküler simetri

ABSTRACT

Aim: The clinical importance of ocular dominance has increased in monovision presbyopic therapy. There are few studies which have investigated accommodative function in the dominant and non-dominant eye. Inconsistent results were reported in these studies. The purpose of this study was to evaluate the effect of ocular dominance and laterality on accommodation.

Material and Methods: Thirty-five healthy, young isometric participants were enrolled in this study. Ocular dominance was determined using the hole-in-the-card test. Accommodative responses to accommodative stimulus ranging from 0.5 to 5 diopters in increments of 0.5 diopter were measured using a Hartmann-Shack aberrometer under monocular viewing conditions.

Results: The mean age of the participants was 31.49 ± 4.22 (range, 24-38) years. Twenty-two (62.9%) were female and 13 (37.1%) were male. The right eye was dominant in 27 (77.1%) subjects and the left eye was dominant in eight (22.9%). There was no significant difference in refractive error (spherical, cylindrical, and spherical equivalent) between the dominant and nondominant eyes ($p>0,05$). There were no significant differences in the accommodative response to the accommodative stimulus of 0.5



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

to 5 diopters between the dominant and nondominant eyes ($p>0.05$). In addition, the accommodative responses of the right and left eyes were similar ($p>0.05$).

Conclusion: The accommodative responses of the dominant and non-dominant eyes of healthy isometric participants were similar under monocular viewing conditions. There was also no difference between the right and left eyes. Further studies are needed to understand the role of ocular dominance and laterality in accommodation.

Keywords: Ocular dominance, Laterality, Accommodation, Interocular symmetry

GİRİŞ

Ekstremiteler, gözler ve serebral hemisferler gibi vücudun simetrik organlarında her iki tarafın etkinliği eşit olabildiği gibi, unilateral baskınlık da söz konusudur. Bu durum daha verimli tarafı kullanmak için bir tercihe yol açabilir (1). Oküler dominans, bir nesneye binoküler olarak bakıldığında bir gözden gelen görsel girdiyi tercih etme eğilimidir (1,2). Günümüzde presbiyopik popülasyonun artması ve oftalmolojide yeni gelişmelerin ortaya çıkması ile kontakt lens uygulaması, kornea refraktif cerrahisi, katarakt cerrahisi, monovizyon presbiyopik tedavi gibi klinik uygulamalarda oküler dominansın klinik önemi artmıştır (3-5).

Oküler dominans üzerine birçok çalışma vardır, ancak dominant bir gözün görsel, refraksiyon ve okulomotor süreçlerde oynayabileceği rol tam olarak anlaşılammıştır (1). Ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka gibi makula yapıları ile retina sinir lifi tabakası ve oküler dominans arasında fonksiyonel ve yapısal ilişkiler gösterilmiştir (6,7). Oküler dominans ve refraksiyon arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma olmakla birlikte çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8-11). Yang ve ark. oküler dominansın miyopi gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir (8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda dominant olmayan gözün hipermetropik (9) veya miyopik (10,11) bireylerde baskın göze göre daha büyük refraksiyon kusuruna sahip olduğu bildirilmiştir.

Her bir beyin yarım küresi, esas olarak kontralateral gözden retinokolliküler projeksiyonlar alır (12). Görsel korteksin oküler dominans tarafından belirlenen yapısal ve fonksiyonel asimetriye sahip olduğu bildirilmiştir (13,14). Dominant gözün uyarılması, dominant olmayan göze göre görsel kortekste daha büyük bir yanıt uyandırır (13). Ayrıca sağ ve sol serebral hemisferin asimetric aktivasyonunun otonom sinir sistemini farklı etkilediği bilinmektedir (12).

Akomodasyon, gözün yakın mesafelerdeki uyarılara odaklanmak için optik gücünü artırdığı bir adaptasyon mekanizmasıdır (15). Siliyer kas kasılması sonucu lens zonüllerinin gevşemesi ve lens eğriliğinin artması ile sağlanır. Bu adaptasyon mekanizması, siliyer kasın parasempatik innervasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Ayrıca sempatik innervasyonun inhibitör rolü gösterilmiştir (16). Dominant ve dominant olmayan gözde akomodatif fonksiyonu araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda farklı ölçüm

yöntemleri kullanılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca Hartmann-Shack aberometresi (IRX-3; Imagine Eyes, Orsay, Fransa) kullanılarak ölçülmüş objektif akomodatif yanıtları karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı, oküler dominans ve lateralitenin Hartmann-Shack aberometresi ile ölçülen objektif akomodatif yanıt üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay numarası: HNHAH-KAEK 2021/122) ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Bu prospektif çalışmaya, yaşları 24 ile 38 ($31,49 \pm 4,22$) arasında olan 35 sağlıklı birey (22 kadın ve 13 erkek) dahil edildi. Her iki gözde 6 m ve 40 cm'de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) $\geq 10/10$ olan, sferik kırma kusuru -1.0 diyoptri (D) ile $+1.0$ D arasında ve silindirik kırma kusuru <1.0 D olan olgular dahil edildi. Tüm katılımcılar izometropikti (sferik kırma kusuru ve sferik eşdeğer interoküler farkı ≤ 0.50 D).

Hariç tutulma kriterleri, geçirilmiş oküler cerrahi veya oküler hastalık, ambliyopi, şaşılık veya oküler motilite bozukluğu, akomodasyonu etkileyen hastalıkların olması ve psikotropikler, antihistaminikler ve benzodiazepinler gibi akomodatif yanıtı etkileyebilecek ilaçların kullanımı idi.

Tüm katılımcılara refraksiyon muayenesi, EİDGK değerlendirilmesi, yarıklı lamba biyomikroskopisi, göz içi basıncı ölçümü ve fundus değerlendirmesi dahil olmak üzere tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm katılımcılardan testten 4 saat önce alkol, kafein veya nikotin tüketmemeleri istendi.

Oküler Dominansın Belirlenmesi

Oküler dominansı belirlemek için kart içinde delik testi (Dolman yöntemi) uygulandı (17). Katılımcılardan ortasında 3 cm'lik bir delik bulunan bir kartı iki eli ile kol mesafesinde tutmaları ve her iki gözünü açık olarak delikten 6 m uzaklıktaki bir hedefi görmeleri istendi. Daha sonra, hangi gözün hedefi sabitlediğini belirlemek için her bir göz dönüşümlü olarak kapatıldı. Seçilen göz dominant göz olarak kabul edildi. Test, oküler dominansı doğrulamak için her katılımcıda en

az üç kez tekrarlandı. Katılımcı net bir tercih belirtmediyse, oküler dominans 'belirsiz' olarak sınıflandırıldı ve çalışmadan çıkarıldı.

Objektif Akomodasyon Ölçümü

Objektif akomodasyon ölçümleri Hartmann-Shack aberometri (IRX-3; Imagine Eyes, Orsay, Fransa) kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler monoküler koşullar altında elde edildi. Bir göz ölçülürken diğer göz kapatıldı. Uzak noktaya karşılık gelen (0 D akomodatif uyaran) bir hedef pozisyonu ile ölçüme başlandı. Katılımcılara cihaz içindeki hedefe odaklanmaları ve hedefi her zaman mümkün olduğunca netleştirmeye çalışmaları talimatı verildi. Katılımcı fiksasyon hedefine odaklanırken, akomodatif uyaran otomatik olarak değiştirildi ve 10 saniye boyunca 5 D'ye taşındı. 0,5 D'lik artışlarla 0,5 ila 5 D arasında değişen akomodatif uyarana verilen akomodatif yanıtlar kaydedildi. Akomodatif yanıtlar, yakın uyaranla ölçülen sferik kırma kusuru ile uzak nokta(0-D) arasındaki diyoptrik fark olarak alındı. Yanıtın pozitif olması için işaret ters çevrildi. Tüm ölçümler doğal pupil boyutunda yapıldı. Tüm muayene ve ölçümler aynı araştırmacı tarafından aynı oda aydınlatması altında yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik (Q1), üçüncü çeyreklik (Q3), çeyrekler arası aralık (interquartile range, IQR), frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler kullanılarak test edildi. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test kullanıldı. Nicel değişkenler, normalliğe bağlı olarak paired samples t-test veya Wilcoxon's signed-rank testi ile karşılaştırıldı. Nicel değişkenler normal dağılım göstermediği için

değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35 sağlıklı genç katılımcı dahil edildi (22 kadın ve 13 erkek). Katılımcıların yaş ortalaması $31,49 \pm 4,22$ (24-38) idi. Yirmi yedi olguda (%77,1) sağ göz, 8 olguda (%22,9) sol göz dominant idi (Tablo 1). Sağ göz dominantlığı açısından erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2, Şekil 1).

Dominant ve dominant olmayan gözler arasında sferik kırma kusuru (dominant $-0,18 \pm 0,42$ D, dominant olmayan $-0,3 \pm 0,41$ D, $p=0,186$), silindirik kırma kusuru (dominant

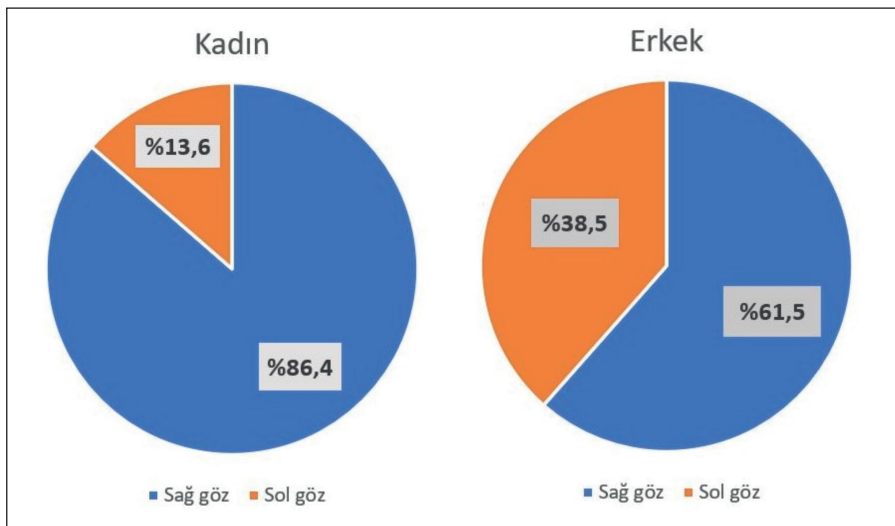
Tablo 1: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.

	Min-maks	Ort±ss
Yaş	24-39	31,49 ± 4,22
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	22	62,9
Erkek	13	37,1
Dominant göz		
Sağ	27	77,1
Sol	8	22,9

Tablo 2: Erkek ve kadın katılımcılarda oküler dominans ilişkisi.

	Sağ n (%)	Sol n (%)	Toplam n (%)	p
Erkek	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100)	0,116
Kadın	19 (86,4)	3 (13,6)	22 (100)	

Fisher's exact test



Şekil 1: Erkek ve kadın katılımcılarda oküler dominans dağılımı.

-0,36±0,27) D, dominant olmayan -0,27±0,27 D, p=0,074) ve sferik eşdeğer (dominant -0,36±0,46 D, dominant olmayan -0,44±0,45 D, p=0,939) açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Dominant ve dominant olmayan gözler arasında 0,5 ila 5 D'lik akomodatif uyarana verilen akomodatif yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3). Sağ ve sol gözler karşılaştırıldığında, sağ ve sol gözler arasında 0,5 ila 5 D'lik akomodatif uyarana verilen akomodatif yanıtta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 4). Ayrıca, akomodatif uyarana derecesi ile dominant ve dominant olmayan gözün bu uyarana verdiği akomodatif yanıtları farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (r=0,025, p=0,644).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağlıklı izometropik deneklerde, dominant ve dominant olmayan gözlerin 0,5 ila 5 D arasında değişen akomodatif uyarana karşı akomodatif yanıtları karşılaştırılmıştır. Monoküler görüş koşullarında dominant ve dominant olmayan gözlerin akomodatif yanıtları benzer bulunmuştur. Ayrıca sağ ve sol gözler arasında da fark bulunmamıştır.

Sınırlı sayıda çalışma, dominant ve dominant olmayan gözlerin akomodasyon fonksiyonunu karşılaştırmıştır. Ibi, infra-red optometre kullandığı çalışmada, dominant olmayan göze kıyasla dominant gözde uzaktan yakına uyumdan sonra miyopik kaymaları gözlemlenmiştir (18). Araştırmacı, dominant gözün tonik durumda olduğunu ve

Tablo 3: Dominant ve dominant olmayan gözlerde 0,5 ila 5,0 D arasında değişen uyarana akomodatif yanıtlar.

Akomodatif uyarana, D	Akomodatif yanıt, D			p*
	Dominant Medyan (IQR)	Dominant olmayan Medyan (IQR)	Fark Medyan (IQR)	
0,5	0 (0,15)	0 (0,1)	0 (0,1)	0,249
1	0,1 (0,25)	0,1 (0,25)	0 (0,15)	0,620
1,5	0,2 (0,3)	0,2 (0,25)	0,05 (0,35)	0,560
2	0,3 (0,5)	0,35 (0,5)	0 (0,3)	0,798
2,5	0,45 (0,45)	0,5 (0,55)	0,05 (0,40)	0,452
3	0,6 (0,6)	0,7 (0,8)	0,1 (0,5)	0,670
3,5	0,9 (0,85)	0,9 (0,85)	0,1 (0,35)	0,377
4	0,9 (0,8)	1,1 (0,9)	0 (0,6)	0,905
4,5	1,05 (1,0)	1,05 (1,2)	0 (0,55)	0,837
5	1,2 (0,9)	1,25 (1,05)	0,05 (0,6)	0,959

D: Diyoptri, IQR: İnterquartile range, *Wilcoxon signed-ranks test

Tablo 4: Sağ ve sol gözlerde 0,5 ila 5,0 D arasında değişen uyarana akomodatif yanıtlar.

Akomodatif uyarana, D	Akomodatif yanıt, D			p*
	Sağ Medyan (IQR)	Sol Medyan (IQR)	Fark Medyan (IQR)	
0,5	0 (0,1)	0 (0,1)	0 (0,05)	0,984
1	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0 (0,2)	0,501
1,5	0,2 (0,3)	0,25 (0,25)	0 (0,3)	0,918
2	0,35 (0,5)	0,3 (0,5)	0 (0,2)	0,753
2,5	0,45 (0,4)	0,5 (0,55)	0,05 (0,4)	0,872
3	0,6 (0,6)	0,7 (0,8)	0,1 (0,55)	0,706
3,5	0,8 (0,7)	0,9 (0,85)	0,1 (0,4)	0,281
4	0,95 (0,9)	0,95 (1,0)	0,2 (0,5)	0,168
4,5	1,1 (1,1)	1,0 (1,15)	0,1 (0,45)	0,119
5	1,25 (0,95)	1,15 (0,95)	0,15 (0,4)	0,082

D: Diyoptri, IQR: İnterquartile range, *Wilcoxon signed-ranks test

binoküler görüş esnasında uzaktan yakına uyumda birincil rolü oynadığını öne sürmüştür. Momeni ve ark. push-up tekniği ile monoküler olarak değerlendirilen bir grup genç emetropik erişkinde akomodasyon amplitüdünün dominant gözde dominant olmayan göze göre daha büyük olduğunu bildirmişlerdir (19). Vincent ve ark. open-field otorefraktör kullanarak değerlendirdiği izometropik sağlıklı katılımcılarda dominant ve dominant olmayan gözlerin monoküler görüş koşulları altında simetrik bir akomodasyon yanıtı sergilediğini bildirmiştir. Binoküler görüş sırasında ise dominant gözde daha fazla akomodatif yanıt gösterilmiştir (20).

Bazı çalışmalar akomodasyon simetrisine odaklanmıştır. Heron ve Winn tarafından yapılan çalışmada infra-red optometre kullanılmış ve akomodasyon yanıtları ve tepki süreleri monoküler ve binoküler görüşte gözler arasında benzer bulunmuştur (21). Fisher ve ark. Hartinger coincidence optometre kullanılarak değerlendirilen katılımcılarda istirahat tonik akomodasyon seviyeleri açısından gözler arasında yüksek derecede simetri bildirmiştir (22).

Yukarıda tartışılan ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar farklı deneysel tasarımlara sahiptir. Çalışmalarda akomodasyon ölçümü için objektif olmayan yöntemler dahil (19) pek çok farklı ölçüm yöntemi kullanılmıştır (18,20-22). Ayrıca bazı araştırmacılar katılımcıları monoküler olarak (19-21) değerlendirirken bazıları binoküler (18,22) olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda, bir Hartmann-Shack aberometresi kullanılarak monoküler görüş koşulları altında objektif akomodasyon yanıtı değerlendirilmiştir. Hartmann-Shack aberometresi farklı akomodatif uyarılara verilen akomodatif yanıtları objektif olarak ölçmekle birlikte sadece monoküler ölçümü mümkün kılmaktadır. Bu durum karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir.

Monoküler koşullarda yapılan değerlendirmelerde dikkate alınması gereken bir diğer önemli konu ise otonom kontrolün hemisferik lateralitesidir. Sağ ve sol hemisferlerin asimmetrik aktivasyonunun otonom sinir sistemini farklı şekilde etkilediği bilinmektedir. Hayvan ve insan çalışmaları, sol hemisferin öncelikle parasempatik aktiviteye aracılık ettiğini ve sağ hemisferin sempatik aktiviteye aracılık ettiğini göstermektedir (12,23). Burtis ve ark. pupil dilatasyonunun sol gözle bakıldığında sağ göze kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar, pupil dilatasyonundaki bu farklılıkları sol monoküler görüş ile indüklenen sağ hemisfer aracılı sempatik aktivitenin nispeten daha fazla olması ile ilişkilendirmiştir (12). Sol göz kapatıldığında, sağ gözden gelen girdilerin çoğunun alındığı sol hemisfer uyandırılır. Bu, diğer göze kıyasla artmış parasempatik aktivasyon ve artmış akomodatif yanıt ile sonuçlanabilir. Çalışmamızda sağ ve sol gözün akomodatif yanıtları da karşılaştırılmıştır. Sağ ve sol gözler arasında farklı akomodatif uyarılara verilen akomodatif yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %77,1'inde sağ göz, %22,9'unda sol göz dominantlığı vardı. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda sağ göz dominantlığı %57,4 ile %80 arasında değişmektedir (8-11,19,24). Dominant göz açısından cinsiyete dayalı farklılıklar çalışmalar arasında değişkenlik göstermiştir. Bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre daha fazla sağ göz dominantlığı bildirilmiştir (9,24). Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı yazarlar sağ göz dominantlığı açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (10,11).

Katılımcı sayısının nispeten az olması ve tek bir oküler dominans testinin kullanılması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Oküler dominansı belirlemek için farklı testler mevcuttur. Klinik olarak en sık kullanılan yöntem olan kart içinde delik testini gözler arasında tercih yapmaya zorlaması açısından en etkili olduğu için seçtik (17). Ayrıca ölçümleri monoküler görüş koşulları altında gerçekleştirdik. Farklı deney düzeyleri ile hem monoküler hem de binoküler görüş koşullarında yapılan ölçümler daha aydınlatıcı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, genç, sağlıklı izometropik katılımcıların dominant ve dominant olmayan gözlerinin akomodasyon yanıtlarının monoküler görüş koşulları altında benzer olduğu bulunmuştur. Sağ ve sol göz arasında da fark bulunmamıştır. Akomodasyonda oküler dominans ve lateralitenin rolünü anlamak için daha geniş hasta popülasyonunda farklı deney düzenekleri ile hem monoküler hem de binoküler görüş koşullarındaki objektif ölçümleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, çalışmayı kurgulama, veri toplama ve analiz, makale yazımı: **Merve Beyza Yıldız**, Veri toplama ve analiz: **Yücel Öztürk**, Veri toplama ve analiz: **Rüveyde Bolaç**, Veri toplama ve analiz, denetleme: **Sevcan Balcı**, Denetleme, eleştirel inceleme ve düzenleme: **Elvin Yıldız**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: HNHAH-KAEK 2021/122).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ooi TL, He ZJ. Sensory eye dominance: Relationship between eye and brain. *Eye Brain* 2020;12:25-31.
2. Mapp AP, Ono H, Barbeito R. What does the dominant eye dominate? A brief and somewhat contentious review. *Percept Psychophys* 2003;65:310-317.
3. Gupta N, Naroo SA, Wolffsohn JS. Visual comparison of multifocal contact lens to monovision. *Optom Vis Sci* 2009;86:E98-105.
4. Zhang F, Sugar A, Jacobsen G, Collins M. Visual function and spectacle independence after cataract surgery: Bilateral diffractive multifocal intraocular lenses versus monovision pseudophakia. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:853-858.
5. Evans BJ. Monovision: A review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27:417-439.
6. Kılınç Hekimsoy H, Söğüt FE, Şekeroğlu MA. Dominant ve dominant olmayan gözlerde retina tabakalarının optik koherans tomografi segmentasyon analizi ile değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji* 2021;28(4):231-234.
7. Choi JA, Kim JS, Jeong HJ, Lee JA, Park CK. Ocular dominance is associated with the ganglion cell-inner plexiform layer thickness profile in the macula. *PLoS One* 2016;11(2):e0150035.
8. Yang Z, Lan W, Liu W, Chen X, Nie H, Yu M, Ge J. Association of ocular dominance and myopia development: A 2-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4779-4783.
9. Linke SJ, Baviera J, Munzer G, Steinberg J, Richard G, Katz T. Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: Analysis of 10,264 myopic individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9166-9173.
10. Linke SJ, Baviera J, Richard G, Katz T. Association between ocular dominance and spherical/astigmatic anisometropia, age, and sex: Analysis of 1274 hyperopic individuals. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5362-5369.
11. Zhou D, Ni N, Ni A, Chen Q, Hu DN, Zhou J. Association of visual acuity with ocular dominance in 2045 myopic patients. *Curr Eye Res* 2017;42(8):1155-1159.
12. Burtis DB, Heilman KM, Mo J, Wang C, Lewis GF, Davilla MI, Ding M, Porges SW, Williamson JB. The effects of constrained left versus right monocular viewing on the autonomic nervous system. *Biol Psychol* 2014;100:79-85.
13. Rombouts SA, Barkhof F, Sprenger M, Valk J, Scheltens P. The functional basis of ocular dominance: Functional MRI (fMRI) findings. *Neurosci Lett* 1996;221:1-4.
14. Jensen BH, Hougaard A, Amin FM, Larsson HB, Ashina M. Structural asymmetry of cortical visual areas is related to ocular dominance. *Neuroreport* 2015:1071-1076.
15. Campbell FW, Westheimer G. Dynamics of accommodation responses of the human eye. *J Physiol* 1960;151:285-295.
16. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol* 2015;5(1):439-473.
17. Seijas O, Gómez de Liaño P, Gómez de Liaño R, Roberts CJ, Piedrahita E, Diaz E. Ocular dominance diagnosis and its influence in monovision. *Am J Ophthalmol* 2007;144:209-216.
18. Ibi K. Characteristics of dynamic accommodation responses: Comparison between the dominant and non-dominant eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997;17:44-54.
19. Momeni-Moghaddam H, McAlinden C, Azimi A, Sobhani M, Skiadaresi E. Comparing accommodative function between the dominant and non-dominant eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:509-514.
20. Vincent SJ, Collins MJ, Read SA, Ghosh A, Chen C, Lam A, Sahota S, Vo R. The short-term accommodation response to aniso-accommodative stimuli in isometropia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015;35(5):552-561.
21. Heron G, Winn B. Binocular accommodation reaction and response times for normal observers. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989;9:176-183.
22. Fisher SK, Ciuffreda KJ, Hammer S. Interocular equality of tonic accommodation and consensuality of accommodative hysteresis. *Ophthalmic Physiol Opt* 1987;7:17-20.
23. Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neurol* 1992;49(7):697-702.
24. Eser I, Durrie DS, Schwendeman F, Stahl JE. Association between ocular dominance and refraction. *J Refract Surg* 2008;24:685-689.
25. Eser İ. The Incidence of Eye Dominance in Turkey. *Turk J Ophthalmol* 2008;38:60-63.



Do Choroidal Melanocytes Affect Choroidal Thickness in Patients with Newly Diagnosed Vitiligo?

Vitiligo Tanısı Yeni Konulan Hastalarda Koroid Melanositleri Koroid Kalınlıklarını Etkiler mi?

Goktug DEMIRCI¹ , Gulsen TUKENMEZ DEMIRCI² , Sevil KARAMAN ERDUR¹ ,
Cafer TANRIVERDI¹ 

¹Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul, Türkiye

²Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Türkiye

ORCID ID: Goktug Demirci 0000-0002-5079-4713, Gulsen Tukenmez Demirci 0000-0002-9646-0719, Sevil Karaman Erdur 0000-0001-9829-7268, Cafer Tanrıverdi 0000-0003-2445-6339

Cite this article as: Demirci G et al. Do choroidal melanocytes affect choroidal thickness in patients with newly diagnosed vitiligo? Med J West Black Sea. 2022;6(3):404-409.

This paper has been presented as a poster at Turkish Ophthalmological Association 52th National Congress Antalya/Turkey.

Corresponding Author
Goktug Demirci

E-mail
gdemirci@medipol.edu.tr

Received
28.05.2022

Revision
22.12.2022

Accepted
23.12.2022

ABSTRACT

Aim: Vitiligo is a chronic skin disease and considered to be an autoimmune, neural, and autolytic pathophysiology in which mainly the melanocytes in the epidermis are focused and destroyed. Therefore, alterations in the choroid and retinal pigment epithelium are expected, and there are very few publications using modern technology in research of this subject.

This study aimed to examine the optic disc, retinal nerve fiber layer (RNFL), and choroidal thickness in patients with vitiligo by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prospective observational study.

Material and Methods: This single-center prospective cross-sectional study included 40 eyes of 40 patients with vitiligo and 42 eyes of 42 healthy individuals. The RNFL thickness, choroidal thickness, and optic disc parameters (rim area, disc area, and cup volume) were compared between the two groups.

Results: The study consisted of 21 female and 19 male in the vitiligo group, and 21 female and 21 male in controls; no difference was found in gender distribution between two groups ($p=0.836$). Vitiligo and control groups had similar optic disc parameters, and RNFL and choroidal thicknesses; so the differences in the mentioned parameters did not differ statistically ($p>0.05$ for all).

Conclusion: Vitiligo patients' optic disc parameters, and RNFL and choroidal thicknesses did not differ from those in healthy individuals. Based on unknown pathogenesis, the melanocytes at the choroidal region may have compensatory mechanisms in vitiligo.

Keywords: Choroid, OCT, Retina, Vitiligo

ÖZ

Amaç: Vitiligo, kronik bir deri hastalığıdır ve esas olarak epidermisteki melanositlerin hedef alındığı ve yok edildiği otoimmün, nöral ve otositotoksik bir patofizyoloji olarak kabul edilir. Bu nedenle koroidde ve retina pigment epitelinde değişiklikler beklenir ve bu konuda modern teknolojiyi kullanan çok az yayın mevcuttur.

Bu çalışmada, prospektif - gözlemsel bir çalışma olarak vitiligolu hastalarda optik disk, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve koroid kalınlığının spektral alan optik koherens tomografi (SD-OCT) ile incelenmesi amaçlandı.



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada vitiligolu hastalarda optik disk, retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve koroid kalınlığının spektral alan optik koherens tomografi (SD-OKT) ile incelenmesi prospektif gözlemsel bu çalışma amaçlandı. Bu tek merkezli prospektif kesitsel çalışmaya vitiligolu 40 hastanın 40 gözü ve 42 sağlıklı bireyin 42 gözü dahil edildi. RSLT kalınlığı, koroid kalınlığı ve optik disk parametreleri (rim alanı, disk alanı ve cup hacmi) iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya vitiligo grubunda 21 kadın ve 19 erkek, kontrol grubunda 21 kadın ve 21 erkek; iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadı ($p=0,836$). Vitiligo ve kontrol gruplarında benzer optik disk parametreleri, RSLT ve koroid kalınlıkları; yani bahsedilen parametrelerdeki farklılıklar istatistiksel olarak farklı değildi (tümü için $p>0.05$).

Sonuç: Vitiligo hastalarının optik disk parametreleri, RSLT ve koroid kalınlıkları sağlıklı bireylerden farklı değildi. Bilinmeyen bir patogeneze bağlı olarak, koroid bölgesindeki melanositlerin vitiligoda kendini telafi edici mekanizmaları olabilir.

Anahtar Sözcükler: Koroid, OCT, Retina, Vitiligo

INTRODUCTION

Vitiligo is a chronic skin disease and considered to be an autoimmune, neural, and autocytoxic pathophysiology in which mainly the melanocytes in the epidermis are focused and destroyed. Both genders are equally affected. It could arise at any age, but 70% of patients are under 30 years of age (1).

Many studies have proven that the loss of melanocytes in vitiligo patients is not restricted to the skin (2-4). In 1983, as first time Albert et al. showed the vitiligo disease also affects retina with hypopigmentation since then eyebrows, eyelashes, iris, ciliary body, and choroid is even thought to be affected (2). Hypopigmentation of iris, lens changes, hypopigmentation in retinal pigment epithelium (RPE), uveitis can also be seen in vitiligo patients (3,4). The stroma layer of the choroid is very rich in melanocytes (5). Therefore, alterations in the choroid and retinal pigment epithelium are expected, and there are very few publications using modern technology in research of this subject (2,6,7).

This study aimed to examine the optic disc, retinal nerve fiber layer (RNFL), and choroidal thickness in patients with vitiligo by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT).

MATERIAL and METHODS

The study approved by the Istanbul Medipol University Ethics Committee with the protocol number 10840098-604.01.01.E5435- 14.04.2016. The study was conducted by the tenets of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all the participants prior to study initiation. Forty eyes of 40 patients with vitiligo (group 1) and 42 eyes of 42 healthy individuals (group 2) were included in this single-center, cross-sectional observational study. All SD-OCT measurements were performed in both eyes. Because no statistical difference was detected between the two eyes, data of 1 eye were selected randomly. Patients in group 1 were newly diagnosed with vitiligo by a dermatology specialist. Vitiligo was diagnosed by the dermatologist based on depigmentation of skin and enhanced

fluorescence in skin lesions underneath Wood light. The patients were not classified as periorbital, all the patients with vitiligo are included in the study. Subjects with a history of smoking, current or recent use of drugs that could affect choroidal thickness, active ocular infection or allergy, ocular surface scarring, previous ocular surgery, hypertension, known atherosclerotic disease, pregnancy, macular degenerations, choroidal pathology, glaucoma, high refractive error (patients with more than + 6 and -6 diopters), best-corrected visual acuity below 20/25, or patients with a systemic other disease were excluded. Healthy control subjects were routine checkup patients.

They were also examined by a dermatology specialist to exclude vitiligo or any other dermatological disorders.

The Cirrus HD-OCT was used in all subjects' examination. The optic disc cube 200x200 algorithm was used after pupil dilatation. Both eyes of each subject were scanned three times. All scans were obtained in the same session, and the time interval among the scans was within 5 to 10 seconds. The following optic disc parameters were analyzed: Rim area (RA), disc area (DA), and cup volume (CV).

The RNFL measurements were obtained by the RNFL algorithm within the three-dimensional data cube. The optic disc center was found by plotting the central dark point in the RPE. The 512 A-scans of 2-dimensional data were obtained by processing a circle of data with a radius of 1.73 mm from the central dark point via bilinear interpolation and smoothing. The RNFL thickness map was created by measuring the average of these A-scans. The following parameters were analyzed: Thickness central subfield (TCB), volume cube (VC), and thickness average cube (TAC).

From this HD raster scan, two independent graders (G.D., C.T.) manually measured choroidal thickness using software calipers (Figure 1). The foveal center was confirmed by comparing the orientation of the HD scan to the 5-line raster OCT scan. The subfoveal choroidal thickness (SFCT) was defined as the vertical perpendicular distance from the hyper-reflective line of Bruch's membrane to the innermost hyper-reflective line of the choroido-scleral interface. The

measurements were obtained at the fovea and 500 μm nasal and temporal to the fovea. The mean SFCT was calculated by taking the average of these three values.

The exclusion criteria for the HD-OCT scans were: The signal strength lower than six, saccades in the enface image, scans in which the line-scanning laser ophthalmoscope image did not have sharp uniform focus nor had poor centration, non-uniform illumination, or vitreous or media artifacts.

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 software package. The normality of the distribution of each of the parameters was checked using the Kolmogorov-Smirnov normality test. The variables were normally distributed. The student t-test was used to compare the parameters between the two groups. Categorical variables (such as gender dis-

tribution) were compared by Chi-square test. The statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

This study included 40 eyes of 40 patients with vitiligo and 42 eyes of 42 controls. The mean age was 39 ± 15 years in the vitiligo group and 32 ± 14 years in the control group ($p=0.167$). There were 21 females and 19 males in the vitiligo group, and 21 females and 21 males in the control group; no difference was found in gender distribution between the two groups ($p=0.836$). There was no statistical difference between the study and control groups in terms of intraocular pressure, axial length, visual acuity, and refraction error measurement. Table 1 presents the demographic and clinical data of the participants.

Vitiligo and control groups had also similar optic nerve head parameters, and RNFL measurements (Figures 2-4). The optic disc parameters (rim area, cup volume, and disc area) were $1.3 \pm 0.2 \text{ mm}^2$ and $1.3 \pm 0.2 \text{ mm}^2$ ($p=0.491$); $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3$ and $0.1 \pm 0.1 \text{ mm}^3$ ($p=0.370$); $1.6 \pm 0.1 \text{ mm}^2$ and $1.7 \pm 0.2 \text{ mm}^2$ ($p=0.457$) in the vitiligo group and control group, respectively. The average RNFL thickness ($92 \pm 8 \mu\text{m}$ vs $97 \pm 9 \mu\text{m}$), the central subfield thickness ($252 \pm 22 \mu\text{m}$ vs $254 \pm 13 \mu\text{m}$), the volume cube ($10.2 \pm 0.5 \text{ mm}^3$ vs $10.3 \pm 0.4 \text{ mm}^3$), and the average cube thickness ($282 \pm 14 \text{ mm}^3$ vs $286 \pm 12 \text{ mm}^3$) were similar between the vitiligo and control groups ($p=0.146$,

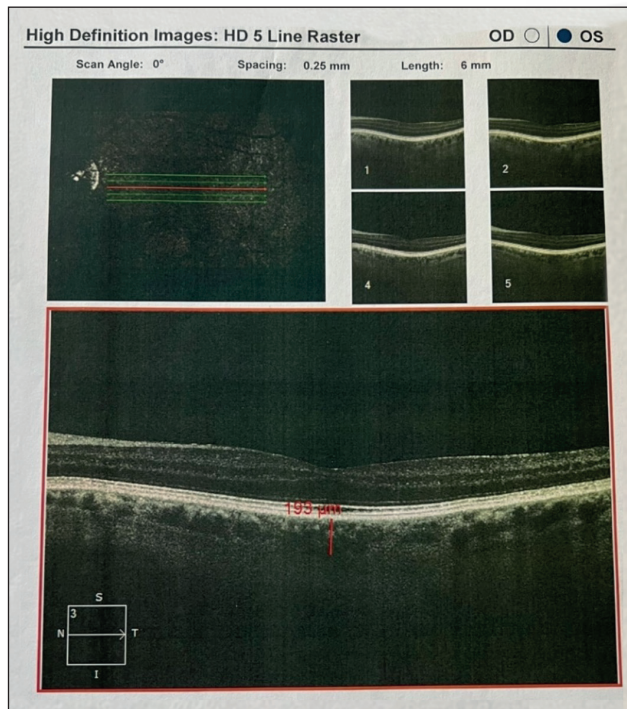


Figure 1: Choroidal thickness OCT image measurement method.

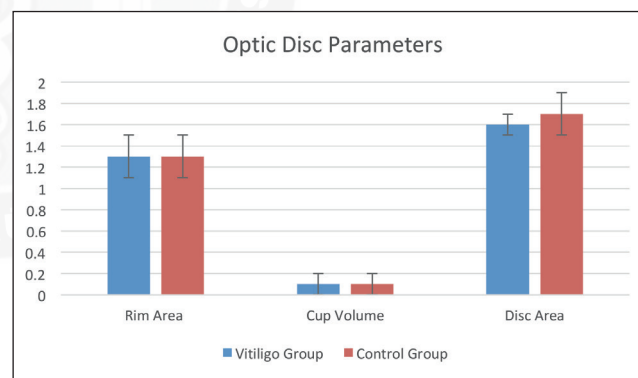


Figure 2: Comparison of rim area, cup volume, disc area.

Table 1: The demographic and clinical data of the study and control groups.

	Study Group (n=40 eyes)	Control Group (n=42 eyes)	p-value
Age (years)	39 ± 15	32 ± 14	0.167*
Gender (F/M)	21/19	21/21	0.836 ^a
IOP (mmHg)	16.52 ± 2.83	16.76 ± 2.07	0.562*
Axial length (mm)	23.47 ± 1.04	23.38 ± 1.12	0.321*
BCVA (Log MAR)	0.08 ± 0.22	0.06 ± 0.40	0.845*
Refractive error (D) (SE)	-0.37 ± 1.00	-0.25 ± 0.92	0.702*

F/M: Female/male, **IOP:** Intraocular Pressure, **BCVA:** Best-corrected visual acuity, **D:** Diopter, **SE:** Spheric equivalent

*Student t-test. ^aChi-square test

p=0.682, p=0.499, and p=0.488; respectively). There was also no significant difference in choroidal thickness between the two groups (290±67 μm in vitiligo group, 290±25 μm in control group; p=0.994). Table 2 shows the outcome measurements.

DISCUSSION

The most common ocular pathology seen in approximately 30 to 40 percent of vitiligo patients is in the retinal pigment epithelium (RPE) and choroidal layer. Albert et al. showed

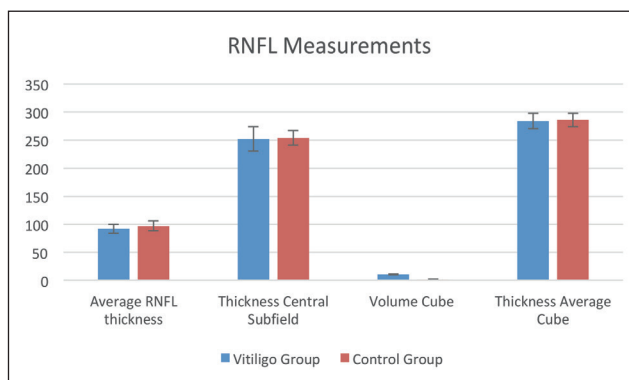


Figure 3: Comparison of average RNFL, thickness center subfield, volume cube, thickness average cube.

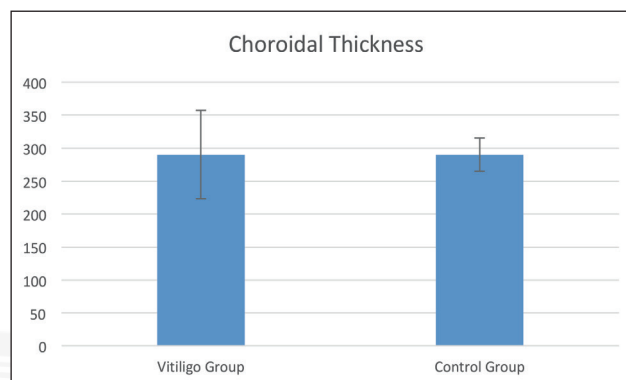


Figure 4: Comparison of vitiligo and study groups choroidal thickness.

Table 2: Optic nerve and RNFL parameters, and choroid thicknesses between two groups.

Parameters	Vitiligo Group (n=40 eyes)	Control Group (n=42 eyes)	p-value*
Optic Disc			
Rim Area (mm ²)			
Mean ± SD	1.3±0.2	1.3±0.2	0.491
Range	(1-1.9)	(0.9-2.1)	
Cup Volume (mm ³)			
Mean ± SD	0.1±0.1	0.1±0.1	0.370
Range	(0-0.3)	(0-0.6)	
Disc Area (mm ²)			
Mean ± SD	1.6±0.1	1.7±0.2	0.457
Range	(1.4-2)	(1.4-2.5)	
RNFL			
Average RNFL thickness (μm)			
Mean ± SD	92±8	97±9	0.146
Range	(79-109)	(81-114)	
Thickness Central Subfield (μm)			
Mean ± SD	252±22	254±13	0.682
Range	(214-292)	(232-276)	
Volume Cube (mm ³)			
Mean ± SD	10.2±0.5	10.3±0.4	0.499
Range	(9.3-11)	(9.5-11)	
Thickness Average Cube (mm ³)			
Mean ± SD	284±14	286±12	0.488
Range	(256-306)	(264-305)	
Choroid			
Choroidal Thickness (μm)			
Mean ± SD	290±67	290±25	0.994
Range	(128-390)	(240-327)	

RNFL: Retinal nerve fiber layer

* Student-t test

that 27% of vitiligo patients had RPE hypopigmentation, and one patient had advanced retinitis pigmentosa-like pattern (2). Conversely, İlhan et al. showed that RPE was not affected (6). Wagoner et al. demonstrated a strong presence of vitiligo with uveitis (8). Nordlund et al. showed that vitiligo and uveitis co-occurrence were more than presumed and suggested that the same immunological mechanism in the skin and skin destroyed pigment cells (9).

Albert et al. showed %5 uveitis cases in vitiligo patients (10). In the SD-OCT and mfERG study, Aydın et al. showed that photoreceptor segments were preserved in SD-OCT and central retinal function loss detected in mfERG (11).

The function of extracutaneous melanocytes has been an exciting topic for researchers. Currently, we know melanocytes produce melanin pigments and store them in melanosomes, so the skin is protected from ultraviolet radiation damage. The primary question is what melanocyte does at extracutaneous locations, such as the inner ear, heart, and leptomeninges, which are self sun-protective areas (12). This situation leads us to think if the melanocytes have other functions besides avoiding the intraocular reflections of the light (5).

In human beings, melanocytes originate from the optic cup and the neural crest. The choroidal stroma contains a large number of melanocytes, which are neural crest-derived cells that migrate during eye development (13). The choroid, the most vascularized eye structure, has approximately seventy percent of the total eye blood flow (14). Melanocytes surround the choroidal blood vessels. Shibuya et al. reported melanocytes play an essential role at morphogenesis and/or upkeep of the normal choroidal vasculature (15). They observed normal RPE but a thinner choroidal layer secondary to lack of melanocytes in melanocyte-deficient *Mitf^{mi-bw}/Mitf^{mi-bw}* mutant mice. Also, they found *Mitf^{mi-bw}/Mitf^{mi-bw}* mice eye had narrower vascular layers than those of wild-type mice eyes. Interestingly, when they performed an animal model using albino mice, they reported larger blood vessels than the control group in choroidal vasculature. Adini et al. found high amounts of fibromodulin and monocyte chemoattractant protein-1 in albino mice (16). Those two factors play a vital role in choroidal angiogenesis. Shibuya et al. concluded the presence or absence of melanocytes might have different effects on choroidal vasculature (15).

When the lesional skin of a vitiligo patient examined histologically and immunohistochemically, mostly no melanocytes are observed, however infrequently melanocytes might be seen (17). The underlying pathology of melanocytes destruction in vitiligo remains unclear, although several theories are suggested (18,19). When it comes to vitiligo classification, we see the term 'vitiligo' is an umbrella, including different pathogenic mechanisms causing the same clinical presentation. There are also unanswered questions about vitiligo assessment and treatment interventions (20).

In the literature, many papers are published about choroidal thickening in several systemic diseases affecting the eye vasculature, but the effect of vitiligo on choroid has not been investigated sufficiently. Ornek N et al. have investigated possible alterations in RNFL thickness in vitiligo patients and found no effect in RNFL thickness in vitiligo patients (21). On the other hand Aydın et al. found a potential loss of central retinal function with multifocal ERG in vitiligo patients but observed that the photoreceptor segment was preserved in OCT (11). They mentioned that patients with vitiligo may have potential changes in central retinal functions even if they have normal OCT findings and fundus appearance. Demirkan et al. showed that in vitiligo patients, the choroidal thickness of the optic nerve and surrounding area was significantly thinner in all regions except the optic nerve and its surrounding area compared to those in healthy subjects (7). Similar to that Öncül H. et al. have shown that the choroidal thickness of vitiligo patients was found out to be thinner compared to the control group (22).

Conversely, we did not find any difference in RNFL thickness, choroidal thickness, and optic disc parameters (rim area, disc area, and cup volume) between the vitiligo group and the control group. We hypothesize the controversies between the studies by Demirkan et al., Öncül H. et al. and our study might depend on the heterogeneity of vitiligo disease itself (7,22). Also, we included patients with vitiligo who were newly diagnosed. It's possible by the time melanocyte loss progress and vitiligo affects choroidal melanocytes. Another possibility is that even if the choroidal melanocytes were affected, some vitiligo patients might have compensated mechanisms to increase fibromodulin and monocyte chemoattractant protein-1 to maintain the normal choroidal vasculature. One of the limitations of this study may be the sample size because sample size calculation was not done but according to our previous studies the sample size is enough to have opinion about the real world effect of vitiligo on choroidal melanocytes. The other limitation of this study may be the patients were not classified as periorbital, all the patients with vitiligo are included in the study. However, because vitiligo is a systemic disease involving all of the body we do not think that this limitation has an effect on the results.

In this study vitiligo patients' optic disc parameters, RNFL and choroidal thicknesses did not differ from those in healthy individuals. Based on unknown pathogenesis, the melanocytes at the choroidal region may have compensatory mechanisms in vitiligo. Longitudinal studies with more distinct methodology may also show whether the results hold true for distributions of the dependent and explanatory variables other than the ones explored here, especially genome-based selections, might be more informative about the relation between vitiligo disease and choroidal structure.

Acknowledgment

None

Author Contributions

Author's contributions are equal.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to the research, authorship and/or publication of this article.

Financial Support

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article

Ethical Approval

The study approved by the Istanbul Medipol University Ethics Committee with the protocol number 10840098-604.01.01.E5435-14.04.2016. The study was conducted by the tenets of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all the participants prior to study initiation

Review Process

Extremely peer-reviewed.

REFERENCES

- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:473-491.
- Albert DM, Wagoner MD, Pruett RC, Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo and disorders of the RPE. *Br J Ophthalmol* 1983;67:153-156.
- Biswas G, Barbhuiya JN, Biswas MC, Islam MN, Dutta S. Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Indian Med Assoc* 2003;101:478-480.
- Karadag R, Esmer O, Karadag AS, Bilgili SG, Cakici O, Demircan YT, Bayramlar H. Evaluation of ocular findings in patients with vitiligo. *Int J Dermatol* 2016;55:351-355.
- Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:144-168.
- Ilhan N, Rifaioglu EN, Ilhan O, Coskun M, Mutlu Cihan Daglioglu MC, Tuzcu EA, Kahraman H. Retinal Pigment Epithelium Thickness Analysis with Optical Coherence Tomography in Patients with Vitiligo. *Med Sci* 2015;31:587-591.
- Demirkan S, Onaran Z, Samav G, Özkal F, Yumuşak E, Gündüz Ö, Karabulut A.. Decreased choroidal thickness in vitiligo patients. *BMC Ophthalmol* 2018;18:126.
- Wagoner MD, Albert DM, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmol* 1978; 86:1145-1160.
- Nordlund JJ, Taylor NT, Albert DM, Wagoner MD, Lerner AB. The prevalence of vitiligo and poliosis in patients with uveitis. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:528-536.
- Albert DM. Melanoma, vitiligo, and uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:643-644.
- Aydin R, Ozsutcu M, Erdur SK, Dikkaya F, Balevi A, Ozbek M, Senturk F. The assessment of macular electrophysiology and macular morphology in patients with vitiligo. *Int Ophthalmol* 2018;38:233-239.
- Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, Slominski A, Kadakara AL, Hershkovitz D, Peters E, Nordlund JJ, Abdel-Malek Z, Takeda K, Paus R, Ortonne JP, Hearing VJ, Schallreuter KU. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol* 2009;18:799-819.
- Cook CS, Ozanis V, Jakobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In: Tasman W, editor. *Duane's Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, Inc, 1991:1-93.
- Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387-429.
- Shibuya H, Watanabe R, Maeno A, Ichimura K, Tamura M, Wakana S, Shiroishi T, Ohba K, Takeda K, Tomita H, Shibahara S, Yamamoto H. Melanocytes contribute to the vasculature of the choroid. *Genes Genet Syst* 2018;15:93:51-58.
- Adini I, Adini A, Bazinet L, Watnick RS, Bielenberg DR, D'Amato RJ. Melanocyte pigmentation inversely correlates with MCP-1 production and angiogenesis-inducing potential. *FASEB J* 2015;29:662-670.
- Le Poole IC, Das PK, van den Wijngaard RM, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: a convergence theory. *Exp Dermatol* 1993;2:145-153.
- Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porrás R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, Ruiz-Argüelles A. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev* 2011;10:762-765.
- Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol* 2013;25:676-682.
- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003263.
- Ornek N, Onaran Z, Koçak M, Ornek K. Retinal nerve fiber layer thickness in vitiligo patients. *J Res Med Sci* 2013;18:405-407.
- Oncul H, Ayhan E. Retinal nerve fiber layer, retinal pigment epithelium, and choroidal thickness in vitiligo patients. *J Cosmet Dermatol.* 2020;00:1-6.



Difficulty in Follow-Up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report and Review of the Literature

Hipopitüitarizm ile Birlikte Olan Papiller Tiroid Kanserinin Takibinde Zorluk: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ömercan TOPALOĞLU¹ , Güldeniz Gizem SÜREN² , Sakin TEKİN¹ , Barkın MALKOÇ³ ,
Esin KAYMAZ³ , Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK⁴ , Taner BAYRAKTAROĞLU¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Zonguldak, Turkey

²Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Zonguldak, Turkey

³Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Zonguldak, Turkey

⁴Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Ömercan Topaloğlu 0000-0003-3703-416X, Güldeniz Gizem Süren 0000-0002-0254-4269, Sakin Tekin 0000-0002-1408-1249, Barkın Malkoç 0000-0002-2073-0188, Esin Kaymaz 0000-0003-4127-6559, Güldeniz Karadeniz Çakmak 0000-0001-5802-4441, Taner Bayraktaroğlu 0000-0003-3159-6663

Cite this article as: Topaloğlu Ö et al. Difficulty in follow-up of papillary thyroid cancer co-existent with hypopituitarism: case report and review of the literature. Med J West Black Sea. 2022;6(3):410-416.

The abstract of our article was accepted and presented as an "Electronic Poster" with a heading of "Difficulty in Follow-up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report" in 9th (Online) Congress of Thyroid Diseases of Türkiye, 2021.

Corresponding Author

Ömercan Topaloğlu

E-mail

drhomercan@hotmail.com

Received

20.08.2022

Revision

28.08.2022

Accepted

31.08.2022

ABSTRACT

Aim: We present an interesting case of papillary thyroid cancer co-existent with hypopituitarism.

Case: Fortysix-year-old female was applied with a complaint of painful palpable lump in the right side of the neck, difficulty swallowing, cough and dyspnea. The patient was diagnosed with type 2 diabetes mellitus 8 years ago, underwent craniotomy for nonfunctioning pituitary adenoma 15 years ago, and received gamma knife 10 years ago. She had been taking insulin glargine and lispro, prednisolone, and levothyroxine (LT4). Physical examination was unremarkable. Pituitary MRI revealed partial empty sella. A solid nodule of 33x27x30 mm with irregular borders and containing microcalcifications in the right thyroid lobe was detected on sonography. Fine needle aspiration cytology revealed "strongly suspicious features for malignancy". Papillary thyroid carcinoma (PTC) was detected after right lobectomy and then complementary thyroidectomy. Follow-up sonography performed 14 months later than radioactive iodine (RAI) showed an avascular solid area of 30x14x15 mm in the right. We decided to monitor free thyroxine (fT4), thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels. LT4 dose was adjusted to keep fT4 level closer to the upper limit of normal. No complications or recurrences were detected.

Conclusion: Studies on the follow-up of PTC cases with hypopituitarism are limited. We performed RAI after total thyroidectomy, and treated the patient with LT4 by adjusting fT4 level.

Keywords: Thyroid cancer, Pituitary insufficiency, Pituitary, Thyroid, Hypopituitarism

ÖZ

Amaç: Papiller tiroid kanserinin hipopitüitarizm ile birlikte görüldüğü ilginç bir olgu sunuyoruz.

Olgu: Kırkaltı yaşında kadın hasta boyun sağ kısmında ele gelen ağrılı sertlik, yutkunma güçlüğü, öksürük ve boğaz ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Hastanın 8 yıldır tip 2 diyabet tanısı mevcuttu, 15 yıl önce nonfonksiyone hipofiz adenomu sebebiyle kraniyotomi, 10 yıl önce gamma knife alma öyküsü mevcuttu. Hasta insülin glarjin ve lispro, prednizolon, levotirosin (LT4) kullanmaktaydı. Fizik bakışında önemli bir özellik bulunmadı. Hipofiz MR görüntülemesinde parsiyel "empty sella" izlendi. Tiroid sonografisinde sağ



This work is licensed by
Creative Commons Attribution-
NonCommercial-4.0 International (CC)

lob orta kesimde 33x27x30 mm, düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyon içeren solid nodül izlendi. İnce iğne aspirasyon sitolojisinde “malignite yönünden kuvvetli şüpheli yaymalar” saptandı. Öncelikle sağ lobektomi, sonrasında tamamlayıcı tiroidektomi uygulanan hastanın patolojik analizinde papiller tiroid kanseri (PTK) saptandı. Postoperatif radyoaktif iyot (RAI) tedavisinden 14 ay sonra kontrol sonografisinde sağ tiroid lojunda 30x14x15mm vaskülaritesi kodlanmayan solid alan izlendi. Serbest T4 (sT4), tiroglobulin ve anti-tiroglobulin düzeylerini takip etmeye karar verdik. Komplikasyon veya nüks izlenmedi.

Sonuç: Hipofiz yetmezliğinde PTK takibi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Biz total tiroidektomi sonrasında RAI uyguladık ve sT4 düzeyine göre LT4 tedavisi verdik.

Anahtar Sözcükler: Tiroid kanseri, Hipofiz yetmezliği, Hipofiz, Tiroid, Hipopituitarizm

INTRODUCTION

Papillary thyroid carcinoma (PTC) accounts for 85% of well-differentiated thyroid malignancies (1). Most PTCs are identified in the early stages and have an excellent prognosis (2,3). For patients at high risk for recurrence, bilateral surgery allows administration of radioiodine (RAI) for remnant ablation (4,5). Serum Tg is a sensitive marker of residual/recurrent thyroid cancer after ablation of the post-surgical residual thyroid tissue. Because the vast majority of PTC recurrences are in cervical lymph nodes, neck sonography, together with serum Tg and anti-thyroglobulin (anti-Tg) measurements, should be performed about 6 months after thyroid ablation in a patient followed-up with levothyroxine (LT4) suppression. Little has been known regarding the follow-up of the cases with PTC co-existent with hypopituitarism. We present follow-up a case of PTC co-existent with hypopituitarism.

CASE REPORT

A 46-year-old-female patient presented to our clinic with a complaint of palpabl painful lump in right side of the neck in October 2018. She had a diagnosis of type 2 diabetes mellitus for 8 years. The patient underwent pterional craniotomy surgery due to nonfunctioning pituitary adenoma in 2003 and received gamma knife treatment in 2008. The patient then developed visual loss in the left eye due to left optic atrophy, and also hypopituitarism. She had been taking insulin glargine 1x40 unit/day, insulin lispro 3x16 unit/day, prednisolone 1x5 mg/day and LT4 25 mcg/day. On physical examination, blood pressure was 140/80 mmHg, heart rate 75 beat/min, respiratory rate 20/min, SPO₂ 98%, temperature 36° C, height was 165cm and weight was 75kg, body mass index was 27.55. System examinations were unremarkable. Neck examination revealed nodular goiter. EKG showed normal sinus rhythm.

In laboratory analysis, TSH was 0.691 mIU/L, fT4 0.957 ng/dL, free triiodothyronine (fT3) 2.47 pg/mL, anti-Tg negative. Other baseline laboratory findings were demonstrated in Table 1. On thyroid sonography, a solid nodule of 33x27x30 mm with irregular borders and containing microcalcifications in the central part of the right lobe was detected.

Strongly suspicious features for malignancy were detected on fine needle aspiration cytology of the nodule. We then referred the patient for thyroidectomy under glucocorticoid protection in November 2018. Pathological analyses were as followings: A thyroid lobectomy material containing a right lobe measuring 4.8x3.6x2.8 cm. A solid nodule with a size of 2.3x2.2x1.6 cm, partially uniformly limited, dirty cream color was observed, located on the upper surface with a mark on the sections. The tumor was located in the upper right lobe and had a diameter of 2.3 cm. There were no capsules around the tumor. The tumor had infiltrated into the thyroid tissue and perithyroid tissue. There was no tumor on the surgical border, but the tumor was closer than 0.1cm to the surgical border. There was no perineural and lymphovascular invasion around the tumor. A positive reaction was observed in tumor cells with CK19, HBME1 and no reaction was observed with CD56. Diagnosis was PTC (Figure 1). Because the patient had bilateral multicentric tumor and the resected tumor was closer than 0.1cm to the surgical border, we decided in multidisciplinary thyroid council to proceed with total thyroidectomy. The patient was then referred for a complementary total thyroidectomy in November 2018. Pathology results of the left lobe came back as classical subtype papillary thyroid microcarcinoma. The tumor had a diameter of 0.2 cm and it was properly limited and encapsulated. There was no tumor at the thyroid surgical border, but the tumor was located 0.2 cm away from the surgical border. There was no perineural and lymphovascular invasion around the tumor. LT4 was continued after complementary thyroidectomy. RAI ablation was decided based on multidisciplinary thyroid council. We cessated LT4 for 3 weeks before RAI, but TSH was elevated just to 5.56 mUI/L probably due to central hypothyroidism. We could not attain recombinant human TSH (rhTSH) before RAI ablation. The patient underwent RAI ablation with 100 mCi oral ¹³¹I in April 2019, 5 months after second surgery. 24th hour radiation dose was <30 microsievert/hour. Whole body scan after ¹³¹I showed accumulations of activity on residual tissue of varying intensity in the middle or even in two foci on the sternal notch in the neck region. We followed up with the patient every 3 months with LT4 dose of 150 mcg/day prescribed after RAI ablation. In the next follow-up in July 2019, laboratory analysis showed TSH<0.01 mUI/L, fT4 2

ng/dL, fT3 3.66 pg/mL, Tg 0.32 ng/dL, and anti-Tg negative. Thyroid sonography showed that bilateral parotid and submandibular glands had a normal sonographic appearance, the thyroid gland was enlarged, and a non-bloody homogeneous solidified appearance with a size of 35x17x16 mm was observed in the right thyroid bed. The finding was considered as a collection of liquids with a dense content. Thyroid residual tissue could not be ruled out. Also, a small number of reactive lymph nodes were observed in the bilateral submandibular area and the upper-middle jugular chain (the largest of which was 15x6 mm in size in the right submandibular region). We then decided to continue the treatment and follow-up with thyroid sonography and LT4 treatment. We adjusted LT4 dosage based on the fT4 level in the patient because she has hypopituitarism. We tried to keep the fT4 in the upper range of normal limits. TSH was already suppressed due to hypopituitarism (Figure 2).

In our last follow up in January 2022, 37 months after surgery, 22x14mm hypoechoic avascular lesion in the right lobe and another 28x12mm hypoechoic avascular lesion in the right lobe was detected in thyroid sonography (Figure 3). FNA was not performed because we thought the lesions to be postoperative soft tissue-fluid collection. Pituitary magnetic resonance imaging (MRI) performed in November 2021 revealed partial empty sella and 21x17x15 mm heterogeneous contrast enhancing mass, diffusely surrounding the left optic nerve and filling the left internal carotid artery (ICA) cavernous segment which is considered to be recurrence/residue (Figure 4).

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

Table 1: Laboratory parameters during the follow-up.

Parameters	Preoperative	3rd month	6th month	12th month	Reference range
TSH (mIU/L)	0.59	5.56	<0.01	0.001	0.27-4.2
fT4 (ng/dL)	0.97	3.78	2.24	1.61	0.93-1.7
FfT3 (ng/dL)	2.53	3.2	3.48	3.04	2-4.4
Tg (ng/dL)	-	0.32	0.37	0.26	3.68-64.15
Anti-Tg (IU/mL)	-	neg	neg	neg	0-150
Total Cortisol (ug/dL)	1.78	2.74	4.98	1.69	6.2-19.4 (morning) 2.3-11.9 (afternoon)
Prolactin (ng/mL)	3.68	3.4	3.6	2.9	4.79 - 23.3
FSH (mIU/mL)	6.42	5.2	5.5	5.89	Mid-Follicular Phase: 3.5-12.5 Midcycle: 4.7-21.5 Midluteal Phase: 1.7-7.7 Postmenopause: 16.8-134.8
LH (mIU/mL)	1.71	2.69	2.92	2.18	Follicular Phase: 2.4-12.6 Ovulatory Phase: 14-96 Mid-Luteal Phase: 1-11.4 Postmenopause: 7.7-59
ACTH (pg/mL)	32.8				0-46
Growth hormone (ng/mL)	2.66				<8
Estradiol (pg/mL)	<20	<5	13	<5	midfollicular phase 12.5-166 pre-ovulation stage 85.5-498 midluteal phase 43.8-211 postmenopause 5-54.7
Progesterone (ng/mL)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	follicular stage: 0.2-1.5 luteal stage: 1.7-27 postmenopausal: 0.1-0.8
HbA1C (%)	8.6	7.4	8.4	8.4	4-5.9
FBG (mg/dL)	193	164	256	194	

fT4: Free T4, **fT3:** Free T3, **Tg:** Thyroglobulin, **Anti-Tg:** Anti-thyroglobulin, **FSH:** Follicle stimulating hormone, **LH:** Luteinizing hormone, **ACTH:** Adrenocorticotropic hormone, **FBG:** Fasting blood glucose

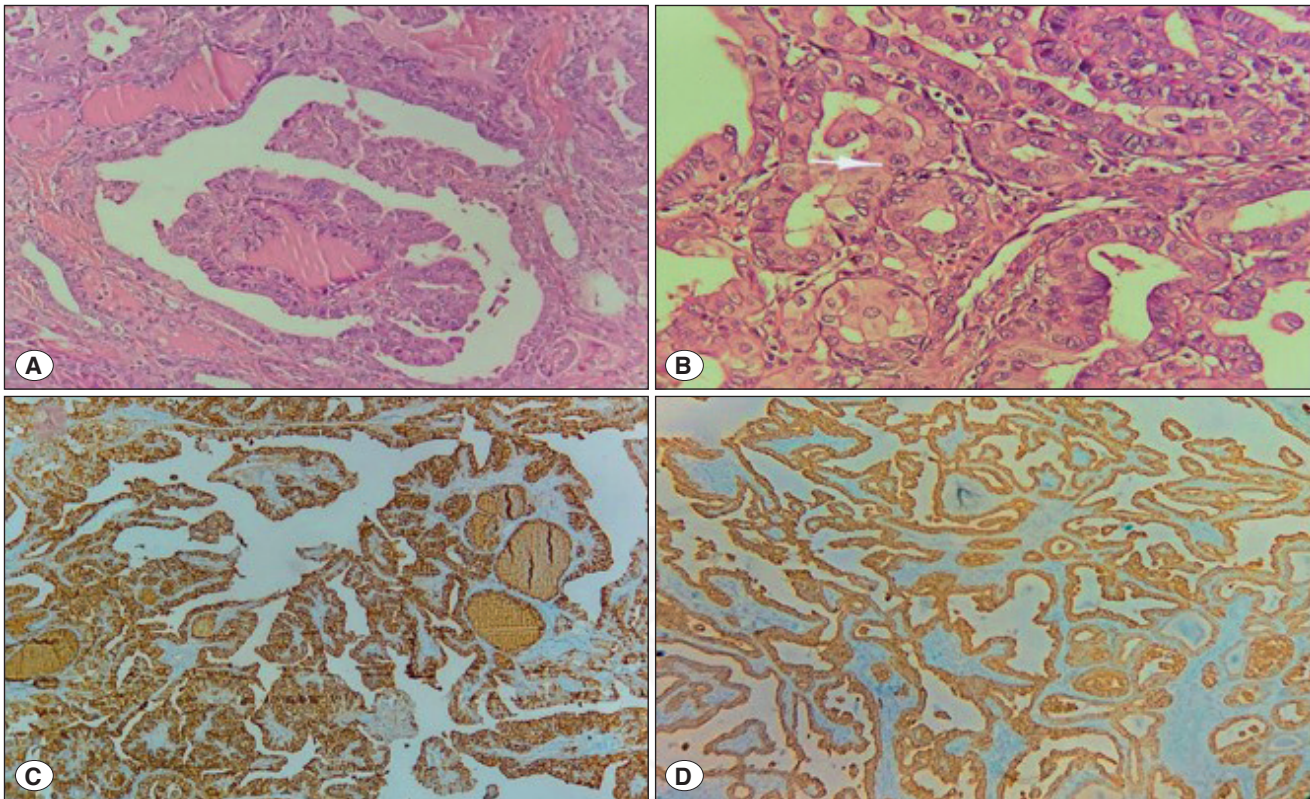


Figure 1: (Panels A-D) Histopathology of PTC at diagnosis: **A)** True papillae with fibrovascular cores with multi branching (H&E, x200); **B)** A nuclear pseudoinclusion marked with white arrow, also chromatin clearing (Orphan Annie nuclei) and coffee bean nuclei changes are seen around (H&E, x400); **C)** Diffuse membranous and cytoplasmic staining in PTC (CK19, BSA, x200); **D)** Basolateral membranous staining with HBME1 in PTC (HBME1, BSA, x200).

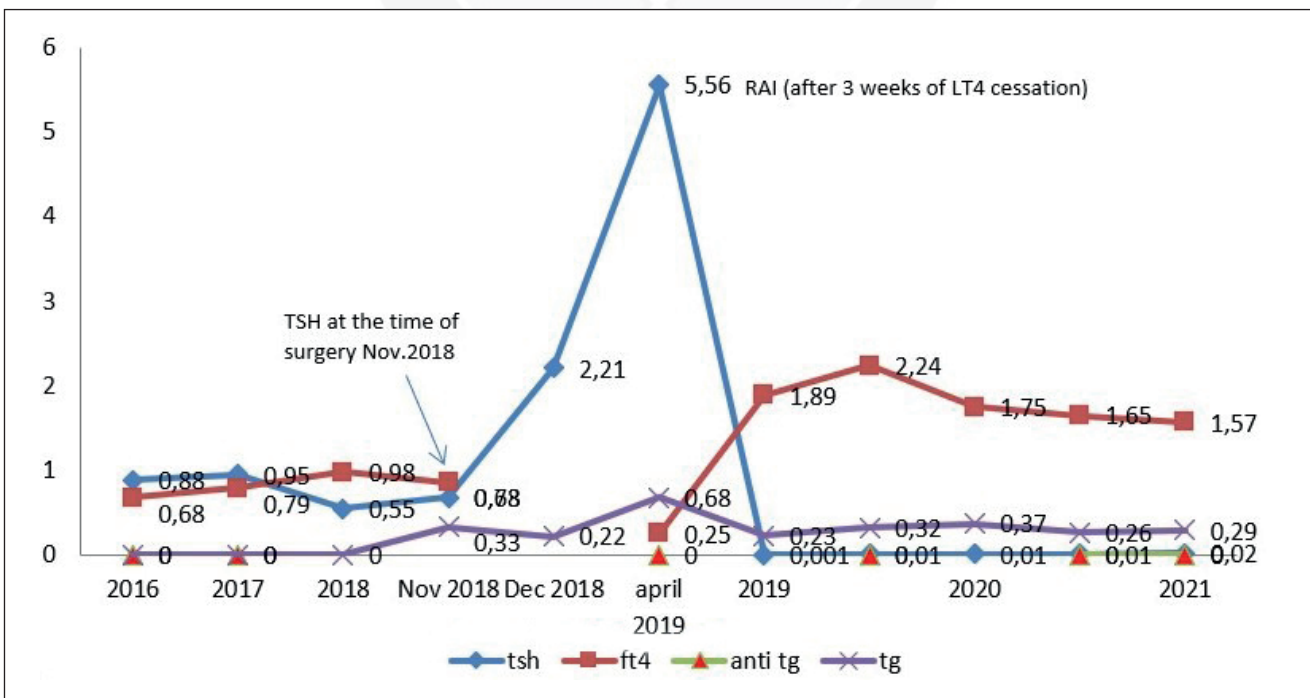


Figure 2: Temporary changes in TSH, ft4, anti-Tg, Tg levels.

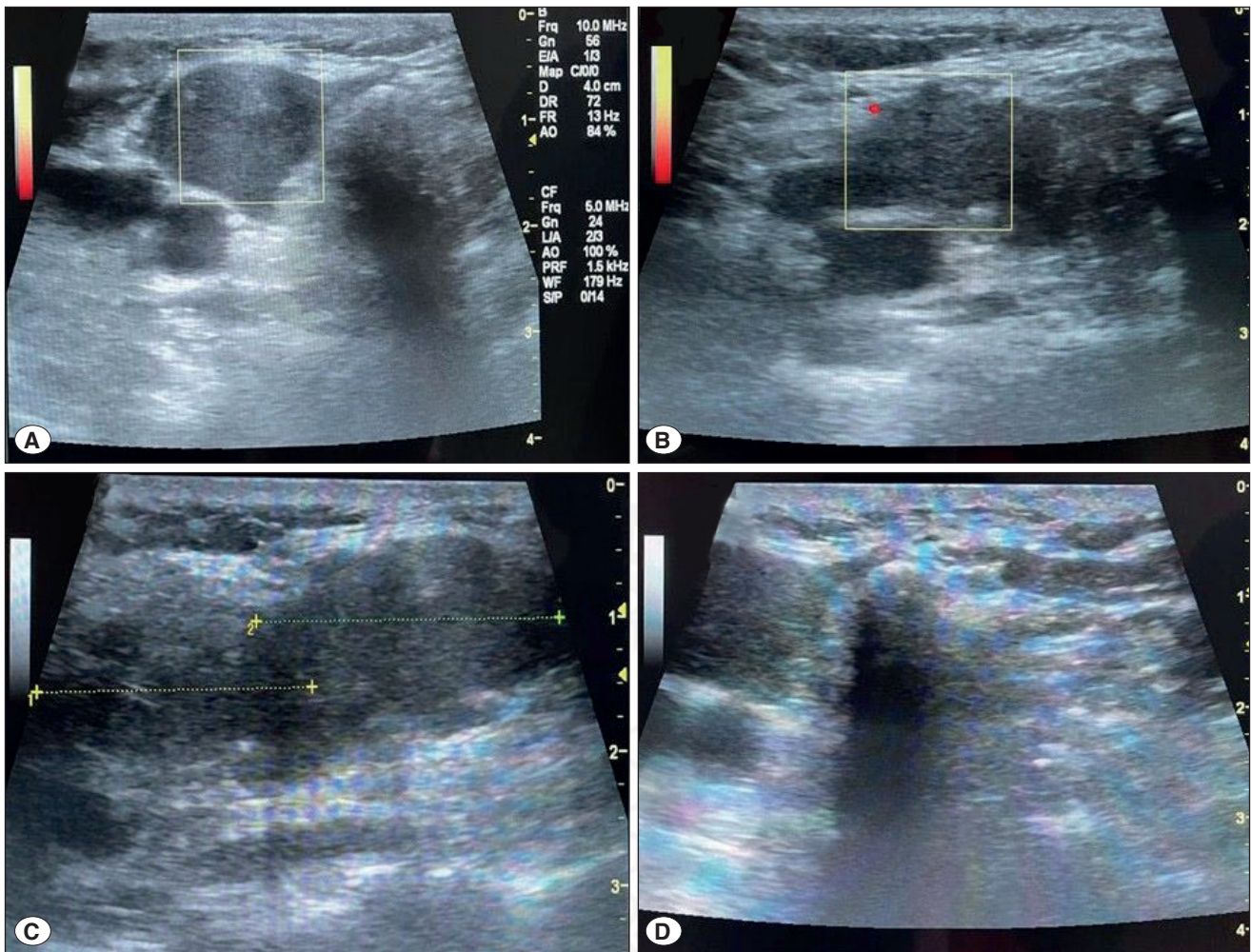


Figure 3: Panels (A-D) **A)** 22x14mm hypoechoic avascular lesion in right lobe similar to prior sonography images. **B)** 28x12mm hypoechoic avascular lesion in the right lobe. **C)** Longitudinal imaging of the lesions in the right lobe. **D)** No residue was detected in left lobe.

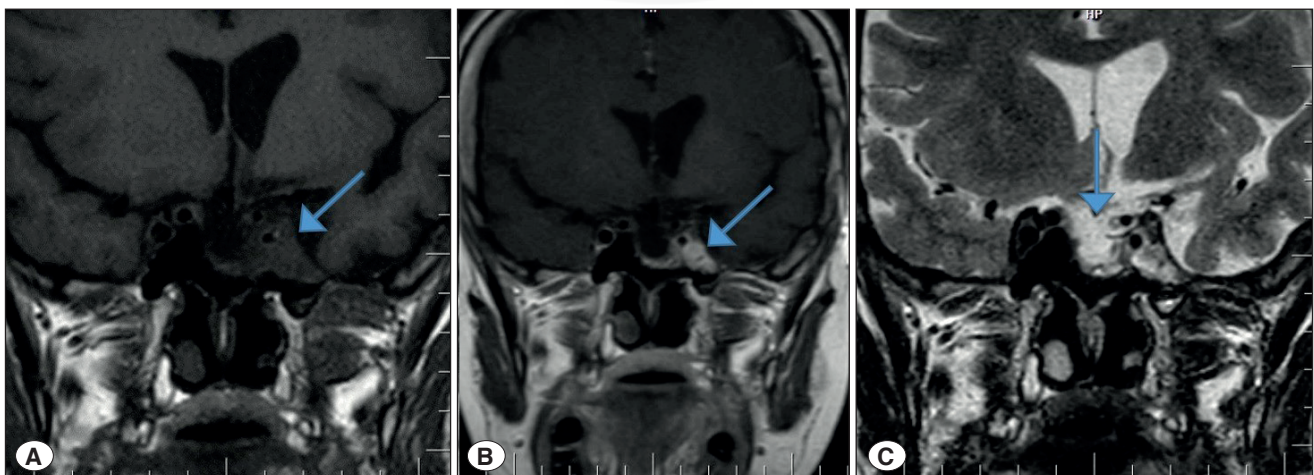


Figure 4: **A)** MRI image (T1-weighted 21x17x15mm heterogeneous contrast enhancing mass, diffusely surrounding the left optic nerve and filling the left ICA cavernous segment which is considered to be recurrence/residue. **B)** MRI image (T1-contrast enhanced heterogeneous contrast enhancement in the mass. **C)** MRI image (T2-weighted Empty sella in the right part of the pituitary gland.

DISCUSSION

We report clinical follow-up of a patient with PTC co-existent with hypopituitarism. Our patient had preexisting pituitary insufficiency. To our knowledge, there have only been cases of thyroid cancer and hypopituitarism due to metastasis to pituitary gland or concomitant pituitary tumor.

In a case report by Vianello et al. (6) a 61-year-old woman presenting with visual field deficits and pain to the right orbit was found on MRI to have a large mass involving the pituitary gland. A transnasal biopsy confirmed metastatic follicular thyroid carcinoma. Anterior pituitary function tests showed hypopituitarism. There was no adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol response, or TSH response, after corticotropin-releasing hormone and TSH-releasing hormone administration, respectively. They used rhTSH as preparation for a series of RAI treatment and achieved a decrease in serum Tg levels accompanied by substantial clinical improvement. Despite the fact that our patient was in the low risk group according to ATA(4) guidelines, in multidisciplinary thyroid council we decided to proceed with complementary resection due to tumor being closer than 0.1 cm to the surgical border. We continued the treatment with RAI after complementary thyroidectomy but could not obtain rhTSH in our country. Since waiting for TSH to rise after LT4 reduction was not an option due to central hypopituitarism, RAI might have been ineffective in our patient.

In another case report by Gut et al. (7), a 71-year-old patient with PTC, after thyroidectomy and subsequent ablative ¹³¹I treatment was tested for TSH stimulation. Despite the 4-week LT4 withdrawal, TSH stimulation could not be achieved. There was no TSH response in the thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test, and reduced serum levels of FSH and LH, normal levels of ACTH and growth hormone (GH), and elevated level of prolactin (PRL) (1026 μ IU/ml). Pituitary MRI confirmed the presence of a 34x18x16 mm tumor, growing into the sella turcica and infiltrating both cavernous sinuses. Control tests were done with the use of exogenous stimulation by rhTSH giving two doses of rhTSH, each one 0.9 mg, at an interval of 24 hours. Whole-body scintigraphy showed no pathological tracer accumulation foci, with low concentrations of Tg and anti-Tg. Much like our patient, lack of TSH stimulation was due to partial hypopituitarism caused by tumor of the pituitary gland. After total thyroidectomy due to differentiated thyroid cancer, the next step of the treatment is mostly treatment by RAI. TSH stimulation is needed to increase the uptake and accumulation of the isotope in the tumor. That is why 3–4 weeks of LT4 withdrawal is planned before the therapy. Since our patient had preexisting hypopituitarism, there was no TSH stimulation. We tried to perform an effective follow-up by keeping the fT4 level close to the upper range of normal limits in our patient.

Kuo et al. (8) reported a case of advanced PTC with pituitary ACTH-secreting tumor. A 58-year-old male patient

had thyroid cancer in 1991 and presented with headache caused by pituitary tumor with apoplexy in 1993. The patient underwent RAI (¹³¹I) for detection and treatment of PTC after the use of rhTSH in 2000, due to hypopituitarism. During follow-up for thyroid cancer, ²⁰¹thallium scan proved to be an effective tool for detecting metastatic PTC in the patient without pituitary TSH reserve. Pituitary ACTH-secreting tumor was confirmed in 2001 based on the high serum ACTH level and positive immunohistochemical stain for ACTH. The patient had no cushingoid features. Moreover, serum ACTH levels were 337 and 232 pg/mL with normal serum cortisol and urine-free cortisol. Although the patient underwent three surgeries and a total of 370 mCi ¹³¹I therapy for recurrent thyroid cancer, the cancer continued to progress. Our patient had low levels of Tg so we did not scan for metastases.

In another case report by Risse et al. (9) published in 1999, a patient with PTC and hypopituitarism required rhTSH for ¹³¹I scanning with respect to subsequent therapy. The thyroid cancer had been unknown until central neurological symptoms developed, leading to the diagnosis of a huge metastasis to the sella that was the only manifestation of metastatic spread. The failure to generate endogenous TSH was overcome by the use of rhTSH for performing a ¹³¹I test. Unfortunately, the ¹³¹I uptake was not sufficient for therapy. Unfortunately, there was not sufficient RAI uptake in patient's sella tumor. Fortunately, the disease was stable after external photon beam therapy, and the Tg level had even decreased. Unfortunately, we could not use rhTSH before RAI due to lack of simple access in our country.

As mentioned above, despite our patient having low risk according to ATA (4) guidelines, we decided to follow through with complementary resection because tumor was closer than 0.1 cm to surgical border. We could not wait until TSH level rises because there was no endogenous TSH secretion due to panhypopituitarism. When TSH reached 5 mUI/L, RAI was used without prior rhTSH supplementation. RhTSH was not easily accessible in our country. RAI might not have been effective in our patient but we tried to treat the patient to the best of our circumstances with success thus far. ATA (4) guideline also recommends rhTSH to be used in patients with underlying comorbidities making iatrogenic hypothyroidism potentially risky, in patients with pituitary disease whose serum TSH cannot be raised, or in patients in whom a delay in therapy might be harmful such as our patient. To our knowledge, we report the first patient to have RAI without TSH elevation in case of co-existence of PTC and hypopituitarism.

There is not much literature regarding thyroid cancer follow up and treatment alongside panhypopituitarism. Further research is needed, especially regarding thyroid tumorigenesis independent of TSH stimulation which is the case with our patient. The genetic alterations of PTC activate the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway that promotes cell division (10). Rearrangements of the genes

coding for RET and NTRK1 tyrosine kinases, activating mutations of BRAF, and activating mutations of RAS are sequential components leading to activation of MAPK. Additional drivers include anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements, EIF1AX mutations, and mutations of the promoter region of the telomerase reverse transcriptase gene (TERT) (10). In general, any given PTC carries only a single one of these genetic changes (11). Approximately 9 percent of PTC harbor both a TERT promoter mutation plus either a BRAF or RAS activating mutation. These are more aggressive than those carrying only a single driver (12).

Despite limited literature, we closely monitor the patient and managed successfully so far with no recurrences. She had no complications as of yet. Our patient might not have an indication for complementary thyroidectomy or RAI ablation based on the previous guidelines, but we decided to do so in multidisciplinary thyroid council. Due to inadequate elevation of TSH levels both because of panhypopituitarism and lack of access to rhTSH, RAI might not have been effective in our patient. Our patient is the first patient in the literature to have RAI without TSH elevation in case of co-existence of PTC and hypopituitarism.

In summary, we report a case of PTC which was developed without TSH stimulation due to panhypopituitarism. Our patient had low risk thyroid cancer and after thyroidectomy, disease was well managed with a combination of RAI and LT4 replacement therapy. We tried to perform an effective follow-up by keeping the fT4 level close to the upper limit in our patient. Studies on the follow-up of PTC in pituitary insufficiency are limited. Complications regarding cardiovascular system like arrhythmias and osteoporosis especially in elderly patients must be taken into account when adjusting fT4 levels. As mentioned before, data is limited, and there is no guideline about the management of PTC in patients with central hypothyroidism. LT4 replacement doses should be decided case by case in our opinion. More studies are needed in patients with PTC and panhypopituitarism.

Acknowledgment

We thank to all authors for contribution to design, concept, data collection, interpretation, writing and preparing the manuscript.

Author Contributions

Author's contributions are equal.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest.

Financial Support

During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.

Ethical Approval and Consent

Not Available.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Jameson J, Weetman AP. Thyroid Cancer. In: Longo DL, editors. *Harrison's Hematology and Oncology*. 2nd ed. McGraw Hill; 2013.
2. Perez-Montiel MD, Suster S. The spectrum of histologic changes in thyroid hyperplasia: A clinicopathologic study of 300 cases. *Hum Pathol* 2008;39(7):1080-1087.
3. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: An update. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S1-9.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
5. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1. *Endocr Pathol* 2003;14(1):55-60.
6. Vianello F, Mazzarotto R, Tacaliti A, Lora O, Basso M, Servodio O, Mian C, Sotti G. Follicular thyroid carcinoma with metastases to the pituitary causing pituitary insufficiency. *Thyroid* 2011;21(8):921-925.
7. Gut P, Matysiak-Grześ M, Fischbach J, Klimowicz A, Gryczyńska M, Ruchała M. Lack of TSH stimulation in patients with differentiated thyroid cancer - possible causes. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012;16(3):273-275.
8. Kuo SF, Chen JY, Chuang WY, Jung SM, Chang YC, Lin JD. Concurrent papillary thyroid cancer with pituitary ACTH-secreting tumor. *J Formos Med Assoc* 2007;106(4):330-335.
9. Risse JH, Grünwald F, Bender H, Schüller H, Van Roost D, Biersack HJ. Recombinant human thyrotropin in thyroid cancer and hypopituitarism due to sella metastasis. *Thyroid* 1999;9(12):1253-1256.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676-690.
11. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(7):1454-1457.
12. Hen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(1):41-52.



TARD İç Anadolu Şubesi ve
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Bilimsel Toplantısı

TRAVMA ANESTEZİSİNDE HASTA GÜVENLİĞİ ZONGULDAK'TA SONBAHAR SEMPOZYUMU-III



Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Sezai Karakoç Konferans Salonu

12 KASIM 2022
CUMARTESİ

Bilimsel Sekreteryaya

Özcan Pişkin - drozcanp@gmail.com
0505 456 24 49
Dilek Okyay - zengindilek@hotmail.com
0539 313 17 62

Organizasyon Sekreteryası



Arzu Akgün
0533 159 6627
arzu@diamed98.com

www.zbeu-travmaanestezisi.org

Değerli Meslektaşlarımız;

Sizleri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ile TARD İç Anadolu Şubesinin ortaklaşa olarak düzenlediği 12 Kasım 2022 tarihinde Üniversitemiz Sezai Karakoç Konferans Salonunda gerçekleştirilecek olan III. Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu etkinliğine davet etmekten büyük mutluluk ve onur duyuyoruz.

Taşkömürü üretiminin başladığı 1848 yılından günümüze binlerce kömür madeni işçisinin yaşamını kaybettiği Emeğin Başkenti'nde, emeğin alın terine bir borcumuz olduğu düşüncesinden yola çıkarak bu yıl üçüncüsü gerçekleştirilecek olan etkinliğimizin ana temasını "Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği" olarak belirlemeyi görev bildik.

Travma anestezisinde hasta güvenliğini sağlamaya yönelik yenilikleri, mesleki gelişmeleri ve deneyimlerimizi paylaşmayı hedeflediğimiz, bilimsel çalışmalarınız ve değerli katkılarınızla daha verimli olacağına inandığımız III. Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu'nda görüşmek üzere...

Saygı ve sevgilerimizle

Prof. Dr. Aslı Dönmez

TARD İç Anadolu Şube Başkanı

Prof. Dr. Hilal Ayoğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
AD Başkanı

GENEL BİLGİLER

TOPLANTI YERİ ve TARİHİ

Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği konusuyla **Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III**, 12 Kasım 2022, Cumartesi günü Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sezai Karakoç Konferans Salonu'nda gerçekleştirilecektir.

KURULLAR

ONURSAL BAŞKAN

Rektör Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER

ONURSAL BAŞKAN

Dekan Prof. Dr. Murat CAN

SEMPOZYUM BAŞKANLARI

Prof. Dr. Aslı Dönmez

Prof. Dr. Hilal Ayoğlu

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Hilal Ayoğlu

Doç. Dr. Gamze Küçükosman

Dr. Öğr. Üyesi R. Dilek Okyay

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Aslı Dönmez

Prof. Dr. Atilla Erol

Prof. Dr. Hilal Ayoğlu

Prof. Dr. Ö. Taylan Akkaya

Doç. Dr. Başak Akça

Doç. Dr. Gamze Küçükosman

Doç. Dr. Özcan Pişkin

Dr. Öğr. Üyesi R. Dilek Okyay

SEMPOZYUM PROGRAMI

Tarih	Saat	Program
12 Kasım 2022, Cumartesi	08:30-18:45	Bilimsel Program ve Kapanış

BİLİMSEL PROGRAM

08:30-09:00	AÇILIŞ- HASTA GÜVENLİĞİ	
	Prof. Dr. Hilal AYOĞLU (ZBEÜ Anestezi ve Reanimasyon AD Başkanı) Prof. Dr. Aslı DÖNMEZ (TARD İç Anadolu Şube Başkanı) Prof. Dr. Meral KANBAK (TARD Başkanı) Prof. Dr. Murat CAN (ZBEÜ Tıp Fakültesi Dekanı) Prof. Dr. İsmail Hakkı ÖZÖLÇER (ZBEÜ Rektörü)	
09:00-10:40	I. OTURUM: TRAVMAYA ACİL YAKLAŞIM	
	Oturum Başkanları Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM, Prof. Dr. Ömer KURTİPEK Travma Fizyopatolojisi Travmada Yaşam Kurtarma Zinciri Travma Hastasında Hava Yolu Yönetimi Travmada Sıvı ve Kan Yönetimi	Doç. Dr. Ayça TAŞ TUNA Doç. Dr. Onat BERMEDE Doç. Dr. Özcan PIŞKİN Prof. Dr. Yavuz DEMİRARAN
10:40- 11:00	KAHVE ARASI	
11:00-12:15	II. OTURUM: TRAVMADA ANESTEZİ YÖNETİMİ - I	
	Oturum Başkanları Prof. Dr. Aslı DÖNMEZ, Prof. Dr. Zerrin ÖZKÖSE ŞATIRLAR Travmada Ultrasonografi (POCUS) Kranial Travmada Anestezi Yönetimi Torako-Abdominal Travmada Anestezi Yönetimi	Doç. Dr. Funda GÖK Prof. Dr. Adnan BAYRAM Doç. Dr. Başak AKÇA
12:20 - 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ	
13:30-14:45	III. OTURUM: TRAVMADA ANESTEZİ YÖNETİMİ - II	
	Oturum Başkanları Prof. Dr. Fatma SARICAOĞLU, Prof. Dr. Jülide ERGİL Ortopedik Travma Cerrahisinde Anestezi Yönetimi Travmada Özellikli Durumlarda Anestezi Yönetimi Travmada Postoperatif Bakım	Prof. Dr. Gülay ERDOĞAN Prof. Dr. Kutluk PAMPAL Prof. Dr. Birgül YELKEN
14:45 15:15	KAHVE ARASI	
15:15-16:15	IV. OTURUM: MULTİDİSİPLİNER OLGU YAKLAŞIMI	
	Oturum Başkanları Prof. Dr. Taylan AKKAYA, Prof. Dr. Atilla EROL Vaka Sunumu Acil AD Beyin Cerrahisi AD Ortopedi ve Travmatoloji AD Genel Cerrahi AD Üroloji AD Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Doç. Dr. Bengü G. KÖKSAL Dr. Öğr. Üyesi Hilal HOCAGİL Dr. Öğr. Üyesi Emrah KESKİN Doç. Dr. Ercan ŞAHİN Dr. Öğr. Üyesi İlhan TAŞDÖVEN Ar. Gör. Dr. İlyas YAZ Dr. Öğr. Üyesi Keziban BOLLUCUOĞLU
16:15-16:30	KAHVE ARASI	
16:30-18:30	SÖZLÜ SUNU OTURUMU	
	Oturum Başkanları Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN, Prof. Dr. Karamehmet YILDIZ	
18:30-18:45	Akılca İlaç kullanımı - Kapanış	Prof. Dr. Hilal AYOĞLU



Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Bilimsel Program ve Sözlü Bildirileri

Patient Safety in Trauma Anesthesia, Autumn Symposium-III in Zonguldak,
Scientific Program and Oral Presentations

Aslı DÖNMEZ^{1,2,3} , Hilal AYOĞLU^{1,4,5} , Özcan PIŞKİN^{4,5,6} , Gamze KÜÇÜKOSMAN^{4,5,6} ,
Rahşan Dilek OKYAY^{4,5,6} 

¹Sempozyum Başkanı, Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Sezai Karakoç Kültür Merkezi, Zonguldak, Türkiye

²TARD İç Anadolu Şubesi Yönetim Kurulu Başkanı

³Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

⁵Sempozyum Düzenleme Kurulu, Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Sezai Karakoç Kültür Merkezi, Zonguldak, Türkiye

⁶Sempozyum Bilimsel Sekreteri, Travma Anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, Sezai Karakoç Kültür Merkezi, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Aslı Dönmez 0000-0002-7378-1632, Hilal Ayoğlu 0000-0002-6869-5932, Özcan Pişkin 0000-0003-3538-0317, Gamze Küçükosman 0000-0002-3586-7494, Rahşan Dilek Okyay 0000-0002-0520-7532

Bu makaleye yapılacak atıf: Dönmez A ve ark. Travma anestezisinde hasta güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III, bilimsel program ve sözlü bildirileri. Med J West Black Sea. 2022;6(3):417-454.

Sorumlu Yazar

Rahşan Dilek Okyay

E-posta

zengindilek@hotmail.com

Geliş Tarihi

09.11.2022

Kabul Tarihi

26.11.2022



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ÖZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Merkez Farabi Kampüsü Sezai Karakoç Kültür Merkezi'nde, 12 Kasım 2022 tarihinde "Travma anestezisinde Hasta Güvenliği, Zonguldak'ta Sonbahar Sempozyumu-III" (<https://www.zbeu-travmaanestezisi.org>) gerçekleştirildi.

Sempozyum oturumlarındaki sözlü bildirilerin özetlerinin sunulması amaçlanmıştır. Kongre süresince toplam 15 sözel bildiri sunulmuştur. Böylece, travma anestezisinde hasta güvenliği ve travma hastasının yönetiminde güncel yaklaşımların bilim dünyası ile paylaşılması sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hasta güvenliği, Travma anestezisi, Multidisipliner yaklaşım, Sempozyum

ABSTRACT

At the Zonguldak Bülent Ecevit University, Central Farabi Campus Sezai Karakoç Cultural Center, 12 November 2022, Patient Safety In Trauma Anesthesia, Autumn Symposium In Zonguldak-III (<https://zeg.beun.edu.tr/>) was held.

It is aimed to present abstracts of the oral presentations in the symposium sessions. During the symposium, 15 presentations were presented. Thus, Patient safety in trauma anesthesia and current approaches in the management of trauma patients were shared with the scientific world.

Keywords: Patient safety, Trauma anesthesia, Multidisciplinary approach, Symposium

SUNU-1 Limb Girdle Musküler Distrofili Kalça Kırığı Olgusunda Anestezi Yönetimimiz

Çağdaş BAYTAR¹ 0000-0001-7872-9676, Zeynep KOÇ¹ 0000-0002-9743-4571
Dinmuhammed ASKER¹ 0000-0003-2575-5277

¹ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Limb Girdle Musküler Distrofi (LGMD) kas onarımını ve kasın normal işlevinin sürdürülmesini sağlayan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar ile ortaya çıkan, omuz ve pelvik kuşak kaslarında zayıflıkla karakterize, progresif seyirli kalıtsal bir hastalıktır (1). LGMD hastalarının bulbar kas tutulumu, artmış aspirasyon riski, kas zayıflığı, respiratuar kötüleşme, rabdomyoliz, kardiyak iletim anormallikleri, myokardiyal tutulum, skolyoz nedeniyle ortaya çıkan zor havayolu problemleri sebebiyle anestezi yönetimi zorlayıcıdır (2). Düşmeye bağlı travma sonucu kalça kırığı nedeniyle acil operasyona alınan LGMD tanılı hastada anestezi yönetimimizi sunmayı amaçladık.

Olgu: 36 yaşında LGMD tanılı kadın hasta femur fraktürü nedeniyle ortopedi tarafından acil olarak operasyona alındı. Yakınlarının desteğiyle mobilize olabilen hastanın klinik bulguların 5 yaşında başladığı ve ilerleyen kas güçsüzlüğü nedeniyle başvurduğu merkezde 15 yaşında tanı aldığı öğrenildi. Preoperatif değerlendirmede olası ritim bozuklukları ve miyokardiyal tutulum açısından kardiyoloji tarafından değerlendirilen hastanın, EKG'sinin normal sinüs ritminde ve ekokardiyografi bulguları normal sınırlardaydı. Hastanın fizik muayenesinde proksimal kas güçsüzlüğüne ek olarak omuz kuşağı kaslarında atrofi mevcuttu (Şekil 1). Olguya oturur pozisyonda L4-5 aralığından 18 G Tuohy iğnesi ile 27G spinal iğneyi içeren setle kombine spinal epidural blok yapıldı. 5. cm'de spinal iğneden BOS geldiği görülünce 15 mg bupivakain + 20 µg fentanil uygulandı, ardından epidural kateter 10 cm'de tespit edildi. Operasyonu 4,5 saat süren hastada herhangi bir problem yaşanmadı. Postoperatif takibinde analjezi amacıyla epidural kateteri kullanılarak hastanın VAS skorları 3'ün altında tutuldu. Hasta yatışının 6.gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma ve sonuç: LGMD hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında malign hipertermi riski artmaksızın, rabdomyoliz ve hiperkalemi gözlenebileceğinden inhalasyon anestezikleri ve süksinilkolin kullanmaktan kaçınılmalı; genel anestezi gerektiren olgularda total intravenöz anestezi tercih edilmelidir (3). Ancak bu olgularda olası kardiyovasküler ve respiratuar sistem tutulumu nedeniyle mümkün olduğunca rejyonal anestezie tercih edilebilir. Rejyonal anestezi uygulanacak hastalarda ise bulbar kas tutulumu aspirasyon açısından risk teşkil eder ve artmış skolyoz sıklığı nöroaksiyal anestezi uygulanmasını zorlaştırır. Sonuç olarak LGMD'li hastalarda anestezi yönetimi hastalığın diğer sistem tutulumları göz önünde bulundurularak; genel anestezi ya da rejyonal anestezi tercihi hasta özelinde değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Limb-Girdle Musküler Distrofi, proksimal kas zayıflığı, musküler distrofi



Şekil 1: Omuz kuşağı kaslarında atrofi

Kaynaklar

1. Taghizadeh, Eskandar, et al. "Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: A review." *J. Cell. Physiol* 2019; 234(6): 7874-84.
2. Jacques J. Driessen Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008, 21:350–355.
3. Mark Schieren et al. Anaesthetic management of patients with myopathies *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:641–649.

Anesthesia Management in Hip Fracture with Limb Girdle Muscular Dystrophy: A case report**ABSTRACT**

Objective: Limb Girdle Muscular Dystrophy (LGMD) is a progressive inherited disease characterized by weakness in the shoulder and pelvic girdle muscles, caused by mutations in genes encoding proteins that ensure muscle repair and maintenance of normal muscle function (1). In LGMD patients, anesthesia management is challenging because of difficult airway problems due to bulbar muscle involvement, increased aspiration risk, muscle weakness, respiratory deterioration, rhabdomyolysis, cardiac conduction abnormalities, myocardial involvement, and scoliosis (2). We aimed to present our anesthesia management in a patient with LGMD who has a hip fracture following a fall and is scheduled for emergency surgery.

Case: A 36-year-old female patient with LGMD has scheduled an emergency operation for femoral fracture. The patient's clinical symptoms started at the age of 5 and were diagnosed at the age of 15. She could mobilize with the support of her relatives. The patient was evaluated by cardiology before surgery since there was a possibility of cardiac arrhythmia and myocardial involvement. ECG was in normal sinus rhythm and echocardiography was normal. She had proximal muscle weakness and there was atrophy at the shoulder girdle muscles (Figure 1). Combined spinoepidural was performed in the sitting position with a set containing an 18 G Tuohy needle and a 27 G spinal needle from the L4-5 intervertebral space. The epidural space was localized in 5 cm, and after cerebrospinal fluid flow, 15 mg bupivacaine + 20 µg fentanyl was administered into the subarachnoid space. Later on, the epidural catheter was placed at 10 cm. In the postoperative follow-up, the patient's VAS scores were kept below 3 by using the epidural catheter for analgesia. The patient was discharged on the 6th day of his hospitalization with full recovery.

Discussion and conclusion: The use of inhalation anesthetics and succinylcholine should be avoided as rhabdomyolysis and hyperkalemia can be observed in LGMD patients without an increased risk of malignant hyperthermia compared to the general population; Total intravenous anesthesia should be preferred in cases requiring general anesthesia (3). However, in these cases, regional anesthesia can be preferred as much as possible due to possible cardiovascular and respiratory system involvement. In patients undergoing regional anesthesia, bulbar muscle involvement poses a risk for aspiration, and the increased frequency of scoliosis makes it difficult to administer neuraxial anesthesia. As a result, in anesthesia management in patients with LGMD, considering other system involvements of the disease; The choice of general anesthesia or regional anesthesia should be evaluated on a case-by-case basis.

Keywords: Limb-Girdle Muscular Dystrophy, proximal muscle weakness, muscular dystrophy

SUNU 2 Trakeotomi İşlemi Sırasında Saptanan Trakeobronşiyal Anomali: Olgu Sunumu

Gamze KÜÇÜKOSMAN¹, 0000-0002-3586-7494, **Zeynep GÜRBÜZ**¹, 0000-0001-9608-0890

Şule ALTUNCU¹, 0000-0002-2896-9003, **Rahşan D.OKYAY**¹, 0000-0002-0520-7532

Duygu ERDEM² 0000-0002-7973-2719

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

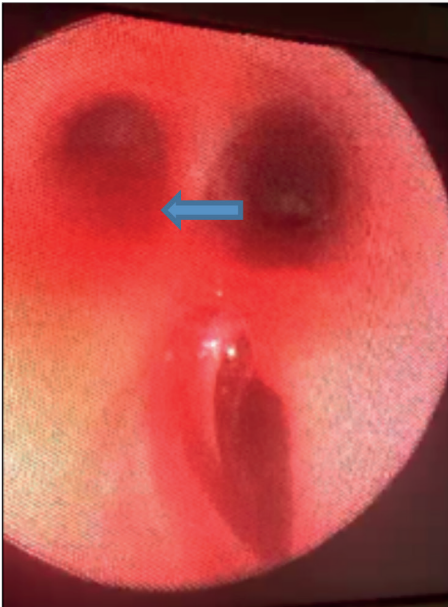
Giriş: Trakeobronşiyal anomaliler (TBA) intrauterin 5-16. haftalarda oluşmaktadır. Asemptomatik olabildiği gibi stridor, öksürük, atelektazi ya da pnömonilerle kendini göstermektedir (1-3). Sunumumuzda trakeotomi sırasında farkedilen TBA'lı olgudaki deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu: Sunum için aile onamı alındı. Asfiksiye sekonder serebral palsi gelişen, laringomalazi, aspirasyon pnömonisi ve kronik stridoru olan 8 ay, 6 kg'lık kız olguya trakeotomi planlandı. Sistem muayeneleri ve laboratuvar değerleri normal olan olgunun fizik muayenesinde; ekstremiteleri hipertonic, belirgin premaksilla, filtrum uzun, retrognati ve derin palmar çizgiler gözlemlendi.

Spontan soluyan olguya, standart anestezi monitörizasyonu ve indüksiyonu yapıldı. Maske ventilasyonunda sıkıntı yaşanmayan olgu videolaringoskopi sorunsuzca entübe edildi. Cerrahi trakeotomiye takiben trakeostomi kanülüyle ventile edilemeyen olgu, reentübe edilerek ventilasyonu sağlandı. Hemodinamik parametreleri stabil seyreden olguya tekrar 0,5 numara küçük trakeotomi kanülü yerleştirildi, ancak ventilasyonun sağlanamaması nedeniyle yeniden entübe edildi. İntraoperatif bronkoskopi karinanın 3 cm üstünde sağ trakeal bir bronş/kör cep görüldü (Şekil 1). Kanülün bu bronş içine girmiş olabileceği, bu yüzden ventile edilemediği düşünülen olgu ileri merkezde değerlendirilmek üzere stoması kapatılarak entübe şekilde yoğun bakıma gönderildi.

Tartışma/Sonuç: Trakeal bronş prevalansı sağda %0,1-2, solda %0,3-1'dir ve en sık görüleni 'yerdeğiştirmiş trakeal bronş' olup genellikle sağ üst lob apikal segmentine bağlanır. 'Artık bronş' ise bronşiyal güdük şeklindedir. Tanı; bronkoskopi, bronkografi veya bilgisayarlı tomografiyle konur (4,5). Bu hastalar tekrarlayan enfeksiyon, dirençli öksürük, solunum sıkıntısı ile gelebileceği gibi asemptomatik de seyredebilir (3,6,7). Trakeadan direkt kaynaklanan gerçek/kör trakeal bronşlarda entübasyon tüpü ya da trakeostomi kanülü trakeal bronş içine girerek solunum sıkıntısı, pnömotoraks, atelektazi ya da trakeal bronşu tamamen kapatarak ventilasyon güçlüğü ve hipoksiye yol açabilir (8). Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve stridorla gelen ve nedeni bulunamayan hastalara bronkoskopi yapılması, hava yolu patolojilerinin tanımlanması önerilmektedir (2,9). Stridor nedeninin araştırılmadığı olgumuzda, trakeostomi kanülü ile ventilasyonun sağlanamaması üzerine yapılan bronkoskopi 'Artık bronşial' güdük saptanmış ve kanülün bu güdük içine yerleşerek ventilasyonu bozduğu düşünülmüştür. Kronik stridoru olan hastalarda güvenli bir anestezi yönetimi için, preoperatif dönemde radyolojik incelemeyi de kapsayan detaylı bir değerlendirilmenin önemli olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Trakeal bronş, Bronşiyal anomali, Nadir olgu



Şekil 1: Karinanın 2-3 cm üstünden ayrılan sağ trakeal bir bronş/kör cep

Kaynaklar

1. Ignacio Sa´nchez, He´ctor Navarro, et al. Clinical Characteristics of Children With Tracheobronchial Anomalies, *Pediatr Pulmonol.* 2003; 35:288-291.
2. Boudewyns A, Claes J, Van de Heyning P. Clinical practice: an approach to stridor in infants and children. *Eur J Pediatr* 2010;169:135-41.
3. Claes J, Boudewyns A, Deron P, et al. Management of stridor in infants and neonates. *B-ENT (Suppl 1)* 2005;1:113-125.
4. Ghaye B, Szapiro D, Fanchamps JM, et al. Congenital bronchial anomalies revisited. *Radiographics* 2001;21:105-119.
5. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, et al. Evaluation of tracheobronchial anomalies in children using low-dose multidetector CT: report of a 13-year-old boy with a tracheal bronchus and recurrent pulmonary infections. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 168-173.
6. Kuo CW, Lee YC, Perng RP. Tracheal bronchus associated with lung cancer. *Chest* 1999; 116:1125-1127.
7. Uar Ő, Adaklı B, elik B, et al. Evaluation of Etiology in Infants with Recurrent Pneumonia and Chronic Stridor. *Turk Toraks Derg* 2014;15:122-127
8. Kim J, Park C, Kim H, et al. Surgical resection of lung cancer originating in a tracheal bronchus. *Ann Torac Surg* 1998;66:944-946.
9. BozkuŐ F Atilla N, Arpaĝ H, et al. Trakeal Bronkus A Rare Case of Tracheobronchial Anomaly: Tracheal Bronchus. *KSU Tıp Fak Der.* 2015;10:27- 28.

Tracheobronchial Anomaly Detected During the Tracheotomy Procedure: A Case Report**ABSTRACT**

Introduction: Tracheobronchial anomalies (TBA) intrauterine 5-16th occurs in weeks. It can be asymptomatic or manifests itself with stridor, cough, atelectasis or pneumonia (1-3). In our presentation, we aimed to share our experience in a case with TBA detected during tracheotomy.

Case Report: Family consent was obtained for the presentation. Tracheotomy was planned for an 8-month, 6-kg girl who developed cerebral palsy secondary to asphyxia, had laryngomalacia, aspiration pneumonia and chronic stridor In the physical examination of the case whose system examinations and laboratory values were normal; extremities were hypertonic, prominent premaxilla, philtrum long, retrognathia and deep palmar lines were observed.

Standard anesthesia monitoring and induction were performed in the spontaneously breathing case. The patient, who did not have any problems in mask ventilation, was intubated with a videoryngoscope without any problems. The patient, who could not be ventilated with the tracheostomy cannula following surgical tracheotomy, was reintubated and ventilated. The patient, whose hemodynamic parameters were stable, was reinserted with a 0.5 size small tracheotomy cannula, but was re-intubated because ventilation could not be achieved. Intraoperative bronchoscopy revealed a right tracheal bronchus/blind pocket 3 cm above the carina (Figure 1). The patient, who was thought to have entered this bronchus and therefore could not be ventilated, was sent to the intensive care unit intubated after his stoma was closed to be evaluated in the advanced center.

Discussion/Conclusion: The prevalence of tracheal bronchus is 0.1-2% on the right and 0.3-1% on the left, and the most common ‘displaced tracheal bronchus’ is usually attached to the apical segment of the right upper lobe. The ‘residual bronchus’ is in the form of a bronchial stump. Diagnosis; bronchoscopy, bronchography or computed tomography (4,5). These patients may present with recurrent infections, persistent cough, respiratory distress, or may be asymptomatic (3,6,7). In true/blind tracheal bronchi originating directly from the trachea, the intubation tube or tracheostomy cannula enters the tracheal bronchus and has respiratory distress, pneumothorax, atelectasis, or tracheal bronchus completely. may cause ventilation difficulty and hypoxia (8). It is recommended to perform bronchoscopy and identify airway pathologies in patients with recurrent pulmonary infection and stridor whose cause cannot be found (2,9). In our case, in which the cause of stridor was not investigated, bronchoscopy performed because ventilation could not be provided with the tracheostomy cannula, a ‘residual bronchial’ stump was detected and it was thought that the cannula was placed in this stump and disrupted ventilation.

We believe that a detailed evaluation including radiological examination in the preoperative period is important for a safe anesthesia management in patients with chronic stridor.

Keywords: Tracheal bronchus, Bronchial anomaly, Rare case

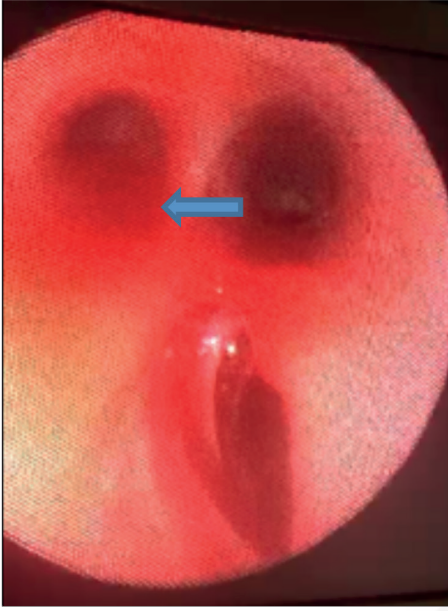


Figure 1: A right tracheal bronchus/blind pocket diverging 2-3 cm above the carina.

SUNU 3 Travma Sonrası Çoklu Seviye Kaburga Kırığı Olan Hastada ESP Blok Kateterizasyonu

Ülkü Yavuz ERSAYIN, 0000-0002-6813-5038, **İlker İTAL**, 0000-0003-1949-0890

Mustafa TÜRKÖĞLU, 0000-0002-4220-4621, **Abdullah DEMİRHAN**, 0000-0003-4139-5080

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZ

Giriş: Travma nedeniyle tedavisi planlanan hastaların takiplerinde, ağrılarının kontrol altına alınması iyileşme sürecine olumlu katkı sağlamaktadır. Bu olguda künt toraks travması sonrası tek taraflı çoklu kaburga kırığı ile yoğun bakımda takip edilen hastanın ESP (erektör spina plan) blok kateter tekniği ile ağrı yönetimini ve sonuçlarını sunmak amaçlanmıştır.

Olgu: Araç içi trafik kazası nedeniyle akciğer kontüzyonu, pnömotoraks ve tek taraflı altı seviyede (T4-T9) kaburga kırığı olan 38 yaşında kadın hasta yoğun bakımda takip ve tedaviye alındı. Bilinci açık olan hasta solunum güçlüğü ve VAS:10 düzeyinde ağrı tarifliyordu. Hastanın TA:130/70 mmHg, KTA:128/dak, O₂ sat: %93-94, hasta supin pozisyonda yatamıyor, uyuyamıyor, öksürüyor, solunum sekresyonlarını temizleyemiyordu. Hastaya ultrason rehberliğinde, lineer prob kullanılarak ESP blok uygulanıp, kateter seti ile (SonoLong Sono NanoLine Catheter, Pajunk, Germany) T6 Seviyesinde 20 ml %0,25 bupivakain enjekte edildi. Kateterin iğne ucundan ilerlediği görülüp hidrodiseksiyonla doğrulanarak 20 ml %0,25 bupivakain ek olarak uygulandı. Hasta 15 dakika sonra istirahat halinde VAS:0, öksürür durumda VAS:2 tarif etti. Hastaya ilk gün 20 ml 4x1, ikinci gün 20 ml 3x1 lokal anestezi aralıklı bolus uygulandı. Genel durumu 48 saat içinde düzelen hastanın kateteri çıkarılarak ilgili servise gönderildi.

Tartışma: Travma sonrası yaşanan ağrı birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Toraks bölgesi travması özelinde, sıklıkla kaburga kırıklarına bağlı ağrı meydana gelmektedir. Hastanın nefes almasını güçleştiren bu durumun çözümlenmesinde birçok tedavi kullanılmaktadır. Opioid tabanlı tedavilerin beraberinde getirdiği yan etkiler göz önüne alındığında rejyonel anestezi ile uygulanan multimodal bir analjezik rejim akılcı olmaktadır. Alan bloklarının son 10 yılda çeşitliliğinin ve kullanımının artmasının yanısıra endikasyonları da çoğalmıştır. Özellikle toraks travmalarında paravertebral blok, serratus alan bloğu, pektoral blok gibi birçok etkin, güvenli alan blokları kullanılmaktadır. ESP blok geniş bir alanı kapsamaması, kullanım kolaylığı ve kateterizasyon için uygun bir plana sahip olması gibi nedenlerle ön plana çıkmaktadır.

Sonuç: Toraks travması nedeniyle çoklu kaburga kırıkları olan hastada uygulanan ESP blok kateterizasyon işlemi hastamızda sonuca etki eden, başarılı bir akut ağrı yönetimi sergilemiştir.

Anahtar kelimeler: Kaburga kırığı, Ağrı yönetimi, Erektör spina plan bloğu

ESP Block Catheterization in Patient with Multi-Level RIB Fracture After Trauma

ABSTRACT

Introduction: In the follow-up of patients who are planned to be treated due to trauma, controlling their pain contributes positively to the healing process. In this case, it was aimed to present the pain management and results of a patient followed up in the intensive care unit with unilateral multiple rib fracture after blunt thoracic trauma with the ESP (erector spinae plane) block catheter technique.

Case: A 38-year-old female patient with lung contusion, pneumothorax and unilateral six-level (T4-T9) rib fracture due to an in-vehicle traffic accident was followed up and treated in the intensive care unit.

The patient was conscious and described respiratory distress and pain at the VAS:10 level. The patient's vital signs were TA: 130/70 mmHg, HR: 128/min, SO₂: 93-94%. The patient could not lie in the supine position, could not sleep, could not cough, and could not clear respiratory secretions. Under ultrasound guidance, ESP block was applied to the patient using a linear probe and 20 ml of 0.25% bupivacaine was injected at T6 level with a catheter set (SonoLong Sono NanoLine Catheter, Pajunk, Germany). It was observed that the catheter was advancing from the needle tip and it was confirmed by hydrodissection, and 20 ml of 0.25% bupivacaine was additionally administered. After 15 minutes, the patient described a resting VAS:0 and coughing a VAS:2. An intermittent bolus of 20 ml of 4x1 local anesthetic was administered to the patient on the first day, and 20 ml of 3x1 local anesthetic on the second day. The patient's general condition improved within 48 hours, and the catheter was removed. The patient was discharged from intensive care unit.

Discussion: Pain experienced after trauma brings many complications. In thoracic region trauma, pain often occurs due to rib fractures. Many treatments are used to resolve this condition, which makes it difficult for the patient to breathe. Considering the side effects of opioid-based treatments, a multimodal analgesic regimen applied with regional anesthesia is rational. In addition to the increase in the variety and use of field blocks in the last 10 years, their indications have also increased. Especially in thoracic traumas, many effective and safe plane blocks such as paravertebral block, serratus plane block, pectoral block are used. The ESP block comes into prominence because it covers a large area, is easy to use, and has a suitable plane for catheterization.

Conclusion: The ESP block catheterization procedure performed in a patient with multiple rib fractures due to thoracic trauma demonstrated successful acute pain management in our patient.

Keywords: Rib fracture, Pain management, Erector spinae plane block

References

1. Hamilton DL, Manickam B. Erector spinae plane block for pain relief in rib fractures. *BJA*. 2017;118(3):474-5.
2. Brasel KJ, Guse CE, Layde P, Weigelt JA. Rib fractures: relationship with pneumonia and mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1642-6.
3. Dina AEM, Rehab AEH, Tamer AMZ, Mona BEM. The effect of erector spinae block versus serratus plane block on pain scores and diaphragmatic excursion in multiple rib fractures. A prospective randomized trial. *Pain Med*. 2022; 23(3):448-55.

SUNU 4 Spor Travmasına Bağlı İntrakraniyal Hipotansiyon Olgusunda Epidural Kan Yaması

Özlem ÖZ GERGİN¹, 0000-0002-1720-0194, Sibel Seçkin PEHLİVAN¹, 0000-0003-3215-5616
Oğuz Kağan ŞİMŞEK¹, 0000-0002-6374-1928, Mehmet Fatih YETKİN², 0000-0002-2541-7107
Karamahmet YILDIZ¹, 0000-0002-1720-0194

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Giriş ve Amaç: Beyin-omurilik sıvısı(BOS) basıncı azalmasının neden olduğu ortostatik baş ağrısı spontan veya sekonder olarak ortaya çıkabilir (1). Konservatif tedaviye yanıtız olgularda epidural kan yaması tedavide ilk seçenektir (1, 2).

Bu olgu sunumunda, travmatik olduğu düşünölen ve 1 ay süreyle konservatif tedaviye yanıtız intrakraniyal hipotansiyon olgusunda epidural kan yaması uygulamamızı sunmayı amaçladık.

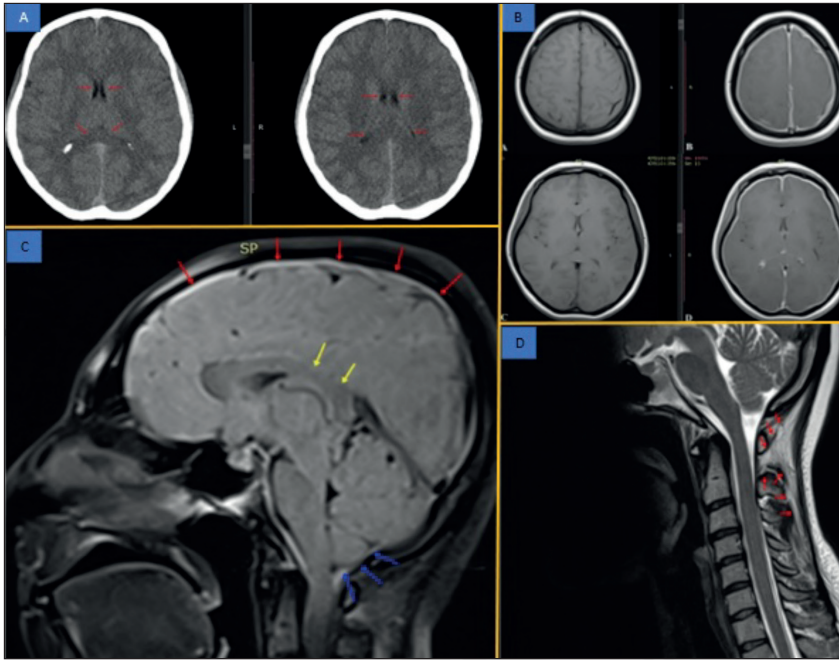
Olgu: Bir ay önce başlayan ve giderek artan baş ağrısı, bulantı/kusma, ayağa kalkamama yakınmalarıyla nöroloji polikliniğine başvuran ve fitness esnasında boynunu zorlama öyküsü bulunan 35 yaşında kadın hasta, epidural kan yaması açısından değerlendirilmesi istemiyle konsülte edildi. Başının arka kısımlarında, baskılayıcı-zonklayıcı tipte olan ağrısı yatar pozisyonda azalma eğilimindeydi. Dış merkezlerde ve merkezimizde yapılan mükerrer CT ve MR görüntölemelerinde, intrakraniyal hipotansiyonun karakteristik bulguları mevcuttu; serebral herniyasyon, serebellar tonsiller ektopi, pakimeningeal kontrastlanma ve kalınlaşma, subdural efüzyon, beyin ödemi ve lateral ventriküllerde baskılanma, subokspital bölgede BOS kaçağı ile uyumlu hiperintens koleksiyon (Şekil 1).

Hastamıza ameliyathanede steril koşullarında, 20 mL otolog kan kullanılarak epidural kan yaması uygulandı. Aynı gün yapılan vizitte semptomlarının gerilediğı ve duyu durumunun düzeldiğı gözlendi. Nöroloji kliniğinde 24 saat takip edilen hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma-Sonuç: İntrakraniyal hipotansiyon genellikle nöroaksiyel anestezinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar (3). Hastamızda semptomların şüpheli boyun travmasıyla eş zamanlı başlaması ilgi çekicidir. Nöroaksiyel anestezi komplikasyonu olarak karşımıza gelen intrakraniyal hipotansiyon olguları, erken başlanan konservatif tedaviye genellikle ilk 72 saat içinde yanıt erir (4). Konservatif tedaviye yanıtız olgulara ilk haftanın sonunda epidural kan yaması uygulanması gerekir (4,5). Hastamıza yanıt alınamamasına rağmen 1 ay süreyle konservatif tedavi uygulanmasının nedeni dış merkezlerde zaman kaybetmiş olmasıdır. Bu durum hastanın aynı zamanda depresyon tanısı almasına ve antidepresan tedavi verilmesine neden olmuştur.

Nöroaksiyel anestezi komplikasyonu dışında nedenlerle oluşan intrakraniyal hipotansiyon olguları, genellikle başka klinikler tarafından takip edilmektedir. Tedaviye dirençli bu olgular, multidisipliner bir yaklaşım ve klinikler arası gelişmiş diyalog sayesinde, epidural kan yaması uygulaması ile optimal koşullarda tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler: Epidural kan yaması, postöral baş ağrısı, spontan intrakraniyal hipotansiyon



Şekil 1: Kontrastsız beyin tomografisi görüntüleri, Prekontrast ve postkontrast MR görüntüleri, Sagittal planda kranyal ve servikal MR görüntüleri.

A) Kontrastsız beyin tomografisinde beyin ödemi ve lateral ventriküllerde baskılanma izlenmektedir, **B)** Pakimeningeal kalınlaşma ve kontrast tutulumu. **C)** Kırmızı oklar: pakimeningeal kalınlaşma, Sarı oklar: korpus kallozum spleniumda baskılanma, Mavi oklar: Serebellar herniyasyon, **D)** Suboksipital bölgede BOS kaçağı ile uyumlu hiperintens koleksiyon izlenmektedir (kırmızı oklar).

Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia, 2018. 38(1): p. 1-211.
2. Martineau P et al. Imaging of the Spontaneous Low Cerebrospinal Fluid Pressure Headache: A Review. Can Assoc Radiol J, 2020. 71(2): p. 174-185.
3. Güven BB, Şimşek UB ve ark. Spontan İntrakraniyal Hipotansiyon Tanılı Olguda Tekrarlanan Epidural Kan Yaması Tedavisi. JARSS 2019;27(2):146-50.
4. Gökçay F, Eyigör C ve ark. Spontan intrakraniyal hipotansiyona bağlı kronik baş ağrısı olan hastada epidural kan yaması tedavisi AĞRI 2010;22(4):170-174
5. Gülüdoğuş F, Kelsaka E. The epidural blood patch technique for the management of headache due to spontaneous intracranial hypotension doi: 10.5505/agri.2013.43650

Epidural Blood Patch in a Case of Intracranial Hypotension Due to Sports Trauma

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Orthostatic headache caused by decreased CSF pressure may occur spontaneously or secondary. In cases unresponsive to conservative treatment, epidural blood patch is the first choice in treatment. In this case report, we aimed to present our epidural blood patch application in a case of intracranial hypotension that was thought to be traumatic and unresponsive to conservative treatment for 1 month.

Case: A 35-year-old female patient who applied to the neurology outpatient clinic with complaints of headache, nausea/vomiting, and inability to stand up that started one month ago and had a history of straining her neck during fitness was consulted to be evaluated for epidural blood patch. His suppressive-throbbing pain in the back of his head tended to

decrease in the supine position. There were characteristic findings of intracranial hypotension in repeated CT and MR imaging performed in other centers and in our center; cerebral herniation, cerebellar tonsillar ectopia, pachymeningeal enhancement and thickening, subdural effusion, cerebral edema and suppression in the lateral ventricles, hyperintense collection compatible with CSF leakage in the suboccipital region (Figure 1). An epidural blood patch was applied to our patient under sterile conditions in the operating room, using 20 mL of autologous blood. At the same day visit, it was observed that his symptoms regressed and his mood improved. The patient, who was followed up in the neurology clinic for 24 hours, was discharged with full recovery.

Discussion: Intracranial hypotension usually occurs as a complication of neuraxial anesthesia. It is interesting that the symptoms started simultaneously with suspected neck trauma in our patient. Intracranial hypotension cases, which occur as a complication of neuraxial anesthesia, usually respond to early conservative treatment within 72 hours. In cases unresponsive to conservative treatment, an epidural blood patch should be applied at the end of the first week. Despite no response to our patient, the reason for the conservative treatment for 1 month is that he lost time in external centers. This situation caused the patient to be diagnosed with depression and given antidepressant treatment at the same time. Intracranial hypotension cases due to reasons other than neuraxial anesthesia complications are generally followed by other clinics. These treatment-resistant cases can be treated in optimal conditions with epidural blood patch application, thanks to a multidisciplinary approach and improved inter-clinic dialogue.

Keywords: Epidural blood patch, postural headache, spontaneous intracranial hypotension

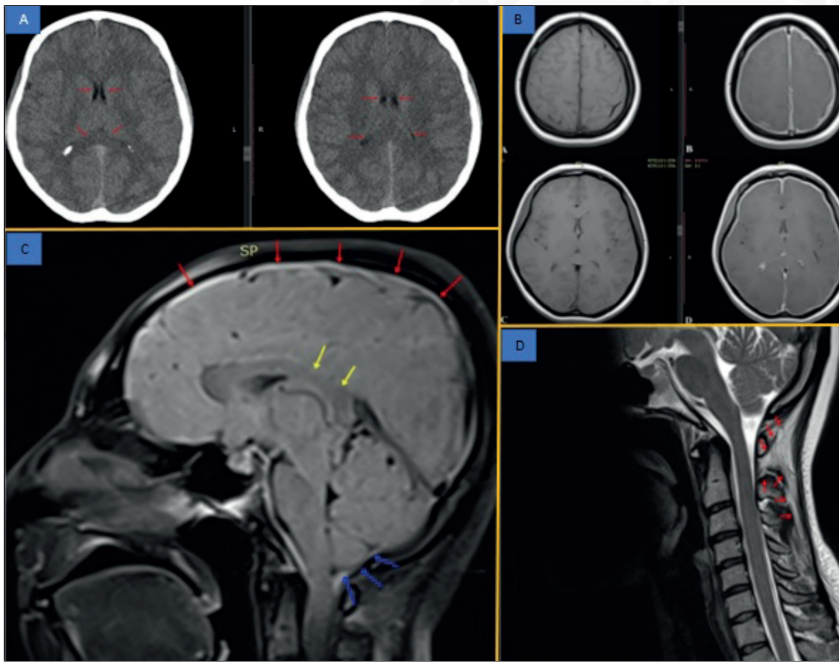


Figure 1: Non-contrast brain tomography images, Precontrast and postcontrast MR images, Cranial and cervical MR images in the sagittal plane.

A) Brain edema and suppression in the lateral ventricles are observed in non-contrast brain tomography, **B)** Pachymeningeal thickening and contrast enhancement, **C)** Red arrows: pachymeningeal thickening, yellow arrows: corpus callosum splenium suppression, blue arrows: cerebellar herniation, **D)** Hyperintense collection consistent with CSF leakage is observed in the suboccipital region (red arrows).

SUNU 5 Travmatik Pnömotorakslı Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Çağdaş BAYTAR, 0000-0001-7872-9676, Murat ASLAN, 0000-0002-2235-7524

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Toraksta penetran ve künt travma, pnömotorakslara veya hemotorakslara yol açabilen yaygın yaralanma mekanizmalarıdır. Toraksta en sık karşılaşılan yaralanmalar pnömotoraks, pulmoner kontüzyonlar ve kaburga kırıklarıdır (1,2). Bu çalışmada travmatik pnömotorakslı hastaların klinik ve demografik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Hastanemizde Ocak 2012 – Ekim 2022 yılları arasında travmatik pnömotoraks sebebiyle tedavi edilen 29 olgunun kayıtları incelendi. Hastaların demografik verileri, travma çeşitleri, tedavi şekilleri ve sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 21'i (%72.4) erkek, 8'i (%27.6) kadındı. Yaş ortalamaları 41 (18-80) olarak hesaplandı. Hastaların 9'unda (%31) araç içi trafik kazası, 4'ünde (%13.8) araç dışı trafik kazası, 14'ünde (%48.3) yüksekte düşme, 2'sinde (%6.9) darp sonucu pnömotoraks gelişmiştir. Hastaların 9'unda (%31) izole pnömotoraks bulunurken, 20'sinde (%69) multitravmanın bir bileşeni olarak pnömotoraks mevcuttu. Hastaların 5'inin %10 ve aşığı, 3'ünün %10-20, 15'inin %20-50, 6'sının >%50 pnömotoraks dereceleri mevcuttu. Hastaların 9'una (%31) kot kırığı eşlik etmezken, 5'inde (%17.2) 1-2 kot kırığı, 15'inde (51.7) ise 3 ve daha fazla kot kırığı mevcuttu. Hastaların 18'inde minimal, 2'sinde ciddi kontüzyon vardı. Hastaların 6'sı (%20.7) medikal tedavi alırken, 23'ü (%79.3) tüp torakostomi tedavisi gördü. Tüp torakostomi tedavisi gören hastaların 10'unun sağ, 8'inin sol, 5'inin bilateral pnömotoraksı mevcuttu. Tüpün takılı kaldığı gün sayısı ortalama 5 (1-14) idi. Hastaların 3'ü ayaktan tedavi edilirken, 13'ü serviste ve 13'ü YBÜ'de tedavi almıştır. Hastaların 6'sı oda havasında takip edilirken, 17'si nazal kanül, 4'ü maske ile oksijen tedavisi almıştır. 2 hasta entübe takip edilmiştir. Yatarak tedavi gören hastalar ortalama yatış günü 10,5 (1-116) idi. 2 (%6.9) hasta ex olurken, 27 (%93.1) hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

Tartışma ve sonuç: Pnömotoraks travmayı takiben sık görülen, hayatı tehdit eden ve çoğu zaman acil müdahale gerektiren bir patolojidir. Biz de çalışmamızda travmatik pnömotorakslı olgulara çoğunlukla kot kırığı ve kontüzyonun eşlik ettiğini, izole olabileceği gibi multitravmanın bir bileşeni olarak karşımıza çıktığını belirledik.

Anahtar Kelimeler: Travma, Pnömotoraks, Kontüzyon, Kaburga kırığı

Kaynaklar

1. Di Bartolomeo S, Sanson G, Nardi G, Scian F, Michelutto V, Lattuada L. A population-based study on pneumothorax in severely traumatized patients. J Trauma. 2001;51:677–682.
2. Ashbaugh DG, Peters GN, Halgrimson CG, Owens J, Waddell WR. Chest trauma: analysis of 685 patients. Arch Surg. 1967;95(4):546–555.

Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Traumatic Pneumothorax

ABSTRACT

Objective: Penetrating and blunt trauma to the thorax are common injury mechanisms that can lead to pneumothorax and hemothorax. The most common injuries in the thorax are pneumothorax, pulmonary contusions and rib fractures (1,2). The aim of this study was to present the clinical and demographic characteristics of patients with traumatic pneumothorax.

Material and methods: The records of 29 cases who were treated in our hospital due to traumatic pneumothorax between January 2012 and October 2022 were assessed retrospectively. Demographic data of the patients, types of trauma, the patterns of treatment used and outcomes were evaluated.

Results: Total of 29 patients included study. 21 (72.4%) were male and 8 (27.6%) were female. The mean age was 41 (18-80). The reasons for pneumothorax in patients 9 (31%) in-vehicle traffic accidents, 4 (13.8%) out-vehicle traffic accidents,

14 (48.3%) falling down from height, in 2 (6.9%) assault. Isolated pneumothorax was found in 9 (31%) of the patients, while pneumothorax was present as a component of multitrauma in 21 (69%). Of the patients, 5 had 10% or less, 3 had 10-20%, 15 had 20-50, 6 had >50% pneumothorax degree of collapse. While 9 (31%) of the patients were not accompanied by a rib fracture, 5 (17.2%) had 1-2 rib fractures, and 15 (51.7%) had 3 or more rib fractures. 18 of the patients had minimal and 2 of them had severe pulmonary contusions. 6 (20.7%) of the patients treated medically, while 23 (79.3%) treated by insertion of a thoracostomy tube. Of the patients who underwent tube thoracostomy treatment, 10 had right, 8 had left, and 5 had bilateral pneumothorax. The mean number of days the tube inserted was 5 (1-14). While 3 of the patients were treated on an outpatient basis, 13 of them received treatment in the ward and 13 of them received treatment in the ICU. While 6 of the patients were followed up in room air, 17 of them received oxygen therapy with nasal cannula and 4 of them oxygen therapy with mask. 2 patients were followed up intubated. The mean hospitalization day of patients was 10.5 (1-116). While 2 (6.9%) patients died, 27 (93.1%) patients were discharged with full recovery.

Discussion and conclusion: Pneumothorax is a common, life-threatening pathology following trauma and mostly requires emergency intervention. In our study, we determined that traumatic pneumothorax cases were mostly accompanied by rib fracture and contusion, and it could be isolated as well as a component of multitrauma.

Keywords: Trauma, Pneumothorax, Contusion, Rib fracture

SUNU 6 Alt Ekstremitte Cerrahisinde Turnike Uygulamasının Optik Sinir Kılıf Çapı ve Serebral Oksijenizasyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Bahar AKTAŞ, 0000-0001-8083-1039, **Rahşan Dilek OKYAY**, 0000-0002-0520-7532
Özcan PIŞKIN, 0000-0003-3538-0317, **Bengü Gülhan KÖKSAL**, 0000-0002-1324-6144
Gamze KÜÇÜKOSMAN, 0000-0001-5224-0258, **Eren AÇIKGÖZ**, 0000-0002-3084-7339
Çağdaş BAYTAR, 0000-0001-7872-9676, **Keziban BOLLUCUOĞLU**, 0000-0002-7111-8685
Hilal AYOĞLU, 0000-0002-6869-5932

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ortopedik cerrahilerde turnike kullanımının avantajlarına rağmen turnikenin şişirilme ve indirilme sırasında kardiyovasküler, metabolik, serebral değişiklikler olmaktadır (1). Turnikenin indirilmesini takiben parsiyel CO₂ artışı ile birlikte serebral vazodilatasyon, intrakranial basınç (İKB) artışı meydana gelmektedir (2). Optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) ve İKB arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalar mevcuttur (3,4). Çalışmamızda turnike uygulamasının OSKÇ ve serebral oksijen saturasyonu (rSO₂) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Genel anestezi altında turnike uygulanarak alt ekstremitte cerrahisi geçirecek 43 hasta çalışmaya alındı. Rutin anestezi monitörizasyonuna ilaveten rSO₂ ve OSKÇ'leri ölçüldü. Turnike 300 mmHg basınçla şişirildi. Monitörize edilen parametreler, OSKÇ ölçümleri, turnike süreleri kaydedildi. Hastalar OSKÇ'lerine göre (≥5mm ve <5mm) gruplara ayrılarak rSO₂ end tidal karbondioksit (EtCO₂), turnike süreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların kalp atım hızları, ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Turnike indirildikten 5 ve 15 dk sonra ölçülen EtCO₂ ve OSKÇ değerleri, indirilmeden önceki değerlerine göre yüksekti (p<0,001). İntraoperatif tüm OSKÇ değerleri T0'a göre yüksek bulundu (p<0,001). Turnike indirildikten sonraki bilateral rSO₂ değerleri; indüksiyon öncesi, turnike şişirilmeden ve indirilmeden önceki değerlerine göre yüksekti (p<0,05). Turnike indirildikten 5 dk. sonra (T9) OSKÇ≥5 mm olan grupta OSKÇ<5 mm gruba göre EtCO₂ değerleri ve turnike süresi yüksek bulundu (p<0,05). T9'da EtCO₂ ile hem OSKÇ hem de sağ/sol rSO₂ değerleri arasında ve OSKÇ ile turnike süresi arasında orta düzeyde, pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (Sırasıyla p<0,05, p=0,038).

Tartışma-Sonuç: Literatürde turnike indirilmesini takiben EtCO₂ artışı ve turnike süresine bağlı olarak OSKÇ değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (4,5). Çalışmamızda turnike indirilmesiyle OSKÇ ve rSO₂ değerlerinde artış olduğu, bu artışların

EtCO₂ değeri ve turnike süresinin uzunluğu ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak turnike kullanılan cerrahilerde turnike süresinin kısa tutulması, turnike indirildikten sonra EtCO₂ yükselmesinin önlenmesi, serebral oksijenizasyon ve OSKÇ takibi ile gelişebilecek olası komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Turnike, Optik sinir kılıf çapı, Serebral oksijenizasyon

Tablo 1: Hastaların kalp atım hızı ve ortalama arteriyel basınç değerlerinin karşılaştırılması (ort±SS)

		p ¹	p ²	p ³
Kalp atım hızı				
T0	77,78±13,74	-	-	-
T1	79,90±11,69	0,281	-	-
T2	67,82±11,29	<0,001	-	-
T3	68,85±12,54	<0,001	0,491	-
T4	66,36±12,24	<0,001	0,337	-
T5	65,58±11,21	<0,001	0,187	-
T6	65,85±10,47	<0,001	0,268	-
T7	67,51±10,16	<0,001	0,849	-
T8	68,04±10,32	<0,001	0,901	-
T9	67,19±10,10	<0,001	0,737	0,413
T10	65,80±9,54	<0,001	0,212	0,026
T11	66,58±8,59	<0,001	0,422	0,226
Ortalama arteriyel basınç				
T0	100,04±12,33	-	-	-
T1	85±12,54	<0,001	-	-
T2	78,97±10,44	<0,001	-	-
T3	91,36±13,33	<0,001	<0,001	-
T4	87,41±11,65	<0,001	0,001	-
T5	85,82±9,28	<0,001	0,008	-
T6	88,09±10,43	<0,001	<0,001	-
T7	90,63±9,48	<0,001	<0,001	-
T8	91,09±10,19	<0,001	<0,001	-
T9	72,09±7,16	<0,001	0,001	<0,001
T10	74,12±8,36	<0,001	0,013	<0,001
T11	80,53±9,50	<0,001	0,363	<0,001

T0: anestezi induksiyonu öncesi, T1: induksiyondan 5 dakika sonra, T2: turnike uygulamasından hemen önce, T3: turnike uygulamasından 5 dakika sonra, T4: turnike uygulamasından 15 dakika sonra, T5: turnike uygulamasından 30 dakika sonra, T6: turnike uygulamasından 60 dakika sonra, T7: turnike uygulamasından 90 dakika sonra, T8: turnike indirilmeden hemen önce, T9: turnike indirildikten 5 dakika sonra, T10: turnike indirildikten 15 dakika sonra, T11: turnike indirildikten 30 dakika sonra p¹: T0 değeri ile karşılaştırıldığında, p²: T2 değeri ile karşılaştırıldığında, p³: T8 değeri ile karşılaştırıldığında.

Kaynaklar

1. Kam P, Kavanaugh R, Yoong F. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia*. 2001;56(6):534-45.
2. Dinsmore M, Han J, Fisher J, Chan V, Venkatraghavan L. Effects of acute controlled changes in end-tidal carbon dioxide on the diameter of the optic nerve sheath: a transorbital ultrasonographic study in healthy volunteers. *Anaesthesia*. 2017;72(5):618-23.
3. Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*. 1996;18(4):323-8.

4. Beşir A, Tuğcugil E. Effects of tourniquet usage in lower extremity surgery on optic nerve sheath diameter. Turkish journal of medical sciences. 2018;48(5):980-4.
5. Beşir A, Tuğcugil E. Does Tourniquet Time or Pressure Contribute to Intracranial Pressure Increase following Tourniquet Application? Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. 2019;28(1):16-22.

The Effect of Tourniquet Application on Optic Nerve Sheath Diameter and Cerebral Oxygenation During Lower Extremity Surgery

ABSTRACT

Aim: Despite the advantages of using tourniquets in orthopedic surgeries, cardiovascular, metabolic, cerebral changes occur during inflation and deflating of the tourniquet (1). Following the deflation of a tourniquet, partial CO₂ values increase and cerebral vasodilation and an increase in intracranial pressure (ICP) occur (2). There are some studies showing the correlation between them (3,4). In our study, we aimed to investigate the effect of tourniquet application on ONSD and cerebral oxygen saturation (rSO₂).

Materials-Methods: Forty-three patients whom scheduled for lower extremity surgery with tourniquet application under general anaesthesia were included in the study. In addition to routine anaesthesia monitoring rSO₂ and ONSD were measured. Before the surgery the tourniquet was inflated. Intraoperatively monitored parameters, ONSD measurements, tourniquet application time were recorded. Patients were divided into groups according to ONSD values (≥5mm ve <5mm). These groups were then compared in terms of rSO₂, end-tidal carbon dioxide (EtCO₂), tourniquet duration.

Results: Heart rate and mean arterial pressure values of the patients are shown in Table 1. It was found that EtCO₂ and ONSD values, which were measured 5 and 15 minutes after tourniquet deflation, were higher than those before tourniquet deflation (p<0.001). Patients' intraoperative ONSD values were higher than the pre-induction values (p<0.001). Bilateral rSO₂ values after tourniquet deflation were higher than those before anaesthesia induction, before tourniquet inflation and deflation (p<0.05). At 5 minutes after tourniquet deflation (T9), EtCO₂ values and tourniquet time were higher in the ONSD ≥5 mm group compared with the ONSD <5 mm group (p<0.05). At T9 right sided rSO₂ and MAP values were low and ONSD values were high (p<0.05). At T9 there was a moderate, positive, and significant relationship between EtCO₂ value and both ONSD and right/left rSO₂ values and also between ONSD and tourniquet duration (respectively p<0.05 and p=0.038).

Conclusion: It has been reported that there is an increase in ONSD values following tourniquet deflation and it is depending on tourniquet time and increased EtCO₂ (4,5). In our study, it was observed that there was significant increase in ONSD and rSO₂ values after deflating of tourniquet, and these increases were associated with the EtCO₂ value and length of the tourniquet period. In conclusion, we think that possible complications can be prevented by keeping the tourniquet time short, preventing EtCO₂ increase after deflation of tourniquet and cerebral oxygenation and ONSD monitoring.

Key Words: Tourniquet, Optic nerve sheath diameter, Cerebral oxygenation.

Table 1: Comparison of patients' heart rate and mean arterial pressure values (mean±SD)

		p ¹	p ²	p ³
Heart rate				
T0	77.78±13.74	-	-	-
T1	79.90±11.69	0.281	-	-
T2	67.82±11.29	<0.001	-	-
T3	68.85±12.54	<0.001	0.491	-
T4	66.36±12.24	<0.001	0.337	-
T5	65.58±11.21	<0.001	0.187	-
T6	65.85±10.47	<0.001	0.268	-
T7	67.51±10.16	<0.001	0.849	-
T8	68.04±10.32	<0.001	0.901	-

T9	67.19±10.10	<0.001	0.737	0.413
T10	65.80±9.54	<0.001	0.212	0.026
T11	66.58±8.59	<0.001	0.422	0.226
Mean arterial pressure				
T0	100.04±12.33	-	-	-
T1	85±12.54	<0.001	-	-
T2	78.97±10.44	<0.001	-	-
T3	91.36±13.33	<0.001	<0.001	-
T4	87.41±11.65	<0.001	0.001	-
T5	85.82±9.28	<0.001	0.008	-
T6	88.09±10.43	<0.001	<0.001	-
T7	90.63±9.48	<0.001	<0.001	-
T8	91.09±10.19	<0.001	<0.001	-
T9	72.09±7.16	<0.001	0.001	<0.001
T10	74.12±8.36	<0.001	0.013	<0.001
T11	80.53±9.50	<0.001	0.363	<0.001

T0: Before induction of anesthesia, T1: 5 minutes after induction, T2: Immediately before tourniquet inflation, T3: 5 minutes after tourniquet inflation, T4: 15 minutes after tourniquet inflation, T5: 30 minutes after tourniquet inflation, T6: 60 minutes after tourniquet inflation T7: 90 minutes after tourniquet inflation, T8: Just before tourniquet deflation, T9: 5 minutes after tourniquet deflation, T10: 15 minutes after tourniquet deflation, T11: 30 minutes after tourniquet deflation p1: Compared with T0 value p2: compared to T2 value p3: Compared to T8 value.

SUNU 7 Laringoskop Ampül Arızası Sonrası, Transkutanöz Retrograd Krikolaringeal Aydınlatma Kullanılarak Başarıyla Gerçekleştirilen Entübasyon Girişimi: İki Olgu Sunumu

Akcan AKKAYA, 0000-0002-1630-2033, **Ülkü Yavuz ERSAYİN**, 0000-0002-6813-5038

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bolu

ÖZ

Giriş ve Amaç: Laringoskopi; acil trakeal entübasyon, güvenli anestezi ve hava yolu patolojisinin teşhisi için gerekli bir prosedürdür. Laringoskop; kısa bir tutma parçası(handle), kaşık(blade) ve kaşık ön kısmında bulunan ışık kaynağından oluşur. Kliniğimizde farklı tarihlerde iki ayrı cerrahi uygulaması sırasında laringoskopa ait ışık kaynağının disfonksiyone olması neticesinde, entübasyon işlemleri noninvaziv transkutanöz retrograd krikolaringeal aydınlatma (TRKA) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. TRKA işlemi için ameliyathane ortamında damar yolu açmak için hazırda bulundurulmuş 1400 lüks aydınlatma gücüne sahip iki adet soğuk led ışık kaynağı kullanıldı ve glottik aydınlatma bu iki soğuk ışık kaynağının boyun bölgesine bilateral eksternal teması ile gerçekleştirildi. Transkutanöz retrograd krikolaringeal aydınlatma, laringoskop ampul arızası durumunda iyi bir aydınlatma alternatifidir. Ayrıca laringeal ve faringeal anatomisinin normalden farklı olduğu vakalarda ve travma hastalarında da faydalı olabilir. Transkutanöz retrograd krikofaringeal aydınlatma ile ilgili klinik deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu 1:

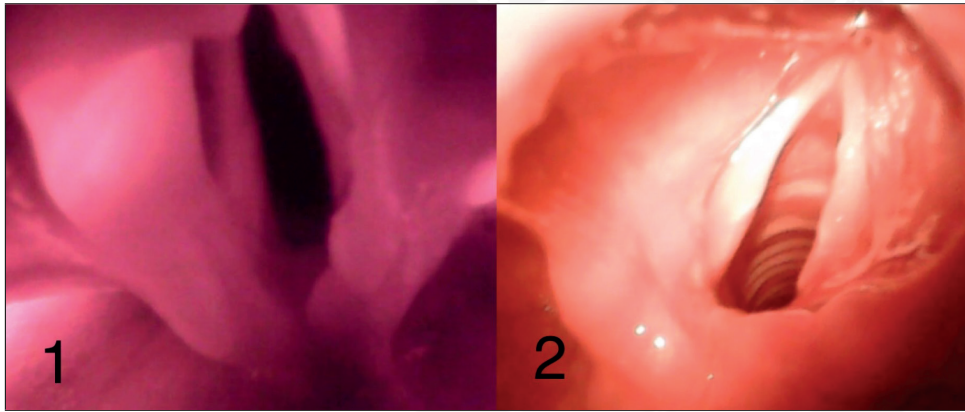
Olgu 1: Pnomotoraks nedeni ile elektif şartlarda göğüs tüpü takılması planlanan 19 yaşında, 59 kg erkek hasta ASA II ve Mallampati sınıflaması 1 olarak anestezi induksiyonuna alındı, entübasyon esnasında laringoskop aydınlatma sistemi arızalanan hasta da eksternal soğuk led aydınlatma ile aynı laringoskop sistemi kullanılarak entübasyon başarılı olarak gerçekleştirildi. Entübasyon başarısı kapnografik solunum paterni ve oskültasyonla teyit edildi. Tüp yerleştirilmezden önce bir endoskop yardımı ile glottik görüntünün fotoğrafı çekildi (Şekil 1).

Olgu 2: İleus ön tanısıyla acil operasyon planlanan 7.5 yaşında, 23 kg kadın hasta risk sınıflaması ASA-III, Mallampati ölçüğü 2 olarak induksiyona alındı. Laringoskopi sırasında meydana gelen aydınlatma hatası nedeni ile yedek laringoskop getirilene kadar müdahale masasında hazır bulunan led ışık kaynakları TRKA sağlanarak hasta başarı ile entübe edildi. Hastanın işlem esnasındaki glottik görünümü Şekil 2'de betimlenmiştir.

Tartışma: Retrograd transkutanöz krikolaringeal ilüminasyonla başarılı entübasyon işlemi daha önceden Wilson ve Mondary tarafından bildirilmiştir. Günümüz teknolojisindeki gelişmeler yüksek aydınlatma gücüne sahip led bazlı soğuk ışık kaynaklarını kolay erişilebilir ve ucuz hale getirmiştir. Özellikle pediatrik damar yolu için kullanıldıklarında etkin fayda sağlayan bu güçlü ışık kaynakları anestezi verilen ortamlarda kolay erişilebilir durumdadırlar. Entübasyonunu gerçekleştirdiğimiz her iki olguda da TRKA kullanımı esnasında gölgelenme gerçekleşmemiştir, bu da özellikle glottis gibi dokuların çevrelediği boşluğu yapıların daha belirgin olmasını sağlamıştır. Bu farklılık özellikle dokuların ve laryngeal yapıların ayırıcılığının zorlaştığı yenidoğan anatomisi, travma hasarlı laryngeal yapılar veya malformasyon gibi başka laryngeal patolojilerin bulunduğu hallerde, entübasyon işleminin başarısını artırıcı bir katkı sağlayabilir.

Sonuç: TRKA tekniğinin kliniğe olası katkılarının araştırılması için öncelikli olarak boyun anatomisinin nispeten ince olduğu pediatrik hastalarda kullanılmak üzere, bu işleme yönelik patentli cihazların geliştirilmesinin ve bu zeminde klinik çalışmaların planlanmasının bilime yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Laringoskop, ışık arızası, aydınlatma, krikolaringeal



Şekil 1: Vaka 1'e ait eksternal glottik aydınlatmanın laringoskopi esnasındaki fotoğrafı.

Şekil 2: Vaka 2'ye ait eksternal glottik aydınlatmanın laringoskopi esnasında

Successful Intubation Using Transcutaneous Retrograde Cricoharyngeal Illumination After Laryngoscope Bulb Failure; Two Case Report

ABSTRACT

Introduction and Objective: Laryngoscopy and endotracheal intubation are necessary procedure for safe general anesthesia and diagnosis of airway pathology. Laryngoscope consists of a short handle, a blade and a light source located in front of the blade. Dysfunction of the light source of the laryngoscope during two different surgical applications on different dates in our clinic, intubation procedures were performed with the noninvasive transcutaneous retrograde cricoharyngeal illumination (TRCI) method. For TRCI procedure, two cold LED light sources with 1400 lux light power were used that are present for vascular access in the operating room environment, and glottic illumination was carried out with bilateral external contact of these two cold light sources to the anterior neck region. We used TRCI is a good illumination alternative in case of laryngoscope bulb failure. It may also be beneficial in traumas patients and in cases where the laryngeal and pharyngeal anatomy is different from normal. We aimed to share our clinical experience with transcutaneous retrograde cricopharyngeal illumination.

Cases:

Case 1: A 19-year-old, 59 kg male patient who was planned to have a chest tube insertion under elective conditions due to pneumothorax was taken for anesthesia induction. The patient was ASA II and Mallampati classification was 1. The laryngoscope illumination system malfunctioned during the intubation attempt. Intubation was successfully performed by using the same laryngoscope system with external cold LED illumination in the patient. Intubation success was confirmed by capnographic breathing pattern and auscultation. Before the tube was placed, a photograph of the glottic image was taken with the help of an endoscope Figure 1.

Case 2: A 7.5-year-old, 23 kg female patient who was scheduled for emergency operation with a diagnosis of ileus was induced with risk classification ASA-III, Mallampati scale of 2. Due to the illumination system malfunction that occurred during laryngoscopy, the patient was successfully intubated with providing TRCI with the LED light sources available on the intervention table until the spare laryngoscope was brought. The glottic view of the patient during the procedure is in Figure 2.

Discussion: Successful intubation with retrograde transcutaneous cricolararyngeal illumination was previously reported by Wilson and Mondary. Advances in today's technology have made LED-based cold light sources with high illumination power easily accessible and inexpensive. In both cases that we intubated, shadowing did not occur during the use of TRCI.

This made the hollow structures surrounded by tissues such as the glottis more prominent. This difference may contribute to the success of the intubation procedure, especially in cases where the differentiation of tissues and laryngeal structures is difficult, in the presence of other laryngeal pathologies such as neonatal anatomy, trauma-damaged laryngeal structures or malformations.

Conclusion: In order to investigate the possible contributions of the TRCI technique to the clinic, primarily for use in pediatric patients with relatively thin neck anatomy, we believe that the development of patented devices for this procedure and planning clinical studies on this basis will be beneficial to science.

Keywords: Laryngoscope, light failure, illumination, cricolararyngeal

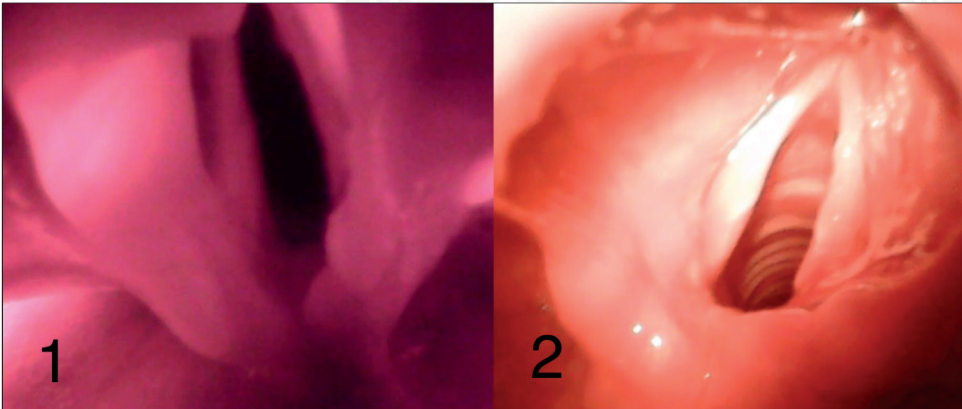


Figure 1: Photograph of the external glottic illumination of Case 1 during laryngoscopy.

Figure 2: Photograph of the external glottic illumination of Case 2 during laryngoscopy.

References

1. Murphy MK, Volsky PG, Darrow DH. Laryngoscope Illuminance in a Tertiary Care Medical Center: Industry Standards and Implications for Quality Laryngoscopy. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;153(5):806–11.
2. James E. Wilson, Natalie Mondary, Transcutaneous cricolararyngeal illumination as an adjunct during orotracheal intubation, *The Journal of Emergency Medicine*, Volume 15, Issue 1, 1997, Pages 91-94,
3. Dutt RD, Verma Y, Ranganath B, Gaur A, Bansal SC. Comparison of LED-Based Transillumination Device with Traditional Vein Viewing Methods for Difficult Intravenous Cannulation in Indian Children: A Nonrandomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2022 Jul 4

SUNU 8 Posterior Stabilizasyon ve Füzyon Cerrahisi Yapılan 3 Yıllık Travma Vakalarının Değerlendirilmesi

Hasan Ali AYDIN, 0000-0002-0883-4611, **Emrah KESKİN**, 0000-0001-5326-741X

Kenan ŞİMŞEK, 0000-0002-1076-7163, **Serhat HIZAL**, 0000-0003-0822-3981

Murat KALAYCI, 0000-0001-9807-5227

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZ

Giriş ve Amaç: Torakolomber (TL) omurganın travmatik kırıkları, özellikle torakolomber bileşke (T10-L2) seviyesinde meydana gelen, spinal kolonun en sık görülen kırıklardır. Göğüs kafesi, kotlar ile birlikte daha az hareketli olan torakal bölgeden, daha dinamik olan lomber bölgeye geçiş bu bölgeyi biyomekanik açıdan stresli bir alan haline getirmektedir (1). Torakolomber omurga yaralanmalarının %40 ila %80'i yüksek enerjili, motorlu araç kazaları, düşmeler ve benzeri durumlar ile ilgili olduğundan, birçoğu biyomekanik ve nörolojik açıdan anstabil olma eğilimindedir ve genellikle çoklu organ yaralanmalarına sahiptir (2,3). Çalışmamızın amacı üç yıl içerisinde kliniğimize başvuran torakolomber travma nedeni ile posterior stabilizasyon ve füzyon cerrahisi geçirmiş hastaların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak-2019 ile Ekim-2022 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Kliniğinde torakolomber omurga travması nedeni ile tedavi alan 55 hasta incelendi. İncelenen parametreler yaş, cinsiyet, travma etiyojisi, fraktür seviyesi, fraktür sayıları, yapılan cerrahi uygulama, McCormack skoru, stabilizasyon uzunluğudur.

Bulgular: Çalışmaya katılan popülasyonun ortalama yaşı kadınlarda (n=19) 44.7, erkeklerde (n=36) 51.6 idi. Travma etiyojilerinde en fazla sebep yüksekte düşme (%81,8) olarak tespit edildi. 45 hastada (%81,8) tek, 10 hastada (%18,2) ise çoklu seviye kırıkları mevcut olup, en çok L1 fraktürü (% 56,3) olduğu izlenmiştir (p<0.05). Hastaların %40'ına (n=22) dekompresyon amacıyla laminektomi yapılmıştır. 49 hastanın McCormack (%89) skorunun <6, 6 hastanın (%11) ise 7 ve üzeri olduğu görülmüştür. 49 hastaya kısa segment stabilizasyonu, 6 hastaya ise uzun segment stabilizasyon uygulanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Torakolomber omurga travmaları genellikle yüksek enerjili yaralanmaların bir sonucudur, çoğunluğu motorlu taşıt kazaları ve düşme kaynaklıdır. Torakolomber kırığın tedavisini belirlemede kırık stabilitesi önemli bir faktördür. Kırık stabilitesi, mekanik stabilite ve nörolojik stabiliteden oluşur (2,3). Torakolomber fraktür yüksekte düşme nedeni ile sıklıkla erkeklerde ve L1 vertebra düzeyinde karşımıza çıkmaktadır. Laminektomi ile birlikte kısa segment stabilizasyonları bu hastalarda daha sık uygulanan cerrahi yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Travma, Torakolomber fraktürler, Posterior stabilizasyon, Füzyon cerrahisi

Kaynaklar

1. Diaz Jr JJ, et al. Practice management guidelines for the screening of thoracolumbar spine fracture. J Journal of Trauma 2007; 63: 709-718.
2. McLain RF, et al. Early failure of short-segment pedicle instrumentation for thoracolumbar fractures. A preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 162-167.
3. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. Spine 1983; 8: 817-831.

Evaluation of 3-Year Trauma Cases who Underwent Posterior Stabilization and Fusion Surgery

ABSTRACT

Introduction and Aim: Traumatic fractures of the thoracolumbar (TL) spine are the most common fractures of the spinal column, especially at the level of the thoracolumbar junction (T10-L2). The transition from the less active thoracic region to the more dynamic lumbar region, along with the rib cage, makes this region a biomechanically stressful area (1). Since 40% to 80% of thoracolumbar spine injuries are related to high-energy, motor vehicle accidents, falls, and similar situations, many tend to be biomechanically and neurologically unstable and often have multiple organ injuries (2,3). The aim of our study is

to evaluate the patients who applied to our clinic within three years and had posterior stabilization and fusion surgery due to thoracolumbar trauma.

Materials and Methods: Between January-2019 and October-2022, 55 patients who were treated for thoracolumbar spine trauma in the Neurosurgery Clinic of Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital were examined. The parameters examined were age, gender, trauma etiology, fracture level, number of fractures, surgery performed, McCormack score, and length of stabilization.

Results:The mean age of the population participating in the study was 44.7 for females (n=19) and 51.6 for males (n=36). Falling from a height (81.8%) was the most common cause of trauma etiology. There were single level fractures in 45 patients (81.8%) and multiple level fractures in 10 patients (18.2%), and L1 fracture was the most common (56.3%) (p<0.05). Laminectomy was performed in 40% (n=22) of the patients for decompression. It was observed that the McCormack score of 49 patients (89%) was <6, and 7 and above in 6 patients (11%). Short segment stabilization was applied to 49 patients and long segment stabilization was applied to 6 patients.

Discussion and Conclusion: Thoracolumbar spine traumas are usually the result of high-energy injuries, mostly caused by motor vehicle accidents and falls. Fracture stability is an important factor in determining the treatment of a thoracolumbar fracture. Fracture stability consists of mechanical stability and neurological stability (2,3). Thoracolumbar fracture is frequently encountered in men and at the level of the L1 vertebra due to falling from a height. Short segment stabilizations together with laminectomy are more common surgical methods in these patients.

Keywords: Trauma, Thoracolumbar fractures, Posterior stabilization, Fusion surgery

References

1. Diaz Jr JJ, et al. Practice management guidelines for the screening of thoracolumbar spine fracture. J Journal of Trauma 2007; 63: 709-718.
2. McLain RF, et al. Early failure of short-segment pedicle instrumentation for thoracolumbar fractures. A preliminary report. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 162-167.
3. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. Spine 1983; 8: 817-831.

SUNU 9 Maksillofasiyal Travmalarda Anestezi ve Havayolu Yönetimi: Retrospektif Çalışma

Keziban BOLLCUOĞLU, 0000-0002-7111-8685, **Gamze KÜÇÜKOSMAN**, 0000-0002-3586-7494
Oğuzhan KARAYAKA, 0000-0002-2660-5433, **Hilal Peri AYOĞLU**, 0000-0002-6869-5932

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Maksillofasiyal travmaya eşlik eden kırıklar havayolu yönetimini zorlaştırabilir ve havayolu ve anestezi yönetimi de bu hastaların prognozunda çok etkilidir (1,2). Çalışmamızda maksillofasiyal travma nedeniyle hastanemizde takip/televi edilen hastalardaki anestezi yönetimimizin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Etik kurul onamı sonrası, Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında maksillofasiyal travma nedeniyle başvuran hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ASA riski, travma nedenleri, komorbiditeleri, ilk başvuru yerleri, açlık ve operasyona alınması için geçen süreleri, kırık tipleri ve tedavi yöntemleri, anestezi ve havayolu yönetimi, postoperatif takip yerleri, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde mekanik ventilatör (MV) ihtiyacının varlığı, YBÜ yatış süresi ve mortalite oranları kaydedildi.

Bulgular: Toplam 459 maksillofasiyal travma hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %74.5'nin 19-64 yaş grubu ve %79.3'nün erkek cinsiyet olduğu görüldü. Hastaların %31,4'nün darp, %29'nun düşme ile travmatize olduğu görüldü. Hastaların %30'unda maksilla, %25'inde orbita, %20'sinde mandibula kırığı tespit edildi. Hastaların %48'inin polikliniğe,

%45'inin acile, %7'sinin sevkle hastaneye başvurduğu görüldü. Hastaların %54'ünün konservatif yöntemlerle takip edilirken %46'sının opere edildiği tespit edildi. Opere edilenlerin %62,7'sinin ASA-2 olduğu, %1'inin sedasyon, %12,4'ünün lokal, %32,6'sinin ise genel anestezi altında müdahale edildiği görüldü. Ortalama açlık süresinin 10,11±3,16 saat(s), cerrahiye alınma süresinin ise 99,14±84,32 s olduğu görüldü. Hastaların havayolu yönetimi Tablo-1'de gösterilmiştir. Postoperatif %89'unun serviste, %11'inin YBÜ'de tedavi edildiği, YBÜ yatışı yapılan 19 hastanın %63'nün MV ihtiyacı olduğu, %84'nün servise çıkarıldığı, %16'sının vefat ettiği saptandı. YBÜ ortalama yatış süresinin 18,55±32,82 gün, ortalama mortalite süresinin 0,33±5,54 gün olduğu görüldü.

Tartışma/Sonuç: Hızlı, seri endotrakeal entübasyon(ETE), travmada havayolu yönetimi için en yaygın yaklaşımdır (3,4). Gupta ve ark. maksillofasial travmalarda havayolu güvenliğinin en çok ETE'le sağlandığını belirtmişlerdir (5). Çalışmamızda da ETE'nin sık tercih edildiğini saptadık. Anatomik bütünlüğü bozulmuş maksillofasial travma cerrahisinde havayolu ve hasta güvenliği için ideal havayolu aracının ETE olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Maksillofasial travma, endotrekeal entübasyon, havayolu yönetimi

Tablo 1: Hastaların havayolu yönetimi.

	n	%
Endotrakeal entübasyon	119	56,39
Spontan solunum	63	29,85
Nazotrakeal entübasyon	22	10,42
Submental entübasyon	4	1,8
Trakeostomi	3	1,4
Toplam	211	100,0

Kaynaklar

1. Bowman-Howard M.: Management of the traumatized airway. Hagberg C.Handbook of difficult airway management.2000.Churchill LivingstonePhiladelphia:pp. 199-206.
2. Jin Z, Jiang X, Shang L. Analysis of 627 hospitalized maxillofacial-oral injuries in Xi'an, China. Dent Traumatol. 2014;30:147-53.
3. Dronen S.: Rapid-sequence intubation: a safe but ill-defined procedure. Acad Emerg Med 1999; 6: pp. 1-2.
4. Mace S.E.: Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. Emerg Med Clin North Am 2008; 26: pp. 1043-1068.
5. Gupta B, Prasad A, Ramchandani S, Singhal M, Mathur P. Facing the airway challenges in maxillofacial trauma: A retrospective review of 288 cases at a level I trauma center. Anesth Essays Res. 2015;9:44-50.

Anesthesia and Airway Management in Maxillofacial Traumas: A Retrospective Study

ABSTRACT

Objective: Fractures accompanying maxillofacial trauma can complicate airway management, and airway and anesthesia management are very effective in the prognosis of these patients (1,2). In our study, it was aimed to evaluate our anesthesia management in patients followed/treated in our hospital for maxillofacial trauma.

Material and Methods: After ethics committee approval, the files of patients who applied for maxillofacial trauma between January 2018 and December 2021 were reviewed retrospectively. Patients' age, gender, ASA risk, causes of trauma, comorbidities, first application sites, fasting and duration of operation, fracture types and treatment methods, anesthesia and airway management, postoperative follow-up sites, mechanical ventilator in the intensive care unit (ICU) The presence of the need for MV, ICU length of stay and mortality rates were recorded.

Results: In the study in which a total of 459 maxillofacial trauma patients were evaluated, it was seen that 74.5% of the patients were in the 19-64 age group and 79.3% were male of patients. It was observed that 31.4% were traumatized by assault and 29% by falling. Maxilla fractures were detected in 30%, orbital fractures in 25%, and mandible fractures in 20% of the patients. It was observed that 48% of the patients were admitted to the polyclinic, 45% to the emergency department,

and 7% to the hospital by referral. While 54% of the patients were followed with conservative methods, it was determined that 46% were operated. 62.7% of the operated patients were ASA-2, 1% were sedation, 12.4% were local, it was observed that 32.6% of them were intervened under general anesthesia. The mean duration of fasting was 10.11 ± 3.16 hours and the time to surgery was 99.14 ± 84.32 hours. Patients airway management is shown in Table-1. Postoperatively, 89% were treated in the ward, 11% were treated in the ICU, 63% of the 19 patients hospitalized in the ICU needed MV, 84% were taken to the ward, and 16% died. The mean length of stay in the ICU was 18.55 ± 32.82 days, and the mean mortality time was 0.33 ± 5.54 days.

Discussion/Conclusion: Rapid, serial endotracheal intubation (ETE) is the most common approach for airway management in trauma (3,4). Gupta et al. stated that airway safety is mostly provided by ETE in maxillofacial traumas (5). In our study, we found that ETE was frequently preferred. We believe that ETE is the ideal airway tool for airway and patient safety in maxillofacial trauma surgery with impaired anatomical integrity.

Keywords: Maxillofacial trauma, Endotracheal intubation, Airway management

Table 1: Airway management of patients.

	n	%
Endotracheal intubation	119	56.39
Spontaneous breathing	63	29.85
Nasotracheal intubation	22	10.42
Submental intubation	4	1.8
Tracheostomy	3	1.4
Total	211	100.0

SUNU 10 Patpat Kazası Sonrası Diz Altı Amputasyon Uygulanan Hastada Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu

Eren AÇIKGÖZ, 0000-0002-3084-7339

Zonguldak Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi

ÖZ

Giriş: Hayatı veya ekstremitayı tehdit eden, hastanede yatış gerektirebilen kinetik, termal veya kimyasal enerjinin neden olduğu yaralanmalar ve oluşan doku hasarı travma olarak adlandırılır. Dünya genelinde 15-45 yaş arası ölümlerin yaklaşık %80'i travmaya bağlıdır (1). Travma vücudun homeostatik dengesini bozar ve fizyolojik gereksinimleri artırır. Bu noktada anestezi uzmanları, travmalı hastaya koordineli yaklaşım süreci ve kriz yönetiminde önemli bir noktada bulunmaktadır (2,3). Bu yazıda çapa makinesi kazası sonrası diz amputasyonu uygulanan hastada anestezi yönetimi sunulmuştur.

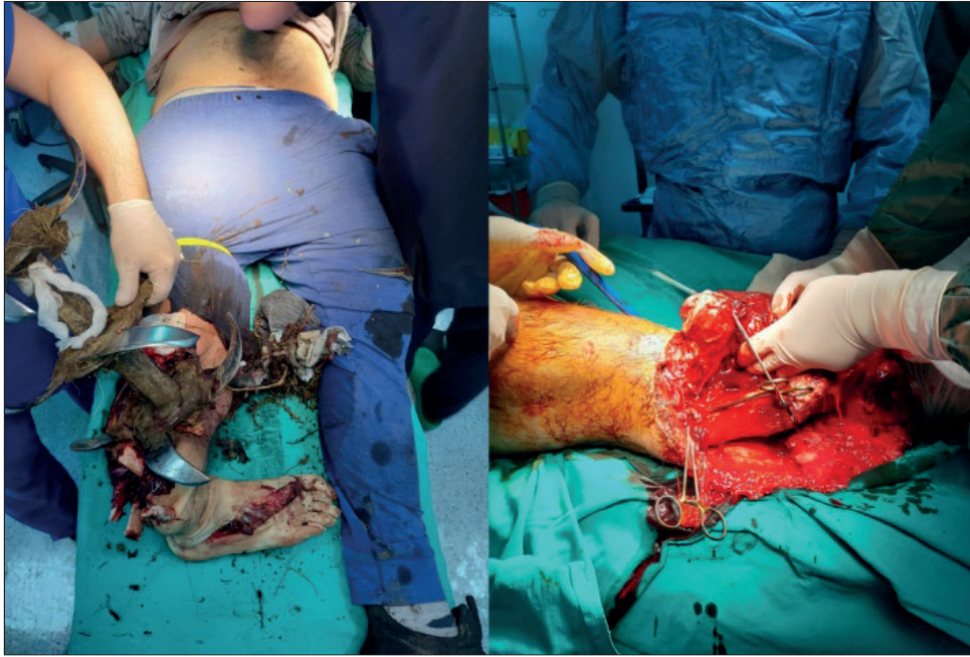
Olgu Sunumu: 19 yaşında erkek hasta, ayağını çapa bıçaklarına kaptırması sonucu yaralanarak kazadan 45 dakika sonra acil servise getirildi. Hipotansif ve taşikardik olan hasta ortopedi bölümü tarafından acil olarak ameliyata alındı. Kan Basıncı: 80/55 mmHg, Nabız: 115/dk, periferik oksijen saturasyonu (SpO_2):%96 idi. Hasta 4mg/kg ketamin ve 1mg/kg rocuronium ile hızlı seri bir şekilde entübe edildi, anestezi idamesi aralıklı ketamin bolusları ile sağlandı. Her iki koldan 18G intraket ile damar yolu açıldı, intraarterial monitörizasyon sağlandı ve olgu ısıtılmaya başlandı. Kan gazı: pH:7,30, laktat:8mmol/L, hemoglobin 8.4 gr/dl idi. İnvaziv kan basıncı takibi sağlandı. Bacağa uygulanan turnike sonrası cerrahiye başlandı. Ortopedi ekibi tarafından popliteal bölge distalinde dolaşım olmaması, tip 3c açık kırığı olması nedeniyle diz dezartikülasyonu uygulandı. İki saatlik cerrahi süresince hastaya 3000cc izotonik mayı ısıtılarak verildi. Hastanın intraoperatif hemodinamisi stabil seyrettiği için kan transfüzyonu yapılmadı. Operasyon sonunda vitalleri stabil olan hasta ekstübe edilerek yoğun bakıma alındı. Yoğun bakım ünitesinde crush sendromu olasılığına karşı üç gün takip edilen hasta laboratuvar testleri normal, vitalleri stabil şekilde servise devir edildi.

Sonuç: Travmadan sonra geçen süre, hastanın triajını sağlayan ekibin yaklaşımı ve hastaneye ulaştıktan sonra hastaya spesifik uygulanan anestezi ve cerrahi yaklaşım travma hastasının hayatta kalımını ve sekelsiz iyileşmesini belirleyen önemli faktörlerdir. Travma hastalarında her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli, optimal anestezi bakım sağlanmalı ve gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi yönetimi, Amputasyon, Travma

Kaynaklar

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;15;380(9859):2095-128.
2. American Society of Anesthesiologists. Statement of principles: trauma anesthesiology. In: Standards, Guidelines, Retrieved on 16 October 2013 from <http://www.asahq.org/For-Members/Standards-Guidelines-and-Statements>.
3. Tobin JM, Varon AJ. Update in trauma anesthesiology: perioperative resuscitation
3. Aydın BG, Ayoğlu H. Travma hastasında sıvı resüsitasyonu ve transfüzyon yönetimi. Gürü Çelik M, editör. *Travma, Anestezi ve Yoğun Bakım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2019. p.21-31.



Şekil 1: Hastanın ameliyata ilk alınışı ve uygulanan amputasyon

Anesthetic Management of a Patient Undergoing Amputation Below the Knee Following a Traffic Accident with Patpat: A Case Report

ABSTRACT

Introduction: Trauma is described as tissue loss due to thermal, kinetic or chemical energy induced injury that necessitates hospitalization threatening life or an extremity. Eighty percent of deaths between 15-45years is due to trauma worldwide (1). Trauma disturbs homeostasis and increases the physiologic requirements. Anesthesiologists play a major role in the management of trauma patient(2,3). Herein, the anesthetic management of a patient undergoing below the knee amputation following hoeing machine accident is presented.

Case: Nineteen years old male patient was transferred to emergency department of our hospital 45 minutes after a traffic accident. Non invasive blood pressure was 80/55mmHg, heart rate 115bpm, periferic oxygen saturation was 96% on admission

and emergency operation was decided. 18G catheters were introduced to both basilic veins, intraarterial monitorization started and active patient warming commenced. Arterial blood gas sampling revealed pH:7.30, Lactate:8mmol/L, Hgb:8.4g/dL. Following rapid sequence intubation with 4mg/kg ketamine and 1mg/kg rocuronium and tourniquet application above the knee, surgery commenced. Maintenance of anesthesia was achieved by intermittent ketamine bolus doses. Knee disarticulation was done due to lack of circulation below the popliteal artery, presence of type IIIc open fracture, and soil contamination. Totally 3000ml of warmed isotonic fluid was infused during the intraoperative period. Intraoperative hemodynamic parameters were stable therefore no blood transfusion was provided. At the end of the operation his vital signs were stable, and the patient was extubated and transferred to intensive care unit. Following three days follow-up in intensive care unit for the probability of crush syndrome, he was discharged to ward with stable vital signs.

Conclusion: Major factors determining the well being and sequela free healing of a trauma victim are the time lapse from the onset of trauma until the patient is transferred to hospital, the approach of the transfer team, and the patient tailored anesthetic and surgical management. Unnecessary blood transfusion must be avoided during the management of trauma patients. Every trauma patient must be evaluated on patient basis, optimal anesthetic care must be provided and unnecessary blood transfusion must be avoided.

Keywords: Anesthetic management, Amputation, Trauma

References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;15;380(9859):2095-128.
2. American Society of Anesthesiologists. Statement of principles: trauma anesthesiology. In: Standards, Guidelines, Retrieved on 16 October 2013 from <http://www.asahq.org/For-Members/Standards-Guidelines-and-Statements>.
3. Tobin JM, Varon AJ. Update in trauma anesthesiology: perioperative resuscitation
3. Aydın BG, Ayoğlu H. Travma hastasında sıvı resüsitasyonu ve transfüzyon yönetimi. Gürü Çelik M, editör. Travma, Anestezi ve Yoğun Bakım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2019. p.21-31.

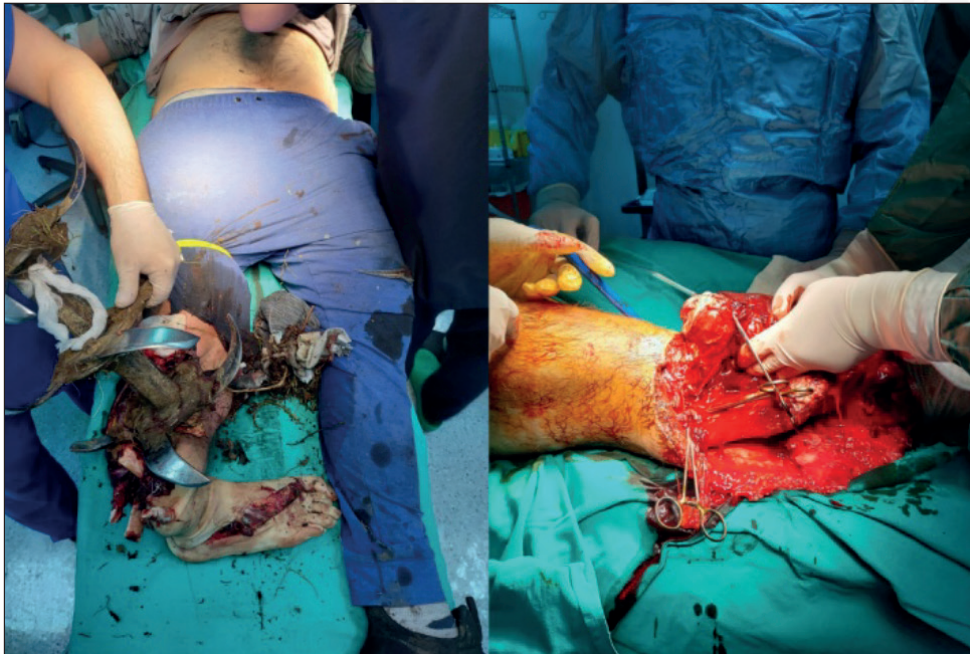


Figure 1: Preoperative and intraoperative amputation views

SUNU 11 Travmatik ve Non-Travmatik İntrakraniyal Kanama Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Peroperatif Değerlendirilmesi

Bengü G. KÖKSAL¹, 0000-0002-1324-6144, **Emrah KESKİN²**, 0000-0001-5326-741X
M. Gökhan BAYRAM¹, 0000-0001-5461-7944, **Kenan ŞİMŞEK²**, 0000-0002-1076-7163
Çağdaş BAYTAR¹, 0000-0001-7872-9676, **Özcan PIŞKIN¹**, 0000-0003-3538-0317

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZ

Giriş: İntrakraniyal hemorajiler dört geniş kanama tipini kapsar: epidural, subdural, subaraknoid ve intraparaknoid kanamalarıdır. Her kanama tipi farklı etiyolojilerden kaynaklanır ve klinik bulgular, prognoz ve sonuçlar değişkendir (1). Bu çalışmanın primer amacı travmatik ve nontravmatik beyin kanaması nedeniyle opere edilen hastaların özelliklerinin ve peroperatif dönemlerinin karşılaştırılması, sekonder amaç ise bu hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2018- Eylül 2022 arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesinde beyin kanaması sebebiyle opere edilmiş tüm hastalar değerlendirildi. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Beyin tümörü nedeni ile opere olmuş takibinde kanama gelişen, hidrosefali tanısı olan, dosyasında da eksik verisi olan, preoperatif sedatize edilmiş GKS'nin değerlendirilemediği hastalar çalışmaya dahil edilmedi (n=12). Normal dağılım testi olarak Shapiro Wilk testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Bağımsız İki Örnek T testi, Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanıldı. Mortalitenin tespiti bağımlı değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile modellenmesiyle sağlanmıştır. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 91 olgu dahil edildi. Yaş ortalaması 59.23 ± 23.70 olan hastaların mortalite oranının %18.7 olduğu görüldü. Büyük çoğunluğu travmatik beyin kanaması nedeniyle (%64.8) opere edilen hastalarda travmatik kanamaların etiyolojisinde en sık düşme (%46.2) ve trafik kazaları (%12.1) yer aldığı görülmüştür. Kanamaların çoğunluğu subdural (%76.9) idi. Travmatik beyin kanamasıyla opere edilen hastalarının nontravmatik beyin kanaması geçiren hastalara göre daha fazla oranda yoğun bakım ihtiyacı olduğu belirlenmiştir ($p=0.022$) (Tablo 1). Mortalite riskinin non-travmatik beyin kanamasında 5.63 kat, GKS 9-12 olanlarda 6.47 kat, GKS<9 olanlarda 21.22 kat, intraoperatif hipotansif seyredenlerde olanlarda 2.07 kat, hem hipotansiyon hem hipertansif atak görülenlerde 43.02 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tartışma: Yapılan bir travma çalışmasında, yaralanma şiddet skorunun yüksek olması, ileri yaş, subdural ve subaraknoid kanama varlığı artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Çalışmamızda ise, hemorajinin non-travmatik olmasının, başvuru sırasındaki GKS skorunun, intraoperatif hemodinamik değişikliklerin (hipotansiyon, hipotansiyon+hipertansiyon) mortalite üzerine etkisinin olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Travmatik intrakraniyal kanama, Non-travmatik intrakraniyal kanama, Mortalite

Kaynaklar

1. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019 Aug;39(3):238-249.
2. Wu E, Marthi S, Asaad WF. Predictors of Mortality in Traumatic Intracranial Hemorrhage: A National Trauma Data Bank Study. *Front Neurol*. 2020 Nov 17;11:587587.

Tablo 1: Travmatik ve nontravmatik beyin kanaması nedeni opere edilen hastaların demografik ve peroperatif özellikleri

Parametreler	Grup Travma (n=59)	Grup Non-travmatik (n=32)	p
Yaş	53.79±25.26	69.25±16.64	0.005
Cinsiyet (K/E)	10/ 49	9/23	0.210
ASA			
I/II/III/IV/V	1/6/19/32/1	0/4/11/15/2	0.700
Anestezi süresi	147.37±54.38	130.93±56.98	0.069
Verilen toplam sıvı	2405±1269.90	2132.81±863.84	0.279
Preop. hemodinami			
Normal/HT/Hipotansif	36/16/7	15/15/2	0.151
Preoperatif GKS	14 (3-15)	14 (2-15)	0.486
Postoperatif GKS	14 (2-15)	14 (4-15)	0.905
YBÜ İhtiyacı+/-	42/17	15/17	0.022
Mortalite +/-	50/9	24/8	0.255

Değerler, ortalama ± SS, Median (minimum-maksimum) veya hasta sayısı olarak sunulmuştur. **GKS:** Glasgow Koma Skoru, **HT:** Hipertansiyon, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi, **Preop:** Preoperatif

Peroperative Evaluation of Patients Operated Due to Traumatic and Nontraumatic Intracranial Bleeding

ABSTRACT

Introduction: Intracranial hemorrhages encompass four broad types of bleeding: epidural, subdural, subarachnoid, and intraparenchymal hemorrhages. Each type of bleeding results from different etiologies and clinical findings, prognosis and outcomes are variable (1). The primary aim of this study is to compare the characteristics and perioperative periods of patients who were operated for traumatic and non-traumatic brain hemorrhage, and the secondary aim is to determine the factors affecting mortality in these patients.

Material and Methods: In this retrospective study, all patients who operated for intracranial hemorrhage in Zonguldak Bülent Ecevit University Hospital between January 2018-September 2022 were evaluated. Patient information was obtained retrospectively from patient files. Patients who underwent surgery for a brain tumor, developed bleeding during follow-up, had a diagnosis of hydrocephalus, had missing data in their file, and were unable to evaluate preoperative sedative GCS were not included in the study.

Results: 91 cases were included in the study. The mortality rate of patients with a mean age of 59.23±23.70 years was 18.7%. It was observed that the most common etiology of traumatic hemorrhage in patients who were operated due to traumatic brain hemorrhage (64.8%) were falling (46.2%) and traffic accidents (12.1%). Majority of the bleedings were subdural(76.9%). The patients were operated for traumatic hemorrhage needed ICU at a higher rate than the patients with non-traumatic hemorrhage(p=0.022)(Table1). It was found that the risk of mortality was 5.63 times higher in non-traumatic brain hemorrhage, 6.47 times in those with GCS 9-12, 21.22 times in those with GCS <9, 2.07 times in those with intraoperative hypotensive course, and 43.02 times in those with both hypotension and hypertensive episodes.

Discussion: In a trauma study, it was found that high injury severity score, advanced age, presence of subdural and subarachnoid hemorrhage were associated with increased mortality (2). In our study, it was found that non-traumatic hemorrhage, GCS score at admission, and intraoperative hemodynamic changes had an effect on mortality.

Keywords: Traumatic intracranial hemorrhage, Non-traumatic intracranial hemorrhage, Mortality

Table 1: Demographic and peroperative characteristics of patients operated for traumatic and non-traumatic brain hemorrhage

Parameters	Group Trauma (n=59)	Grup Non-traumatic (n=32)	p
Age	53.79±25.26	69.25±16.64	0.005
Gender (K/E)	10/ 49	9/23	0.210
ASA			
I/II/III/IV/V	1/6/19/32/1	0/4/11/15/2	0.700
Anesthesia time	147.37±54.38	130.93±56.98	0.069
Administered total fluid	2405±1269.90	2132.81±863.84	0.279
Preop. hemodynamics			
Normal/HT/Hypotansive	36/16/7	15/15/2	0.151
Preoperative GCS	14 (3-15)	14 (2-15)	0.486
Postoperative GCS	14 (2-15)	14 (4-15)	0.905
Need for ICU+/-	42/17	15/17	0.022
Mortality +/-	50/9	24/8	0.255

Values are presented, mean \pm SD, Median (minimum-maximum), or number of patients. **GCS:** Glasgow Coma Score, **HT:** Hypertension, **ICU:** Intensive care unit, **Preop:** Preoperative

SUNU 12 Bardet Biedel Sendromlu Hastada Anestezi Yönetimi

Rahşan Dilek OKYAY, 0000-0002-0520-7532, **Hidayet ÖNGÜÇ**, 0000-0001-8075-7828
Zeynep KOÇ, 0000-0002-9743-4571, **Esin YILDIRIM**, 0000-0002-6150-2042
Emine BAYRAKTAR, 0000-0003-4600-4616

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bardet-Biedl Sendromu (BBS) retinal distrofi, obezite, polidaktili, kognitif bozukluklar, renal malformasyonlar ve hipogonadizm ile karakterize anestezi ve perioperatif bakımı etkileyebilecek belirtileri olan nadir bir genetik hastalıktır (1). Sunumumuzda femur boyun kırığı nedeniyle opere olan BBS'li hastada anestezi yönetimini paylaşmayı amaçladık.

Olgu: Sunum için onam alındı. BBS öyküsü olan 51 yaşında, 130 kg erkek hastaya femur boyun kırığı nedeniyle acil operasyon planlandı. Mental retardasyonu, görme bozukluğu ve polidaktilisi mevcuttu. Boynu kısa ve kalın, dili büyüktü. Mallampati skorunun IV olduğu saptandı. Kan basıncı 170/110 mmHg olarak ölçüldü. Midazolam premedikasyonunu takiben operasyon odasına alınan hastaya rutin hemodinamik monitörizasyon ve arteriyel kanülasyon yapıldı. Zor havayolu malzemeleri hazırlandı. Propofol, fentanil ve rokuronyumla anestezi induksiyonu yapıldı. Maske ventilasyonu zordu, çift el tekniği ile havalandırılabilirdi, video laringoskopi entübe edildi. Entübasyon sırasında epiglotun bifid epiglot olduğu gözlemlendi. İntraoperatif ortalama arter basıncı <60 mmHg oldu. Toplam 20 mg efedrin ve anestezinin yüzeyelleştirilmesi ile düzeldi. Cerrahi bitiminde nöromusküler blok sugammadexle antagonize edildi, hasta sorunsuz ekstübe edilerek servise gönderildi.

Tartışma-Sonuç: Bardet-Biedl sendromlu hastalarda anestezi zorlukları obezite, kardiyak, renal fonksiyon bozukluğunun derecesi ve mental retardasyonla ilişkilidir (2). Fasiyal dismorfizm, dental anomaliler ve epiglottis bifidanın BBS'ye eşlik ettiği bildirilmiştir (3). Fasiyal dismorfizm, dental anomaliler maske ventilasyonunda, epiglot anomalileri ise entübasyonda zorluğa neden olabilmektedir ve genel anestezi uygulanacak hastalara induksiyon öncesi zor havayolu hazırlığı yapılması önerilmektedir (3,4). Olgumuzda zor havayolu düşündüğümüz için zor havayolu malzemeleri hazırlandı ve entübasyon video laringoskopi sorunsuz gerçekleştirildi. Genel anestezi uygulanacak BBS'li hastalarda spesifik antidotu olması nedeniyle nöromusküler bloker olarak rokuronyum kullanılması önerilmektedir (4). Olgumuzda etki başlangıcının hızlı olması nedeniyle rokuronyum tercih edildi. İntraoperatif tansiyon değişiklikleri BBS'li hastalarda görülebilmektedir (2). Olgumuzda da

intraoperatif hipotansiyon gelişmiştir. Arteriyel monitörizasyonla gelişen hipotansiyon erken farkedilerek tedavisi sağlanmıştır. Sonuç olarak preoperatif dönemde zor havayolunun belirlenmesi ve gerekli malzemelerin hazırlanması, invaziv arteriyel monitörizasyon ve uygun anestezi ajanlarının seçimiyle BBS'li hastalarda güvenli anestezi sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Bardet Biedel Sendromu, anestezi, bifid epiglott

Anesthesia management of a patient with Bardet-Biedel Syndrome

ABSTRACT

Aim: Bardet-Biedel syndrome (BBS) is characterized by retinal dystrophy, obesity, polydactyly, cognitive impairment, renal malformations and hypogonadism. It is a rare genetic condition with symptoms that can affect anesthesia and perioperative care (1). In our presentation, we aimed to present our anesthesia management in a patient with BBS who was operated for a femoral neck fracture

Case: Consent was obtained for the presentation. An emergency operation due to femoral neck fracture was planned for a 51 years-old, 130kg male patient with BBS. The patient had mental retardation, visual impairment, polydactyly. His neck was short, thick; his tongue was large. Mallampati score was Class IV. His blood pressure was 170/110 mmHg. Routine hemodynamic monitoring, arterial cannulation was performed to the patient following midazolam premedication. Difficult airway equipments were prepared. Anesthesia was induced with propofol, fentanyl, rocuronium. Mask ventilation was difficult, he could be ventilated with two-hand technique, and was intubated with videolaryngoscope. During intubation, it was observed that the epiglottis was a bifid epiglottis. Intraoperative mean arterial pressure decreased to <60 mmHg and improved with 20 mg of ephedrine and superficial anesthesia. At the end of the surgery, the neuromuscular block was antagonized with sugammadex, patient was extubated and transported to the service.

Discussion-Conclusion: Anesthetic difficulties in patients with BBS are associated with obesity, degree of cardiac and renal dysfunction, and mental retardation (2). Facial dysmorphism, dental anomalies, epiglottis bifida have been reported to accompany BBS (3). Facial dysmorphism and dental abnormalities can create difficulties with mask ventilation, and abnormalities observed in the epiglottis can also lead to intubation difficulty and it is recommended to prepare difficult airway equipments before induction of general anaesthesia (3,4). In our case difficult airway equipments were present in operation room. Intubation was performed with a video laryngoscope without any problems. It is recommended to use rocuronium as a neuromuscular blocker in patients with BBS, since it has a specific antidote (4). In our case, rocuronium was preferred because of the rapid onset of action. Intraoperative blood pressure changes can be seen in patients with BBS (2). Intraoperative hypotension was observed in our case. Hypotension was detected early with arterial monitoring and treated. As a result, safe anesthesia can be achieved in patients with BBS by determining the difficult airway in the preoperative period and preparing the necessary equipments, invasive arterial monitoring, and selection of appropriate anesthetic agents.

Keywords: Bardet Biedel Syndrom, anaesthesia, bifid epiglottis

References

1. Forsyth RL, Ayyün M. Bardet-Biedel syndrome overview. In: MP Adam, Everman DB, Mirza GM, Ghayda MM, Pagon RA, Wallace SE et al eds. Gene Reviews [Internet]. University of Washington; 2020.
2. Smith BB, Barbara DW, Hyder JA, Smith MM. Anesthetic considerations for patients with Bardet-Biedel syndrome: a case series and review of the literature. *Paediatr Anaesth* 2016;26(4):429-37.
3. Taş A, Güngör I, Kiraz EA, Çelebi H, Türkyılmaz Z. Anesthesia for a case with bardet-biedel syndrome and application of postoperative nurse controlled analgesia. *JARSS* 2014; 22 (1): 46 - 48
4. Gencol G, Sergin D, Balçioğlu T. Anesthetic Management of a Pediatric Patient With Bardet-Biedel Syndrome: A Case Report. *A A Pract*. 2019;12(5):165-167.

SUNU 13 Kartagener Sendromlu Hastada Anestezi Yönetimi

Rahşan Dilek OKYAY, 0000-0002-0520-7532, **Gülbeyaz YALÇIN**, 0000-0002-7273-4324

Dinçer Fırat ŞEKER, 0000-0003-4271-2631

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kartagener sendromu (KS), situs inversus, bronşektazi, sinüzit kombinasyonundan oluşan, herediter bir hastalıktır (1). Anestezi açısından önemi, perioperatif respiratuar komplikasyonlardır (2). Sunumumuzda suprakondüler humerus fraktürü nedeniyle acil operasyonu planlanan, akut astım atağında olan KS'li olguda anestezi yönetiminin paylaşılması amaçlanmıştır.

Olgu: Sunum için onam alındı. Onbir yaşındaki KS'li erkek olgunun situs inversus, sinüzit, astım tanıları mevcuttu. Akut astım atağında olan olgu, salbutamol ve steroid tedavileri ile acil operasyona alındı. Rutin anestezi ve bispektral indeks monitörizasyonları yapıldı. Dekstrokardisi olan olguya EKG elektrotları tam tersi olarak yerleştirildi. Propofol, fentanil, rokuronyumla anestezi induksiyonu sağlandı. I-gel Laringeal Maske (I-gel LMA) yerleştirildi. İdamede sevofluran, remifentanil kullanıldı. Operasyon bitiminde sugammadex ile kas bloğu geri çevrildi ve derin anestezi altında LMA çıkarıldı. Peroperatif herhangi bir sorun yaşanmadı.

Tartışma-Sonuç: Peroperatif astım atağı tedavisinde inhale kısa etkili salbutamol, intravenöz kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (3). Akut astım atağında olan olgumuza salbutamol, kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı. Situs inversuslu olgularda EKG'nin tam aksi yönde monitörize edilmesi önerilmektedir (4). Olgumuzda EKG elektrotlarını dekstrokardiye uygun şekilde yerleştirdik. Trakeal temizliğe olanak sağladığı için endotrakeal entübasyon KS'li olgularda tercih edilse de içinden bronkoskopik girişimlere imkân veren LMA'ların kullanılabilmesi de bildirilmiştir (2,4). Astımlı hastalarda laringoskopi, entübasyon, yüzeysel anesteziyle bronkospazm tetiklenebilirken, LMA'yla havayolu rezistansında artış olmadığı belirtilmiştir (3). Olgumuzda bronkospazmı tetiklememek için içinden aspirasyon kateterinin geçmesine olanak sağlayan I-gel LMA'yı kullandık, anestezi derinliğini takip ettik. Astımlı hastalarda sevofluran ve rokuronyumun güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir (3). Bronkodilatasyon sağlamak amacıyla sevofluran, cerrahi gevşeme istendiği için rokuronyum kullandığımız olgumuzda sorun yaşamadık. Astımlı hastalarda nöromusküler bloğun antagonize edilerek, derin anestezi altındayken ekstübasyon önerilmektedir. Neostigminin bronkospazmı tetiklediği bildirilmektedir (5). Olgumuzda sugammadexle antagonizasyon yapılarak derin anestezi altında ekstübasyon gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak astımlı, KS'li olgularda ayrıntılı peroperatif değerlendirmeye respiratuar etkilerin araştırılarak tedavisinin düzenlenmesi, intraoperatif dönemde bronkospazmı tetikleyecek nedenlerin bilinmesi ve önlenmesiyle güvenli bir anestezi sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kartagener sendromu, Astım, I-gel LMA

Kaynaklar

1. Reidy J, Sischy C, Barrow W. Anaesthesia for Kartagener's syndrome. Br J Anaesth 2000;85(6):919-21.
2. Niwa H, Takakura K, Mizogami M. Anesthesia with CobraPLA for a patient with Kartagener syndrome. J Anesth 2006;20:356.
3. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. Br J Anaesth. 2009; 103(1):57-65.
4. Erkalp K, Küçük S, Erden V, Saidoğlu L. Kartagener Sendromlu Bir Hastada Anestezi İndüksiyonu Sonrası Gelişen Ani Hipoksi. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2008;6(3):150-4.

Anesthesia Management in a Patient with Kartagener Syndrome

ABSTRACT

Aim: Kartagener's syndrome is a hereditary syndrome involving situs inversus, bronchiectasis and sinusitis (1). Main anesthetic concern is perioperative respiratory complications (2). It is aimed to present the anesthesia management of a patient with KS and acute asthma attack who is scheduled for emergency operation due to supracondylar humeral fracture.

Case: Consent was obtained for the presentation. An 11-year-old boy with a history of KS had situs inversus, sinusitis, and asthma diagnoses. Before operation he was treated salbutamol and steroid therapies. BIS monitoring was performed in addition to routine monitoring. ECG electrodes were placed in the opposite direction of their routine places. Anesthesia was induced with propofol, fentanyl, rocuronium. I-Gel LMA was placed. Sevoflurane and remifentanil were used for maintenance. At the end of the surgery, neuromuscular block was antagonized with sugammadex, LMA was removed under deep anesthesia. There were no perioperative problems.

Discussion: Inhaled short-acting salbutamol and intravenous corticosteroid therapy are recommended for the treatment of asthma attacks developing in the perioperative period (3). Our patient was treated with salbutamol, corticosteroids for an acute asthma episode before operation. It has been stated that ECG should be monitored in the opposite direction in patients with situs inversus (4). In our case, ECG electrodes were placed in opposite direction. Although endotracheal intubation is preferred because it allows tracheal cleaning in patients with KS, it has also been reported that LMAs that allow bronchoscopic interventions can be used (2,4). Bronchospasm can be triggered by laryngoscopy, intubation, superficial anesthesia in asthmatic patients, but there is no increase in airway resistance with LMA (3). In our case to avoid bronchospasm we preferred I-Gel LMA and monitored depth of anesthesia. Sevoflurane and rocuronium can be used safely in patients with asthma (3). In our case, we used sevoflurane to provide bronchodilation and rocuronium for surgical relaxation. In patient with asthma, extubation should be performed under deep anesthesia following complete antagonization of the neuromuscular block. It has been reported that neostigmine triggers bronchospasm (3). In our case we preferred sugammadex for neuromuscular antagonization and, extubated our patient under deep anesthesia. As a result, safe anesthesia can be achieved by investigating and treating respiratory effects in patients with asthma and KS, and preventing the causes that will trigger bronchospasm in the intraoperative period.

Keywords: Kartagener syndrom, Asthma, I-gel LMA

SUNU 14 Ön Kol Cerrahisi Geçiren Hastalarda Anestezi Yönteminin Nötrofil-Lenfosit Oranı Üzerine Etkisi

Bengü G. KÖKSAL¹, 0000-0002-1324-6144, **Keziban BOLLUCUOĞLU**¹, 0000-0002-7111-8685

Ercan ŞAHİN² 0000-0003-0491-9156, **M. Gökhan BAYRAM**¹, 0000-0001-5461-7944

Gamze KÜÇÜKOSMAN¹, 0000-0001-5224-0258, **Hilal AYOĞLU**¹, 0000-0002-6869-5932

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

ÖZ

Giriş: Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), inflamatuvar yanıtın basit ve ucuz bir belirteçidir (1). NLO sadece cerrahi travmadan değil aynı zamanda anestezi yönteminden de etkilenir. Anestezi yöntemi NLO'yu etkileyebilir, böylece inflamatuvar yanıtı ve cerrahi sonuçları modüle edebilir (2). Bu çalışmada, ön kol cerrahisi geçiren hastalarda kan NLO ile anestezi teknikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, sekonder amaç ise Platelet/lenfosit oranı (TLO), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ile anestezi teknikleri arasında ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada 01.01.2018-01.01.2020 arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesinde travma nedeniyle ön kol cerrahisi geçirmiş hastalar değerlendirildi. Hastalar Grup G (genel anestezi) ve Grup P (periferik sinir bloğu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Periferik kandaki lökosit sayıları, NLO, PLO, OTH her iki grupta da ameliyat öncesi ve ameliyattan 24 saat sonra elde edildi. Veriler uygun istatistiksel testler kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 157 hasta dahil edildi. Her iki grubun demografik ve perioperatif özellikleri Tablo1'de özetlenmiştir. İki grup arasında postoperatif total lökosit sayısı(TLS), NLO, PLO seviyeleri açısından anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p=0.001, <0.001, 0.15$), MPV seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. NLO'da başlangıca göre medyan (IQR) artış, grup G'de 24. Saatte 1.25 (-33.54–19.76) istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) idi.

Tartışma: Cerrahi travmanın neden olduğu stres üzerine yapılan çalışmalar, hücresel direncin baskılandığını ve inflamasyona duyarlılığı bildirilmiştir. NLO, TLO ve OTH gibi hemogram parametrelerinin inflamasyon düzeyi ile ilişkili olduğu bildi-

rilmiştir (3). Surhonne ve ark. yaptığı çalışmada spinal anestezinin genel anestezi sonrasına göre anlamlı derecede daha düşük NLO ve daha düşük TLS ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (4). Çalışmamızda da genel anestezi, periferik sinir bloğu ile karşılaştırıldığında TLS ve NLO'da daha büyük bir artış ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Genel anestezi, Nötrofil lenfosit oranı, Periferik sinir bloğu

Kaynaklar

1. Ni Eochagain, A, Burns D, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and time of commencement of intended oncologic therapy: a follow-up analysis of a prospective randomised trial. *Br J Anaesth* 2018; 120: e2-3.
2. Alkan M, Erkent FD, Celik A, Gokce A, Arslan M, Unal Y. Effects of thoracic epidural or intravenous analgesia on the neutrophil-to-lymphocyte ratio in thoracotomy cases. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 1337-40.
3. Kim HA, Jung JY, Suh CH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2479–85
4. Surhonne N, Hebri C, Kannan S, Duggappa DR, Rs RR, Mapari CG. The effect of anesthetic techniques on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing infraumbilical surgeries. *Korean J Anesthesiol.* 2019 Oct;72(5):458-465. doi: 10.4097/kja.d.19.00022. Epub 2019 May 17. PMID: 31096728; PMCID: PMC6781208.

Tablo 1: Hastaların demografik ve perioperatif özellikleri.

Parametreler	Grup G (n=97)	Grup P (n=60)	p
Yaş	49.59±14.79	54.06±14.35	0.061
Cinsiyet (K/E)	45/52	35/25	0.146
Kilo (kg)	69.63±12.47	72.63±13.41	0.218
Ameliyat süresi (dk)	142.93±41.72	132±45.53	0.071
ASA (I/II/III)	47/30/17/3	28/20/8/4	0.668
Verilen toplam sıvı(ml)	2018.04±652	1837.50±623.59	0.112

Değerler, ortalama ± SS veya hasta sayısı olarak sunulmuştur.

The Effect of Anesthesia Method on Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Forearm Surgery

ABSTRACT

Introduction: The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a simple and inexpensive marker of the inflammatory response (1). NLR is affected not only by surgical trauma, but also by the anesthetic method. The method of anesthesia can affect NLR, thereby modulating the inflammatory response and surgical outcomes (2). In this study, it was aim to evaluate the relationship between blood NLR and anesthesia techniques in patients undergoing forearm surgery, and the secondary aim was Platelet/lymphocyte ratio (PLR), Mean Platelet Volume (MPV).

Material and Methods: In this retrospective study, patients who had forearm surgery due to trauma at Zonguldak Bülent Ecevit University Hospital between January 2018 and September 2022 were evaluated. The patients were divided into two groups as Group G (general anesthesia) and Group P (peripheral nerve block). Peripheral blood leukocyte counts, NLR, PLR, MPV in both groups before and after surgery

Results: 157 patients were included in the study. Demographic and perioperative characteristics of both groups are summarized in Table 1. While a significant difference was found between the two groups in terms of postoperative total leukocyte count (TLC), NLR, and PLR levels ($p=0.001$, <0.001 , 0.15 , respectively), there was no significant difference in MPV levels. The median (IQR) increase from baseline in NLR was 1.25 (-33.54 – 19.76) at 24 hours in group G, which was statistically significant ($P<0.001$)

Discussion: Studies on the stress caused by surgical trauma have reported suppression of cellular resistance and susceptibility to inflammation. It has been reported that hemogram parameters such as NLR, PLR and MPV are associated

with the level of inflammation (3). Surhonne et al. found that spinal anesthesia was associated with significantly lower NLR and lower TLC than after general anesthesia (4). In our study, general anesthesia was also associated with a greater increase in TLC and NLR compared to peripheral nerve block.

Keywords: General anesthesia, Neutrophil lymphocyte ratio, Peripheral nerve block

Table 1: Demographic and perioperative characteristics of the patients.

Parameters	Group G (n=97)	Group P (n=60)	p
Age	49.59±14.79	54.06±14.35	0.061
Gender (K/E)	45/52	35/25	0.146
Weight (kg)	69.63±12.47	72.63±13.41	0.218
Operation time (dk)	142.93±41.72	132±45.53	0.071
ASA (I/II/III)	47/30/17/3	28/20/8/4	0.668
Administered intraoperative fluid (ml)	2018.04±652	1837.50±623.59	0.112

Values are presented as mean ± SD or number of patients.

SUNU 15 Üçüncü Basamak Bir Hastanede Peroperatif Kritik Olayların Prospektif Olarak Gözden Geçirilmesi

Gamze KÜÇÜKOSMAN, 0000-0002-3586-7494, **Keziban BOLLUCUOĞLU**, 0000-0002-7111-8685

Bengü G. KÖKSAL, 0000-0002-1324-6144, **Murat ASLAN**, 0000-0002-2235-7524

Hilal AYOĞLU, 0000-0002-6869-5932

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ÖZ

Giriş: Kritik olayların kaydı, yalnızca uygulama kalitesinin değerlendirilmesini sağlamaz, sıklığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi sağlar (1,2). Çalışmamızda üçüncü basamak bir hastanedeki peroperatif kritik olayları gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif, gözlemsel planlanan çalışmamız etik onay sonrası, Mart-Eylül 2020 tarihlerinde ameliyathanemizde gerçekleştirildi. Çalışmaya ameliyathane dışı girişimler, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'den ameliyata getirilenler hariç tüm hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ASA riski, cerrahi birimi, anestezi yöntemi, cerrahi prosedürü, anestezi ve cerrahi süresi, yatış şekli ile intraoperatif ve postoperatif derlenme odasında gelişen kritik olaylar, standart bir veri formu kullanılarak kaydedildi (EK-1). $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışma 1904 hasta ile tamamlandı. Hastaların %54'ü kadın, %46'sı erkek ve ortalama yaşları 45.50±21.90 yıl, cerrahi süresi 94.88±84.90 dk, anestezi süresi de 105.31±86.49 dakikaydı. Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan; ASA 2 risk grubu, 19-64 yaş, genel cerrahi ve kadın doğum prosedürleri geçiren ve genel anestezi altında işlem yapılmış hastalarda peroperatif kritik olayların sık olduğu saptandı ($p < 0.001$). Hastaların intraoperatif %32'sinde (796 olay), postoperatif ise %20'sinde (458 olay) kritik olay gözlemlendi. En yaygın kritik olayın intraoperatif kardiyovasküler sisteme (KVS) (%68,5) ait olduğu gözlemlenirken postoperatif ise ağrı (%48) olduğu saptandı. İntraoperatif 17 beklenmedik reentübasyon vakası vardı. Kritik olaylar nedeniyle 6 hastanın postoperatif derlenmede daha uzun süre kaldığı ve 2 hastanın da planlanmamış YBÜ yatışları olduğu saptandı. İntraoperatif ve postoperatif sistemlere göre kritik olayların karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma: Kritik olayların ortaya çıkma olasılığı üzerine yapılmış çalışmalar, sistemlere göre dağılımları hakkında farklı sonuçlar bildirmektedir (2,3). Bu olayları sistemlere göre incelediğimizde; intraoperatif KVS, postoperatif ise ağrının sık olduğunu gözlemledik.

Sonuç: Sonuçlarımız bildirilen bu olaylar hakkında kapsamlı bir genel bakış sağlamaktadır. Bu bakış kritik olayların gelecekte meydana gelmesini azaltmak için kapsamlı, pratik ve ulaşılabilir bir raporlama sisteminin gerekliliğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Staender S, Kaufmann M, Scheidegger D. Critical incident reporting with a view on approaches in anaesthesiology. In: Safety in Medicine. Amsterdam New York: Pergamon Elsevier Science; 2000: 65-82
2. Munting KE, van Zaane B, Schouten AN et al. Reporting critical incidents in a tertiary hospital: a historical cohort study of 110,310 procedures. Can J Anaesth. 2015;62:1248-58.
3. Bruins SD, Choo Leong PM, Yi Ng Shin. Retrospective review of critical incidents in the post-anaesthesia care unit at a major tertiary hospital. Singapore Med J 2017; 58(8): 497-501.

Tablo 1: İntraoperatif ve postoperatif sistemlere göre kritik olaylarla kategorik verilerin karşılaştırılması.

	İntraoperatif sistemlere göre kritik olaylar							p*
	Olay yok	KVS	SS	Havayolu patolojileri	SSS	GİS	Diğer	
Yaş Grubu								
<18 yaş	196 (81,3)a	16 (6,6)a	8 (3,3)a	3 (1,2)a	1 (0,4)a	3 (1,2)a	17 (7,1)a	<0,001
19-64	855 (69,4)b	268 (21,8)b	34 (2,8)a	48 (3,9)a	29 (2,4)a	6 (0,5)a	46 (3,7)ab	
65-80	208 (57,6)c	135 (37,4)c	8 (2,2)a	12 (3,3)a	4 (1,1)a	3 (0,8)a	6 (1,7)b	
81 ve üzeri	43 (61,4)bc	25 (35,7)c	0 (0)	2 (2,9)a	1 (1,4)a	0 (0)	1 (1,4)ab	
Cinsiyet								
Kadın	704 (68,3)	233 (22,6)	28 (2,7)	33 (3,2)	24 (2,3)	5 (0,5)	39 (3,8)	0,681
Erkek	598 (68,4)	211 (24,1)	22 (2,5)	32 (3,7)	11 (1,3)	7 (0,8)	31 (3,5)	
ASA								
ASA verilmedi	240 (99,6)a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)a	<0,001
1	296 (78,5)b	41 (10,9)a	12 (3,2)a	5 (1,3)a	3 (0,8)a	5 (1,3)a	24 (6,4)b	
2	581 (66,1)c	206 (23,4)b	25 (2,8)a	37 (4,2)ab	25 (2,8)a	4 (0,5)a	35 (4)ab	
3	170 (45,6)d	180 (48,3)c	11 (2,9)a	20 (5,4)b	6 (1,6)a	3 (0,8)a	7 (1,9)ac	
4	15 (44,1)cd	17 (50)c	2 (5,9)a	3 (8,8)bc	1 (2,9)a	0 (0)	3 (8,8)bc	
Cerrahi Bölüm								
Genel Cerrahi	187 (63)acd	83 (27,9)a	6 (2)ace	11 (3,7)a	6 (2)a	2 (0,7)a	10 (3,4)acd	<0,001
Kadın Doğum	196 (66)ac	60 (20,2)ac	8 (2,7)ace	10 (3,4)a	18 (6,1)a	3 (1)a	16 (5,4)acd	
Göğüs Cerrahi	9 (37,5)ad	10 (41,7)ad	3 (12,5)ab	5 (20,8)b	0 (0)	0 (0)	2 (8,3)ab	
Göz	213 (96,8)b	5 (2,3)b	1 (0,5)c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)c	
Plastik Cerrahi	115 (76,2)cefg	19 (12,6)c	5 (3,3)ace	4 (2,6)a	2 (1,3)a	1 (0,7)a	6 (4)acd	
KBB	90 (58,8)acd	52 (34)ad	6 (3,9)ace	7 (4,6)ab	0 (0)	1 (0,7)a	6 (3,9)acd	
Üroloji	121 (62,7)acd	59 (30,6)ad	1 (0,5)cd	7 (3,6)a	4 (2,1)a	2 (1)a	5 (2,6)acd	
Beyin Cerrahi	57 (47,5)d	59 (49,2)d	6 (5)ace	11 (9,2)ab	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)acd	
Ortopedi	186 (64,8)acd	81 (28,2)a	7 (2,4)ace	8 (2,8)a	5 (1,7)a	1 (0,3)a	12 (4,2)acd	
Çocuk Cerrahi	108 (87,8)be	2 (1,6)b	3 (2,4)ace	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)a	10 (8,1)bd	
Gastro	12 (54,5)adf	7 (31,8)acd	3 (13,6)be	1 (4,5)ab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Diğer	8 (47,1)adg	7 (41,2)acd	1 (5,9)ace	1 (5,9)a	0 (0)	1 (5,9)a	1 (5,9)acd	
Anestezi Yöntemi								
Anestezi verilmedi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	<0,001
Genel	778 (59,9)a	395 (30,4)a	48 (3,7)a	63 (4,8)a	19 (1,5)a	7 (0,5)a	53 (4,1)a	
Rejyonel	175 (72,9)b	40 (16,7)	2 (0,8)b	1 (0,4)b	15 (6,3)b	5 (2,1)b	10 (4,2)a	
Lokal	244 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Lokal+sedasyon	43 (86)bc	5 (10)b	0 (0)	1 (2)ab	1 (2)ab	0 (0)	2 (4)a	
Sedasyon	62 (93,9)c	4 (6,1)b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

	Postoperatif sistemlere göre kritik olaylar						p*
	Olay yok	KVS	SS	GİS	SSS	Diğer	
Yaş Grubu							
<18 yaş	216 (89,6)a	5 (2,1)a	1 (0,4)a	6 (2,5)a	1 (0,4)a	18 (7,5)a	<0,001
19-64	962 (78,1)b	72 (5,8)ac	12 (1)a	38 (3,1)a	12 (1)a	177 (14,4)b	
65-80	294 (81,4)b	37 (10,2)b	4 (1,1)a	6 (1,7)a	0 (0)	37 (10,2)ab	
81 ve üzeri	56 (80)ab	7 (10)bc	3 (4,3)a	0 (0)	1 (1,4)a	6 (8,6)ab	
Cinsiyet							
Kadın	793 (77)a	64 (6,2)a	15 (1,5)a	39 (3,8)a	8 (0,8)a	157 (15,2)a	<0,001
Erkek	735 (84,1)b	57 (6,5)a	5 (0,6)a	11 (1,3)b	6 (0,7)a	81 (9,3)b	
ASA							
ASA verilmedi	240 (99,6)a	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)a	<0,001
1	324 (85,9)b	11 (2,9)a	1 (0,3)a	13 (3,4)a	3 (0,8)a	33 (8,8)b	
2	660 (75,1)c	61 (6,9)b	8 (0,9)a	27 (3,1)a	9 (1)a	147 (16,7)c	
3	280 (75,1)c	44 (11,8)c	8 (2,1)ab	9 (2,4)a	2 (0,5)a	53 (14,2)bc	
4	24 (70,6)bc	5 (14,7)bc	3 (8,8)b	1 (2,9)a	0 (0)	4 (11,8)bc	
Cerrahi Bölüm							
Genel Cerrahi	213 (71,7)a	24 (8,1)ab	4 (1,3)ab	14 (4,7)ab	1 (0,3)a	63 (21,2)a	<0,001
Kadın Doğum	208 (70)a	26 (8,8)ab	1 (0,3)a	10 (3,4)ab	6 (2)a	58 (19,5)a	
Göğüs Cerrahi	17 (70,8)ab	1 (4,2)ab	2 (8,3)b	0 (0)	0 (0)	6 (25)ab	
Göz	220 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Plastik Cerrahi	135 (89,4)bc	2 (1,3)a	1 (0,7)ab	5 (3,3)ab	0 (0)	9 (6)bde	
KBB	125 (81,7)abc	7 (4,6)ab	3 (2)ab	9 (5,9)a	0 (0)	11 (7,2)bcde	
Üroloji	158 (81,9)abc	19 (9,8)b	2 (1)ab	4 (2,1)ab	3 (1,6)a	10 (5,2)d	
Beyin Cerrahi	84 (70)a	14 (11,7)bc	1 (0,8)ab	1 (0,8)ab	0 (0)	27 (22,5)a	
Ortopedi	221 (77)ab	26 (9,1)ab	3 (1)ab	2 (0,7)b	3 (1)a	48 (16,7)ae	
Çocuk Cerrahi	116 (94,3)c	0 (0)	0 (0)	4 (3,3)ab	1 (0,8)a	4 (3,3)df	
Gastro	18 (81,8)abc	1 (4,5)ab	2 (9,1)bc	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)abd	
Diğer	13 (76,5)abc	1 (5,9)ab	1 (5,9)ab	1 (5,9)b	0 (0)	1 (5,9)abd	
Anestezi Yöntemi							
Anestezi verilmedi	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Genel	969 (74,6)a	105 (8,1)a	19 (1,5)a	41 (3,2)a	3 (0,2)a	223 (17,2)a	
Rejyonal	205 (85,4)b	12 (5)a	1 (0,4)a	5 (2,1)a	11 (4,6)b	11 (4,6)b	
Lokal	241 (98,8)c	1 (0,4)b	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)b	
Lokal+sedasyon	45 (90)ab	1 (2)ab	0 (0)	4 (8)a	0 (0)	0 (0)	
Sedasyon	63 (95,5)bc	2 (3)ab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)b	

*Pearson's ki-kare testi, a-g: Aynı harfe sahip sistemler arasında fark yoktur.

KVS: Kardiyovasküler sistem, **SS:** Solunum sistemi, **GİS:** Gastrointestinal sistem, **SSS:** Santral sinir sistemi, **Diğer:** Göğüs hastalıkları, Çocuk gastroenteroloji, Kalp damar cerrahisi, **ASA:** Amerikan Anestezi Derneği

Prospective Review of Peroperative Critical Events in a Tertiary Hospital

ABSTRACT

Introduction: The recording of critical incidents provides not only an assessment of the quality of the application, but also information about its frequency and severity (1,2). In our study, we aimed to review the peroperative critical events in a tertiary care hospital.

Material and methods: Our prospective, observational study was performed in our operating room between March-September 2020, after ethical approval. All patients were included in the study, except for non-operating room interventions and those brought to surgery from the intensive care unit (ICU). Demographic characteristics of the patients, ASA risk, surgical unit, anesthesia method, surgical procedure, anesthesia and surgery duration, type of hospitalization, and critical events occurring in the intraoperative and postoperative recovery room were recorded using a standard data form (Appendix-1). $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The study was completed with 1904 patients. 54% of the patients were female and 46% were male. The mean age was 45.50 ± 21.90 years, surgical time was 94.88 ± 84.90 minutes and the anesthesia time was 105.31 ± 86.49 minutes. Constituting the vast majority of patients; Peroperative critical events were found to be frequent in patients with ASA 2 risk group, 19-64 years of age, undergoing general surgery and obstetrics procedures, and operated under general anesthesia ($p < 0.001$). Critical events were observed in 32% (796 events) of patients intraoperatively and in 20% (458 events) postoperative. The most common critical event was observed to belong to the intraoperative cardiovascular system (CVS) (68.5%), while postoperative pain (48%) was found. There were 17 cases of unexpected reentubation intraoperatively. It was found that 6 patients stayed longer in postoperative recovery due to critical events, and 2 patients had unscheduled ICU admissions. Comparison of critical events according to intraoperative and postoperative systems is shown in Table 1.

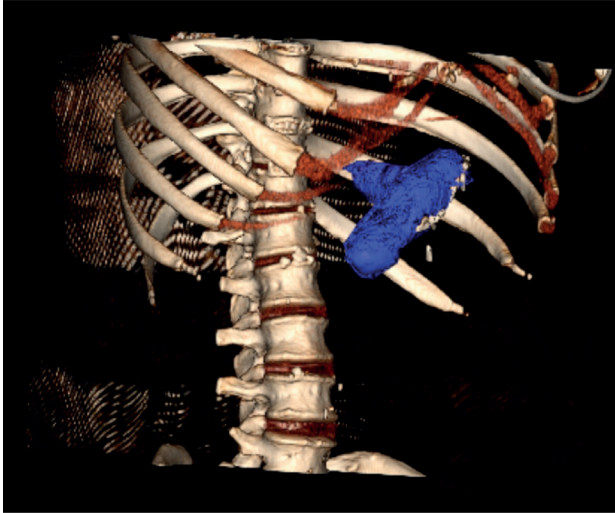
Discussion: Studies on the probability of occurrence of critical events report different results about their distribution according to systems (2,3). When we examined these events according to the systems; we observed that intraoperative CVS and postoperative pain were frequent.

Conclusion: Our results provide a comprehensive overview of these reported events. This view suggests the necessity of a comprehensive, practical and accessible reporting system in order to reduce the future occurrence of critical events.

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of Diabetes and Obesity

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır



Sleeve Gastrektomi Sonrası Rezidü Mide
Hacminin 3B-Bilgisayarlı Tomografi
Görüntüsü

*Residual Stomach Volume After
Sleeve Gastrectomy on 3D-Computed
Tomography Image*

- The Comparison of Food Addiction Rates and Characteristics Between Obese and Non-Obese Individuals: A Cross-Sectional Study
- Retrospective Analysis of Walking Distance and Use of Medication After Bariatric Surgery
- Vitamin and Micronutrient Deficiency and Peripheral Polyneuropathy Following Intra-gastric Balloon Technique Used For Obese People: Preliminary Study
- Learning Needs of Bariatric Surgery Patients: A Qualitative Study
- The Relationship Between Vitamin D, Body Composition and Lipid Profile in Male Subjects with Obesity
- Evaluation of Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Retinopathy
- Given According to Knowledge, Motivation and Behavioral Skills (IMB Model) The Effect of Diabetes Education on Self-Care
- The Relationship Between Long-Term Glycemic Control and Partial Remission in Type 1 Diabetes: A Retrospective Study
- Evaluation of Carotis Intima Media Thickness and Cardiac Functions in Children with Type 1 Diabetes Mellitus
- Evaluation of First Trimester Fasting Blood Glucose, HOMA-IR and HbA1c in Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in Non-Obese Pregnant Women: A Retrospective Study
- Foot Evaluation and Prevention's Practices of The Individual with Diabetes: Zonguldak Bülent Ecevit University Podology Polyclinic Example
- The Emerging Roles of MicroRNAs as Biomarkers in Diabetic Nephropathy
- VI. Zonguldak Endocrine Days, III. Congress on Current Approach to Endocrinologic Diseases; Scientific Program, Oral and Poster Presentations



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tudod>



Derlemeler / Reviews

An Easy Way to Evaluate the Female Genital Canal in Mice and Rats: Vaginal Cytology

Zekiye Gülfem YURTGEZEN, Deniz ERÇETİN, Melike SAPMAZ METİN

Özgün Araştırmalar / Original Researchs

Mid-Term Results of Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy in the Treatment of Osteoid Osteoma

Alperen KAYALI, Ayça SEYFETTİN, İbrahim Barişcan SOYDAN, Ali KOÇ, Yunus DOĞRAMACI

Comparison of Clinicopathological Features in Differentiated Thyroid Carcinomas at 55 Age Cut-Off Point: A Single Center Experience

Nagihan BESTEPE, Husniye BASER, Aysegül AKSOY ALTINBOGA, Abdussamed YALCIN, Oya TOPALOĞLU, Reyhan ERSOY, Bekir ÇAKIR

Adjuvant Treatment in Soft Tissue Sarcoma (Single Center Experience)

Metin PEHLİVAN, Ayça İRİBAŞ, Bilge BILGIÇ, Mert BAŞARAN, Meltem EKENEL

Clinical Course and Features of Head and Neck Soft Tissue Sarcomas (Single Center Experience)

Metin PEHLİVAN, Ayça İRİBAŞ, Bilge BILGIÇ, Mert BAŞARAN, Meltem EKENEL

Identification of Novel Mutations in Children with Hereditary Spherocytosis by Targeted Exome Sequencing: A Single Center Experience

Ayça KOCAAĞA, Hatice Mine ÇAKMAK

Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Differentiated Thyroid Cancer According to TSH Levels

Seher ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ, Ömercan TOPALOĞLU

Langerhans Cell Histiocytosis: A Single Center Experience

Burçak KURUCU, Şule YEŞİL, Ceyhan BOZKURT, Nazmiye YÜKSEK, Ali FETTAH, Gürses ŞAHİN

Evaluation of Vitamin D Levels in Fibromyalgia Patients and the Relation to Functional Status

Erol AKTUNÇ, Şenay ÖZDOLAP ÇOBAN, Selda SARIKAYA, Tuğçe KÖKSAL

Association of Vitamin B12 and Folic Acid Levels with Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: A Retrospective Study

Emre ŞENKÖY, Gizem CENGİZ, Hüseyin KAPLAN, Senem ŞAŞ

Evaluation of the Long-Term Effect of Direct-Acting Antiviral Treatment on Quality of Life in Chronic Hepatitis C Patients

Zeynep GÖK SARGIN, Doğançan YILMAZ, İbrahimhalil DÜŞÜNCELİ, Yücel USTUNDAG

Evaluation of Chronic Kidney Patients with Geriatric Nutritional Risk Index

Serkan GÜLCÜ, Dilan ECE, Muammer BİLİCİ

Investigation on Demographic Characteristics of Pregnant Patients with Thyroid Dysfunction- Ege University Sample

Mehmet ERDOĞAN, Gunel BAYRAMOVA, Hatice OZISIK, Aslı SUNER

Role of Eosinophil Count and Percentage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Retrospective Observational Study

Ercan GÜRLEVIK, Başer CANDER, Bora ÇEKMEN, Serdar ÖZDEMİR

Comparison of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Developed in Two Different Intensive Care Units of a Tertiary Hospital

İlken UGUZ, Derya KARASU, Canan YILMAZ, Gül DURMUŞ, Ezgi ÜNAL ASAN, Şeyda Efsun ÖZGÜNAY, Mehmet GAMLİ

Predictive Value of Fragmented QRS Complex Over One Year Mortality Among Ticagrelor Loaded Acute Coronary Syndrome Patients

Naille ERIŞ GÜDÜL, Ümit KARAKAŞ, Fatih Eren PİYADE, Gizem DEMİR, Dilara DEMİR, Sümeyye Sena NAHIRCI, Ömer Faruk ARSLANTÜRK, Volkan ALTIN, Oğulcan ALKAN, Başak ÇELEBİ, Celal KARABULUT, Eda Nur DANLI, Yaren HAMZA, Selin KOÇ, Serra KARA

Environmental Radiation Safety During Discharge of Patients after PET/CT Imaging with F-18 FDG

Rabiye USLU ERDEMİR, Yavuz Sami SALIHOĞLU

Effects of Chronic Oral Monosodium Glutamate Consumption on Naloxane-Induced Morphine Withdrawal in Infant Rats

Mahluga JAFAROVA DEMIRKAPU, Berna OZEN, Songul OZKULA, Merve YILDIZ, Hasan TEMEL, Sena Nur KUTLUAY, Mustafa BUYUK, Melih KILINC, Hasan Raci YANANLI

The Effect of Nordic Walking Exercise Training on Physical Fitness, Physical Activity Level, Anxiety-Depression and Quality of Life in Smokers: A Randomized Controlled Trial

Manolya ACAR, Nur Sena YARIMKAYA, Mustafa Agah TEKİNDAL

Evaluation of the Effect of Nasogastric Intubation on Olfactory Function

Ergin BILGIN, Deniz BAKLACI, İlhan TAŞDÖVEN

Association Between Ocular Dominance, Laterality and Accommodation

Merve Beyza YILDIZ, Yücel ÖZTÜRK, Rüveyde BOLAÇ, Sevcan BALCI, Elvin YILDIZ

Do Choroidal Melanocytes Affect Choroidal Thickness in Patients with Newly Diagnosed Vitiligo?

Goktug DEMIRCI, Gulsen TUKENMEZ DEMIRCI, Sevil KARAMAN ERDUR, Cafer TANRIVERDI

Olgu Sunumları / Case Reports

Difficulty in Follow-Up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report and Review of the Literature

Ömercan TOPALOĞLU, Güldeniz Gizem SÜREN, Sakin TEKİN, Barkın MALKOÇ, Esin KAYMAZ, Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK, Taner BAYRAKTAROĞLU

Sempozyum Özetleri / Symposium Abstracts

Patient Safety in Trauma Anesthesia, Autumn Symposium-III in Zonguldak, Scientific Program and Oral Presentations

Aslı DÖNMEZ, Hilal AYOĞLU, Özcan PIŞKIN, Gamze KÜÇÜKOSMAN, Rahşan Dilek OKYAY