



e-ISSN:2149-7869

Cilt: 24 Sayı: 2 / Nisan 2023

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi

On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University

Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı

Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDITÖRÜ / ETHICS EDITOR
Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDITÖRÜ / STATISTICS EDITOR
Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU
Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR
Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK
Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR
Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY
Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING
Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 24 Sayı / Number: 2 / Nisan 2023 Sayısı / April 2023

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörttyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt / Volume 24 Sayı / Number 2/ Nisan / April 2023

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanserinde Bilgisayarlı Tomografi Histogram Analizinin Sağkalım Süresi ve Lokal Kontrol Süresi ile İlişkisinin Araştırılması
Sevtap ARSLAN, Yasin SARIKAYA.....133-140
- Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Balneoterapinin Erken Dönem Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Şükrü SINICI, Selma EROĞLU, Ümit DÜNDAR.....141-147
- Non-Opere Tek Mesafe Lomber Disk Herniasyonlarında Transforaminal Epidural Steroid Enjeksiyonu Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Elif EYGİ, Ayşe Neslihan BALKAYA, Alp GURBET, Şükran ŞAHİN.....148-153
- Yoğun Bakımda Çalışan Sağlık Personelinde Tükenmişlik Düzeyinin Sosyodemografik Değişkenlerle İlişkisi
Özgür Deniz YILDIRIM, Remziye Gül SIVACI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT, Elif DOĞAN BAKI.....154-160
- Tavşan Omurgasında Anterior Body Kafes Boron Uygulamasının Kemik Füzyonuna ve Füzyon Kalitesinde Etkisi
Serhat KORKMAZ, Hamit Selim KARABEKİR.....161-166
- Galen Ven Anevrizmasında Endovasküler Yaklaşım: Altı Yıllık Deneyimimiz ve Güncel Literatürün Gözden Geçirilmesi
Mehmet TEKİN, Musa SİLAHLI, Zeynel GÖKMEN, Çağrı KESİM.....167-172
- Kromozom Polimorfizmleri ile İnfertilite Arasındaki İlişkinin Analizi
Saliha Handan YILDIZ, Yakup Melik ŞENER, Nermin AKÇALI, Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN, Mustafa YILDIZ.....173-178
- COVID -19 Nedeniyle Ölen Hastalarımızın Klinik Özellikleri
İmren TAŞKIRAN, Yosun ŞAN, Melda TÜRKEN, Gürsel ERSAN, Şükran KÖSE.....179-183
- Spondiloepi (Meta) Fizyol Displazi Ön Tanılı Beş Türk Erkek Hastadaki Genetik Etyolojinin Araştırılması
Hamide Betül GERİK ÇELEBİ, Fethi Sırrı ÇAM.....184-189
- Prostat Spesifik Antijen ve Böbrek Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişkinin Nedeni: Yaş
Eren VURGUN.....190-194

➤ Benign, Pre-Malign ve Malign Endometriyal Lezyonlarda Prolidaz Aktivitesi ve Oksidatif Stres

Mesut KÖSE, Ayhan VURMAZ, Yasemin ÇELİK.....195-200

➤ Yoğun Bakım COVID-19 Hastalarında Ekg'de Fragmente QRS Varlığının Yoğun Bakım Yatış Süresi ve Mortaliteye Etkisi

Göksel GÜZ.....201-205

➤ Mantar Zehirlenmesi: Tek Merkezden 10 Yıllık Pediatrik Acil Başvurularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

İlknur BODUR, Ayla AKCA ÇAĞLAR, Aysun TEKELİ, Betül ÖZTÜRK, Nilden TUYGUN, Can Demir KARACAN.....206-212

➤ Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Yayınlanan Çift Görev Çalışmalarının Bibliyometrik Analizi

Emel TAŞVURAN HORATA.....213-220

➤ Tıp Fakültesi Öğrencileri ve Araştırma Görevlisi Doktorların İş Sağlığı Ve Güvenliği Bilgi, Tutum, Davranışlarının İncelenmesi

Hatice İKİŞİK, Gamze KIRLANGIÇ, Muhammed Furkan KARADAĞ, Abdurrahman AYAZ, Dilsu Dicle ERKAN, Ulaş Can KOLAÇ, Yunus Emre ULUSOY, Müge KARAÇİZMELİ, Işıl MARAL.....221-227

➤ Kırık Uç Tazeleme veya ESWT'nin Tibia Kaynama Gecikmesinde Etkinliği; Deneysel Çalışma

Murat KAYA, Mert ÇİFTDEMİR, Cem ÇOPUROĞLU, Mert ÖZCAN.....228-233

➤ Canlı Böbrek Donör Varyasyonlarının Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi İle Preoperatif Değerlendirilmesi ve Sonuçların İntraoperatif Bulgular İle Karşılaştırılması

İbrahim Halil SEVER, Tural MAMMADOV, İlhami Soykan BARLAS, Bahattin ÖZKUL, Bedriye KOYUNCU SÖKMEN, Fatma YILMAZ, Zuhale ATAN UÇAR, Ayşe SİNANGİL, Emin Barış AKIN.....234-240

➤ COVID-19 Hastalarında Nötrofil / Lenfosit Oranı ve Vitamin D Düzeyleri İle Mortalitenin İlişkisi

Şenol ARSLAN, İrem AKIN ŞEN.....241-245

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Sezaryen Sonrası Abdominal Duvar Skar Endometriozisi; Çoklu Odak İçeren Nadir Bir Olgu Sunumu

Ayhan ATIGAN, Derya KILIÇ, Yeliz ARMAN KARAKAYA, Ömer Tolga GÜLER.....246-248

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Deneysel Overyan Yetmezliklerde Mezenkimal Kök Hücrelerin Ovaryum Dokusuna Etkisi

Gizem KABASAKAL, Emine TURAL, Murat Serkant ÜNAL249-253

KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN BAŞ VE BOYUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİNDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ HİSTOGRAM ANALİZİNİN SAĞKALIM SÜRESİ VE LOKAL KONTROL SÜRESİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF COMPUTED TOMOGRAPHY HISTOGRAM ANALYSIS WITH SURVIVAL TIME AND LOCAL CONTROL TIME IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATED WITH CHEMORADIO THERAPY

Sevtap ARSLAN¹, Yasin SARIKAYA²

¹Şuhut Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada kemoradyoterapi ile tedavi edilen baş ve boyun skuamöz hücreli kanserinde (BBSHK) bilgisayarlı tomografi (BT) histogram analizi ile sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanserleri' isimli çalışmaya ait veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların BT görüntüleri kullanılmıştır. Tümöre ait *Human papilloma virüs* (HPV) durumu bilinen, konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş ve tedavi öncesi 1.3 mm kesit kalınlığında kontrastlı boyun BT incelemesi bulunan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 112 tümör ve 98 lenfadenopatiden BT histogram analizi gerçekleştirilmiştir. Lezyonların en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesit belirlenerek bu kesitte lezyon sınırları nekrotik-kistik alanları da içerecek şekilde çizilmiş ve bu alan üzerinden histogram parametreleri [ortalama, varyans, çarpıklık, kurtosis, 1.persentil (P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P] hesaplanmıştır. Histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisi Kaplan Meier yöntemi ve tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 95 erkek, 17 kadın olgu dahil edilmiştir (ortalama yaş 59.12±9.54 yıl). Ortalama sağkalım süresi 69.3 ay, ortalama lokal kontrol süresi 68.4 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %84'tür. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, kanser orijini, T (tümör) evresi, N (lenf nodu) evresi, TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresini; tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresini tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: Tedavi öncesi evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan BT'den gerçekleştirilecek histogram analizi kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'de sağkalım ve lokal kontrol sürelerinin ön görülmesinde klinik faktörlere ek katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomu, Bilgisayarlı tomografi, Histogram analizi, Sağkalım, Lokal kontrol

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the association between computed tomography (CT) histogram analysis and overall survival and local control in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with chemoradiotherapy.

MATERIAL AND METHODS: Data archive and CT images from the 'HNSCC' study, which is publicly available on 'The Cancer Imaging Archive' website, were used in this study. Patients with known *Human papilloma virus* (HPV) status of the tumor who were treated with concurrent chemoradiotherapy and had pretreatment contrast-enhanced neck CT examination with a slice thickness of 1.3 mm were included. Histogram analysis was performed on 112 tumors and 98 lymphadenopathies. Tumor and lymphadenopathy boundaries, including cystic and necrotic areas, were manually drawn from a single axial CT slice where the lesion size was the largest. Then, histogram parameters [mean, variance, skewness, kurtosis, 1st percentile (P), 10th P, 50th P, 90th P, 99th P] were calculated from the corresponding areas. Kaplan Meier method and univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to examine the association between CT histogram parameters and overall survival and local control.

RESULTS: 95 males and 17 females were included in this study (mean age 59±9.54 years). Mean overall survival was 69.3 months, local control duration was 68.4 months, and the five-year survival rate was 84%. Multivariate Cox proportional hazard model adjusted for age, sex, smoking, HPV status, and primary tumor T (tumor), N (lymph node), and TNM (tumor-lymph node-metastasis) stages showed that mean, 50th P, 90th P, 99th P values of the lymphadenopathy were independent predictors of overall survival, and mean, 1st P, 10th P values of the tumor were independent predictors of local control.

CONCLUSIONS: CT histogram analysis could serve as a pretreatment noninvasive biomarker for predicting overall survival and local control in HNSCC treated with chemoradiotherapy.

KEYWORDS: Head and neck squamous cell carcinoma, Computed tomography, Histogram analysis, Overall survival, Local control

Geliş Tarihi / Received: 09.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 04.03.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Sevtap ARSLAN

Şuhut Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği

E-mail: sevtap.arslan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9880-3095, 0000-0003-4504-1335

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (03.12.2021/13).

GİRİŞ

Baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri (BBSHK) sıklıkla lokal ileri evrede tanı almaktadır ve bu evrede 5 yıllık sağkalımın %50-80 olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri evre BBSHK'de güncel tedavide kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve hedefe yönelik tedavileri (setüksimab) içeren multimodal yaklaşım tercih edilmektedir (1 - 3). Lokal ileri evre BBSHK'ye sahip hastaların %60'ında tedavi sonrası lokal rekürrens ve %30'unda uzak metastaz gelişmektedir (4). Prognozun ve tedavi başarısızlığının öngörülmesi tedavi stratejilerini optimize etmek için önem arz etmektedir. Güncel olarak prognozun öngörülmesinde en çok kullanılan AJCC (American Joint Committee on Cancer staging system) TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evreleme sistemi (5) esas olarak görüntüleme bulgularına ve cerrahi kriterlere dayanmakta olup kemoradyoterapi yanıtını öngörmekte sınırlıdır (6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Human papilloma virüs* (HPV) pozitif BBSHK'nin kemoradyoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmekle beraber kemoradyoterapi yanıtını öngörmekte hangi ek faktörlerin kullanılabileceği net olarak aydınlatılmamıştır (7).

BBSHK'de HPV durumu, epidermal büyüme faktörü reseptörü ekspresyonu gibi bazı biyobelirteçlerin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 8). Bu biyobelirteçlerin değerlendirilmesi için tedavi öncesinde tümörden biyopsi alınması gerekmektedir. Ancak bu biyopsiler çoğunlukla tümörün küçük bir kısmını örneklemekte ve bu nedenle heterojen tümörlerde tüm tümörü doğru olarak temsil etmemektedir. Kolay ulaşılabilir noninvaziv yöntemlerle tümörü temsil etme gücü yüksek alanlardan örneklemeye yapılarak prognostik belirteçlerin saptanması heterojen tümörler için ek katkı sağlayabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) diğer tümörlerde olduğu gibi BBSHK'de de tedavi öncesinde evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. BT görüntülerinden yapılan radyomiks/tekstür analizi görüntü içindeki gri tonların pikseller arasındaki uzaysal dağılımını matematiksel olarak saptamaya izin veren ve görüntüden vizüel bakı ile elde edilemeyecek çok sayıda kantitatif değer çıkarılmasını sağlayan görüntü işleme yöntemidir (9). Son yıllarda yapılan çalışmalar tümör ve lenfadenopati radyomiks/tekstür analizinin BBSHK'de

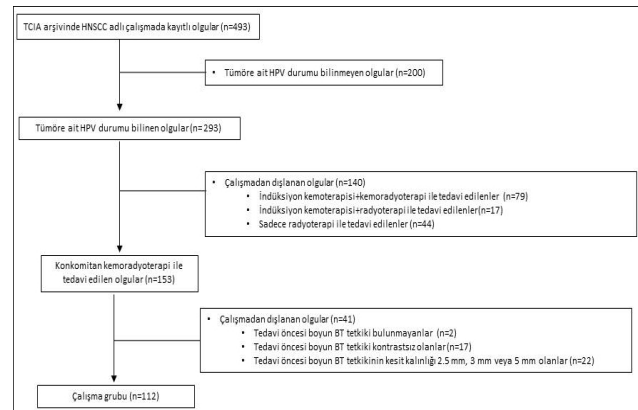
sağkalım, lokal kontrol ve metastazsız sağkalım sürelerini tahmin edebileceğini göstermiştir (6, 8, 10 - 26).

Tümör heterojenitesini gösteren BT radyomiks/tekstür analizi ile kemoradyoterapi başarısının düşük olacağı hastaların öngörülmesi bu hastalarda gereksiz ilaç toksisitelerinin önüne geçilmesini ve alternatif tedavi yöntemlerinin daha erken aşamada düşünülmesini sağlayabilir. Bu çalışmada kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'de BT tekstür analizi ile hesaplanacak tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin prognozla ilişkili olan HPV durumu, sigara öyküsü gibi önemli klinik faktörlere ek katkı sağlayıp sağlamayacağının araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi (The Cancer Imaging Archive-TCIA-)' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanser (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC-)' isimli çalışmaya ait anonimize veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların anonimize BT görüntüleri kullanılmıştır (27, 28). Çalışmaya kayıtlı 493 olgu içerisinde tümöre ait HPV durumu bilinen (HPV DNA in situ hibridizasyonu veya p16 protein ekspresyonu değerlendirilmiş olgular) 293 olgudan konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş 153 olgunun tedavi öncesi BT görüntüleri TCIA veri kullanım kurallarına uygun olarak indirilmiş (29) ve 'Radiant DICOM Viewer 2020.2.3' programı ile açılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen BT görüntülerine göre 1.3 mm kesit kalınlığında kontrastlı boyun BT incelemesine sahip olan 112 olgu çalışmaya dahil edilmiştir (**Resim 1**).

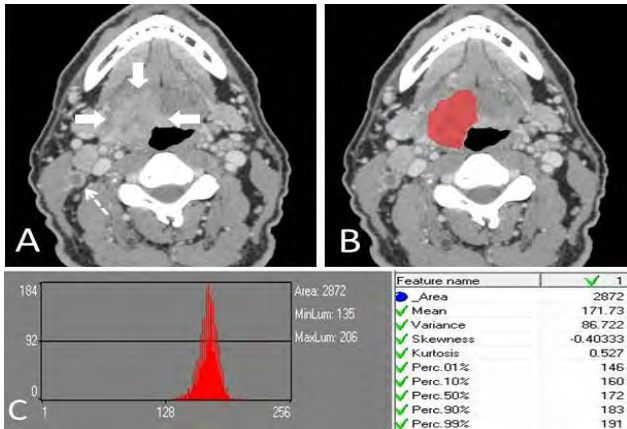


Resim 1: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini gösteren akış şeması

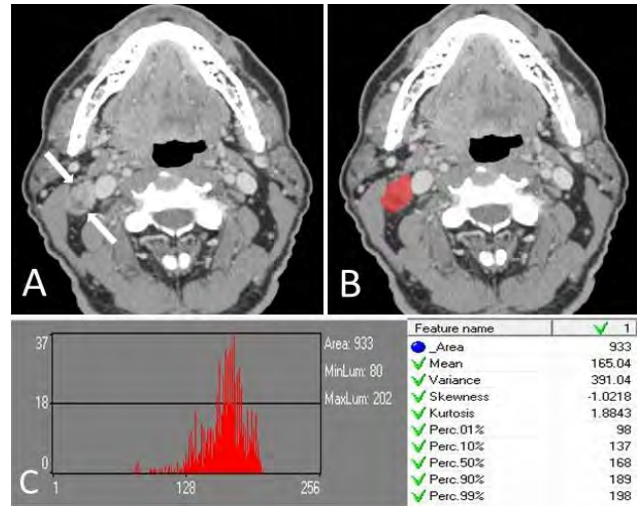
Çalışma grubunu oluşturan kontrastlı boyun BT incelemelerinde 120 mL kontrast madde intravenöz olarak 3 mL/sn hızında verilmiş ve gecikme zamanı 90 sn olarak ayarlanmıştır.

Görüntü Analizi

Her olgunun BT görüntüsü 5 yıllık radyoloji deneyimine sahip tek gözlemci S.A tarafından aynı pencere ayarlarında (pencere seviyesi 23 ve pencere genişliği 389) değerlendirilmiş ve tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenerek kaydedilmiştir. Lenfadenopatisi bulunan hastalarda aynı pencere ayarlarında en büyük lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenip bu görüntü kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler 'MaZda v4.6' programı ile açılarak tümör ve lenfadenopati sınırları nekrotik ve kistik alanları da içerecek şekilde manuel olarak çizilmiştir. Tümör veya lenfadenopati sınırları çizilirken lezyonların içine giren majör vasküler yapılar, kalsifikasyonlar ve nekrotik lezyonlar için hava değerleri ölçümün dışında bırakılmıştır. Belirlenen alanlar üzerinden lezyonlara ait histogram parametreleri[ortalama, varyans, çarpıklık, kurtosis, 1.per-sentil (P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P] hesaplanmış ve her olgu için ayrı ayrı kaydedilmiştir (**Resim 2- 3**). 112 olgu içerisinde N0 evre tümörü bulunan 14 olguda lenfadenopati histogram analizi yapılmamış olup toplam 98 lenfadenopatiden histogram analizi gerçekleştirilmiştir.



Resim 2: HPV pozitif dil kökü skuamöz hücreli kanseri tanısı alan, T evresi evre 4, N evresi evre 2 ve TNM evresi evre 4 olarak saptanan, konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş 59 yaşında erkek hasta. (A) Tedavi öncesi kontrastlı boyun BT incelemesinde dil kökünün sağında heterojen kontrastlanan kitle izleniyor (oklar). Sağ seviye 2'de 1 cm boyutunda yuvarlak şekilli kistik özellikli lenf nodu görüldüğü (kesintili ok). (B) Tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri.



Resim 3: (A) Resim 2'deki ile aynı hastanın daha inferiorından geçen aksiyel BT görüntüsünde görüntüleme alanındaki en büyük lenfadenopati izleniyor (oklar). (B) Lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri.

Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 03.12.2021 tarih ve 2021/13 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmasına gerek bulunmadığına karar verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS v.22.0 (IBM Inc, Armonk, NY, USA) programında yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verilmiştir. Çalışmanın tanımlayıcı analizleri normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerler, kategorik veriler için ise sıklık ve yüzde şeklinde belirtilmiştir. Sağkalım durumu (sağ veya eksitus) ve lokal kontrol durumu (lokal kontrol başarılı veya başarısız) farklı olan olguların sayısal verileri normal dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi veya Fisher'in kesin olasılık testi ile karşılaştırılmıştır. Bu gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemi ve tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile yapılmış ve farklı parametreler için tehlike oranları (hazard ratio-HR-) ve %95 güven aralıkları (%95

GA) değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 95 erkek, 17 kadın olgu dahil edilmiştir. Ortalama yaş 59.12±9.54 yıldır. Olguların 56'sında tümör orijini dil kökü, 48'inde tonsil, 2'sinde glossofaringeal sulkus, 2'sinde yumuşak damak, 4'ünde orijini ayırt edilemeyen tümörlerdir. 99 tümör (%88) HPV pozitif, 13 tümör (%12) HPV negatiftir. Tümörlerin 51'i (%45) T2 ve 30'u (%27) T3 evre tümörlerdir. En sık görülen N evresi 76 olgu ile (%68) N2'dir. Olguların 79'unda (%70) TNM evresi evre 4'tür (**Tablo 1**).

Tablo1: Demografik veriler ve tümör karakteristikleri

Veri	Tüm olgular (n:112)	Sağkalım durumu Sağ (n:91)	Eksitüs (n:21)	p	Lokal kontrol (n:101)	Lokal kontrol (n:11)	p
Yaş (yıl)	59.12±9.54	58.82±9.01	61.42±11.58	0.262*	59.39±9.43	58.54±10.94	0.780*
Cinsiyet							
Erkek	95	77	18	0.899*	86	9	0.524*
Kadın	17	14	3		15	2	
Sigara öyküsü (paket/yıl)	1 (0-75)	1 (0-53)	14 (0-75)	0.124*	1 (0-75)	0 (0-44)	0.901*
Tümör orijini				0.759*			0.458*
Dil kökü	56	46	10		54	2	
Tonsil	48	39	9		42	6	
Glossofaringeal sulkus	2	2	0		2	0	
Yumuşak damak	2	1	1		0	2	
Orijini bilinmeyen	4	3	1		3	1	
HPV durumu				0.003*			0.374*
Pozitif	99	85	14		90	9	
Negatif	13	6	7		11	2	
T Evresi				0.028*			0.490*
T1	21	21	0		20	1	
T2	51	42	9		47	4	
T3	30	22	8		25	5	
T4	10	6	4		9	1	
N Evresi				0.319*			0.835*
N0	14	10	4		12	2	
N1	22	20	2		20	2	
N2	76	61	15		69	7	
TNM Evresi				0.696*			0.661*
Evre 2	3	3	0		3	0	
Evre 3	30	24	6		26	4	
Evre 4	79	64	15		72	7	
Tümör histogram parametreleri							
Ortalama	176.04±11.32	175.34±10.9	178.86±12.76	0.204*	175.53±11.44	180.44±9.53	0.175*
Varyans	146.9 (49.6-724.7)	143.2 (49.6-724.7)	166.5 (57.6-477.7)	0.126*	149.6 (49.6-724.7)	140.3 (82.3-408.2)	0.867*
Çarpıklık	-0.218 (-3.55-0.624)	-0.204 (-3.55-0.549)	-0.311 (-1.60-0.624)	0.309*	-0.223 (-3.55-0.549)	-0.202 (-1.60-0.624)	0.490*
Kurtosis	0.206 (-1.01-60.993)	0.237 (-1.01-60.993)	0.115 (-1.01-8.38)	0.932*	0.219 (-1.01-60.993)	0.115 (-0.738-4.196)	0.126*
1.P	146 (23-184)	147 (23-184)	142 (20-176)	0.478*	144 (23-184)	155 (127-180)	0.279*
50.P	159.76±11.37	159.80±11.6	170		159.18±11.44	170	0.263*
90.P	176.53±11.15	175.63±10.56	159.57±10.66		176.12±11.35	164.72±9.85	
99.P	192 (158-235)	191.5 (158-235)	180.14±12.9		191 (158-235)	180.88±9.1	
	201 (174-256)	201.5 (174-256)	203 (179-249)		201 (174-256)	194 (177-217)	
Lenfadenopati histogram parametreleri							
Ortalama	168.91±13.77	167.56±11.95	175.06±19.36	0.041*	168.97±14.24	168.42±8.54	0.910*
Varyans	166.82 (40.8-94.782)	166 (40.8-94.782)	196.7 (56.5-475.05)	0.620*	161.14 (40.8-94.782)	225.24 (72.87-644.1)	0.250*
Çarpıklık	-0.443 (-0.554-0.113)	-0.469 (-0.58-0.185)	-0.326 (-0.417-0.095)	0.085*	-0.441 (-0.568-0.185)	-0.464 (-0.629-0.190)	0.904*
Kurtosis	0.113 (-0.953-5.508)	0.185 (-0.934-5.508)	0.029 (-0.953-2.669)	0.159*	0.095 (-0.953-5.508)	0.185 (-0.623-1.626)	0.190*
1.P	132.5 (73-130)	132 (73-130)	133 (92-184)	0.082*	135 (73-130)	171 (138-223)	0.434*
50.P	150.65±16.43	149.27±15.2	156.94±20.51	0.246*	151.09±16.86	146.55±11.52	0.767*
90.P	170 (138-202)	170 (138-202)	171 (147-223)	0.058*	171 (138-223)	170 (153-185)	0.816*
99.P	185.51±14.06	184.22±13.95	191.35±20.65	0.081*	185.41±14.32	186.55±11.94	0.577*
	195.65±15.62	194.33±13.66	201.64±22.03		195.36±15.88	188.44±13.36	

Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler median (minimum-maksimum değer), kategorik veriler sayı şeklinde verilmiştir.

*Büyük gruplardaki t testi

*Fisher'in kesin olasılık testi

* Mann Whitney-U testi

*Ki kare testi

Olguların ortalama takip süresi 68.4 ay (minimum-maksimum: 2.4-143.2 ay), ortalama sağkalım süresi 69.3 ay (minimum-maksimum: 2.4-145 ay), ortalama lokal kontrol süresi 68.4±2.7 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %84'tür. Olguların tümü platin bazlı kemoterapiyle eş zamanlı olarak radyoterapi almıştır. Total radyoterapi dozu ortalama 70 Gy'dir (minimum-maksimum: 60-72 Gy). Olguların 17'sinde kemoradyoterapi tamamlandıktan sonra boyun diseksiyonu yapılmıştır. Sağkalım durumu farklı olan olgularda demografik veriler, tümör karakteristikleri ve BT histogram parametreleri karşılaştırıldığında HPV durumu, T evresi ve lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer grup-

lar arasında istatistiksel anlamlı farklı olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.003, 0.028 ve 0.041). Yaşayan olguların %93'ünde, eksitüs olan olguların %67'sinde tümör HPV pozitifdir. Yaşayan olguların %69'unda T evresi T1 veya T2 iken, eksitüs olan olguların %57'sinde T3 veya T4'tür. Yaşayan olguların lenfadenopati ortalama değeri eksitüs olan olguların lenfadenopati ortalama değerinden istatistiksel anlamlı düşüktür (167.56 vs 175.06, p:0.041). Lokal kontrol durumu başarılı ve başarısız olguların demografik verileri, tümör karakteristikleri ve BT histogram parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 1**).

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tümör histogram parametrelerinden 90.P değeri (HR: 1.031, %95 GA: 1.001-1.062, p:0.041) ile lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer (HR: 1.035, %95 GA: 1.005-1.065, p:0.021), 10.P değeri (HR: 1.031, %95 GA: 1.001-1.062, p:0.046), 50.P değeri (HR: 1.034, %95 GA: 1.004-1.064, p:0.027) ve 90.P değeri (HR: 1.028, %95 GA: 1.001-1.056, p:0.039) sağkalım süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.044, 0.048, 0.017 ve 0.032) (**Tablo 2**). Düzeltme faktörü olarak kullanılan parametrelerden HPV durumu (HR: 0.165, %95 GA: 0.065-0.418, p<0.001) ve sigara öyküsünün (paket/yıl) (HR: 1.030, %95 GA: 1.005-1.056, p:0.02) sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 2: Tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin toplam yaşam süresi ile ilişkisinin araştırılması (Cox regresyon analizi)

Parametre	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz*		
	HR	% 95 GA	p	HR	% 95 GA	p
Tümör						
Ortalama	1.028	0.991-1.067	0.137	1.019	0.972-1.067	0.440
Varyans	1.003	1.000-1.005	0.061	1.004	0.999-1.008	0.088
Çarpıklık	1.002	0.568-1.768	0.994	0.996	0.457-2.170	0.993
Kurtosis	0.920	0.753-1.124	0.414	0.976	0.798-1.194	0.815
1.P	1.006	0.986-1.026	0.550	1.004	0.978-1.031	0.747
10.P	1.002	0.964-1.040	0.937	0.994	0.950-1.041	0.812
50.P	1.036	0.998-1.076	0.065	1.025	0.978-1.075	0.304
90.P	1.031	1.001-1.062	0.041	1.024	0.984-1.065	0.245
99.P	1.019	0.995-1.043	0.119	1.016	0.985-1.048	0.319
Lenfadenopati						
Ortalama	1.035	1.005-1.065	0.021	1.054	1.001-1.110	0.044
Varyans	1.000	0.996-1.003	0.787	1.002	0.997-1.007	0.378
Çarpıklık	1.530	0.657-3.565	0.324	1.702	0.591-4.895	0.324
Kurtosis	0.636	0.355-1.141	0.636	0.576	0.297-1.117	0.102
1.P	1.000	0.995-1.002	0.852	1.000	0.999-1.000	0.898
10.P	1.031	1.001-1.062	0.046	1.036	0.988-1.087	0.142
50.P	1.034	1.004-1.064	0.027	1.052	1.001-1.107	0.048
90.P	1.028	1.001-1.056	0.039	1.066	1.012-1.124	0.017
99.P	1.026	0.999-1.054	0.058	1.059	1.005-1.116	0.032

*Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumu için düzeltme yapılmıştır.

HR: Hazard ratio (Tehlike Oranı)

%95 GA: %95 güven aralığı

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde tümör histogram parametrelerinden ortalama değer (HR: 1.056, %95 GA: 1.002-1.114, p:0.042), 1.P değeri (HR: 1.046, %95 GA: 1.002-1.091, p:0.041), 10.P değeri (HR: 1.059, %95 GA: 1.001-1.121, p:0.046) ve 90.P değeri (HR: 1.045, %95 GA: 1.001-1.091, p:0.043) lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.044, 0.02 ve 0.048) (**Tablo 3**). Düzeltme faktörü olarak kullanılan parametreler ile lokal kontrol süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 3: Tümör ve lenfadenopati histogram parametrelerinin lokal kontrol süresi ile ilişkisinin araştırılması (Cox regresyon analizi)

Parametre	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz*		
	HR	% 95 GA	p	HR	% 95 GA	p
Tümör						
Ortalama	1.056	1.002-1.114	0.042	1.126	1.003-1.263	0.044
Varyans	0.999	0.993-1.005	0.739	0.998	0.989-1.007	0.599
Çarpıklık	3.339	0.826-13.507	0.091	9.590	0.517-177.854	0.129
Kurtosis	1.000	0.833-1.199	0.997	1.000	0.970-1.031	0.985
1.P	1.046	1.002-1.091	0.041	1.109	1.017-1.210	0.02
10.P	1.059	1.001-1.121	0.046	1.112	1.001-1.236	0.048
50.P	1.051	0.994-1.110	0.08	1.115	0.991-1.254	0.071
90.P	1.045	1.001-1.091	0.043	1.093	0.998-1.197	0.056
99.P	1.028	0.996-1.062	0.09	1.026	0.972-1.083	0.349
Lenfadenopati						
Ortalama	1.019	0.969-1.072	0.465	1.005	0.934-1.080	0.904
Varyans	1.000	0.996-1.031	0.865	1.000	0.991-1.007	0.978
Çarpıklık	1.141	0.326-3.994	0.837	1.340	0.227-7.920	0.747
Kurtosis	0.790	0.395-1.578	0.504	0.422	0.099-1.807	0.245
1.P	0.997	0.964-1.031	0.849	0.999	0.954-1.046	0.966
10.P	1.001	0.956-1.047	0.981	0.979	0.920-1.042	0.511
50.P	1.024	0.975-1.075	0.353	1.018	0.951-1.091	0.605
90.P	1.019	0.974-1.065	0.413	1.008	0.940-1.081	0.827
99.P	1.024	0.982-1.067	0.265	1.021	0.958-1.089	0.521

*Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl), kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumu için düzeltme yapılmıştır.
HR: Hazard ratio (Tehlike Oranı)
%95 GA: %95 güven aralığı

TARTIŞMA

Çalışmamızda BBSHK'de BT histogram parametrelerinin sağkalım süresi ve lokal kontrol süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, kanser orijini, T evresi, N evresi, TNM evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin sağkalım süresini; tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 1.P ve 10.P değerlerinin lokal kontrol süresini tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur.

Tümör heterojenitesinin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan radyomiks/tekstür analizinin BBSHK'de sağkalım, metastazsız sağkalım, erken rekürrens ve lokal kontrolü öngörmede

kullanılabileceği ve heterojen tümörlerin lokal kontrol ve sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (10 - 26). İleri evre tümörlerde tümör vaskülaritesindeki heterojenite bazı alanlarda yüksek kan akımına bazı alanlarda ise hipoksiye yol açmaktadır. Hipoksik alanı fazla olan BBSHK'nin ilaç difüzyonunun sınırlandırılmasına bağlı olarak kemoterapiye dirençli olduğu gösterilmiştir (30, 31). Vaskülaritedeki farklılıklardan kaynaklanan heterojenitenin BT tekstür parametrelerini de etkilemesi beklendiğinden BT tekstür analizinin BBSHK'de tedavi yanıtını öngörebileceği düşünülmektedir. Kuno ve ark. kemoradyoterapi ile tedavi edilen BBSHK'nin tedavi öncesi BT'lerinde yaptıkları tekstür çalışmasında tümör tekstür özelliklerini volümetrik olarak değerlendirmiş ve tümörün geometrik ve harmonik ortalamasının lokal kontrol ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiğini bulmuşlardır (6). Bizim çalışmamızda tekstür analizi tek kesit üzerinden yapılmıştır, ancak Kuno ve ark. çalışmasında olduğu gibi tümör ortalama değerinin lokal kontrol süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda tümör ortalama değerine ek olarak 1.P ve 10.P değerleri de lokal kontrol süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir.

Literatürde radyomiks/tekstür analizi parametrelerinin lokal kontrolle ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu primer tümör analizi ile yapılmıştır. Şimdiye kadar lokal kontrol süresinin lenf nodu radyomiks/tekstür analizi ile ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (10, 19, 20). Bogowicz ve ark. çalışmasında lenf nodu ve primer tümör radyomiks/tekstür özelliklerinin birlikte değerlendirildiği kombine modelin lokal kontrol süresini tahmin etmede tek başına primer tümör veya tek başına lenf nodunun değerlendirildiği modellerden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada kombine modele dahil edilen lenf nodu tekstür özellikleri histogram kurtosis değeri ile birlikte iki adet şekil özelliğidir (uzun aks boyutu ve sferisite) (10). Zhang ve ark. lenf nodu radyomiks analizinin indüksiyon kemoterapisine nodal yanıtı öngörebileceğini bulmuşlardır (19). Zhang ve ark. radyomiks modeline ikinci sıra özelliklerin yanı sıra histogram parametrelerinden minimum değer ile çarpıklık değerini eklemiştir. Bogowicz ve ark. (10) ile Zhang

ve ark. (19) çalışmalarında multipl lenfadenopatisi olan hastalarda birden fazla lenf nodundan analiz yapmışlardır. Benzer şekilde Zhai ve ark. BBSHK'de tüm patolojik lenf nodlarından radyomiks analizi gerçekleştirmiş ve radyomiks modelinin kemoterapiye nodal yanıtı öngörebileceğini bulmuşlardır (20). Bizim çalışmamızda lenf nodu histogram parametrelerinin hiçbirisi lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermemiştir. Lenfadenopatisi bulunan hastalarda tek lenf nodundan analiz yapmış olmamız lenf nodu histogram parametreleri ile lokal kontrol süresi arasındaki olası ilişkileri saptamamızı engellemiş olabilir. Ek olarak morfolojik çalışmalarda lokal kontrolle ilişkili olduğu gösterilen lenf nodu boyutu ve şekil özellikleri (32) çalışmamızda analize dahil edilmemiştir. Ancak lenf nodu boyutunu ve ektranodal yayılımı göz önüne alan N evresinin çok değişkenli regresyon analizinde düzeltme faktörü olarak kullanılmış olmasının bu limitasyonu büyük oranda ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz.

Zhang ve ark. indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilen lokal ileri evre BBSHK'de yaptıkları BT tekstür çalışmasında yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi, tümör boyutu ve N evresine göre düzeltme yaptıkları çok değişkenli Cox regresyon analizinde primer tümörün entropi ve çarpıklık değerlerinin sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiğini bulmuşlardır (8). Ancak Cox regresyon analizinde T evresi ve HPV durumuna göre düzeltme yapmamışlardır. Bizim çalışmamızda tümör histogram parametrelerinden 90.P değeri tek değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalım süresiyle istatistiksel anlamlı ilişki göstermekle birlikte çok değişkenli Cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Artan T evreleriyle birlikte tümör daha heterojen hale geldiğinden tümör histogram parametrelerinin T evrelerine göre farklılık göstermesi beklenmektedir. Ayrıca HPV pozitif tümörlerin HPV negatif tümörlere göre daha homojen oldukları bilinmektedir (25). Bu nedenlerden dolayı çok değişkenli Cox regresyon analizinde T evresine ve HPV durumuna göre düzeltme yapmış olmamız tümör histogram parametrelerinin sağkalım süresine etkisini gizlemiş olabilir.

Çalışmamızda lenfadenopati histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve

99.P değerlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalımı tahmin etmede bağımsız belirteçler olduğu bulunmuştur. Literatürde BBSHK'de lenf nodlarından yapılan tekstür analizlerinin metastatik lenf nodlarının inflamatuvar ve normal lenf nodlarından ayrımını sağlayabileceği, ektrakapsüler yayılımı ve lokal kontrolü tahmin edebileceği gösterilmiştir (10, 19, 20, 33 - 36). Ancak lenf nodu radyomiks/tekstür analizinin sağkalımla ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları bu açıdan değerlidir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Tümör ve lenfadenopatilerin histogram özelliklerinin tek gözlemci tarafından ölçülmüş olması nedeniyle ölçümlerin gözlemciler arası tekrar edilebilirliği değerlendirilememiştir. Çalışmada farklı orijine sahip tümörler değerlendirilmiştir ve bu durum heterojeniteye neden olmuştur. Sadece aynı orijine sahip tümörlerin değerlendirilmesi çalışmaların tekrar edilebilirliğini artırabilir. Çalışmamızda günlük rutin iş yoğunluğunda pratiklik sağlayabileceğini düşündüğümüz için BT histogram parametreleri tek kesitten ölçülmüş ve lenfadenopatisi bulunan olgularda sadece en büyük lenfadenopati değerlendirilmiştir. Analizin lezyonların tüm hacmini kapsayacak şekilde yapılması ve örneklenen lenfadenopati sayısının artırılması durumunda farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada olguların sadece tedavi öncesi BT görüntülerinden analiz yapılmıştır. Tedavi sonrası BT'lerin de değerlendirilmesi ve parametrelerde tedavi ile gelişen değişikliklerin araştırılması ek bilgi sağlayabilir. Çalışmamızda BT histogram parametrelerinden sağkalım ve lokal kontrol süresi ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterenler için hesaplanan HR değerleri bu ilişkilerin zayıf olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilişkilerin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha geniş ve homojen hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda eksitus olan ve lokal kontrol başarısızlığı bulunan hasta sayısı rölatif olarak azdır. Son olarak çalışmada anonim veri setinin kullanılması nedeniyle bazı verilere erişmek mümkün olmamıştır ve histopatolojik bulgularla korelasyon yapılamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçları BBSHK'de prognozun öngörülmesinde BT histogram parametrelerinin klinik faktörlere ek katkı sağlaya-

bileceğini göstermiştir. BBSHK'de tedavi öncesi evreleme amaçlı sıklıkla kullanılan BT'den gerçekleştirilecek tekstür analizi tedavi başarısını ve sağkalımı erken öngörmede ve bu sayede tedavi stratejilerinin belirlenmesinde fayda sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
2. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. *Ann Oncol.* 2012;23(10):173-7.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
4. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3305-13.
5. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):52.
6. Kuno H, Qureshi MM, Chapman MN, et al. CT Texture Analysis Potentially Predicts Local Failure in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(12):2334-40.
7. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(3):310-6.
8. Zhang H, Graham CM, Elci O, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy. *Radiology.* 2013;269(3):801-9.
9. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6.
10. Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Guckenberger M, Riesterer O. Combined CT radiomics of primary tumor and metastatic lymph nodes improves prediction of loco-regional control in head and neck cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):15198.
11. Cozzi L, Franzese C, Fogliata A, et al. Predicting survival and local control after radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancer by means of computed tomography based radiomics. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(9):805-18.
12. Keek SA, Wesseling FWR, Woodruff HC, et al. A Prospectively Validated Prognostic Model for Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Based on Radiomics of Computed Tomography Images. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3271.
13. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol.* 2017;71:150-55.
14. Head MACC, Group NQIW. Investigation of radiomic signatures for local recurrence using primary tumor texture analysis in oropharyngeal head and neck cancer patients. *Scientific reports.* 2018;8(1):1524.
15. Li W, Wei D, Wushouer A, et al. Discovery and Validation of a CT-Based Radiomic Signature for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Hypopharyngeal Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4340521.
16. Zhai TT, Langendijk JA, van Dijk LV, et al. The prognostic value of CT-based image-biomarkers for head and neck cancer patients treated with definitive (chemo-)radiation. *Oral Oncol.* 2019;95:178-86.
17. Leger S, Zwanenburg A, Leger K, et al. Comprehensive Analysis of Tumour Sub-Volumes for Radiomic Risk Modelling in Locally Advanced HNSCC. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):3047.
18. Wu W, Ye J, Wang Q, Luo J, Xu S. CT-Based Radiomics Signature for the Preoperative Discrimination Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Grades. *Front Oncol.* 2019;9:821.
19. Zhang MH, Cao D, Ginat DT. Radiomic Model Predicts Lymph Node Response to Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):588.
20. Zhai TT, Wesseling F, Langendijk JA, et al. External validation of nodal failure prediction models including radiomics in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2021;112:105083.
21. Huang C, Cintra M, Brennan K, et al. Development and validation of radiomic signatures of head and neck squamous cell carcinoma molecular features and subtypes. *EBioMedicine.* 2019;45:70-80.
22. Zhu Y, Mohamed ASR, Lai SY, et al. Imaging-Genomic Study of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Associations Between Radiomic Phenotypes and Genomic Mechanisms via Integration of The Cancer Genome Atlas and The Cancer Imaging Archive. *JCO Clin Cancer Inform.* 2019;3:1-9.
23. Leijenaar RT, Carvalho S, Hoebbers FJ, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2015;54(9):1423-9.

- 24.** Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):10117.
- 25.** Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, et al. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):921-28.
- 26.** Parmar C, Leijenaar RT, Grossmann P, et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep.* 2015;5:11044.
- 27.** Grossberg A EH, Mohamed A, et al. M.D. Anderson Cancer Center Head and Neck Quantitative Imaging Working Group. HNSCC (Dataset). The Cancer Imaging Archive. 2020.
- 28.** Grossberg AJ, Mohamed ASR, Elhalawani H, et al. Imaging and clinical data archive for head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Sci Data.* 2018;5:180173.
- 29.** Clark K, Vendt B, Smith K, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging.* 2013;26(6):1045-57.
- 30.** Teicher BA. Hypoxia and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev.* 1994;13(2):139-68.
- 31.** Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck.* 2005;27(7):622-38.
- 32.** Dua B, Chufal KS, Bhatnagar A, Thakwani A. Nodal volume as a prognostic factor in locally advanced head and neck cancer: Identifying candidates for elective neck dissection after chemoradiation with IGRT from a single institutional prospective series from the Indian subcontinent. *Oral Oncol.* 2018;87:179-85.
- 33.** Mukherjee P, Cintra M, Huang C, et al. CT-based Radiomic Signatures for Predicting Histopathologic Features in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2(3):e190039.
- 34.** Seidler M, Forghani B, Reinhold C, et al. Dual-Energy CT Texture Analysis With Machine Learning for the Evaluation and Characterization of Cervical Lymphadenopathy. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:1009-15.
- 35.** Kuno H, Garg N, Qureshi MM, et al. CT Texture Analysis of Cervical Lymph Nodes on Contrast-Enhanced [(18) F] FDG-PET/CT Images to Differentiate Nodal Metastases from Reactive Lymphadenopathy in HIV-Positive Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(3):543-50.
- 36.** Forghani R, Chatterjee A, Reinhold C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6172-81.

DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA BALNEOTERAPİNİN ERKEN DÖNEM ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF EARLY PERIOD EFFECTIVENESS OF BALNEOTHERAPY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Şükrü SINICI¹, Selma EROĞLU², Ümit DÜNDAR²

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Balneoterapi, diz osteoartritinde önerilen ve kullanılan farmakolojik olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı diz osteoartritli hastalarda balneoterapiyle birlikte uygulanan fizik tedavi programının erken dönem etkinliğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Primer diz osteoartriti tanısı almış 60 hasta çalışmaya dahil edildi ve basit rastgele yöntem ile balneoterapi grubu (n=30) ve kontrol grubu (n=30) olarak randomizasyon yapıldı. Her iki gruptaki hastalar hot pack, transkutanöz elektrik stimülasyonu ve ultrasondan (1 MHz, 1,5 Watt/cm²) oluşan 15 seans fizik tedavi programı ile tedavi edildi. Balneoterapi grubundaki hastalara fizik tedavi programına ek olarak 20 dakika/gün süren on beş seans balneoterapi programı uygulandı. Hastalar tedavilerin başlangıcında ve tedavinin sonunda Vizüel Analog Skalası (VAS), WOMAC ve izokinetik kas testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Her iki grupta tedavi sonrası VAS, tüm WOMAC skorları ve izokinetik test ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme kaydedildi (p<0,001). Gruplar arası değerlendirme parametrelerinin yüzde değişimleri karşılaştırıldığında; balneoterapi grubu lehine VAS (p=0,047), WOMAC ağrı (p=0,002), WOMAC sertlik (p=0,004), WOMAC fonksiyon (p=0,001), WOMAC total (p=0,001) skorlarında anlamlı azalma varken, izokinetik kas gücü ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

SONUÇ: Diz osteoartriti olan hastalarda fizik tedavi programı ile birlikte uygulanan balneoterapi, erken dönemde ağrıyı azaltmada ve fiziksel fonksiyonu artırmada etkilidir.

ANAHTAR KELİMELE: Balneoterapi, Diz Osteoartriti, İzokinetik Test, Fizik Tedavi

ABSTRACT

OBJECTIVE: Balneotherapy is a non-pharmacological method recommended and used in knee osteoarthritis. The aim of this study is to evaluate the early-term effectiveness of the physical therapy program applied together with balneotherapy in patients with knee osteoarthritis.

MATERIAL AND METHODS: Sixty patients diagnosed with primary knee osteoarthritis were included in the study. Randomization was carried out as a balneotherapy group (n=30) and a control group (n=30) by simple randomization method. In Both groups, all of the patients were treated with a fifteen sessions physical therapy program consisting of a hot pack, transcutaneous electrical stimulation, and ultrasound (1 MHz, 1,5 Watt/cm²). Patients in the balneotherapy group were also treated for fifteen sessions balneotherapy program lasting 20 min/day in addition to the physical therapy program. Patients were assessed by Visual Analogue Scale (VAS), WOMAC, and isokinetic muscle testing at the beginning and end of the therapies.

RESULTS: A statistically significant improvement was observed in the mean scores of VAS, all WOMAC scores, and isokinetic test measurements after treatment in both groups (p<0.001). Comparison of the groups by percent changes showed that; VAS (p=0.047), WOMAC pain (p=0.002), WOMAC stiffness (p=0.004), WOMAC function (p=0.001), WOMAC total (p=0.001) differed significantly in favor of balneotherapy group, no significant difference was found in isokinetic muscle strength measurements (p>0.05).

CONCLUSIONS: Balneotherapy combined with a physical therapy program in patients with knee osteoarthritis is effective in reducing pain and increasing physical function in the early period.

KEYWORDS: Balneotherapy, Osteoarthritis of Knee, Isokinetic Test, Physical Therapy

Geliş Tarihi / Received: 07.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Şükrü SINICI

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

E-mail: sukrusinici@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-3848-558X, 0000-0002-3600-5482, 0000-0002-2784-0574

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (04.11.2016/32).

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is one of the most common musculoskeletal disorders. It is characterized by loss of articular cartilage and hypertrophic bone changes. OA often affects weight-bearing joints, especially the knee and it is associated with pain, decrease in mobility, loss of muscle strength, and impaired quality of life and function. Management of knee OA requires a multidisciplinary approach. This multidisciplinary approach includes education, exercise, physical therapy applications, assistive devices, balneotherapy, pharmacologic management, and surgical management (1 – 3).

Balneotherapy (BT) is a non-invasive treatment modality which means bathing in termomine-ral waters. BT can be applied to various rheu-matic diseases (2). BT was found beneficial in improving the range of motion, strengthening muscles, reducing muscle spasms, and increas-ing functional capacity (1). Various inflamma-tory mediators and some immune reactions play a role in the pathogenesis of osteoarthritis. The anti-inflammatory effect of balneotherapy is explained by causing a (reduction / decrease) in pain and improving joint function (4). To our knowledge, BT is an effective and safe modality for the treatment of patients with knee OA, but the previous studies in the literature are limited on the effectiveness of balneotherapy (5 – 7).

Studies evaluating the efficacy of balneother-apy by using objective measures such as isoki-netic testing are limited. This study aims to eval-uate the effectiveness of balneotherapy and physical therapy on pain, functional status, and muscle strength in the early period in patients with knee osteoarthritis.

MATERIALS AND METHODS

Patients attended the Outpatient Clinic of the Department of Physical Medicine and Rehabi-litation of Medical Faculty of Afyon Kocatepe University with knee pain between November 2016 and January 2017 were examined and 60 of them were included in the study. Written in-formed consent was obtained from all partici-pants before enrollment.

Inclusion criteria were as follows: Patients between the ages of 35 and 75 in both sexes with primary symptomatic mono or bilateral knee OA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria (8), having grade 1-3 radiologic findings of OA according to the Kellgren Lawrence scale, and having symptomatic knee pain for at least 3 months.

Exclusion criteria were as follows: Patients with a history of knee surgery, knee trauma, or any kind of intraarticular knee injection within the last sixth months, history of physical therapy in the last 6 months, a disease that prevents exer-cising or having muscle weakness, advanced cardiovascular disease, and peripheral vascular disease, pregnancy, malignancy, presence of advanced cognitive impairment, organ failure, manifested infection, and skin lesions.

Demographic data such as age, gender, and concomitant diseases were recorded. After de-tailed history and physical examination, weight measurements were done and anteroposteri-or and lateral X-ray scans of both knees were performed in all patients. After completing the assessment parameters, patients were divided into two groups randomly. Participants were randomly picked up from an envelope to form two groups by using a simple randomization method. 23 of 92 patients who were examined in the beginning were not eligible for the study, nine patients were excluded from the study be-cause they dropped out of the physical therapy program (**Figure 1**).

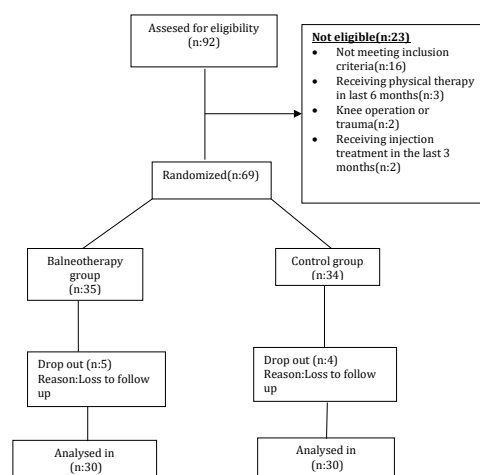


Figure 1: Flow of participants throughout the study

60 patients and 105 symptomatic knees were analysed. Patients in group 1 (Balneotherapy group, BG) (8 males, 22 females) were treated with combined balneotherapy and physical therapy, while patients in group 2 (Control group, CG) (7 males, 23 females) were treated with physical therapy alone. The treatment protocol was applied for three weeks. The patients were evaluated by the same initial physician after the therapy.

Patients in both groups had physical therapy including hot pack; 20 minutes/day, transcutaneous electrical nerve stimulation (80 Hz); 20 minutes/day and ultrasonography (frequency: 1 MHz, intensity: 1.5 Watt/cm²); 5 minutes/day for five days a week with a total duration of three weeks. The patients in group 1 also had additional balneotherapy. Balneotherapy was performed in Afyon Kocatepe University Hospital at the end of the conventional physical therapy program in the thermomineralized pools at the temperature of 39-41° for 20 minutes in the form of a full body bath including knees. The water contained sodium, potassium, calcium, magnesium, iron, manganese, lithium, chromium, nickel, chloride, sulfur, and radon. The water did not include any microbiological contaminants.

All patients joined to knee exercise program applied to each individual by an experienced physiotherapist. Patients received instructions on how to perform these exercises from a physical therapist at the hospital. The Knee exercise program contained a range of motion exercises, isometric-isotonic strengthening exercises for the hamstring and quadriceps muscles. The patients were instructed to perform each exercise one time a day with ten repetitions for three weeks. Both treatment protocols were well tolerated by the patients and no adverse effects were observed. During the therapy program, patients were advised to take paracetamol at a maximum dose of 1500 mg per day in case of need. The body weight (kg) and composition of each patient were measured and recorded by bioelectrical impedance analysis (TANITA BC 418) at baseline.

The assessment parameters were measured before (at baseline) and at the end of treatment (3 weeks after).

The Assessment Parameters:

- **Pain:** Pain was assessed by using a 10 cm Visual Analogue Scale (VAS) (0 no pain and 10 highest pain) and Western Ontario and McMaster Universities multifunctional (WOMAC) pain scale (0-4 Likert scale, 0 no pain and 20 highest pain).

- **Stiffness and Physical function:** Western Ontario and McMaster Universities arthritis index (WOMAC) was used to assess pain (5 questions), stiffness (2 questions) and physical functional disability (17 questions) using a 5-point Likert scale (0 = no pain, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = very severe pain) as a grading system. A total score was calculated by summation of WOMAC pain score, WOMAC stiffness score, WOMAC physical function score (9). Reliability and validity of WOMAC in Turkish population were shown by Tüzün et al. (10).

- **Muscle strength:** Participants were evaluated in the sitting position (90° knee angle) with a Baseline Dynamometer (IsoMed 2000) to evaluate the maximal isokinetic forces of the knee flexor (hamstring) and knee extensor (quadriceps) muscles, two different speeds were used as concentric contractions, 10 repetitions at 90°/sec and 10 repetitions at 150°/sec. Peak torque measurements were recorded before and at the end of therapy.

Ethical Committee

Compliance with ethical standards Clinical Research Ethics Committee of Afyon Kocatepe University approved the study (date: 04.11.2016/32).

Statistical Analysis

The statistical analysis was done by using SPSS 18 for Windows. The normal distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to make test selection while comparing the mean of the groups in the evaluation of the data, descriptive statistics and the significance of the median difference between groups were tested using the Mann-Whitney U test, Wilcoxon test was used to evaluate recurrent measurements of the same group, Chi-square test was used in the evaluation of two categorical data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULT

23 of 92 initially examined patients were excluded according to the exclusion criteria. Nine patients were excluded from the study because they dropped out of the physical therapy program. Drop-outs were due to a loss in follow-up. 60 patients (34 female, 26 male) completed the therapy and follow-up period. The study flow of participants is presented in Figure 1. The demographic and clinical characteristics of all patients were similar between the two groups ($p>0.05$; **Table 1**).

Table1: Demographic data and body composition characteristics of the groups

	BG (n:30) Mean $\pm$ SD	CG (n:30) Mean $\pm$ SD	P**
Age(year)	56,4 $\pm$ 8,1	57,4 $\pm$ 9,0	0,666
Gender			0,602
Female	18(60,0)	16(53,3)	
Male	12(40,0)	14(46,7)	
BMI(kg/m ²)	32,3 $\pm$ 5,3	31,2 $\pm$ 5,4	0,438
Body muscle mass (kg)	51,9 $\pm$ 10,2	51,3 $\pm$ 10,9	0,833
Body muscle percentage (%)	60,7 $\pm$ 9,4	62,5 $\pm$ 9,5	0,457
Body fat percentage (%)	35,1 $\pm$ 8,9	33,6 $\pm$ 9,9	0,542
Fat-free body weight (kg)	55,0 $\pm$ 10,1	54,0 $\pm$ 11,4	0,728

Data were presented as mean $\pm$ sd, BMI: Body Mass Index, BG: Balneotherapy Group, CG: Control Group, n: Number of patients ** Descriptive statistics and the significance of the median difference between groups were tested with Mann-Whitney U test

Totally 105 symptomatic knees were evaluated, 29 right and 23 left knees in group 1 (BG), and 25 right and 28 left knees in group 2 (CG). There was no statistically significant difference between groups in terms of radiological stages ($p>0.05$; **Table 2**).

Table 2: Kellgren lawrence radiology stages of groups

Kellgren Lawrence Radiologic stages	BG(n:52)	CG(n:53)	P
Grade 1	28	24	0,329
Grade 2	20	20	
Grade 3	4	9	

BG: Balneotherapy Group, CG: Control Group, Categorical data are expressed Chi-Square Test, n: Number of knee

In both groups, significant improvement was observed in VAS and all WOMAC parameters at the end of the therapy. In both groups, statistically significant improvement was found in all isokinetic muscle strength parameters after therapy compared to pretherapy ($p<0.001$; **Table 3**).

Results obtained from the two groups were compared by using the percentage changes calculated for each variable. Results of analysed data revealed better improvement in BG for VAS ($p=0.047$), WOMAC pain ($p=0.002$), WOMAC stiffness ($p=0.004$), WOMAC function ($p=0.001$), WOMAC total ($p<0.001$) scores when compared with CG. The results were similar when the percent changes in isokinetic muscle strength va-

lues were compared between the two groups ($p>0.05$; **Table-4**).

Table 3: Variables of BG and CG pre-treatment, post-treatment

	BG(n:30)			CG(n:30)		
	Pretreatment (mean $\pm$ SD)	Posttreatment (mean $\pm$ SD)	p	Pretreatment (mean $\pm$ SD)	Posttreatment (mean $\pm$ SD)	p
VAS	4,9 $\pm$ 1,7	2,2 $\pm$ 1,4	<0,001*	5,5 $\pm$ 2	3,1 $\pm$ 2,1	<0,001*
WOMAC pain	9,5 $\pm$ 4,1	5 $\pm$ 2,7	<0,001*	10,3 $\pm$ 4,8	7,6 $\pm$ 4,8	<0,001*
WOMAC stiffness	2,9 $\pm$ 1,5	1,09 $\pm$ 1,2	<0,001*	3,3 $\pm$ 1,7	2,1 $\pm$ 1,5	<0,001*
WOMAC function	31,5 $\pm$ 10,4	17,9 $\pm$ 8	<0,001*	30,8 $\pm$ 13,4	23,8 $\pm$ 14,9	<0,001*
WOMAC Total	44 $\pm$ 14,4	24 $\pm$ 10,9	<0,001*	44,5 $\pm$ 18,7	33,6 $\pm$ 20,4	<0,001*
	26,7 $\pm$ 12,2	36,5 $\pm$ 14,5	<0,001*	27,1 $\pm$ 15,2	36,1 $\pm$ 21,2	<0,001*
90°/sec flexion PT						
90°/sec extension PT	38,4 $\pm$ 24,6	56,3 $\pm$ 26,0	<0,001*	41 $\pm$ 27,9	53,3 $\pm$ 30,8	<0,001*
150°/sec flexion PT	20,6 $\pm$ 10,6	29,5 $\pm$ 13,0	<0,001*	21 $\pm$ 14,2	30 $\pm$ 19,5	<0,001*
150°/sec extension PT	25,3 $\pm$ 18,2	40,1 $\pm$ 20,3	<0,001*	26,9 $\pm$ 22,3	38,3 $\pm$ 25,5	<0,001*

Data were presented as mean $\pm$ sd, BG: Balneotherapy Group, CG: Control Group, VAS: Visual Analogue Scale, °/Sec: Degree/second, PT: Peak torque, n: Number of patients, * $p<0,05$ (Wilcoxon Test),

Table 4: Comparison of the BG and CG by percent changes

	BG(n:30)	CG(n:30)	p
VAS	-55,1 $\pm$ 21,6	-43,6 $\pm$ 27,6	0,047*
WOMAC pain	-47,3 $\pm$ 34,1	-26,2 $\pm$ 27,4	0,002*
WOMAC stiffness	-62,4 $\pm$ 40,9	-36,3 $\pm$ 35,7	0,004*
WOMAC Function	-43,1 $\pm$ 21,4	-22,7 $\pm$ 26,1	0,001*
WOMAC Total	-45,4 $\pm$ 18,7	-24,4 $\pm$ 23,2	<0,001*
90°/sn flexion PT	36,7 $\pm$ 61,0	33,2 $\pm$ 72,5	0,947
90°/sn extension PT	46,6 $\pm$ 108,7	30 $\pm$ 71,5	0,097
150°/sn flexion PT	43,2 $\pm$ 83,2	42,8 $\pm$ 103,3	0,618
150°/sn extension PT	58,4 $\pm$ 102,2	42,3 $\pm$ 111,1	0,647

Data were presented as mean $\pm$ sd, BG: Balneotherapy Group, CG: Control Group, values are means $\pm$ SD, VAS: Visual Analogue Scale, °/sec: Degree/second, PT: Peak torque, n: Number of patients * $p<0,05$ (Mann Whitney U Test),

No side effects of therapy such as thermal crisis, elevation in blood pressure or heart rate and increase in body temperature were observed in both groups during the follow-up.

DISCUSSION

Knee OA is significantly prevalent among people aged 50 years and over and has increased potential to cause important healthcare problems. Balneotherapy is a traditional and non-pharmacological therapy method used in the treatment of osteoarthritis. However, despite its long history and tradition, the scientific value of balneotherapy is still not clear yet despite its usage in traditional ways has been accepted for a long time (11). In this study, we aimed to indicate the effect of balneotherapy on knee OA by using questionnaire such as VAS, WOMAC and isokinetic method which provides the objective evaluation of muscle strength.

According to the results of the our study, conventional physical therapy program combined

with balneotherapy in patients with knee osteoarthritis is highly effective in the early period to reduce pain and increase physical function. We found that the physical therapy program applied with balneotherapy in patients with knee osteoarthritis is more effective in reducing the pain and improving function than conventional physical therapy methods in the short term. There are several mechanisms which might explain the results of our study and the efficacy of balneotherapy. These are; the formation of analgesia by increasing the pain threshold by mechanical, chemical and thermal effects of nerve endings, the reduction of muscle spasm through gamma fibers, the activation of the descending pain inhibitor system, the hydrostatic pressure on the skin according to the door control theory and the decrease in pain due to temperature, the generation of antiinflammatory reactions by triggering neuroendocrine reactions and suppression of inflammatory mediators (5, 12).

The action mechanism of balneotherapy is based on thermal, chemical, mechanical, and psychological effects. Thermal effects occur through heating. Heat application increases blood flow, beta-endorphin levels, joint mobility, and the removal of free oxygen radicals. Moreover, using the heat effect in this method contributes to the improvement in joint mobility and muscle strength when extremities (especially lower parts) were plunged into the mineral riched water. Some studies suggested that mineral waters have a chondroprotective effect (1, 11, 13). The minerals in the water are absorbed through the skin and join the systemic and lymphatic circulation. In this way, substances such as acetylcholine, histamine, bradykinin, and serotonin appear in the circulation and cause changes in skin metabolism and immunologic response. Water consisting of sulfur and salt has been shown to have anti-inflammatory effects in chronic inflammation (14).

We used VAS and WOMAC pain scores to assess pain intensity. A significant improvement was found in VAS and WOMAC pain scores after treatment in both groups.

When compared to the percentage changes in scores, both VAS and WOMAC pain scores were significantly lower in the balneotherapy group.

This indicates that the combined physical therapy program with balneotherapy is more effective in reducing pain than the physical therapy program alone. Both groups were taken superficial and deep heat treatment in order to reveal the superiority of balneotherapy which uses different mechanisms, such as chemical effects and anti-inflammatory effects of minerals. Along with balneotherapy, it can also be explained by the general well-being of patients.

Onat et al. evaluated the efficacy of balneotherapy in patients with knee OA. The study group was given a conventional physical therapy program with balneotherapy (group 2) whereas a conventional physical therapy program (group 1) was applied to the control group. When compared with group 1, group 2 had significantly superior improvements for VAS, WOMAC total pain, and total physical function scores. In our study, we found similar improvement in the VAS and WOMAC scores in the balneotherapy group (1).

In accordance with our study, it has been shown in various studies that an increase in physical function is seen with a decrease d in pain after balneotherapy (1, 15, 16). A significant improvement in WOMAC stiffness, WOMAC function, and WOMAC total scores were observed in both groups after treatment. Also, there was a significant improvement on behalf of the balneotherapy group in these scores when the percentage changes were compared between the groups. This suggests that the combination of balneotherapy with a conventional physical therapy program is more effective to increase functioning and decrease stiffness when compared with than conventional physical therapy program alone. In a study conducted by Uysal et al., the patients with knee osteoarthritis were taken balneotherapy for 2 weeks. They showed a significant improvement in VAS, WOMAC pain, WOMAC stiffness and WOMAC function scores in the balneotherapy group when compared with the pretreatment scores. This study supports our results about the effectiveness of balneotherapy in knee OA treatment (17).

Tianwen Ma et al published a systematic review and meta-analysis in 2021, which included sixteen studies, showing that thermal mineral waters therapy is a safe way to relieve pain,

improve physical functions, and quality of life in patients with OA (6). Similar to the previous study, the present results confirmed that thermal mineral water s therapy could significantly relieve pain and improve functional outcomes.

An increase was observed in muscle strength at the end of treatment in both groups however there was no meaningful difference between the scores in both groups. Yurtkuran et al. performed a home exercise program in knee osteoarthritis patients and compared the effects of balneotherapy and tap water. They evaluated muscle strength with a Baseline Dynamometer. There was no increase in quadriceps muscle strength in both groups after treatment. These results may indicate the ineffectiveness of the home exercise program because of being nonpractical and inadequate for providing desired effects (15). However, in our study knee exercises were applied to all patients in the hospital by an experienced physiotherapist. We observed significant improvements in the isokinetic muscle strength values for knee flexor and knee extensor muscle groups at all angles in both groups after the treatment. We assume that the improvements we observed in both groups might be the well-disciplined application of the program by experts with proper surveillance and the relief of pain which caused patients to become more active and cooperative. There was no significant difference between isokinetic strength test results among the groups, which may be related to the short duration of treatment and having no superiority over physical therapy agents or exercise to increase muscle strength.

A recent study by Peultier-Celli et al. (18) compared two groups, a conventional rehabilitation protocol group and an innovative rehabilitation group (protocol with a reduced conventional part and an aquatic part (balneotherapy)) in amateur and professional athletes after anterior cruciate ligament reconstruction surgery.

They evaluated muscle strength with the isokinetic test. They found that, although muscle strength increased in both rehabilitation groups during follow-up, patients who followed the innovative rehabilitation protocol (balneotherapy with conventional rehabilitation) had greater muscle strength of the external hamstring 6

months after surgery and greater muscle strength of the quadriceps 2 months and 6 months after surgery. They explained this improvement through a muscular building process. Similar to the study of Peultier-Celli et al, there was an increase in muscle strength after the treatment compared to the pre-treatment in both groups. However, there was no significance between the groups.

In a systematic review published in 2017, the authors reported that treatments such as hot mineral water baths and mud therapies which were called spa treatments provided significant improvement in relieving joint pain and increasing function in patients with knee OA. They also showed that these effects may last for 9 months (11).

Limitations of the present study are the absence of blindness in the groups, and short-term follow-up of patients. On the other hand, an analgesic requirement for patients was not recorded during the treatment period, if it was, there might have been a contribution to the effectiveness of the treatment.

Based on the findings in our study, we conclude that balneotherapy combined with a conventional physical therapy program in patients with knee osteoarthritis is very effective in the early periods compared with the conventional physical therapy program applied alone. We found that it has a significant role especially in reducing pain and increasing physical function. Still, further studies with better methodological quality and longer follow-up period with larger patient groups are needed to come up to certain conclusions.

REFERENCES

1. Şahin-Onat Ş, Taşoğlu Ö, Özişler Z, Güneri FD, Özgirgin N. Balneotherapy in the Treatment of Knee Osteoarthritis : A Controlled Study. *Arch Rheumatol*. 2015;30(4):292–7.
2. Branco M, Rego NN, Silva PH, Archanjo IE, Ribeiro MC, Trevisani VF. Bath thermal waters in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(4):422–30.
3. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Jt Bone Spine*. 2007;74(1):60–5.

4. Gálvez I, Torres-piles S, Ortega E. Innate / inflammatory bioregulation and clinical effectiveness of whole-body hyperthermia (balneotherapy) in elderly patients with osteoarthritis. *Int J Hyperth*. 2018;35(1):340–7.
5. Tenti S, Cheleschi S, Galeazzi M, Fioravanti A. Spa therapy: can be a valid option for treating knee osteoarthritis? *Int J Biometeorol*. 2014;59:1133–43.
6. Ma T, Song X, Ma Y, et al. The effect of thermal mineral waters on pain relief, physical function and quality of life in patients with osteoarthritis A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2021;100(4).
7. Cantista P, Maraver F. Balneotherapy for knee osteoarthritis in S. Jorge: a randomized controlled trial. *Int J Biometeorol*. 2020;64(6):1027–38.
8. Güler Uysal F, Başaran S. Knee Osteoarthritis. *Türk Fiz Tip Rehab Derg*. 2009;(1):1–17.
9. Güngen G, Ardic F, Findıkoğlu G, Rota S. The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1235–44.
10. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil*. 2005;13(1):28–33.
11. Fioravanti A, Karagülle M, Bender T, Karagülle MZ. Balneotherapy in osteoarthritis : Facts , fiction and gaps in knowledge. *Eur J Integr Med*. 2017;9:148–50.
12. Öncel S. The effectiveness of balneotherapy in prevention and treatment of osteoarthritis. *Türk Geriatr Derg*. 2011;14(1):111–7.
13. Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, et al. Efficacy of balneotherapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Phys Ther Rev*. 2002;7(4):209–22.
14. Hizmetli S. Hydroclimatology-Balneotherapy Practices in Elderly Patients. *Turk J Phys Med Rehab*. 2009;55(2):100–3.
15. Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, et al. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):19–27.
16. Kulisch A, Benko A, Bergmann A, et al. Evaluation of the effect of Lake Heviz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014;50(4):373–81.
17. Uysal B, Ozkuk K. Effectiveness of balneotherapy in knee osteoarthritis. *Exp Biomed Res*. 2018;1(2):46–54.
18. Peultier-Celli L, Mainard D, Wein F, et al. Comparison of an Innovative Rehabilitation, Combining Reduced Conventional Rehabilitation with Balneotherapy, and a Conventional Rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Athletes. *Front Surg*. 2017;4:1–10.

NON-OPERE TEK MESAFE LOMBER DİSK HERNİASYONLARINDA TRANSFORAMİNAL EPİDURAL STEROİD ENJEKSİYONU ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUTION OF THE EFFICACY OF TRANSFORAMINAL EPIDURAL STEROID INJECTION IN NON-OPERATED SINGLE LEVEL LUMBAR DISC HERNIATIONS

Elif EYGİ¹, Ayşe Neslihan BALKAYA², Alp GURBET³, Şükran ŞAHİN³

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Lomber disk hernilerinde (LDH) minimal invaziv bir girişim olan transforaminal epidural steroid enjeksiyonu (TESE) uygulaması hastaların ağrılarını önemli ölçüde azaltılabilir. Çalışmamızda radikülopatik semptomları olan, cerrahi işlem uygulanmamış tek mesafe LDH olgularında TESE'nin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2007- 2011 tarihleri arası, TESE uygulanmış hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. TESE girişimi öncesinde ve sonrasında ilk 6 aylık kontrollerindeki vizüel analog skala (VAS), düz bacak kaldırma (DBK) testi ve hasta memnuniyet skorları değerlendirildi.

BULGULAR: 105 hasta (21 erkek, 84 kadın) değerlendirildi. Kontrol VAS ve DBK testi değerleri girişim öncesi değerlerle kıyaslandığında anlamlı iyileşmeler olduğu saptandı. Olguların 1, 3. ve 6. ay kontrol VAS değerleri, girişim öncesi VAS değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Olguların 1, 3. ve 6. ay DBK testi değerlerinde de girişim öncesi DBK testi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme olduğu görüldü ($p<0.001$). Girişim öncesi VAS'a göre 1. ay kontrol VAS'da %85,71 başarı, 3. ay VAS'da %87,62 başarı ve 6. ay VAS'da %47,62 başarı elde edildi. TESE sonrası 1. ayda hastalarda %95,2, 3. ayda %93,3, 6. ayda ise %86,7 oranında hasta memnuniyeti görüldü.

SONUÇ: LDH'ne bağlı olarak gelişen radikülopatik ağrıda TESE uygulanabilecek minimal invaziv bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELE: Lomber disk hernisi, Transforaminal epidural steroid enjeksiyonu, Ağrı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Transforaminal epidural steroid injection (TESE), which is one of the minimally invasive procedures in lumbar disc herniations (LDH), can significantly reduce the pain of patients. In our study, it was aimed to evaluate the efficacy of TESE in patients with radiculopathic symptoms and single-distance LDH who did not undergo surgery.

MATERIAL AND METHODS: Medical records of patients who underwent TESE between 2007 and 2011 were reviewed retrospectively. Visual analog scale (VAS), straight leg lift (DBK) test, and patient satisfaction scores were evaluated before and after the TESE procedure in the first 6 months of follow-up.

RESULTS: 105 patients (21 men, 84 women) were evaluated. When the control VAS and DBK test values were compared with the pre-intervention values, and significant improvements were detected. The 1st, 3rd, and 6th-month control VAS values of the cases were found to be significantly lower than the pre-intervention VAS values ($p<0.001$). It was observed that there was a statistically significant improvement in the 1st, 3rd, and 6th-month DBC test values of the cases compared to the pre-intervention DBC test values ($p<0.001$). According to the pre-interventional VAS, 85.71% success was achieved in the 1st-month control VAS, 87.62% success in the 3rd month VAS and 47.62% in the 6th month VAS. After TESE, patient satisfaction was 95.2% in the 1st month, 93.3% in the 3rd month, and 86.7% in the 6th month.

CONCLUSIONS: TESE is a minimally invasive method that can be applied in radiculopathic pain due to LDH.

KEYWORDS: Lumbar disc hernia, Transforaminal epidural steroid injection, Pain

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ayşe Neslihan BALKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

E-mail: aynesbalkaya@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4734-1879, 0000-0001-8031-6264, 0000-0002-6503-8232, 0000-0002-7453-8079

Etik Kurul / Ethical Committee: Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu (2012-7/15).

GİRİŞ:

Ağrı ve eşlik eden radiküler semptomlar lomber disk herniasyonlarında (LDH) özellikle endüstriyel toplumlarda ciddi medikal ve sosyoekonomik problemler oluşturmaktadır (1). LDH ;hastaların hayat kalitesini bozan en önemli belâğrısı sebeplerindendir (2). Bel ağrısının konservatif tedavisinde yatak istirahati, yaşam tarzı değişiklikleri, fizyoterapi, egzersiz ve medikal tedavi (non- steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, opioidler, kas gevşeticiler) kullanılmaktadır (3). Konservatif tedavi yöntemleri birçok hastada semptomlarda azalma sağlarken hastaların ortalama %14'ünde LDH sebebiyle cerrahi tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedaviye bağlı komplikasyonların varlığı sebebiyle LDH tedavisinde cerrahi tedaviye alternatif olarak minimal invaziv tedavi yöntemler kullanılmaktadır (2, 4). Epidural steroid enjeksiyonları; disk herniasyonları sonucu oluşan sinir kökü basılarında, herpes zoster gibi enfeksiyöz sinir kökü inflamasyonlarında, nevralkjik ağrılarda, spinal stenoz, skolyoz, spondilolistezisli hastalarda ve postlaminektomi ağrılarında yaygın olarak kullanılan minimal invaziv tedavi yöntemlerinden biridir (5 - 7).

Epidural enjeksiyonlar ilk defa 1930'da lomber ağrı tedavisinde kullanılmıştır (8). Radikülopatik semptomların olduğu LDH'de minimal invazif girişimler ile hastalarda ağrıların önemli ölçüde azalmasını sağlayabilir. Transforaminal epidural steroid enjeksiyonu (TESE) uygulaması bu yöntemlerden biridir. TESE, floroskopik olarak uygulanan, radikülopatik bel ağrılarına etkili minimal invaziv bir tedavi yaklaşımıdır (6, 9).

Çalışmamızda, ağrıya radikülopatik semptomların eşlik ettiği, cerrahi işlem uygulanmamış, tek mesafe LDH hastalarında TESE' nin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız yerel etik onayı alınarak Algoloji kliniğinde 2007 - 2011 yılları arasında lomber radikülopati nedeniyle TESE uygulanan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde gerçekleştirildi. Çalışmaya daha önce LDH sebebiyle opere edilmemiş, en az üç aydır bel ve bacakta ağrı şikayeti olan, medikal

tedaviye yanıt vermemiş ve fizik tedavi yöntemleri ile ağrı şiddetinde değişiklik bulunmayan, klinikleri ile uyumlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları olan, ASA I-II, 30-80 yaş aralığında, tek mesafe LDH olup tek mesafe TESE uygulanan hastalar dahil edildi. Gerekli medikal bilgilerinde eksiklikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yaş (yıl), cinsiyet, vücut ağırlığı (kilogram) ve ağrı yayılımları kaydedildi. TESE işlem öncesi ve işlem sonrası 1, 3 ve 6 aylardaki kontrol muayenelerde tespit edilen ağrı skorları, düz bacak kaldırma (DBK) testi değeri ve hasta memnuniyet sonuçları kaydedildi. Hasta memnuniyeti skalası çok kötü, kötü, iyi, çok iyi, mükemmel (0,1,2,3,4) olarak değerlendirildi. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) (0: Ağrı yok, 10: Tahmin edilebilecek en şiddetli ağrı) kullanıldı. Tedavi sonrasında ağrı şiddetinde ≥ 50 oranda azalma olması ve hasta memnuniyet skalasının en az 2 olması işlem başarısı olarak kabul edildi. Bu değerler uygulama öncesi değerler ile karşılaştırılarak, TESE'nin etkinliği yorumlandı.

TESE Uygulaması

El üstünden intravenöz erişim için damar yolu açıldıktan sonra elektrokardiyografi, pulse-oksimetre ve non-invazif kan basıncı monitorizasyonu uygulandı. Hastalara intravenöz 0.02 mg/kg midazolam (miligram/kilogram) ile premedikasyon yapıldı ve prone pozisyona getirilerek steril şekilde örtüldü. Girişimin uygulanacağı bölgede cilt altı ve derin dokulara lokal anestezi uygulandı (lidokain 1 mg/kg). C kollu floroskop oblik pozisyona alınarak intervertebral foramenler görüldü. 20 G (gauge) periferik sinir bloğu iğnesi C kollu floroskopi cihazı rehberliğinde yönlendirilerek 1 ml (mililitre) opak madde (Omnipaque 300R) verilerek opak madenin epidural yayılımının olduğu floroskopik olarak görüldü. Yerin doğrulanmasından sonra hazırlanan solüsyon (40 mg triamsinolon asetonid, 7.5 mg bupivakain, 1 ml serum fizyolojik) transforminal olarak epidural aralığa uygulandı. İşlem sonrasında hastalar 12 saat boyunca hospitalize edilerek komplikasyonlar yönünden takip edilerek komplikasyon gelişmeyen hastalar taburcu edildi. İşlem sonrasında hastalar 1,3 ve 6. aylarda kontrol poliklinik muayenesine çağır-

rıldı; VAS skoru, DBK testi ve hasta memnuniyeti sorgulanarak kayıt altına alındı.

Etik Kurul

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; 2012-7/15.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. İki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar karşılaştırmasında ise Wilcoxon W testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyması durumunda ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymamasında ise medyan (minimum-maksimum) değerler verildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 53.46 ± 13.68 olan, %80'i (n=84) kadın, %20'si (n=21) erkek toplam 105 hasta çalışmaya dahil edildi. TESE işlemi öncesi VAS skoru 6 (4-8) olarak belirlenen hastaların 29'unda (%27.6) sağ bacağı, 36'sında (%34.3) sol bacağı ve 40'ında (%38.1) ise her iki bacağı yayılım gösteren ağrı varlığı saptandı. Ayrıca 31 (%29.5) hastanın hipoestezi tarzında dermatomal duyu kusuru olduğu belirlendi (**Tablo 1**).

Tablo1: Demografik veriler ve ağrı bölgeleri

	Yaş (Yıl)	Vücut ağırlığı (kg)	Sağ Bacak (%27,6) n=29	Sol Bacak (%34,3) n=36	Her İki Bacak (%38,1) n=40
Kadın n=84	53,55 (30-78)	67,50 (48-92)	25	29	30
Erkek n=21	53,09 (36-64)	70 (50-95)	4	7	10

Medyan (Minimum- Maksimum), n: hasta sayısı, %: yüzde değer, kg: kilogram

TESE öncesi uygulanan fizik tedavi seanslarından hastaların 56'sının (%53.3) fayda görmediği, 49'unun (%46.7) sınırlı düzeyde fayda gördüğü, TESE öncesi uygulanan medikal tedaviden ise 65'inin (%61.9) fayda görmediği, 40'ının (%38.1) sınırlı düzeyde fayda gördüğü belirlendi.

İşlem öncesi ortalama VAS skoru medyan değeri 6 (4-8) olarak belirlenen hastalarda işlem sonrası 1. ay ortalama VAS skoru 2 (0-5), 3. ayda 2 (1-5), 6. ayda ise 3 (1-6) olarak bulundu. Buna göre 1, 3. ve 6. aylardaki VAS skorlarında işlem öncesi skorlara göre anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$).

İşlem öncesi DBK testi medyan değeri 45° (30° - 60°) olarak saptanırken, işlem sonrası 1. ayda 65° (45° - 80°), 3. ayda 65° (45° - 75°) ve 6. ayda 55° (40° - 70°) olarak bulundu. İşlem sonrası 1, 3. ve 6. aylarda işlem öncesi değerlere göre DBK değerlerinde anlamlı iyileşme saptandı ($p<0.001$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: TESE tedavisinin işlem öncesi ve işlem sonrası 1, 3. ve 6. aylardaki VAS ve DBK testi sonuçları

		Medyan (Min-Maks)	p-değeri
VAS	İşlem öncesi	6 (4-8)	
	İşlem sonrası 1.ay	2 (0-5)	<0.001*
	İşlem sonrası 3.ay	2 (1-5)	<0.001*
	İşlem sonrası 6.ay	3 (1-6)	<0.001*
DBK	İşlem öncesi	45 (30-60)	
	İşlem sonrası 1.ay	65 (45-80)	<0.001*
	İşlem sonrası 3.ay	65 (45-75)	<0.001*
	İşlem sonrası 6.ay	55 (40-70)	<0.001*

Min- Maks: Minimum- Maksimum

DBK: Düz Bacak Kaldırma Testi, VAS: Görsel Analog Skala

$p<0.001^*$: Preop DBK ve VAS değerleri ile karşılaştırıldığında

İşlem sonrası 1, 3. ve 6. aylardaki VAS skorları ile işlem öncesi VAS skorları arasındaki fark hesaplandı. Erkeklerde başlangıca göre 1. ay için medyan fark skoru -4 (min/maks= -7 / -2), kadınlarda median fark skoru -4 (min/maks = -6/0) ($p=0,516$), erkeklerde 3. ay için median fark skoru -4 (min/maks= -7/-2), kadınlarda -4 (min/maks= -6/0) ($p=0,454$), erkeklerde 6 ay için median fark skoru -2 (min/maks= -6/0), kadınlarda -3 (min/maks= -5/0) ($p=0,054$) olarak bulundu. Fark skorları bakımından cinsiyetler arasında fark saptanmadı. Preop VAS'a göre 1. ay VAS'da %85.71 başarı, 3. ay VAS'da %87.62 başarı ve 6. ay VAS'da %47.62 başarı elde edilmiştir.

Hasta memnuniyet düzeyi ölçümünde iyi, çok iyi, mükemmel cevabını veren hastalar girişim sonrası 1. ayda hastaların %95.2, 3. ayda %93.3, 6. ayda ise %86.7 olarak belirlendi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hasta memnuniyet skalası (n, %)

	1.ay	3.ay	6.ay
Çok kötü	2 (%1.90)	2 (%1.90)	2 (%1.9)
Kötü	3 (%2.86)	5 (%4.77)	12 (%11.43)
İyi	20 (%19.04)	24 (%22.86)	27 (%25.71)
Çok iyi	62 (%59.05)	59 (%56.19)	45 (%42.87)
Mükemmel	18 (%17.15)	15 (%14.28)	19 (%18.09)

TESE uygulanan 105 hastadan 28 hastaya (%26.7) 6 aydan sonra 2. kez işlem uygulanırken; işlemten fayda görmeyen 19 hastaya (%18,1) cerrahi işlem uygulandı.

TARTIŞMA

Cerrahi işlem uygulanmamış ve konservatif tedavi yöntemleri ile ağrılarında azalma sağlanamayan lomber radikülopati tanılı hastalarda TESE uyguladığımız çalışmamızda hastaların 1, 3 ve 6. aylardaki kontrol VAS değerleri, işlem öncesi geliş VAS değerleri ile kıyaslandığında kontrol VAS'larının anlamlı derecede düşük görüldü. Ağrının %50 ve üstünde azalması başarı kabul edildiğinde preop VAS değerine göre 1.ayda %85.71 başarı, 3. ayda %87.62 başarı ve 6. ayda %47.62 başarı elde edilmiştir. DBK testinde ise 1, 3 ve 6. aylarda işlem öncesi değerlere göre anlamlı derecede artış saptandı. Çalışmamızda uygulanan tedavinin işlem sonrası hem kısa dönemde hem de uzun dönemde etkinliğinin devam ettiği, hastaların ağrılarında azalma olduğu görüldü.

Günümüzde disk hernilerinde radiküler semptomların gelişmesinde mekanik kompresyonun yanı sıra sinir köklerindeki inflamasyonun da etkin olduğu bilinmektedir (10, 11). Lindblom (12), herniye olmuş disklerde uzun süreli kompresyonla sinir köklerinde patolojik değişikliklerin geliştiğini göstermiş, Lindahl ve ark. (13) ise, LDH nedeniyle cerrahi işlem uygulanan hastaların arka köklerinden aldığı biyopsilerde inflamasyon, ödem ve dejeneratif değişiklikler saptamıştır. Lee ve ark'larının deneysel hayvan modeli çalışmasında, sinir kökünde inflamasyonla başlayan değişimlerin fosfolipaz A2 düzeyinde artıştan kaynaklandığını belirtmiş, epidural yolla steroid uygulanmasının ise bu olayın baskılandığını bildirilmiştir. Kortikosteroidler, fosfolipaz A2 enzimini bloke ederek inflamasyon oluşumunda katkısı olan eikosanoidlerin oluşumunu azaltırlar (14). Lokal yolla uygulanan steroidler sinir kökü ve vertebral diskin çevresinde gelişen inflamasyonu azaltarak semptomların giderilmesinde etkilidir. Manchikanti ve ark'larının çalışmasında LDH'lerinde epidural enjeksiyon uygulanan hastalarda lokal anesteziğe (LA) steroid eklenmesinin tek başına LA kullanımına göre daha etkin analjezi sağladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da transforaminal yolla epidural steroid uygulanması sonrası hastaların VAS değerlerinde anlamlı azalma olduğunu saptandı (15).

Epidural steroid enjeksiyonu (ESE) ile radiküler ağrının tedavi başarısına ait birçok çalışma mev-

cuttur (16 - 19). Radiküler ağrının sebebi, kullanılan ajanın cinsi, kullanılma miktarı, enjeksiyon sıklığı başarıyı etkileyen sebepler arasındadır (18, 20, 21). Epidural steroid enjeksiyonunun uygulama şeklinin (kaudal, interlaminar, transforaminal) radiküler ağrı tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli faktör olarak düşünülmektedir (18, 22, 23). Kaudal ve interlaminar yaklaşımlara alternatif olan transforaminal yaklaşımda daha düşük doz steroid kullanılarak daha yüksek hedef doku konsantrasyonunun sağlanabilmesi avantaj sağlamaktadır (24). Literatürde transforaminal yaklaşımla uygulanan ESE uygulaması ile radiküler ağrı tedavisinde başarılı sonuçlar bildiren birçok çalışma mevcuttur (17, 25, 26). ESE'lerinin herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılmadan kör teknik ile yapılması başarı oranlarını düşürmekte, yanlış yere enjeksiyon olasılığını arttırmaktadır (27, 28). Çalışmamızda da floroskopik yöntem eşliğinde transforaminal ESE uygulanmış ve hastaların ağrı düzeylerinde anlamlı düşüş bulunmuştur.

Literatürde lomber bölge radiküler ağrıda TESE uygulamalarının etkinlik süreleri hakkında farklı görüşler bildiren yayınlar mevcuttur. Abdi ve ark. (29) lomber bölgeden epidural yolla steroid enjeksiyonlarının etkinliğini ilk 6 haftada yüksek, 6. haftadan sonra orta derecede yararlı olduğunu bildirmiştir. Adıgüzel ve ark'ları (30) ise TESE uygulamalarının ilk 3 aylık süreçte radiküler ağrı kontrolünde etkin olduğunu bildirmişlerdir. Atım ve ark. (31) ise işlem sonrası ilk 3 haftadan 6. aya kadar olan dönem boyunca lomber epidural steroid enjeksiyonlarının etkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda TESE sonrası ilk 6 ayda hastaların VAS skorlarında anlamlı düşüş olduğu, DBK testinde anlamlı iyileşme olduğu görüldü. TESE uygulamasının, ilk 6 aylık süreçte radiküler ağrı kontrolünde etkin olduğu bulundu. 6. ayda ağrı şiddetindeki azalma $\leq$ %50 oranında (%47.62) olsa da DBK değerlerinde iyileşme ve yüksek hasta memnuniyeti TESE uygulamasının hem kısa dönemde hem de uzun dönemde etkinliğinin devam ettiğini düşündürmektedir.

TESE uygulamalarının komplikasyonlarını araştıran bir literatür çalışmasında komplikasyon oranı %2.4 ile %9.6 arasında bulunmuştur (32). Ağrıda artış, kaslarda spazm, epidural hematoma ve/veya apse, motor güçsüzlük, baş ağrısı, kanama, baş dönmesi, bulantı/kusma, idrar

yapmada güçlük, vazovagal reaksiyon görülebilecek komplikasyonlar arasındadır (5). Bizim çalışmamızda herhangi bir komplikasyon tespit edilmemiştir.

Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması ve kontrol grubunun yokluğu çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

Cerrahi işlem uygulanmamış, radikülopatik ağrılı tek mesafe LDH hastalarında minimal invaziv bir girişim olan TESE uygulamaları etkin ağrı kontrolü sağlamaktadır. Etkin analjezi ve yüksek hasta memnuniyeti olan TESE uygulaması cerrahi tedavi modalitelerinden önce tercih edilebilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Costa-Black KM, Loisel P, Anema JR, Pransky G. Back pain and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):227-40.
- Jeong HS, Lee JW, Kim SH, Myung JS, Kim JH, Kang HS. Effectiveness of transforaminal epidural steroid injection by using a preganglionic approach; a prospective randomized controlled study. *Radiology*. 2007;245:584-90.
- Van Zundert J, Van Kleef M. Low back pain from algorithm to cost- effectiveness? *Pain Pract*. 2005;5:179-89.
- Leung SM, Chau WW, Law SW, Fung KY. Clinical value of transforaminal epidural steroid injection in lumbar radiculopathy. *Hong Kong Med J*. 2015;21(5):394-400.
- Manchikanti L, Pampati V, Boswell MV, Smith HS, Hirsch JA. Analysis of the growth of epidural injections and costs in the Medicare population: A comparative evaluation of 1997, 2002 and 2006 data. *Pain Physician*. 2010;13:199-212.
- Rosenberg SK, Grabinsky A, Kooser C, Boswell MV. Effectiveness of transforaminal epidural steroid injections in low back pain: a one year experience. *Pain Physician*. 2002;5:266-70.
- Roberts ST, Willick SE, Rho ME, Rittenberg JD. Efficacy of lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: A systematic review. *PM&R*. 2009;1:657-68.
- Evans W. Intracanal epidural injection in the treatment of sciatica. *Lancet*. 1930;2:1225-9.
- Rivera CE. Lumbar Epidural Steroid Injections. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018;29(1):73-92.
- Yang G, Liao W, Shen M, Mei H. Insight into neural mechanisms underlying discogenic back pain. *J Int Med Res*. 2018;46(11):4427-36.
- Deer T, Sayed D, Michels J, Josephson Y, Li S, Calodney AK. A Review of Lumbar Spinal Stenosis with Intermittent Neurogenic Claudication: Disease and Diagnosis. *Pain Med*. 2019;20(2):32-44.
- Lindblom K. Diagnostic puncture of intervertebral discs in sciatica. *Acta Orthop Scand*. 1948;17:231-9.
- Lindahl O, Rexed B. Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica - *Acta Orthopaedica*, 1951;20:215-25.
- Lee HM, Weinstein JN, Meller ST, et al. The role of steroids and their effects on phospholipase A2. An animal model of radiculopathy. *Spine*. 1998;23:1191-6.
- Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Falco FJ, Hirsch JA. Comparison of the efficacy of caudal, interlaminar, and transforaminal epidural injections in managing lumbar disc herniation: is one method superior to the other? *Korean J Pain*. 2015;28(1):11-21.
- Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *Spine J*. 2014;24:180-191.
- Karaeminoğullari O, Sahin O, Boyvat F, et al. Transforaminal epidural steroid injection under computed tomography guidance in relieving lumbosacral radicular pain. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39(5):416-20.
- Vad VB, Bhat AL, Lutz GE, Cammisa F. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy: a prospective randomized study. *Spine*. 2002;27:11-6.
- Kim MS, Lee DG, Chang MC. Outcome of Transforaminal Epidural Steroid Injection According to Severity of Cervical Foraminal Stenosis. *World Neurosurg*. 2018;110:398-403.
- Olguner SK, Celiktas M, Oktay K, et al. Comparison of 1-year results of single transforaminal epidural steroid injection among patients with different spinal pathologies-related radicular pain. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(6):835-41.
- Staal JB, de Bie R, de Vet HC, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD001824.
- Papagelopoulos PJ, Petrou HG, Triantafyllidis PG, et al. Treatment of lumbosacral radicular pain with epidural steroid injections. *Orthopedics*. 2001;24:145-9.
- Beyaz SG. Comparison of transforaminal and interlaminar epidural steroid injections for the treatment of chronic lumbar pain. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017;67(1):21-7.
- Derby R, Bogduk N, Kline G. Precision percutaneous blocking procedures for localizing spinal pain. Part 2. The lumbar neuraxis compartment. *Pain Digest*. 1993;3:175-88.

- 25.** Benny B, Azari P. The efficacy of lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: a comprehensive literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2011;24(2):67-76.
- 26.** Ploumis A, Christodoulou P, Wood KB, Varvarousis D, Sarni JL, Beris A. Caudal vs transforaminal epidural steroid injections as short-term (6 months) pain relief in lumbar spinal stenosis patients with sciatica. *Pain Med.* 2014;15(3):379-85.
- 27.** Manchikanti L. Transforaminal lumbar epidural steroid injections. *Pain Physician.* 2000; 3: 374-98.
- 28.** Kranz PG, Raduazo P, Gray L, Kilani RK, Hoang JK. CT fluoroscopy-guided cervical interlaminar steroid injections: safety, technique, and radiation dose parameters. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1221-4.
- 29.** Abdi S, Datta S, Trescot AM, et al. Epidural steroids in the management of chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician.* 2007;10: 185-212.
- 30.** Adıgüzel E, Tecer D, Güzelküçük Ü, Taşkınatan MA, Tan AK. The effectiveness of transforaminal epidural steroid injection in patients with radicular low back pain: Combination of pain provocation with effectiveness results. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2017;9:63(2):117-23.
- 31.** Atım A, Deniz S, Kılıçkaya O, Orhan M, Purtuloğlu P. Assessment of the effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injection for low back pain. *AGRI.* 2011; 23:114-8.
- 32.** Chang A, Ng AT. Complications Associated with Lumbar Transforaminal Epidural Steroid Injections. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(11):67.

YOĞUN BAKIMDA ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELİNDE TÜKENMİŞLİK DÜZEYİNİN SOSYODEMOGRAFIK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF BURNOUT LEVEL WITH SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES IN HEALTH PERSONNEL WORKING IN INTENSIVE CARE UNIT

Özgür Deniz YILDIRIM¹, Remziye Gül SIVACI², Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT², Elif DOĞAN BAKI²

¹Sinop Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yoğun bakım ünitelerinde çalışan sağlık personelinin tükenmişlik düzeyinin sosyodemografik değişkenlerle ilişkisini belirlemeyi ve ardından bu soruna çözüm önermeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Öğretim üyesi, uzman doktor, asistan doktor ve hemşireler dahil toplam 145 yoğun bakım çalışanına 18 sorudan oluşan sosyodemografik veri formu ve 22 sorudan oluşan Maslach tükenmişlik ölçeği'ni içeren iki bölümlü anket uygulandı. Anket uygulaması sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 20, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Yoğun bakım çalışanlarının Maslach tükenmişlik ölçeği duygusal tükenme puan ortalaması 18.26 ± 7.61 , duyarsızlaşma boyutu puan ortalaması 8.42 ± 2.96 olarak, kişisel başarı hissi puan ortalaması ise 10.64 ± 4.15 olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Yoğun bakım çalışanlarının duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt ölçeği ortalama puanlarına göre orta düzeyde tükenmişlik yaşadığı bulundu. Yoğun bakım çalışanlarının yaşadığı tükenmişlik sendromu açısından personelin sorunlarının tespiti, düzeltici çalışmaların yapılması ve anketin belli aralarla tekrar edilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Yoğun bakım, Mesleki tükenmişlik, Sağlık çalışanları

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our study aimed to determine the relationship between burnout level of health care personnel working in Afyonkarahisar University of Health Sciences intensive care units and sociodemographic variables thereafter aimed to propose a solution for this problem.

MATERIAL AND METHODS: A two-part questionnaire including a sociodemographic data form consisting of 18 questions and the Maslach burnout scale consisting of 22 questions were applied to a total of 145 intensive care workers, including faculty members, specialist doctors, assistant doctors, and nurses. We used SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 20, Chicago, ABD) for the statistical analysis of the data obtained through the survey application.

RESULTS: The mean emotional exhaustion score of the Maslach burnout scale of intensive care workers was 18.26 ± 7.61 , the mean of depersonalization dimension was 8.42 ± 2.96 , and the mean of personal accomplishment was 10.64 ± 4.15 .

CONCLUSIONS: It was found that intensive care workers experienced moderate burnout according to their emotional exhaustion and depersonalization subscale scores. In terms of the burnout syndrome experienced by intensive care workers, we believe that it would be beneficial to identify the problems of the personnel, to carry out corrective actions, and repeat the questionnaire at certain intervals.

KEYWORDS: Critical care, Burnout professional, Medical staff

Geliş Tarihi / Received: 22.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: bilgebanutasdemir@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8881-6295, 0000-0002-7303-6034, 0000-0002-7994-7816, 0000-0002-3861-8442

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.12.2019/404).

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), yüksek hasta mortalitesi ve morbiditesi, zorlu günlük iş rutini nedeniyle yoğun bakım çalışanları için stresli alanlardır. Hastalara uygun bakımın yapılabilmesi için gereken zamanın ve kaynakların sınırlı olduğu durumlarda çalışanların stres düzeyleri daha da artabilir (1).

Mesleki tükenmişlik düzeyini belirlemeye yönelik veri toplama aracı niteliği taşıyan Maslach tükenmişlik ölçeği (MTÖ) meslek ve yapılan işe dayalı tükenme ve duyarsızlaşmayı ölçmede yaygın olarak kullanılmaktadır ve kişinin çalışma yaşamındaki duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı düzeyini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (2).

Yoğun bakım çalışanları ağır çalışma temposu nedeniyle insanların duygusal talepleri altında ezilir ve duygusal tükenme bu duruma bir tepki olarak ortaya çıkar. Duygusal tükenmeyi yaşayan kişi, kendini güçsüz ve yetersiz hissettiğinden insanlarla olan ilişkilerini minimum düzeye indirir ve bu da duyarsızlaşmaya neden olur. Zamanla hastalara veya işi gereği karşılaştığı insanlara karşı duyarsızlaşır ve onlara sanki birer nesneymiş gibi davranır (3). Başkaları hakkında geliştirdiği olumsuz düşünce tarzı kişinin kendisi hakkında kişisel başarı açısından negatif düşünmesine yol açar. İşte bu noktada tükenmişliğin üçüncü aşaması olan kişisel başarı noksanlığı ortaya çıkar (4).

Mesleki tükenmişliğin fiziksel, psikolojik ve mesleki sonuçları vardır. Fiziksel olarak solunum, kalp ve bağırsak patolojileri, baş ağrıları, tip 2 diyabet, hiperkolesterolemi, uzun süreli yorgunluk ve kas ağrısı gibi sorunlarla ilişkilidir (5). Depresyon, anksiyete, aşırı alkol tüketimi, uykusuzluk hatta intihar düşüncelerine neden olan psikolojik etkileri de vardır (6). Mesleki olarak ise işten kaçmaya ve mesleki tatminsizliğine neden olabilir (7).

Çalışmamızda, MTÖ'yü kullanarak YBÜ'de çalışan sağlık personelinin tükenmişlik sendromunun etiyolojisinde rol oynayan faktörleri araştırmayı amaçladık. Ayrıca, bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi bünyesindeki YBÜ'lerde çalışan sağlık

personelinin çalışma koşulları ve işyeri doyum oranlarını içeren ilk çalışma olması açısından da önem taşımaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, yoğun bakım ünitelerinde çalışan öğretim üyesi, uzman doktor, araştırma görevlisi ve hemşire olmak üzere toplam 145 kişi dahil edildi. Çalışmaya ilişkin veri toplama anket formları gönüllü katılımcılara tek tek ulaştırıldı.

Çalışmada gizlilik esas olduğundan anket formlarında isim belirtilmedi.

Araştırmaya katılanlara ilk kısmı sosyodemografik özelliklerin tespitine yönelik sorulan sorulardan ikinci kısmı da Maslach Tükenmişlik Ölçeği'nden oluşan iki anket formu uygulandı. Tükenmişlik seviyeleri MTÖ kriterleri olan duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı düzeyleri saptanarak belirlendi. Her üç kriter için alınan puanlara göre tükenmişlik düzeyleri düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı.

Anket formunun birinci bölümü cinsiyet, yaş, medeni durum, branş, eğitim durumu, akademik unvan, meslek seçimi, meslekte çalışma süresi, yoğun bakımda çalışma süresi, çocuk sahibi olma durumu, sigara kullanımı, alkol kullanımı, çalışılan birimden memnuniyet durumu, haftalık çalışma süresi, aylık nöbet sayısı, nöbet izni, kendini tükenmiş hissetme ve aylık gelir durumu olmak üzere toplam 18 sorudan oluşan sosyodemografik bilgi formundan oluşmaktadır.

Anketin ikinci bölümünde Türkçe uyarlaması C. Ergin tarafından yapılan duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı olmak üzere 3 alt ölçekten oluşan MTÖ yer almaktadır (8).

a) Duygusal tükenme puan aralığı 0-36 arasındadır. Burada alınan yüksek puanlar daha fazla duygusal tükenme yaşandığını ifade etmektedir.

b) Duyarsızlaşma puan aralığı 0-20 arasındadır. Burada alınan yüksek puanlar daha fazla duyarsızlaşma yaşandığını ifade etmektedir.

c) Kişisel başarı boyutu puan aralığı 0-32 arasındadır. Burada ise alınan yüksek puanlar kişilerin daha fazla kişisel başarı hissettiklerini göstermektedir.

Duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt ölçeklerinden alınan yüksek puan ile kişisel başarı boyutundan alınan düşük puan, yüksek tükenmişlik düzeyini ifade ederken bu durumun tam tersine, duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt ölçeklerinden alınan düşük puan ile kişisel başarı boyutundan alınan yüksek puan, düşük tükenmişlik düzeyini ifade eder.

Etik Kurul

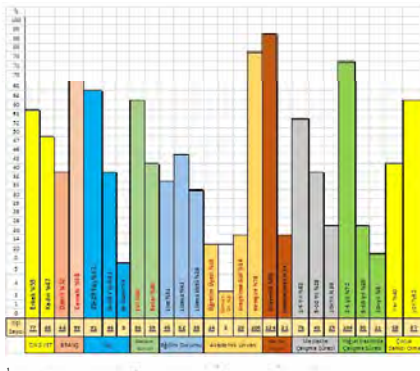
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay alınmıştır (06.12.2019/404).

İstatistiksel Analiz

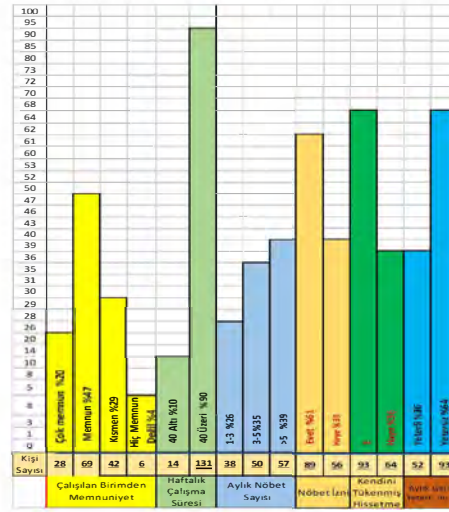
İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 20, Chicago, ABD) paket programıyla yapıldı. MTÖ' nün hipotez testleri öncesi istatistiksel olarak güvenilirliği Cronbach's Alpha testi ile ölçülerek yorumlandı. Ortalama farklılıklarının değerlendirilmesinde bağımsız örneklem T- Testi ile One-Way Anova testleri ve korelasyon analizinde ise Pearson yöntemi kullanıldı. Normallik testleri olarak Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri kullanıldı ve anlamlılık $p < 0.05$ ile T-testi ve One-way Anova analizlerinde anlamlılık $p < 0.05$ değeri ile ifade edildi. Güvenirlik analizi için Cronbach's Alpha testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının sosyodemografik özellikleri **Şekil 1**'de; çalışma koşulları ve memnuniyet oranları ise **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Katılımcıların sosyodemografik özelliklere göre dağılımı



Şekil 2: Katılımcıların çalışma koşullarına göre dağılımı

Genel olarak bakıldığında yoğun bakım çalışanlarında orta derecede duygusal tükenme ve duyarsızlaşma, düşük düzeyde kişisel başarı hissi ile orta-yüksek tükenmişlik saptanmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Maslach Tükenmişlik Ölçeği'ne göre katılımcıların tükenmişlik alt boyut ortalamaları

	Ortalama + SS	Hafif	Orta	Ağır	min/max
Duygusal Tükenme	18.26+7.61	0-16	17-26	27-36	0-36
Duyarsızlaşma	8.42+2.96	0-6	7-12	13-20	0-20
Kişisel başarı Hissi	10.64+4.15	0-10	11-21	22-32	0-32

Katılımcıların alışkanlıkları ve yaşam tarzına dair bulgular incelendiğinde %36 katılımcının sigara kullandığı, %57 katılımcının sigara kullanmadığı ve %7 katılımcının ise ara sıra sigara kullandığı bulundu. Alkol kullanımına dair bulgular incelendiğinde ise %10 katılımcının alkol kullandığı, %75 katılımcının alkol kullanmadığı ve %15 katılımcının ise kendisini sosyal içici olarak tanımladığı görüldü.

Katılımcıların sosyodemografik değişkenlere göre tükenmişlik düzeyleri incelendiğinde (**Tablo 2**) erkeklerin (9.03 ± 3.04) kadınlara (7.73 ± 2.72) oranla daha yüksek duyarsızlaşma ortalamasına sahip olduğu bulundu ($p=0.008$).

Tablo 2: Katılımcıların sosyodemografik değişkenlere göre duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı hissi düzeyleri

Demografik Değişkenler	Duygusal Tükenme (Ort±SS)	Duyarsızlaşma (Ort±SS)	Kişisel Başarı Hissi (Ort±SS)
Cinsiyet			
Erkek	19.33±7.57	9.03±3.04	11.16±4.17
Kadın	17.05±7.52	7.73±2.72	10.05±4.06
Test	t:1.814 p:0.072	t:2.700 p:0.008	t:1.616 p:0.108
Yaş			
20-29	18.46±7.78	8.15±2.96	10.78±4.19
30-39	18.28±7.32	9.00±3.08	10.39±4.19
40 ve üzeri	16.00±7.78	8.25±1.83	10.62±3.81
Test	F:0.381 p:0.684	F:1.264 p:0.286	F:0.133 p:0.876
Medeni Durum			
Evli	18.61±7.52	8.53±2.66	10.79±4.31
Bekar	17.76±7.77	8.27±3.37	10.44±3.92
Test	t:0.662 p:0.509	t:5.634 p:0.019	t:0.498 p:0.620
Eğitim Durumu			
Lise	16.61±7.17	7.37±2.46	9.95±3.95
Lisans	18.76±7.99	9.36±3.13	12.65±4.20
Lisansüstü / Doktora	20.13±7.54	9.08±3.05	9.91±3.88
Test	F:2.978 p:0.054	F:7.612 p:0.001	F:6.497 p:0.002
Akademik Ünvan			
Öğretim Üyesi	18.92±8.96	9.07±3.09	10.64±3.65
Uzman Doktor	20.40±2.19	10.40±1.67	16.00±4.79
Araştırma Görevlisi	18.45±7.64	9.05±3.26	13.30±3.59
Hemşire	18.04±7.64	8.13±2.90	9.89±4.15
Test	F:0.196 p:0.899	F:1.624 p:0.187	F:7.560 p:0.000
Meslek Seçimi			
İsteyerek	17.26±7.20	8.14±2.75	10.23±3.80
İstemeyerek	24.19±7.40	10.09±3.63	13.09±5.28
Test	t:0.051 p:0.822	t:3.268 p:0.073	t:5.448 p:0.001
Çocuk Sahibi Olma			
Var	19.82±5.97	8.87±2.64	10.86±4.07
Yok	17.22±8.40	8.12±3.13	10.50±4.21
Test	t:10.651 p:0.001	t:1.772 p:0.185	t:0.118 p:0.731

T test: Student's T testi, F test: Anova istatistik test

Yaş değişkeni ile ölçek alt boyutları arasında ise bir ilişki bulunamadı. Katılımcıların medeni durumu incelendiğinde evli (8.53±2.66) katılımcıların bekar (8.27±3.37) katılımcılara oranla daha yüksek duyarsızlaşma puanına sahip olduğu bulundu (p=0.019).

Eğitim durumu ile duyarsızlaşma (p=0.001) ve kişisel başarı hissi (p=0.002) arasında bir farklılık tespit edildi. Lisans düzeyindeki katılımcıların duyarsızlaşma (9.36±3.13) ve kişisel başarı hissi (12.65±4.20) diğer katılımcılara göre daha yüksek bulundu.

Akademik ünvanlarına göre baktığımızda öğretim üyesi ve hemşirelerde orta-yüksek düzeyde tükenmişlik; uzman doktor ve araştırma görevlilerinde orta düzeyde tükenmişlik gözlemlendi. Yine uzman doktorların (16.00±4.79) diğerlerinden önemli bir fark ile ayrıştığı ve yüksek kişisel başarı hissine sahip olduğu görüldü (p<0.001).

Mesleği istemeyerek (13.09±5.28) seçen katılımcıların isteyerek (10.23±3.80) seçenlerden daha yüksek bir kişisel başarı hissi ortalamasına sahip olduğu gözlemlendi (p=0.021). Çocuk sahibi olma durumuna bakıldığında ise çocuk sahibi (19.82±5.97) olanların daha yüksek duygusal tükenme düzeyine sahip olduğu görüldü (p=0.001).

Çalışma koşullarına göre tükenmişlik incelendiğinde dahili (18.28±8.80) branşa mensup ka-

tılımcıların cerrahi (18.26±7.03) branştan daha yüksek duygusal tükenme ortalamasına sahip olduğu bulundu (p=0.015), (**Tablo 3**).

Tablo 3: Katılımcıların çalışma koşullarına göre duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı hissi düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma koşulları	Duygusal Tükenme (Ort±SS)	Duyarsızlaşma (Ort±SS)	Kişisel Başarı Hissi (Ort±SS)
Branş			
Dahili	18.28±8.80	8.89±3.11	11.30±3.75
Cerrahi	18.26±7.03	8.21±2.88	10.34±4.30
Test	t:6.094 p:0.015	t:0.008 p:0.929	t:0.706 p:0.402
Çalışılan Birimden Memnuniyet			
Çok Memnunum	14.35±7.00	6.78±2.18	8.75±4.25
Memnunum	16.72±7.06	8.36±2.82	10.60±3.72
Kısmen	21.85±6.05	8.90±2.82	11.19±4.08
Hiç Memnun Değilim	29.16±7.33	13.50±2.34	16.16±3.71
Test	F:13.362 p:0.000	F:10.983 p:0.000	F:6.639 p:0.000
Haftalık Çalışma Süresi			
40 Saat Altı	18.07±5.29	7.57±2.56	11.28±4.71
40 Saat Üzeri	18.29±7.83	8.51±2.99	10.58±4.10
Test	F:2.164 p:0.144	F:0.439 p:0.509	F:0.081 p:0.776
Aylık Nöbet Sayısı			
1-3	17.42±6.10	8.36±2.66	9.94±3.66
3-5	17.34±7.75	7.96±2.78	10.16±4.07
>5	19.64±8.28	8.87±3.27	11.54±4.41
Test	F:1.558 p:0.214	F:1.290 p:0.278	F:2.254 p:0.109
Nöbet izni			
Evlet	18.93±7.54	8.13±2.95	10.25±4.09
Hayır	17.21±7.66	8.89±2.95	11.26±4.19
Test	t:0.237 p:0.627	t:0.129 p:0.720	t:0.061 p:0.805
Kendini Tükenmiş Hissetme			
Evlet	2.60±5.79	9.25±2.88	11.51±4.14
Hayır	12.30±6.81	6.94±2.50	9.09±3.72
Test	t:1.717 p:0.192	t:3.549 p:0.062	t:1.195 p:0.276
Aylık Gelir			
Yeterli	15.21±7.80	8.05±3.13	9.98±4.67
Yetersiz	19.97±6.97	8.63±2.85	11.02±3.80
Test	t:2.480 p:0.118	t:1.399 p:0.239	t:4.751 p:0.031

T test: Student's T testi, F test: Anova istatistik test

Yoğun bakımda 10 yıl ve üzeri (7.45±2.54) çalışma süresi bulunan katılımcıların en düşük kişisel başarı hissi düzeyine sahip olduğu bulundu. Çalışılan birimden memnuniyet düzeyi incelendiğinde ise hiç memnun olmayan katılımcıların duygusal tükenme (29.16±7.33), duyarsızlaşma (13.50±2.34) ve kişisel başarı hissi (16.16±3.71) düzeylerinin yüksek olduğu görüldü.

Alışkanlıklar ve yaşam tarzı incelendiğinde sigara kullanımı ile tükenmişlik arasında bir ilişki kurulamadı. Alkol kullanan katılımcıların ise duygusal tükenme (23.92±6.19), (p=0.013), duyarsızlaşma (10.78±2.39), (p=0.005) ve kişisel başarı hissi (14.28±3.93), (p=0.002) düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Haftalık çalışma süresi, aylık nöbet sayısı ve nöbet izni ile ölçek alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Aylık gelir değişkenine baktığımızda aylık gelirini yetersiz olarak gören katılımcılarda duygusal tükenme ve duyarsızlaşma puanlarında anlamlı sonuç bulunamadı fakat daha yüksek kişisel başarı hissi puan ortalamasına (11.02±3.80) sahip olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Hastanemizde yaptığımız bu çalışma yoğun bakımda görev yapan sağlık çalışanlarının orta düzeyde tükenmişlik yaşadığını göstermektedir.

Her ülkenin sağlık sisteminin farklı özellikleri nedeniyle, sağlık çalışanlarının sorumlulukları, eğitim programları, iş yükü ve bakım maliyetleri göz önüne alındığında, tükenmişlik düzeyleri farklı olabilmektedir. Yoğun bakım çalışanlarında tükenmişlik yaygındır (1). Yapılan bir çalışmada ise özellikle ruh sağlığı, pediatri, onkoloji veya birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hemşirelerde tükenmişliğin en fazla olduğu vurgulanmıştır (9).

Cinsiyet ile tükenmişlik ilişkili literatürler incelendiğinde çoğu çalışmada kadın olmak tükenmişliği etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır (10, 11). Bizim çalışmamızda Sahraian ve ark. nın çalışmasında olduğu gibi erkeklerin kadınlara oranla daha yüksek bir duyarsızlaşma ortalamasına sahip olduğu görüldü (12).

Çalışmamızda, Marakoğlu ve ark'ının araştırma görevlileri üzerinde yaptığı çalışmada olduğu gibi yaş ile tükenmişlik alt boyutları arasında bir ilişki bulunamasa da Zhang ve ark'ının hemşireler üzerinde yaptığı çalışmada 31-40 yaşları arasında tükenmişlik daha yüksek bulunmuştur (13, 14).

Hemşirelerde yapılan bir çalışmada evli olanların bekarlara göre duygusal tükenmişlik puanları yüksek bulunmuştur (14). Amofo ve ark' nın doktorlarda yaptığı çalışmada ise bekar doktorlarda duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma puanları yüksek bulunmuştur (15). Medeni durum ile tükenmişlik alt boyutları arasındaki ilişki incelendiğinde çalışmamızda evli katılımcıların bekar katılımcılara oranla daha yüksek bir duyarsızlaşma oranına sahip olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu sonuç beraberinde çocuk sahibi de olan evli katılımcıların iş ortamındaki strese çocuk bakımı ve ev işleriyle eklenen ek stres ile açıklanabilir.

Meslekte geçirilen süre arttıkça tükenmişlik düzeylerinin anlamlı ölçüde düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (16, 14). Bizim çalışmamızda meslekte çalışma süresi ile tükenmişlik arasında ilişki bulunamadı. Bu durum anketimize katılan katılımcıların yarısından fazlasının beş yılın altında bir çalışma süresine sahip olması ile açıklanabilir.

Cerrahi ve dahili branşlar göz önüne alındığında cerrahi branşlarda uzmanlık eğitimi alan uzmanlık öğrencilerinin tükenmişlik düzeyi diğer

branş uzmanlık öğrencilerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17). Yine hemşireler üzerinde yapılan bir çalışmada cerrahi yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri dahiliye yoğun bakım, anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ve koroner yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelere göre yüksek bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda bunun aksine dahili branşa mensup katılımcıların cerrahi branşa mensup katılımcılardan daha yüksek duygusal tükenme ortalamasına sahip olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu durum hastanemizde dahili yoğun bakım ünitelerinin hasta sirkülasyonunun cerrahi yoğun bakım ünitelerine oranla daha fazla olması, yaşlı ve mortalitesi yüksek hasta grubunun takip edilmesi, dahili branşların bazılarında araştırma görevlisi olmaması nedeniyle diğer sağlık personelinin üzerine daha çok iş yükü ve daha fazla sorumluluk yüklenmesi ile açıklanabilir.

Eğitim düzeyi ile tükenmişlik arasında ters ilişki olduğu düşünülse de bizim çalışmamızda olduğu gibi eğitim düzeyi arttıkça tükenmişlikte artmaktadır (19).

Akademik unvan ile tükenmişlik ilişkisi incelendiğinde bir çalışmada profesör ve doçent doktorların kişisel başarı hissi öğretim görevlilerine göre yüksek tespit edilmiştir (20). Yüksek lisans düzeyinde eğitime sahip hemşirelerin de duygusal tükenmişlik puanları düşük bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada bütün akademik gruplar içerisinde en fazla duygusal tükenme ve duyarsızlaşma yaşayan grubun araştırma görevlileri olduğu sonucuna varılmıştır (21). Çalışmamızda uzman doktorların diğer akademik unvan gruplarına göre yüksek kişisel başarı hissine sahip olduğu sonucu bulundu. Bu durumu uzman doktorların kariyerlerinin başında olması, sürekli öğrenme, öğrendiğini uygulama ve kişisel gelişimlerini tamamlama sürecinin pozitif yönde yaptığı etki ile açıklayabiliriz.

Dündar ve ark'nın 2017 yılında yaptığı çalışmada tükenmişlik düzeyi yüksek bireylerde alkol ve sigara kullanımının yüksek olduğu belirlenmiştir (17). Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile tükenmişlik arasında ilişki bulunmazken alkol alanların tükenmişlik düzeyleri yüksek bulundu. Çalışılan birimden memnuniyet değişkeni ile tükenmişlik alt boyutları arasındaki ilişki literatürde incelendiğinde mesleğinin kendi yapısına

uygun olduğuna inananların ve işinden memnun olanların daha düşük tükenmişlik düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (22, 23). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde çalıştığı birimden hiç memnun olmayanlarda tükenmişlik düzeyleri yüksek bulundu.

Çalışanların aylık gelir durumuna bakıldığında, Arıca ve Ark'nın cerrahi ve dahili bölüm asistanları arasında yaptığı çalışmada, yüksek geliri olanlarda daha fazla çalışma nedeniyle duygusal tükenme ve duyarsızlaşma düzeyi daha yüksek bulunmuştur (24). Bizim çalışmamızda aylık gelirini yetersiz bulan çalışanların daha yüksek kişisel başarı hissi puan ortalamasına sahip olduğu sonucu çıkmıştır. Bu durum hastanemiz çalışanlarının aldıkları eğitim, çalışma saatleri, tuttıkları nöbet, yaptıkları ek mesailerin karşılığını maddi olarak tam alamadıklarını düşünmelerleriyle açıklanabilir.

Amofo'nun (15) yaptığı çalışmada da, haftalık >40 saat çalışan hekimlerde tükenmişlik yüksek bulunmuştur. Günlük çalışma süresinin uzun olması; dikkat dağınıklığına, hata yapma riskine ve kendine zaman ayıramamaya yol açarak tükenmişliği artırıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda nöbet sayılarıyla tükenmişlik arasında bir ilişki bulunamasa da yapılan bir çalışmada nöbetli ya da gece vardiyasında çalışan hemşirelerde tükenmişlik düzeyleri yüksek bulunmuştur (25). Yine sürekli gece çalışanlarda, her zaman gündüz vardiyasında veya ara sıra gece vardiyasında çalışmaya kıyasla tükenmişlik yüksek bulunmuştur (26).

Sonuç olarak, sağlık çalışanlarında tükenmişlik sendromu verilen sağlık hizmet kalitesinde azalma ve tıbbi uygulamalarda hatalarında artmaya neden olmaktadır. YBÜ çalışan koşullarını iyileştirmek ve sorunlarını çözüme kavuşturmak çalışan memnuniyeti açısından çok önem arz etmektedir. Tükenmişlikle başa çıkabilmek için tükenmişliği etkileyen faktörlerin bilinmesi ve bu faktörlere yönelik spesifik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Böylece, YBÜ çalışanlarında iş başarısını artma ve sunulan sağlık hizmetin kalitesinde de yükselme olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Moss M, Good VS, Gozal D, Kleinpell R, Sessler CN. An Official Critical Care Societies Collaborative Statement: Burnout Syndrome in Critical Care Healthcare Professionals: A Call for Action. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1414-21.
2. Dağ İ. Türkiye'de kullanılan psikolojik ölçekler. *Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 1993;1(2):23-59.
3. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:397-42.
4. Gülhan M, Yılmaz Ü (Edited by). Akciğer Kanseri Destek Tedavisi. In: Işıkhani V. Çalışanlarda Tükenmişlik Sendromu. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. 2016;366-91.
5. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185781.
6. Schulz M, Damkröger A, Voltmer E et al. Work-related behaviour and experience pattern in nurses: impact on physical and mental health. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2011;18(5):411-7.
7. Meeusen V, VAN Dam K, Brown-Mahoney C et al. Burnout, psychosomatic symptoms and job satisfaction among Dutch nurse anaesthetists: a survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(5):616-21.
8. Bayraktar R, Dağ İ (Edited by). VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları. In: Ergin C. Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach tükenmişlik ölçeğinin uyarlanması. Türk psikologlar derneği yayınları. Ankara. 1993;143-54.
9. Ramírez-Elvira S, Romero-Béjar JL, Suleiman-Martos N et al. Prevalence, Risk Factors and Burnout Levels in Intensive Care Unit Nurses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):11432.
10. Dyrbye LN, Shanafelt TD, Balch CM, et al. Relationship between work-home conflicts and burnout among American surgeons: a comparison by sex. *Arch Surg*. 2011;146:211-7.
11. Ahmadi O, Azizkhani R, Basravi M. Correlation between workplace and occupational burnout syndrome in nurses. *Adv Biomed Res*. 2014;3:44.
12. Sahraian A, Fazelzadeh A, Mehdizadeh AR, Toobaee SH. Burnout in hospital nurses: a comparison of internal, surgery, psychiatry and burns wards. *Int Nurs Rev*. 2008;55(1):62-7.
13. Marakoğlu K, Kargın NÇ, Armutlukuyu M. Tıp fakültesi araştırma görevlilerinde tükenmişlik sendromu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Genel Tıp Der*. 2013;23(4):103-8.
14. Zhang W, Miao R, Tang J et al. Burnout in nurses working in China: A national questionnaire survey. *Int J Nurs Pract*. 2021;27(6):12908.
15. Amofo E, Hanbali N, Patel A, Singh P. What are the significant factors associated with burnout in doctors? *Occup Med*. 2015;65:117-21.
16. Ozkula G, Durukan E. Burnout syndrome among physicians: the role of socio-demographic characteristics. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Der*. 2017;30(2):136-44.

- 17.** Dündar C, Köksal E, Pekşen Y. Burnout and factors related in medical residents: A cross-sectional survey. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2017;37(1):10-5.
- 18.** Cerit G, Aykal G, Güzel A, Kara İ. Bir hastanede çalışan yoğun bakım hemşirelerinde tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Der*. 2016;21(2):109.
- 19.** Çimen M, Ergin C. Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık personelinin tükenmişlik düzeylerinin incelenmesi. *Gülhane Tıp Der*. 2001;43(2):169-76.
- 20.** Gün F, Atanur Başkan G. Öğretim elemanlarının algılarına göre örgütsel sinizm ile tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2017;32(2):361-79.
- 21.** İraz R, Ganiyusufoğlu A. Örgütlerde mesleki tükenmişlik ve akademisyenler üzerinde bir uygulama. *Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi*. 2011;11(21):451-72.
- 22.** Sayıl I, Haran S, Ölmez Ş, Özgüven HD. Ankara Üniversitesi hastanelerinde çalışan doktor ve hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri. *Kriz Dergisi*. 1997;5(2):71-7.
- 23.** Kalliath T, Morris R. Job satisfaction among nurses: a predictor of burnout levels. *J Nurs Adm*. 2002;32(12):648-54.
- 24.** Arıca SG, Özer C, Arı M ve ark. Cerrahi ve dahili bölüm asistanlarında tükenmişlik düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Symirna Tıp Derg*. 2011;7:6-9.
- 25.** Zahirı M, Mahboubi M, Mohammadi M. Burnout among nurses working in surgery and internal wards at selected hospitals of Ahvaz. *Tech J Engin App Sci*. 2014;4:79-84.
- 26.** Demir A, Ulusoy M, Ulusoy MF. Investigation of factors influencing burnout levels in the professional and private lives of nurses. *Int J Nurs Stud*. 2003;40(8):807-27.

TAVŞAN OMURGASINDA ANTERİOR BODY KAFES BORON UYGULAMASININ KEMİK FÜZYONUNA VE FÜZYON KALİTESİNDE ETKİSİ

THE EFFECT OF ANTERIOR INTERBODY CAGE BORON APPLICATION IN RABBIT VERTEBRAE ON BONE FUSION AND FUSION QUALITY

Serhat KORKMAZ¹, Hamit Selim KARABEKİR²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmadaki amacımız, Anterior Lomber Interbody Fusion (ALIF) kullanılan operasyonlarda hidroksiapatit (HA) ve Boron bileşiklerinin etkinliğini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 2.5-3 kg ağırlıkta 18 adet Yeni Zelanda ırkı erkek tavşan kullanıldı. Sol tarafa yatırılan hayvanlarda cerrahi temizlik sonrası flank kesi yapıldı. Lomber retroperitoneal bölgeden lomber 5-6 mesafesine ulaşıldı. Anterior diskektomiye takiben; kontrol grubuna PEEK (polietilen eter keton) kafesi (Grup I), PEEK kafesi ve 50 mg/kg boron (boraks pentahidrat) (Grup II) yerleştirildi ve HA grubuna PEEK kafes ve 50 mg/kg toz ProOsteon (Grup III) kullanılarak ALIF yapıldı. ALIF operasyonu tüm gruplara uygulanmıştır. Altı hafta sonra, hayvanlara bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapıldı. Daha sonra sakrifiye edilen hayvanların diskektominin yapıldığı ve kafesin yerleştirildiği mesafenin alt ve üst omurları çıkarılarak patoloji için ayrıldı. Bir gece tamponlu %10 formaldehit ile mikroskopik olarak tespit edildikten sonra rutin takip edilen örnek dokulardan hazırlanan kesitler hematoksin-eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR: Bor grubunun %83.3'ünde osteoklast skoru 1 iken %16.6'ında 2 olarak saptandı. Aynı grupta osteoblast skoru %50'inde 1, %50'inde 2 olarak bulundu. HA grubunun osteoklast skoru %50'inde 1, %50'inde 2 saptanırken, osteoblast skoru %50, 2'inde 1, %16,6'ında 2 ve %33,4'ünde 3 bulundu. HA grubunda Boron ve kontrol grubuna göre daha yüksek osteoblast ve osteoklast skorları gözlemlendi. Bor grubunda kontrol grubuna göre yüksek HA grubuna göre daha düşük osteoblast ve osteoklast skoru olduğu görüldü.

SONUÇ: Boron ve Hidroksiapatitin aynı büyüklükteki taşları oluşturduğu gösterilmiştir. Morfolojik olarak boron hidroksiapatit kadar olmasa da histopatolojik inceleme ile kontrol grubuna göre daha iyi miktarda füzyon oluşturduğu görülmüştür. Osteoblastik aktivite en sık hidroksiapatit grubunda görüldü.

ANAHTAR KELİMELE: Füzyon, Boron, Hidroksiapatit, Lomber vertebra

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our aim in this study was to demonstrate the effectiveness of hydroxyapatite (HA) and Boron compounds in operations using an Anterior Lumbar Interbody Fusion (ALIF).

MATERIAL AND METHODS: In the study, 18 male rabbits of New Zealand breed weighing 2.5-3 kg were used. The animals who were hospitalized on the left side underwent flank incision after surgical cleaning. Lumbar 5-6 distance was reached from the lumbar retroperitoneal region. Following anterior discectomy; ALIF was performed using PEEK (polyethylene ether ketone) cage (Group I) in the control group, PEEK cage and 50 mg/kg boron (borax pentahydrate) (Group II) in the boron group, PEEK cage and 50 mg/kg powder ProOsteon (Group III) in the HA group. The ALIF operation has been applied to all groups. Six weeks later, the animals underwent a computed tomography (CT) scan. Then the lower and upper vertebrae of the sacrificed animals at the distance at which discectomy was performed and the cage was placed were removed, separated for pathology. After being microscopically detected with buffered 10% formaldehyde overnight, the sections prepared from the sample tissues that were routinely followed were stained with hematoxylin-eosin and examined histopathologically with light microscopy.

RESULTS: While the osteoclast score was 1 in 83.3% of the boron group, it was 2 in 16.6%. In the same group, the osteoblast score was found to be 1 in 50% and 2 in 50%. The osteoclast score of the HA group was 1 in 50%, 2 in 50%, while the osteoblast score was found in 50%, 1 in 2, 2 in 16.6%, and 3 in 33.4%. Higher osteoblast and osteoclast scores were observed in HA group compared to Boron and control groups. It was observed that the boron group had higher osteoblast and osteoclast scores than the control group and lower than the HA group.

CONCLUSIONS: Boron and Hydroxyapatite have been shown to form stones of the same size. Although morphologically not as much as boron, hydroxyapatite, histopathological examination showed that it formed a better amount of fusion compared to the control group. The osteoblastic activity was most common in the hydroxyapatite group.

KEYWORDS: Fusion, Boron, Hydroxyapatite, Lumbar vertebrae

Geliş Tarihi / Received: 29.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Serhat KORKMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: drserhat57@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0566-3594, 0000-0003-1173-4483

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu (04.05.2009/52).

INTRODUCTION

The treatment of defects caused by column vertebrae due to trauma, infection, fractures, tumor resection, congenital anomalies continues to be one of the main problems of neurosurgeons despite today's wide possibilities. Anterior interbody cage and fusion are commonly used in most spinal diseases in the treatment of spinal diseases. Various biomaterials were used in interbody fusion in collaboration with bone grafts. In this regard, autologous bone grafts have been accepted as the gold standard and used frequently. Autologous bone intake may cause conditions that increase morbid ability such as additional incisiveness, prolonged operation, postoperative pain and infection. Due to such complications and comorbid situations, it is aimed to use synthetic bone grafts instead of autologous bone grafts (1). Synthetic bone graft and fusion applications applied then applied increasingly frequently and pseudoarthrosis rates ranging from 3% and 36% were reported (2). Problems such as deterioration of the shape of the spinal colon, instability, pain, and potential neurological deficits may occur in patients who develop pseudoarthrosis (3, 4). Over the years, neighboring segment disease, reassuring disorders, inadequate fusion, and morbidity brought on by surgery appear as important problems (5). So far, various bone grafts have been tried, but no perfect graft material has been found yet.

MATERIALS AND METHODS

In the study, 2.5-3 kg of body weight, 18 male New Zealand breed rabbits were used. The animals were kept in single cages in heat, light, and air-controlled environments, fed for two weeks with standard feed and fountain water. In the study, the subjects were divided into three groups.

General anesthesia was applied to the subjects with 100 mg/kg intramuscular Ketalar via injection. The subjects who were admitted to the left side were made flank include after surgical cleaning. Lumbar 5-6 distance reached from the retroperitoneal area. Following anterior discectomy; ALIF was performed using PEEK (polyethylene ether ketone) cage (Group I) in the control group, PEEK cage and 50 mg/

kg boron (borax pentahydrate) (Group II) in the boron group, PEEK cage and 50 mg/kg powder ProOsteon (Group III) in the HA group. The ALIF operation has been applied to all groups.

Since boron rabbit spine was not applied locally before, 2, 5, and 10 hydroxyl group boron materials were looked at as in vivo how thawed they were in the water. It was seen that the boron composition with 2 hydroxyl groups quickly and completely dissolved, the boron composition with 10 hydroxyl groups did not dissolve, and the boron composition with 5 hydroxyl groups slowly dissolved in the water and remained a concentrated solution. Due to this feature, the borax pentahydrate compound with 5 hydroxyl groups was used. Since there were not enough subjects to dosing, the highest dose of boron was used that would not have a toxic effect (6, 7). A vertical PEEK Interbody cage was used in all groups. Cage dimensions were 3x4x2 mm in size.

During the postoperative period, subjects were given standard feed and fountain water and observed for six weeks. Six weeks later, the animals underwent a spiral CT scan. Then the lower and upper vertebrae of the distance where the discectomy of the sacrificed animals was carried out and the cage was placed were removed and separated for pathology.

In our research, the toxic properties of the pipe were not evaluated.

After being detected microscopically with 10% formaldehyde with tampons one night, the sections prepared from the sample tissues that followed routinely were painted with hematoxylin-eosin and histopathologically examined with the light microscope.

Ethical Committee

This study was approved by Afyon Kocatepe University Animal Ethical Committee 04.05.2009 / B.30.02.AKÜ.0.8Z.00.00/52 and informed consent were obtained from all the participants.

Statistical Analysis

Were performed using IBM SPSS Statistics, version 22.0 (IBM Corp., New York, USA). Associations between all assessed variables were analyzed using Student T and Mann-Whitney methods.

RESULTS

Surgical intervention was performed on 18 subjects. Cage was placed on 6 of the animals, cage, and Boron on 6 and cage and HA in the remaining 6. In the control group, a postoperative left leg was temporarily paralyzed. In the boron group, the wound site of two animals was opened and debrided.

All animals were anesthetized with Ketalar IM and tomography was performed with Philips Brilliance 4-row multislice tomography device. During tomography, images were taken with 1 mm sections. All subjects showed bone callus forming and their size was calculated. In the boron group, changes were seen in the callus, giving the appearance like septa. In **Figures 1**, pictures of computed tomography of the Boron and HA group were put in place.

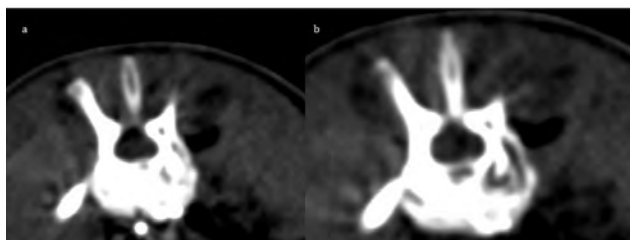
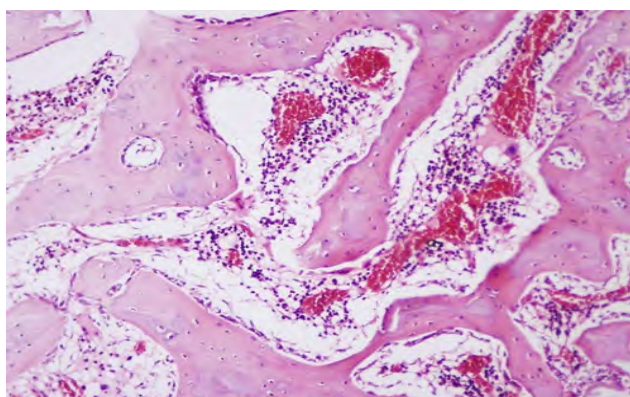
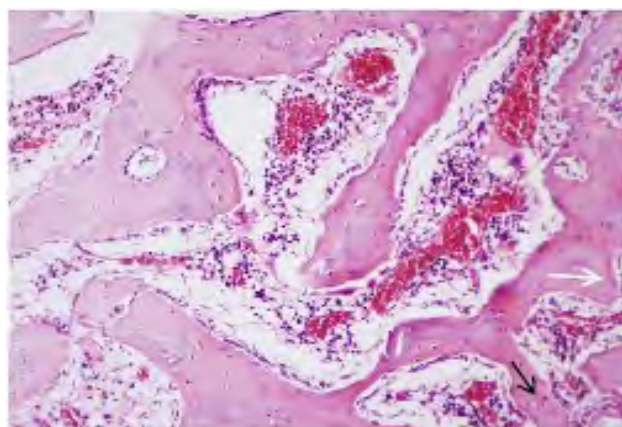


Figure 1: a) Tomography image of HA group, b) Tomography image of the boron group

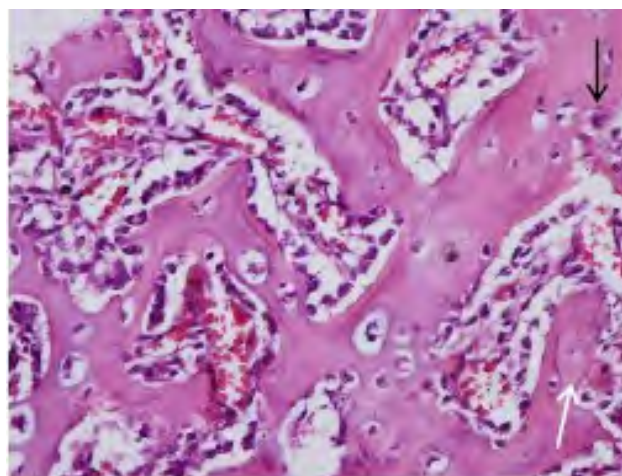
Although macroscopically the callus was seen in all groups, large remains were seen in Boron and HA groups. The remains of the boron group were attached to the surrounding soft tissue. After being detected with 10% formaldehyde with tampons during one night, the sections prepared from the sample tissues followed routinely were painted with hemotoxin-eosin and histopathologically examined with the light microscope (**Picture 1, 2, 3**).



Picture 1: Score rated 0 on a cross-section of the control group, most bone tracheas have no osteoblast/osteoclast activity (H&E, x100)



Picture 2: Score rated 1, osteoblast/ osteoclast (H&E, x200) Black arrow osteoblast, white arrow osteoclast surrounding less than 5% of the bone surface in the most bone trabecula



Picture 3: Score rated 3, osteoblast/ osteoclast (H&E, x200) Black arrow osteoblast, white arrow osteoclast surrounding 25-50% of the bone surface in most bone tracheas

The samples were evaluated with the osteoblast-osteoclast evaluation scale. In the evaluation of osteoclastic activity and osteoblastic activity severity in pathology sections, scoring was done using the following criteria (8) The variation in osteoblast score was thought to be due to surgical technique and biological variations (8)

Osteoblast Score:

0. Most bone tracheas do not have osteoblasts
1. In most bone tracheas, the osteoblast surrounds less than 5% of the bone surface
2. Osteoblast surrounding 5-25% of the bone surface in the most bone trachea
3. Osteoblast surrounding 25-50% of the bone surface in the most bone trachea
4. In most bone tracheas, the osteoblast surrounds more than 50% of the bone surface

Osteoclast Score:

0. Most bone tracheas do not have osteoclast
1. Osteoclast surrounding less than 5% of the bone surface in the most bone trachea

2. Osteoclast surrounding 5-25% of the bone surface in the most bone trachea
3. Osteoclast surrounding 25-50% of the bone surface in the most bone trachea
4. Osteoclast surrounding more than 50% of the bone surface in the most bone trachea

When the pathological data were examined, it was seen that the osteoclast score was 0 point in 66.6% of the control group, 1 point in 33.4%, and the osteoblast score was 0 point in 50% and 1 point in 50% of the control group. In the boron group, osteoclast score was 1 point in 83.3%, 2 points in 16.6%, osteoblast score was 1 point in 50% and 2 points in 50%. In the HA group, the osteoclast score was 1 point in 50%, 2 points in 50%, 1 point in 50%, 2 points in 16.6% and 3 points in 33.4%. Higher osteoblast and osteoclast scores were observed in the HA group compared to the Boron and control groups. It was observed that the boron group had higher osteoblast and osteoclast scores than the control group. Osteoclast and osteoblast score percentages are given in **Table 1** and **Table 2**.

Table1: Osteoclast score percentages of groups

Osteoclast Score	0	1	2	3	4
Control	% 66,6	% 33,4	0	0	0
Boron	0	% 83,3	% 16,7	0	0
HA	0	% 50	% 50	0	0

Table 2: Osteoblast scoring percentages of groups

Osteoblast Scoru	0	1	2	3	4
Control	% 50	% 50	0	0	0
Boron	0	% 50	% 50	0	0
HA	0	% 50	% 16,6	% 33,4	0

DISCUSSION

Anterior lumbar interbody fusion (ALIF) is one of the important surgical procedures used in degenerative disc hernia. Especially in pathologies caused by lumbar intervertebral foraminal stenosis, it was reported that ALIF increased the intervertebral foraminal distance and decompressed the spinal root at the outlet. In traditional ALIF surgery, graft material is placed at a distance after the disc is emptied by the anterior way (9). It is planned to maintain the height of the disc distance with the cage placed at the disc distance until fusion is formed.

A wide range of graft materials was used in ALIF. Autologous bone grafts are widely used in fusion, but unwanted resorption may occur.

Complications may develop in the reed area (10). Complications such as infection, pain, hemorrhage, and nerve damage were reported in areas where autologous grafts were taken between 8-25% (11, 12).

Autogenous bone grafts are considered the gold standard for cases requiring the repair of bone defects (13). However, there are disadvantages such as the need for a second operation, increased operation time and trauma, morbidity, and limited graft amount. Autogenous bone grafts cause problems such as increased blood loss, infection, delayed return to normal life, and prolonged hospital stay. The problems that can be observed secondary to the use of autogenous bone grafts have led to the development of bioimplants that can replace these grafts (14). Bone substitute materials such as natural and synthetic hydroxyapatites, tricalcium phosphate, collagen, ceramics, demineralized bone matrices, polymers, allogeneic or xenogeneic implants are used quite frequently.

Although there are many implant materials with different origins and structures that have been used, each material has its advantages and disadvantages. Today, studies on ideal bone graft materials continue (15).

Ideal bone graft is expected to show osteoconductive and osteoinductive properties, as in autologous bone graft. These grafts should be easy to apply, cost-effective, and non-immunogenic. Our aim in this study was to show the efficacy of HA and Boron compounds in operations using ALIF (14).

HA is a suitable biomaterial for bone tissue due to its biocompatibility and osteoconductivity. The chemical composition of hydroxyapatite graft materials is similar to the natural structure of human bone. Although the porous structure and particle size of these grafts affect the degree of resorption, they do not prevent them from forming a connection with the bone. The particle sizes of the grafts affect the active resorption mechanism. Results of previous studies have shown that HA has excellent osteoconductivity and biodegradability and can promote bone repair. In this study, the superior osteoconductivity of HA was also confirmed when grown in ALIF (16 - 18).

The use of HA has been found to increase bone metabolism, total protein, and collagen synthesis. It was determined that the cavities in the bioactive glass and all cage materials using HA graft were covered with an osteoid layer, the defects were filled with new bone tissue and bone healing was sufficient. HA is highly effective in repairing bone defects (19).

In our study, it was determined that HA graft and discuss intervertebral provide the formation of callus and fusion around it. Bone tissue was found to form around the cage, which was placed by filling the graft. A thicker formation of callus was observed compared to boron and control groups. It was found to increase osteoblastic and osteoclastic activity more than the control group.

Boron is one of the trace elements in the human body that plays important role in many life processes, including embryogenesis, bone growth and maintenance, immune function, and psychomotor skills. Especially in postmenopausal women, boron can stimulate hormones and thus mimic the effects of estrogen by stimulating estrogen production. Currently, estrogen therapy is one of the most effective methods of preventing postmenopausal bone loss, which can lead to osteoporosis and debilitating fractures. Therefore, the introduction of boron traces in bioactive materials for bone health and bone regeneration is of particular interest (20, 21).

Boron is found in the body in the figure of insoluble boric acid. The boron taken into the body is stored in body tissues in this form. The amount of pipe in the dryness of many soft tissues varies between 0.5-1.5 mg/kg, while the amount in the bones is several times more. As the amount of boron consumed increases, its concentration increases (22).

While the addition of boron to nutrients does not affect the boron level of fat tissue and especially testicles, it has increased the boron level of soft tissues and plasma such as liver, kidneys, muscle, but the highest increase is in bone tissue. Boron is also found at high levels in nails, hair, and teeth (22).

The effects of boron on fusion were demonstrated by comparing boron-containing mesoporous bioactive glass [B-MBG) and p(N-isopropylacrylamide-co-butyl methacrylate) (PIB) in the study of Chen et al. on mice. This study shows that PIB nanogels/B-MBG composites show greater improvement in mechanical strength compared to PIB nanogels alone. In vivo, hematoxylin and eosin staining revealed significantly more newly formed bone in defects involving PIB nanogels/B-MBG composite scaffolds compared to PIB nanogels alone. Tartrate-resistant acid phosphatase positive staining showed that both scaffolds deteriorated over time and bone remodeling occurred in the surrounding bone defect even 4 weeks after implantation (23).

In our study, although a callus formation was not as thick as the HA group in the Boron group, it was found that a statistically significant callus tissue was formed compared to the control group. Osteoblast and osteoclast activities were observed in the formed callus.

In our study, not the oral effect of the pipe, but the effect of localized fusion were evaluated. It was observed that the effect of local use of the pipe, which has been shown to affect bone metabolism when used systematically, was positive on fusion, but not as effective as HA rich in the hydroxyl group. Although the effect of boron on fusion is positive, we believe that it will be useful to keep our subject count to a minimum and to perform more and wide-series studies to investigate the effects of boron dosing studies on fusion in local use.

ACKNOWLEDGEMENT

We're thankful to Nüket Göçmen Karabekir, MD.Ph.D. from Anatomy Department and Murat Tosun, MD, Ph.D. from Histology and Embryology Department for Osteoblast and Osteoclast scoring criteria and evaluating.

REFERENCES

1. Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-Approved Bone Grafts and Bone Graft Substitute Devices in Bone Regeneration. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;130:112466.
2. Otsuki B, Fujibayashi S, Tanida S, Shimizu T, Murata K, Matsuda S. Possible Association of Pedicle Screw Diameter on Pseudoarthrosis Rate After Transforaminal Lumbar Interbody Fusion. *World Neurosurgery*. 2021;150:155-61.

3. Chen YC, Kuo CH, Cheng CM, Wu JC. Recent advances in the management of cervical spondylotic myelopathy: bibliometric analysis and surgical perspectives: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2019;31(3):299-309.
4. Tatsumura M, Gamada H, Ishimoto R, et al. Prevalence of curable and pseudoarthrosis stages of adolescent lumbar spondylolysis. *Journal of Rural Medicine*. 2018;13(2):105-9.
5. Mataliotakis G, Tsirikos AI, Mohammad S. Adult degenerative deformity: principles of sagittal balance, classification and surgical management. *Orthopaedics and Trauma*. 2017;31(6):370-7.
6. Bolt HM, Başaran N, Duydu Y. Effects of boron compounds on human reproduction. *Archives of toxicology*. 2020;94(3):717-24.
7. Bolt HM, Duydu Y, Başaran N, Golka K. Boron and its compounds: current biological research activities. *Arch Toxicol*. 2017;91:2719-22.
8. Bolon B, Campagnuolo G, Feige U. Duration of bone protection by a single osteoprotegerin injection in rats with adjuvant-induced arthritis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2002; 59(9):1569-76.
9. Rao PJ, Phan K, Giang G, Maharaj MM, Phan S, Mobbs RJ. Subsidence following anterior lumbar interbody fusion (ALIF): a prospective study. *Journal of Spine Surgery*. 2017;3(2):168.
10. Choy WJ, Abi-Hanna D, Cassar LP, Hardcastle P, Phan K, Mobbs RJ. History of integral fixation for anterior lumbar interbody fusion (ALIF): The Hartshill horseshoe. *World Neurosurgery*. 2019;129:394-400.
11. Sakkas A, Schramm A, Winter K, Wilde F. Risk factors for post-operative complications after procedures for autologous bone augmentation from different donor sites. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018;46(2):312-22.
12. Ranalletta M, Tanoira I, Bertona A, et al. Autologous Tricortical iliac bone graft for failed Latarjet procedures. *Arthroscopy Techniques*. 2019;8(3):283-9.
13. Zheng Y, Wang J, Chang B, Zhang L. Clinical study on repair of metacarpal bone defects using titanium alloy implantation and autologous bone grafting. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(6):1-1.
14. Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard?. *Injury*. 2021(5252):18-22.
15. Suzuki O, Shiwaku Y, Hamai R. Octacalcium phosphate bone substitute materials: Comparison between properties of biomaterials and other calcium phosphate materials. *Dental materials Journal*. 2020;39(2):187-99.
16. Komang-Agung IS, Hydravianto L, Sindrawati O, William PS. Effect of polymethylmethacrylate-hydroxyapatite composites on callus formation and compressive strength in goat vertebral body. *Malaysian Orthopaedic Journal*. 2018;12(3):6.
17. Chen G, Xin B, Yin M, et al. Biomechanical analysis of a novel height-adjustable nano-hydroxyapatite/polyamide-66 vertebral body: a finite element study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019;14(1):1-9.
18. Johansson P, Barkarmo S, Hawton M, Perruzzi N, Kjellin P, Wennerberg A. Biomechanical, histological, and computed X-ray tomographic analyses of hydroxyapatite coated PEEK implants in an extended healing model in rabbit. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2018;106(5):1440-7.
19. Owen G, Dard M, Larjava H. Hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2018;106(6):2493-512.
20. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiological Research*. 2017;66(3):391.
21. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, et al. Pivotal role of boron supplementation on bone health: a narrative review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;62:126577.
22. Dessordi R, Spirlandeli AL, Zamarioli A, Volpon JB, Navarro AM. Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;39:169-75.
23. Chen X, Zhao Y, Geng S, et al. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using PIB nanogels/boron-containing mesoporous bioactive glass composite scaffold. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10:839.

GALEN VEN ANEVİZMASINDA ENDOVASKÜLER YAKLAŞIM: ALTI YILLIK DENEYİMİMİZ VE GÜNCEL LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

ENDOVASCULAR APPROACH IN GALEN VEIN ANEURYSM: OUR SIX-YEAR EXPERIENCE AND REVIEW OF THE CURRENT LITERATURE

Mehmet TEKİN¹, Musa SİLAHLI², Zeynel GÖKMEN², Çağrı KESİM³

¹Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Pediatri Kliniği

²Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği

³Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Girişimsel Radyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Altı yıllık süreçte merkezimizde takip edilip Galen ven anevrizmal malformasyonu (GVAM) tanısı almış vakaların mortalite ve morbidite sonuçlarını inceleyerek güncel literatür bilgisi ile karşılaştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2014 - 01.01.2020 tarihleri arasında hastanemizde GVAM tanısı ile endovasküler tedavi uygulanan 6 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik verileri ve demografik bilgileri medikal kayıtlardan elde edildi.

BULGULAR: Bu dönemde takip edilen 6 hastanın hepsine transarteriyel embolizasyon tedavisi uygulandı. Hastaların 4'ü erkek (%67) 2'si ise kadındı (%33). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde 6 hastanın tamamının tanısı antenatal ya da yeni doğan döneminde konulmuştu. Kısıtlı sayıdaki vaka serimizde mortalite oranı %17 idi. Dört vakada hidrosefali saptandı (%67). Embolizasyon işlemi uygulanan hastalarımızın birinde embolizasyon sırasında kanama, birinde ise işlem sonrası femoral arterde tromboz meydana geldi.

SONUÇ: Çalışmamız, antenatal ve yenidoğan döneminde tanı alan GVAM'lı vakaların değerlendirildiği benzer çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu veriler ortaya koymuştur. Çalışmamızda değerlendirememiş olsak da, son çalışmalarda da ön plana çıkan nörokognitif uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesi gerektiği aşikardır. Halen galen ven anevrizmalı hastalarda standart yaklaşım ve tedavi protokollerine ihtiyaç bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Serebral venler, Endovasküler prosedürler, İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyonlar

ABSTRACT

OBJECTIVE: To examine the mortality and morbidity results of patients who were followed up in our center for the 6 years period and diagnosed with Galen vein aneurysmal malformation (GVAM) and to compare them with current literature.

MATERIAL AND METHODS: The data of 6 GVAM patients treated with the endovascular procedure in our hospital between 01.01.2014 - 01.01.2020 were retrospectively evaluated. Clinical data and demographic information of the patients were obtained from medical records.

RESULTS: Transarterial embolization was applied to all 6 patients who were followed up during this period. Four of the patients were male (67%) and 2 were female (33%). When evaluated in terms of age at diagnosis, all 6 patients were diagnosed in antenatal or neonatal period. Mortality rate was 17% in our limited number of case series. Hydrocephalus was detected in 4 cases (67%). In one of our patients who underwent embolization, bleeding occurred during embolization and in one patient thrombosis occurred in the femoral artery after the procedure.

CONCLUSIONS: Our study revealed data consistent with the results of similar studies evaluating cases with GVAM diagnosed in the antenatal and neonatal periods. Although we could not assess this in our study, it is obvious that long-term neurocognitive clinical outcomes, which have also come to the fore in recent studies, need to be improved. Currently, there is a need for a standard approach and treatment protocols in patients with venous aneurysm.

KEYWORDS: Cerebral Veins, Endovascular procedures, Intracranial arteriovenous malformations

Geliş Tarihi / Received: 12.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 15.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Öğr. Gör. Dr. Mehmet TEKİN

Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Pediatri Kliniği

E-mail: dr.mehmettekin@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8865-7044, 0000-0003-0944-7178, 0000-0002-2746-0547, 0000-0002-8964-291X

Etik Kurul / Ethical Committee: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (07.10.2021/404).

GİRİŞ

Galen ven anevrizmal malformasyonu (GVAM) koroidal sistemin embriyonik dönemde gelişmeye başlayan intrakraniyal arteriyovenöz (AV) malformasyonudur (1). GVAM'nun tüm serebrovasküler malformasyonlar arasındaki oranı yaklaşık olarak %1 olmasına rağmen pediatrik serebrovasküler malformasyonların %30'ununa yakınına oluşturmakta ve özellikle yeni doğan döneminde yüksek düzeyde morbidite ve mortalite ile ilişkisi bulunmaktadır (1 - 3). Tedavi edilmediği zaman yaşamın ilk haftalarında gelişen çoklu organ yetmezliği ya da yaşamın ilk yılı içerisinde gelişen hidrosefali nedeniyle %100'e yakın oranlarda fatal seyretmektedir (2).

GVAM'nun başlıca iki tipi bulunmaktadır. Daha sık olarak görülen koroidal formda, bir ağ şeklini alan koroidal arterler Galen venin dilate olmuş öncü yapısına drene olurlar. Bu formda klinik gidişatın ve nörolojik prognozun çoğunlukla kötü olduğu bildirilmiştir (2). Mural formda ise Galen venin öncü yapısına bir ya da daha fazla lokalizasyondan drene olan bir veya daha çok sayıda AV fistül bulunmaktadır. Bu form daha nadir görülmektedir ve daha iyi prognoza sahiptir. Prognozun daha iyi olması daha az sayıda bulunan fistülün endovasküler tedavisinin daha kolay olmasından kaynaklanmaktadır (2). Yaşargil tarafından önerilen sınıflandırma ise doğrudan şantların (tip I) ve ağ benzeri şantların (tip II) tek başlarına bulundukları biçimlerinin yanı sıra, doğrudan şantları ve arteriyel ağı (tip III) birleştiren üçüncü bir konfigürasyonun varlığını da kabul eder. Buna ek olarak Yaşargil, sınıflandırmasına sekonder olarak genişlemiş bir Galen damarına drene olan serebral arteriyovenöz malformasyonları (AVM) tanımlayan bir tip IV mevcuttur. Tip IV lezyonlar ayrıca Galen anevrizmal dilatasyon (VGAD) veni olarak da adlandırılır (4).

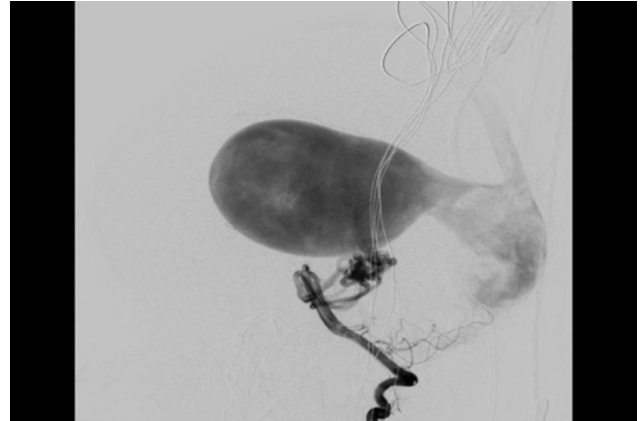
Daha eskiden cerrahi olarak tedavi edilen GVAM'lu hastaların mortalite oranları %100'e yakın bildirilmiştir (5). Bu nedenle günümüzde cerrahi yaklaşım yerini endovasküler tedaviye bırakmıştır. Biz de bu çalışmamızda 6 yıllık periyottamerkezimizde takip edilen GVAM'lu vakaların mortalite ve morbidite sonuçlarını inceleyerek güncel literatür bilgisi ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2014 - 01.01.2020 tarihleri arasında hastanemizde GVAM tanısı ile endovasküler tedavi uygulanan 6 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların klinik verileri ve demografik bilgileri medikal kayıtlardan elde edildi. Çalışmamızda birincil sonuçlar olarak hastaların mortalite ve morbidite (inotropik ilaç ihtiyacı olan ağır kalp yetmezliği, nöbet geçirme ve hidrosefali) oranları, ikincil sonuçlar olarak ise demografik veriler, klinik veriler ve endovasküler tedavi komplikasyonları değerlendirildi.

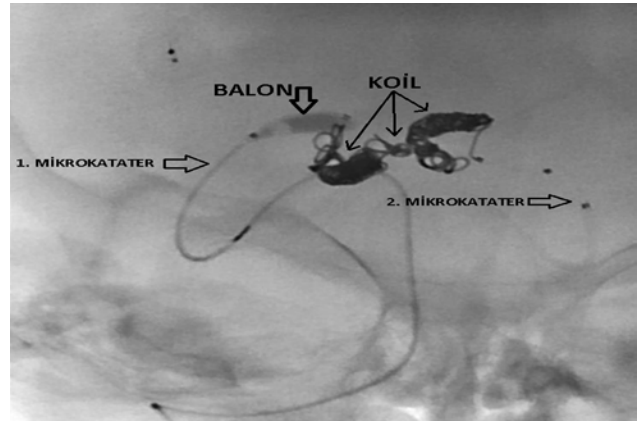
Endovasküler Tedavi Yaklaşımı

Tüm hastalara transarteriyel embolizasyon uygulandı. Embolizasyon için koil ve DMSO (dimetil sülfoksit)+PHIL(Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid) kullanıldı. İşlem için tek veya çift femoral arter akses tercih edildi. 4F, 5F ya da 6F kılavuz kateter internal serebral arter veya vertebral artere yerleştirildi (**Resim 1**).



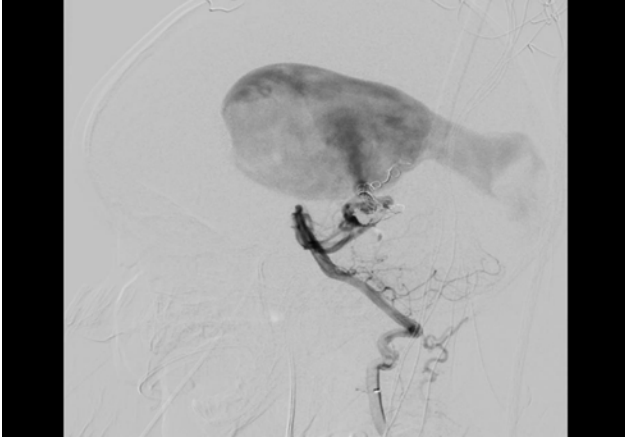
Resim 1: Kılavuz kateterin yerleştirilmesi

Uygun bir mikrotelin üzerinden mikrokater gönderilerek anevrizmayı besleyen artere ulaşıldı ve fistüle mümkün olduğunca yakın bir koma yönlendirildi (**Resim 2**).



Resim 2: Mikrotelin üzerinden mikrokater gönderilerek anevrizmayı besleyen artere ulaşılması

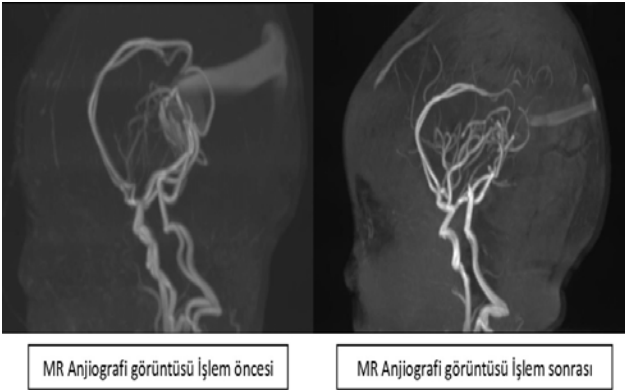
Anjiogram elde edilerek mikrokaterin pozisyonunun uygunluğu değerlendirildikten sonra embolizasyon işlemi uygulandı (**Resim 3, 4, 5**).



Resim 3: Anjiogram elde edilerek mikrokaterin pozisyonunun uygunluğu değerlendirildikten sonra embolizasyon işlemi uygulanması



Resim 4: Endovasküler işlem öncesi ve sonrası beyin manyetik rezonans (MR) görüntü kesitleri



Resim 5: İşlem öncesi ve sonrası beyin anjiografi görüntüsü

Etik Kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.10.2021/404).

BULGULAR

Altı yıllık dönemde GVAM tanısı ile yatırılan 6 hastanın tamamınatransarteriyel embolizasyon

tedavisi uygulandı. Hastaların 4'ü erkek (%67), 2'si ise kadındı (%33). Tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde 6 hastanın tamamının tanısı antenatal ya da yeni doğan döneminde konulmuştu. Malformasyonun tipi açısından değerlendirildiğinde 3 vakamız mural, diğer 3 vaka ise koroidal tipte idi.

Vakalarımızda, exitus olan bir vaka dışında inotrop ilaç kullanımı gerektiren kalp yetmezliği saptanmadı. Hastaların 2'sinde takiplerinde intrakraniyal kanama ve buna bağlı nöbet şikayeti gelişti (%33). Dört vakada hidrosefali saptandı (%67). Hidrosefali saptanan hastaların 3'üne ventriküloperitonyal (VP) şant takıldı (%75), 1 hastaya ise endoskopik ventrikülostomi uygulandı. Hastaların 2'sine tekrarlayan embolizasyon işlemi gerekti (%33).

Embolizasyon işlemi uygulanan hastalarımızın birinde embolizasyon sırasında kanama birinde ise işlem sonrası femoral arterde tromboz meydana geldi. Vakaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Vakaların demografik ve klinik özellikleri

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6
Cinsiyet	E	E	E	E	K	K
GVAM tipi	Mural	Koroidal	Mural	Mural	Koroidal	Koroidal
Tanı yaşı	Prenatal	Prenatal	1 ay	1 hafta	Prenatal	3 gün
Inotrop gerektiren kalp yetmezliği	-	-	-	-	-	+
İşlem yaşı	5 ay	1 hafta	4 ay	1 hafta	3 ay	1 hafta
Kaç kez işlem yapıldığı	1	2	1	1	2	1
Periprosedürel komplikasyon	-	-	-	-	+	+
Hidrosefali	+	+	+	-	+	-
VP şant	-	+	+	-	+	-
Mortalite	-	-	-	-	-	+

(GVAM: Galen ven anevrizmal malformasyonu, VP: Ventriküloperitonyal)

TARTIŞMA

GVAM nadir görülen, tek ya da çok sayıda direkt/indirekt arteriyel besleyici damarın Galen veni öncüsü ile bağlantılı olduğu konjenital bir vasküler malformasyondur. Antepartum dönemde ultrason ile saptanabilir ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile detaylı görüntüleme elde edilebilir (6). Yenidoğan döneminde yüksek outputlu kalp yetmezliği ve ensefalomazi ile karşımıza çıkan bu hastalık daha ileri yaşlarda hızlı baş büyümesi, hidrosefali, nöbet, baş ağrısı ve subaraknoid kanama gibi farklı kliniklerde kendini gösterebilmektedir (7). Nörogelişimsel gerilik her hangi bir yaşta meydana gelebilmektedir (8). Gerçekten tedavisi zor bir hastalık olan

GVAM'da güncel tedavi yaklaşımında girişimsel nöroradyoloji tercih edilen modalitedir. Riskli ve çoğu zaman yetersiz olan cerrahi tedavi günümüzde hemen hiç uygulanmamaktadır (9).

Çalışmamızda vakalarımızın hepsi antenatal dönemde ya da yeni doğan döneminde tanı almıştı. GVAM ile ilgili yapılmış daha geniş serilerden Lasjaunias ve ark.'nın çalışmasında 233 hastanın %66.8'i antenatal ve yeni doğan döneminde tanı alırken, 2 yaş altında tanı alan süt çocuklarının oranı %25.9, dahabüyük yaşta tanı alanların oranı ise yalnızca %7,3 idi (8).

GVAM morfolojik olarak mural ve koroidal olarak 2 ana grupta değerlendirilir. Genel kabul olarak mural morfolojinin daha iyi prognozlu olduğu belirtilse de (2) bazı çalışmalarda 2 tip arasında anlamlı farklılık olmadığı da gösterilmiştir (6). Koroidal tipin daha sık olduğu bildirilse de (2) bizim çalışmamızdaki oranı %50 olarak saptadık. Mural formun daha sık saptandığı (%58) çalışmalar da bulunmasına rağmen (6), bizim çalışmamızdaki gibi bu çalışmada da olgu sayısının kısıtlı olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Altı yıllık vaka serisi taramamızda mortalite oranını %17 olarak saptadık. Lasjaunias ve ark.'nın (7) çalışmasında bu oran %10,6 iken, Sivasankar ve ark.'nın mortalite oranı %11,53 idi (6). Bhatia ve ark.'nın çalışmasında ise embolizasyon uygulanan GVAM'lu hastalarda mortalite oranı %15 olarak bulunmuştur ve bu vakaların hepsi de periprosedüral komplikasyon gelişen vakalardan oluşmuştur (11). Bu ölümlerin tamamı işlem sonrası ilk 1 haftada meydana gelmiştir. Bizim ölümle sonuçlanan vakamızda da benzer şekilde işlem sırasında kanama komplikasyonu gelişmiş ve işlem günü hasta ex olmuştur. Sadece yenidoğan döneminde tanı alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise mortalite oranı %34 olarak saptanmıştır (10). Benzer şekilde yenidoğan dönemindeki hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise mortalite oranı %62 olarak saptanmıştır (12). Bu sonuçlar çoğunlukla, yeni doğan döneminde tanı alan hastalarda yüksek outputlu kalp yetmezliği ve ağır beyin hasarının daha sık olması ile ilişkilendirilmiştir.

Antenatal ve neonatal dönemde tanı alan 6 vakamızdan inotrop ilaç desteği gereken düzeyde

ağır kalp yetmezliği olan 1 vaka vardı (%17). Neonatal dönem GVAM'lu 77 bebeğin incelendiği başka bir çalışmada bu oran %59 olarak saptanmıştır (10). Bizim vaka sayımızdaki kısıtlılık bu farklılığa neden olmuş olabilir. GVAM'lu hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ağır kalp yetmezliğinin 3 ay altındaki GVAM'lu infantlarda mortalite ile ilişkili olduğu ancak uzun dönem nörokognitif sonuçları etkilemediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ve bu grubun yaptığı daha eski bir çalışmada orta serebral arterden köken alan yalancı besleyici (pseudo-feeders) damarların MR görüntülerinde saptanmasının beyin hasarını öngörebileceği ve ensefolamalazinin nörokognitif sonuçları belirlemede ana faktör olduğu belirtilmiştir (13-14).

Çalışmamızda 6 vakanın 4'ünde hidrosefali saptanmış (%67) ve bu vakaların hepsine beyin cerrahisi tarafından girişimsel işlem uygulanması gerekmiştir. Meila ve ark. çalışmasında hidrosefali oranı %48 olarak saptanmış, bu hastaların takibinde %62'sine VP şant ya da ekstrasventriküler drenaj (EVD) uygulanmıştır (15). Aradaki farklılık beyin cerrahisinin klinik yaklaşımındaki farklılıklarla ilgili olabilir. Klinik yaklaşımlar değişse de GVAM'lu hastalarda hidrovenöz bozuklukların sık olduğu ve hastaların takibinde bu noktaya dikkat edilmesi gerektiği aşikardır. Embolizasyon için ideal zamanlama genel olarak doğum sonrası 5-6. ay olarak kabul edilse de semptomatik hidrosefalisi olan hastalarda ilave beyin hasarını önlemek amacıyla erken dönemde embolizasyon uygulanmasını önermektedir (6, 13). Prenatal tanı konulan 6 GVAM'lu fetusun nörosonografik olarak değerlendirildiği güncel bir çalışmada ise 5 vakada (%83.3) intrakraniyal kanama ve hidrosefali saptanmıştır. Bu durum terminasyon uygulanan ya da erken dönemde kaybedilen hastaların dahil edilmesi durumunda GVAM hastalarında gerçek hidrosefali oranlarının çok daha yüksek olduğunu gösterebilir (16).

Yirmi altı GVAM'lu hastanın endovasküler yöntemle tedavi edildiği Sivasankar ve ark.'nın çalışmasında ölüm, intraventriküler kanama vb. major komplikasyon oranı %15 olarak saptanmıştır (6). Giorgi ve ark.'nın çalışmasında ise embolizasyon sırasında ya da sonrasında saptanan komplikasyon oranı %39 olarak belirtilmiştir. Bu komplikasyonların tipik olarak nöbetle bul-

gu verdiği ve toplam yirmi hastadan beşinin öldüğü bildirilmiştir (10).Bhatia ve ark.'nın 1 yaş altı 33 vakalık çalışmalarında da embolizasyon sonrası major nörolojik komplikasyonlar değerlendirilmiş ve bu oran %30 olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da endovasküler tedaviye bağlı komplikasyon oranı %33 idi ve işlem sırasında kafa içi kanaması olan 1 hasta exitus olmuştu. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, daha küçük yaşta endovasküler tedavi uygulanan hastaların olduğu çalışmalarda (10, 11) daha yüksek komplikasyon oranları saptanmıştır. Bu durum yenidoğan ve infantlarda embolizasyon işleminin, muhtemel teknik zorluklarla ilişkili olarak, daha yüksek riske sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Biz hastalarımızın uzun dönem takiplerini çeşitli nedenlerle düzenli olarak yapamadığımız için nörokognitif gelişimlerini değerlendiremedik ancak son dönemde bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır. Giorgi ve ark.'nın 17 yıllık deneyimlerini aktardıkları yazılarında sağ kalan 40 hastanın 33'ünün uzun dönem takip verileri değerlendirilmiş, bu hastaların yaklaşık yarısının farklı sekelleri olduğu saptanmıştır. Bu vakalardan okul çağına ulaşan 18 çocuğun %39'u özel eğitim desteğine ihtiyaç duyarken yaklaşık yarısı öğrenme güçlüğü tarif etmiştir. Bu çalışmadaki yaşayan vakaların %8'inde otizm spektrum bozukluğu saptanmış olması dikkat çekicidir (10). Başka bir çalışmada tedavi sonrası sağ kalan 9 infant 2 yaşında iken, Bayley Infant Gelişim Skalası ile değerlendirilmiş vesadece 1 vakanın normal gelişim gösterdiği saptanmıştır. Yazarlar bu durumun çalışmalarında sadece neonatal dönemde tanı alan vakaları değerlendirmeleri ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (12). Taffin ve ark.'nın okul çağına ulaşmış 33 vakayı KOSCHI (King's Outcome Scale for Childhood Injury) skorlaması ile değerlendirdikleri çalışmalarında, antenatal ve yenidoğan döneminde ensefalomalazik lezyonları olan hastalar dışlanmasına rağmen, yaşayan vakaların yaklaşık yarısının kötü prognozlu seyrettiği saptanmıştır (13).

2017 yılında 31 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise uzun dönem iyi nörolojik gelişim gösteren (gelişimsel gecikmenin olmadığı/minör düzeyde olduğu ve kalıcı sekinin olmadığı) hasta oranı %62 olarak saptanmıştır. Yenidoğan döneminde tanı alan vakalarda ise bu oran %48'e kadar düşmektedir (17).

Bu metaanalizdeki yüksek orandaki olumlu sonuçların nedeni, yazarların da vurguladığı gibi, ele alınan bazı çalışmalarda iyi nörolojik gelişimin tanımının yeterli yapılmaması ve tüm çalışmaların retrospektif olmasına bağlı oluşabilecek yanlılıkla ilişkili olabilir.

Tam bir uzlaşma olmamasına rağmen, GVAM tanısı alan yenidoğanlarda embolizasyon tedavisinin uygulanıp uygulanmaması ve uygulanma zamanı ile ilgili karar vermek amacıyla Bicêtre skorlaması son dönemde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (8). Bu skorlama hastanın klinik ve radyolojik bulgularına (MR, EEG, transfontanel US, ekokardiyografi, akciğer grafisi ve böbrek-karaciğer fonksiyonları) göre yapılmaktadır. 8'in altındaki puanlarda kötü prognoz öngörülmekte ve tedavi önerilmemektedir. 8-12 arasındaki puanlarda acil embolizasyon önerilmektedir. 12-21 arasındaki puanlardaki hastaların daha stabil gideceği öngörülmekte ve bu hastalara 5 ay civarı endovasküler tedavi önerilmektedir. Endovasküler tedaviye alternatif olarak görülen stereotaktik Gamma Knife cerrahisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve uzun dönem sonuçları belirsizdir (18). Ek olarak embolizasyon sonrası rezidü çoklu fistül bulunduğu radyoterapinin kullanılabileceği bildirilmiştir (19).

Nadir bir hastalık olan GVAM'lu hastalarımızı derlediğimiz çalışmamızda olgu sayısının azlığı ve çalışmamızın retrospektif yöntemle yapılmış olması başlıca kısıtlılıklarımızdır. Son dönemde daha çok üzerinde durulmaya başlanan uzun dönem nörokognitif sonuçlar ile ilgili verimizin bulunmaması çalışmamızın değerini sınırlandırmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlar antenatal ve yenidoğan döneminde tanı alan GVAM'lu vakaların değerlendirildiği çalışmaların sonuçları ile genel olarak benzerlik göstermekte idi. Çalışmamızdaki mortalite ve morbidite oranları daha büyük çocukların dahil edildiği çalışmalara göre daha yüksekti. Bu vakalarda uygun olan güncel tedavi yaklaşımı, çalışmamızda olduğu gibi endovasküler yöntem ile embolizasyon uygulamaktır. Uygulamanın yapılma zamanını belirlemek amacıyla Bicêtre skorlamasından yararlanılabilir. Çalışmalarda erken dönem mortalitede ağır kalp yetmezliği ön plana çıkarken, uzun dönem nörokognitif sonuçlarda ensefalomalazinin daha belirgin etkisi olduğu ortaya konmuştur.

GVAM'lu hastaların tedavisinde amaç sadece anjiyografik kür olmamalı ve hastaların nöro-kognitif uzun dönem klinik verilerinin iyileştirilmesi noktasında standart yaklaşım ve tedavi protokollerinin oluşturulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yan J, Wen J, Gopaul R, Zhang CY, et al. Outcome and complications of endovascular embolization for vein of Galen malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2015;(123):872-90.
2. Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A, editörler. Vein of Galen aneurysmal malformation. İçinde: *Surgical neuroangiography: vol. 3: clinical and interventional aspects in children*. Paris: Springer Science & Business Media. 2007:11-40.
3. Jones BV, Ball WS, Tomsick TA, et al. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children with extended clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;(23):1717-24.
4. Gailloud P, O'Riordan DP, Burger I, et al. Diagnosis and Management of Vein of Galen Aneurysmal Malformations. *Journal of Perinatology*. 2005;(25):542-51.
5. Mitchell PJ, Rosenfeld JV, Dargaville P, et al. Endovascular management of vein of Galen aneurysmal malformations presenting in the neonatal period. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;(22):1403-9.
6. Sivasankar R, Limaye US, Wuppalapati S, et al. Endovascular Management of Vein of Galen Aneurysmal Malformations: A Retrospective Analysis over a 15-Year Period. *J Vasc Interv Neurol*. 2019;10(3):23-29.
7. Lasjaunias PL, Alvarez H, Rodesch G, et al. Aneurysmal malformations of the vein of Galen. Follow-up of 120 children treated between 1984 and 1994. *Interv Neuro-Radiol*. 1996;(2):15-26.
8. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery*. 2006;59(3):184-94.
9. Brunelle F. Arteriovenous malformation of the vein of Galen in children. *Pediatr Radiol*. 1997;(27): 501-13.
10. Giorgi L, Durand P, Morin L, et al. Management and Outcomes of Neonatal Arteriovenous Brain Malformations with Cardiac Failure: A 17 Years' Experience in a Tertiary Referral Center. *J Pediatr*. 2019:1-7.
11. Bhatia K, Mendes Pereira V, Krings T, et al. Factors Contributing to Major Neurological Complications From Vein of Galen Malformation Embolization. *JAMA Neurol*. 2020;(8):992-999.
12. Malarbi S, Gunn-Charlton JK, Burnett AC, et al. Outcome of vein of Galen malformation presenting in the neonatal period. *Arch Dis Child*. 2019;104(11):1064-69.
13. Taffin H, Maurey H, Ozanne A, et al. Long-term outcome of vein of Galen malformation. *Dev Med Child Neurol*. 2019:1-6.
14. Saliou G, Vraka I, Teglas JP, et al. Pseudofeeders on fetal magnetic resonance imaging predict outcome in vein of Galen malformations. *Ann Neurol*. 2017;(81):278-86.
15. Meila D, Grieb D, Melber K, et al. Hydrocephalus in vein of Galen malformation: etiologies and therapeutic management implications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;(158):1279-84.
16. Turkyilmaz G, Arisoy R, Turkyilmaz S, et al. The outcome of the vein of Galen aneurysmal malformation cases diagnosed prenatally. *J Obstet Gynaecol*. 2022;(12):1-5.
17. Brinjikji W, Krings T, Murad MH, Rouchaud A, Meila D. Endovascular Treatment of Vein of Galen Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(12):2308-2314.
18. Spazzapan P, Milosevic Z and Velnar T. Vein of Galen aneurysmal malformations - clinical characteristics, treatment and presentation: Three cases report. *World J Clin Cases*. 2019;7(7):855-862.
19. Brunelle F. Arteriovenous malformation of the vein of Galen in children. *Pediatr Radiol*. 1997;(27):501-513.

KROMOZOM POLİMORFİZMLERİ İLE İNFERTİLİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHROMOSOME POLYMORPHISMS AND INFERTILITY

Saliha Handan YILDIZ¹, Yakup Melik ŞENER², Nermin AKÇALI¹,
Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN¹, Mustafa YILDIZ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: İnfertilite tanısı almış ve karyotip analizi yapılmış 391 vaka (178 kadın, 213 erkek) grubu ve 40 çiftten oluşan kontrol grubunun kromozomal polimorfizmler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Vaka grubunun kromozom polimorfizmleri, arşivdeki dosyalar ve preparatlar kullanılarak retrospektif değerlendirildi. Kontrol grubuna ait kan örneklerinden kapalı lenfosit kültürü yapılarak karyotip analizi yapıldı.

BULGULAR: Toplam satelit polimorfizmleri (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Vaka grubunda 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmedi. İnfertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlandı. Polimorfizm 9qh+ oranı, kontrol grubuna göre vaka grubunda yüksek olmasına rağmen fark anlamsız bulundu.

SONUÇ: İnfertilite ve kromozom polimorfizmleri arasında olası bir ilişkinin varlığına dair bulgular elde edilmiş olmasına rağmen, bu ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için örneklem sayısının artırılması ve geniş kapasiteli yeni teknolojilerin kullanıldığı çalışmaların yapılması gereklidir.

ANAHTAR KELİMELE: İnfertilite, Kromozom polimorfizmleri, Sitogenetik

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to compare the group consisting 391 cases (178 females, 213 males) diagnosed with infertility and performed karyotype analysis, and a control group consisting of 40 couples in terms of the chromosomal polymorphisms.

MATERIAL AND METHODS: Chromosomal polymorphisms of the case group were evaluated retrospectively using archive files and preparations. Closed lymphocyte culture was performed from the blood samples of the control group and karyotype analysis was performed.

RESULTS: Total satellite polymorphisms (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ and 22 ps+) were found to be significantly higher in the female case group than in the control. No gender-related difference was detected in the distribution of 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ and 22ps+ polymorphisms in the case group. The most common variant was 9qh+ (14.04%) in infertile women. Although the rate of polymorphism 9qh+ was higher in the case group compared to the control group, the difference was found to be insignificant.

CONCLUSIONS: Although findings regarding the existence of a possible relationship between infertility and chromosomal polymorphisms have been obtained, it is necessary to increase the number of samples and conduct studies using new technologies with a large capacity in order to reveal this relationship more clearly.

KEYWORDS: Infertility, Chromosome polymorphisms, Cytogenetics

Geliş Tarihi / Received: 04.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 15.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: handanyildizus@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-3727-3662, 0000-0001-6288-0355, 0000-0001-6816-9687, 000-0002-3434-8545, 0000-0002-6819-9891

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (02.08.2019/264).

GİRİŞ

İnfertilite çiftlerin bir yıllık süre içinde herhangi bir doğum kontrol yöntemini kullanmayıp, düzenli olarak ilişkiye girdikleri halde bir gebelik oluşmamasıdır (1). Çiftin daha önceden bir canlı doğumunun olmaması primer infertilite, bir canlı doğum gerçekleştikten sonra başka bir canlı doğumun gerçekleşmemesi durumu ise sekonder infertilite olarak adlandırılır (2). Dünya genelinde infertiliteden etkilenme oranı %9-30 olarak rapor edilmektedir. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde nüfusun yaklaşık %15'inin, gelir düzeyi düşük ülkelerde ise %30'unun infertiliteden etkilendiği görülmektedir (3).

Kromozomal polimorfizmler, varyasyon olarak kabul edilir ve kromozom segmentlerinin boyutu veya boyanmasındaki farklılıklar olarak tanımlanır (4). Bunlar, kromozomlardaki heterokromatik segmentlerde, satellitlerde ve satellit saplarında gözlenir. Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyasyonlar genellikle kromozom 1, 9 ve 16'nın uzun kollarındaki parasentrik heterokromatin bölgelerde ve Y kromozomunun distalinde görülür. Bu kromozomlarda meydana gelen artışlar 1qh+, 9qh+ ve 16qh+ olarak gösterilirken, azalışlar 1qh-, 9qh- ve 16qh- şeklinde gösterilmektedir. D ve G grubu akrosentrik kromozomlar için varyasyonlar çoğunlukla satellit bölgelerinde veya kısa kollarda meydana gelir (5 - 9). Perisentrik inversiyon 9 [inv(9)] polimorfizm olarak kategorize edilir (4). 9. kromozomda p11q12 bölgelerinde gözlenen inversiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Akrosentrik olan D ve G gruplarındaki kromozomlarının kısa kolunda ve Y kromozomunun uzun kolunda meydana gelen artışlar sıklıkla karşımıza çıkan kromozomal polimorfizmlerdir. Bu kromozomların satellitlerinde meydana gelen artış ps+ (13ps+), heterokromatin bölgede meydana gelen artış pstk+ (13pstk+), kısa kolunda meydana gelen artış ise p+ (13p+) olarak adlandırılır (4). Kromozomal polimorfizmlerin crossing over ve replikasyon sırasında gerçekleşen hatalar sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (8). Literatürde, kromozomal polimorfizmler ile hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bunlar arasında infertilite (6, 7), tekrarlayan gebelik kaybı (10) ve bazı psikolojik rahatsızlıklar (11) sayılabilir.

İnfertil çiftlerin % 8-12'sinde, kötü obstetrik sonuçlar ve gebelik elde edilememesinin nedeninin kromozomal anormallikler olduğu ortaya konulmuştur (12). G-bantlı karyotipleme ile infertilite vakalarında inversiyonlar veya translokasyonlar gibi büyük kromozom anomalileri ve yeniden düzenlenmeleri belirlenebilmektedir. Bununla birlikte, yapısal heterokromatin bakımından zengin kromozomal bölgelerin, bazı açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan sebep olabileceği düşünülmektedir (13, 14). Mevcut çalışmada, infertil vaka grubu ve kontrol grubuna ait bireylerde kromozom polimorfizmlerinin dağılımlarının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Vaka ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

2013 - 2018 yılları arasında infertilite tanısı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve karyotip analizi yapılmış 178 kadın, 213 erkek toplamda 391 vakanın verileri, kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Vaka grubunun oluşturulmasını takiben kromozom polimorfizmleri, her dosyada bulunan karyotip örnekleri ve preparat arşivinde bulunan preparatlar tekrar değerlendirilerek belirlendi. Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirildi. Kontrol grubu çalışma konusu hakkında bireylere bilgilendirme yapılmasının ardından, gönüllü olur formunu imzalayan gönüllülerden oluşturuldu. Gönüllülerden heparinli tüplere 2 mL periferik kan örneği alındı.

Retrospektif Çalışma

Vaka grubu 2013 - 2018 yılları arasında başvuran infertilite vakalarına ait kayıtlardan oluşturuldu. Vaka grubuna ait dosyalarda kimlik bilgileri, pedigri analizleri, karyotip analiz belgesi ve en az iki metafaz alanının karyotip çıktıları yer almaktadır. Vaka grubunun oluşturulmasını takiben kromozom polimorfizmleri, her dosyada bulunan karyotip örnekleri ve gerektiğinde preparat arşivinde bulunan preparatlar üç farklı uzman tarafından tekrar değerlendirilerek belirlendi.

Kromozom Preparatlarının Hazırlanması ve İncelenmesi

Gönüllülerden heparinli tüplere toplanan 2 mL periferik kan örneğinden standart teknikler kullanılarak, fitohemagglutinin (PHA) ile uyarılan periferik kan lenfositlerinden GTG bantlı metafazlar elde edildi. 450-550 bant çözünürlükte, örnek başına 25 metafaz üç uzman göz tarafından değerlendirildi. Her örnek için 5 metafaz alanı otomatik görüntüleme sistemi (Applied Imaging Cytovision) ile karyotip haline getirildi. Analiz sonuçları International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2009'a göre raporlandı ve arşivlendi.

Etik Kurul

Mevcut çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı (02.08.2019/264) ile etik kurul onayı alındı.

İstatistiki Analiz

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.25 yazılımı yardımıyla χ^2 testi uygulanarak karşılaştırıldı ve $p < 0,05$ aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Vaka Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Retrospektif değerlendirilen 178'si kadın, 213'ü erkek olmak üzere toplamda 391 vakanın yaşları 18-53 arasında olup, ortalama yaş 30 olarak belirlendi. Oluşturulan vaka grubunda yer alan bireylerin karyotipleri; kadınların tamamı 46,XX ve erkeklerin tamamı 46,XY normal kromozom kuruluşundaydı. İnfertil vaka grubunda erkek ve kadın bireyler arasında 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları karşılaştırıldığında fark belirlenmedi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Vaka grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=178	%	n=213	%
1qh+	2	1,12	2	0,93
9qh+	25	14,04	15	7,04
9qh-	2	1,12	2	0,93
inv(9)	7	3,93	4	1,87
13ps+	6	3,37	2	0,93
14ps+	7	3,93	4	1,87
15ps+	7	3,93	4	1,87
16qh+	1	0,56	2	0,93
21ps+	10	5,61	13	6,10
22ps+	7	3,93	7	3,28
Yqh+	0	0	0	0

Vaka grubunda yer alan 213 erkek bireyden 15'inde, 178 kadın bireyden 25'inde toplamda 40 kişide 9qh+ polimorfizmine rastlanıldı. Bu veriler analiz edildiğinde 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre önemli düzeyde ($p=0,02$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Vaka grubunda 9qh+ polimorfizminin dağılımı

Cinsiyet	9qh+ polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek	15	198	213	0.02
Kadın	25	153	178	
Toplam	40	351	391	

Kontrol Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Kontrol grubunda yer alan bireyler sitogenetik açıdan değerlendirildi; kadınların tamamında 46,XX ve erkeklerin tamamında 46,XY karyotipi belirlendi. Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermedi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=40	%	n=40	%
1qh+	0	0	0	0
9qh+	3	7,5	2	5
9qh-	0	0	0	0
inv(9)	1	2,5	0	0
13ps+	0	0	1	2,5
14ps+	2	5	0	0
15ps+	0	0	1	2,5
16qh+	0	0	0	0
21ps+	1	2,5	1	2,5
22ps+	0	0	1	2,5
Yqh+	0	0	0	0

Vaka ve Kontrol Gruplarında Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Vaka grubu (391 birey) ile kontrol grubu (80 birey) bireylerinde değerlendirilen toplam 942 kromozomda belirlenen 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi (**Tablo 4**).

Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarında kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Vaka grubu		Kontrol	
	n=391	%	n=80	%
1qh+	4	1,02	0	0
9qh+	40	10,23	5	6,25
9qh-	4	1,02	0	0
inv(9)	11	2,81	1	1,25
13ps+	8	2,04	1	1,25
14ps+	11	2,81	2	2,50
15ps+	11	2,81	1	1,25
16qh+	3	0,76	0	0
21ps+	23	5,88	2	2,50
22ps+	14	3,5	1	1,25
Yqh+	0	0	0	0

Vaka ve kontrol grupları arasında kromozom polimorfizmleri cinsiyete bağımlı şekilde karşılaştırıldı. Vaka grubunda 178 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere kadınlar arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmedi. Yine vaka grubunda 213 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere erkekler arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmedi.

Satellit polimorfizmleri olarak gruplandırılan 13ps+, 14ps+, 15ps+, 21ps+ ve 22ps+ polimorfizmlerinin vaka ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında ise 391 bireyden oluşan vaka grubunda 67 kişide satellit polimorfizmi görüldü, 80 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 7 kişide satellit polimorfizmi görüldü. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı almış vakalarda kontrole göre önemli düzeyde ($p=0,04$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 5**).

Tablo 5: Vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizmlerinin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Vaka	67	324	391	0,04
Kontrol	7	73	80	
Toplam	74	397	471	

Vaka grubunda infertilite tanısı almış 178 kadın vakanın 37'sinde ve kontrol grubunda ise 40 kadın vakanın 3'ünde satellit polimorfizmine rastlanıldı. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı alan kadın vakalarda kontrole göre önemli düzeyde ($p=0,03$) yüksek olduğu belirlendi (**Tablo 6**).

Tablo 6: Kadın vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Kadın vaka	37	141	178	0,03
Kadın kontrol	3	37	40	
Toplam	40	178	218	

Vaka ve kontrol grubunda erkekler arasında satellit polimorfizmlerinin dağılımı karşılaştırıldığında farklılık belirlenmedi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Erkek vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek vaka	30	183	213	0,33
Erkek kontrol	4	36	40	
Toplam	34	219	253	

TARTIŞMA

İnfertilitenin dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (12). İnfertrilite önemli bir sorundur ve patogenezinde genetik faktörlerin etkisi giderek daha fazla rapor edilmektedir. Bu noktada kromozom polimorfizmleri ve infertilite arasındaki korelasyon hala tartışmalıdır. Genellikle kromozomun dengeli yeniden düzenlenmesi olarak kategorize edilen kromozomal polimorfizmin, infertil olgularda artmış sıklığına ilişkin veriler sunan birçok çalışma mevcuttur (5, 15 - 17). İnfertrilite popülasyonda heteromorfizm insidansının fertil bireylere kıyasla üç ila beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4, 15, 18 - 20).

Cheng ve ark. (21), 19.950 kadında infertilite ve kromozom polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırdı. Araştırmacılar, endometriozisli vakalar dışında tüm infertil gruplarda heteromorfizmlerin insidansının fertil kohorttan önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirdi. Mevcut araştırmamızda ise yalnızca toplam satellit polimorfizmleri (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulundu.

Hindistan popülasyonunda üreme başarısı elde edemeyen 138 olguda (70 kadın ve 68 erkek) kromozom anomalileri ve polimorfik varyasyonlar incelendiğinde, cinsiyete göre dağılımlarında anlamlı farklılık belirlenmediği bildirildi (22). Araştırmamızda da benzer şekilde 391 vakada (178'si kadın, 213'ü erkek) 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmedi. Rawal ve ark. (22) çalışmalarından farklı olarak, çalışmamızda 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek olduğu belirlendi.

Karaca ve ark. (23), 301 infertil ve 136 kontrol çifti ile yaptıkları çalışmada, gruplar arasında heteromorfizm sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirdiler. Bu çalışmanın verileri çalışma verilerimiz ile uyum göstermekle birlikte infertil kadınlarda Karaca ve ark. (23) en sık 1qh+ (%14,7) polimorfizmini saptarken, araştırmamızda ise infertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlanıldı. İnfertrilite vaka (842 kişi) ile yapılan bir çalışmada 9qh+

polimorfizmi yüksek oranda görüldü (5). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, %10.23'lük (40 vaka/391 vakada) bir oranla 9qh+ polimorfizmi en yüksek seviyede belirlendi. Bu oran, kontrol grubundan daha yüksek olmakla birlikte istatistik olarak anlamsız bulundu. Bu durum, kontrol grubundaki örneklem sayısının azlığı ile açıklanabilir. Minocherhomji vd. (18)'nin 40 infertil çift ile yaptığı çalışmada, 9qh+ polimorfizmi ile infertilite arasında ilişki bulundu.

Heteromorfizmler ve infertilite arasında ilişki olduğuna (5, 15 - 18) ya da olmadığına (17) ilişkin çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda vaka grubunda yer alan 178 kadından 57'sinde (%32,02), 213 erkekten 48'inde (%22,53) kromozomal polimorfizm belirlendi. Tespit edilen kromozomal polimorfizmlere yüzde oran olarak bakıldığında vaka grubunda kontrol grubuna göre bir artış trendi gözlenmesine rağmen istatistik olarak anlamsız bulundu.

Heteromorfik bölgeler ile infertilite ve olumsuz üreme sonuçları arasında ilişkiyi açığa çıkaran çalışmalar arttıkça, heteromorfik varyantların zararsız kromozom sapmaları olup olmadığı yeniden düşünülmeye başlanmıştır (24). Çalışmamız Afyonkarahisar bölgesinde infertilitenin genetik bileşeninin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Elde edilen karyotip verilerinin çiftlerin sonraki gebeliklerinin prognozu açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Sonuçlarımız karyotip analizinin infertilite tanısı ile başvuran çiftlerin incelenmesi, yönetimi ve danışmanlığında yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri ile birlikte olası heteromorfizm varlığını da saptamak için geçerli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın daha geniş vaka ve kontrol grupları ile yinelenmesi gereklidir. FISH, array-CGH gibi moleküler sitogenetik teknikler kullanılarak elde edilecek daha detaylı verilerin konunun aydınlatılmasında önemli olacağı kanaatindeyiz.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 19.FEN.BİL.34).

KAYNAKLAR

1. Chowdhury SH, Cozma AI, Chowdhury JH. Infertility. Essentials for The Canadian Medical Licensing Exam: Review and Prepfor MCCQE Part I. 2nd edition. Wolters Kluwer, Hong Kong, 2017.

2. Raque-Bogdan TL, Hoffman MA. The relationship among infertility, self compassion, and well-being for women with primary or secondary infertility. *Psychol Women Quart.* 2015;39(4):484-96.

3. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynecol Obstet.* 2013;123(2):4-8.

4. Hong Y, Zhou YW, Tao J, et al. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment?. *Hum Reprod.* 2011;26(4):933-40.

5. Madon PF, Athalye A S, Parikh F R. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online.* 2005; 1(6):726-32.

6. Çağlayan AO, Özyazgan I, Demiryılmaz F, Özgün MT. Are heterochromatin polymorphism associated with recurrent miscarriage?. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:774-76.

7. Wilson A, Watt K, Ma S, The incidence of long heterochromatic polymorphism variants in infants conceived through assisted reproductive technologies. *Reprod Bio-Med Online.* 2017;35(2):219-24.

8. Wyandt HE, Wilson GN, Tonk VS. Human Chromosome Variation: Heteromorphism, Polymorphism and Pathogenesis, Second Edition, Springer, Boston USA. 2017:13-14.

9. Zegers-Hochschild F, Adamson G D, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406.

10. Fryns J, Kleczkowska A, Londers L, van den Bergh H. Unusual chromosome 9 polymorphism and reproductive failure. *Ann Génét.* 1985;28(1):49-51.

11. Di Gennaro G, Mascia A, Grammaldo L. Focal cortical dysplasia and pericentric inversion of chromosome 9: a case report. *J Neurol Sci.* 2004;21:143-6.

12. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008;14:605-621.

13. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol.* 2001; 8(2):49-52.

14. Purandare H, Fernandes NV, Deshmukh SV. Heterochromatic variations and pregnancy losses in humans. *Int J Hum Genet.* 2011;11:167-75.

15. Şahin FI, Yılmaz Z, Yüreğir O, Bulakbaşı T, Özer O, Zeyneloğlu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25(5):191-5.

16. Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the Romanian population. *Balk J Med Genet.* 2012;15(2):23-8.

17. Dong Y, Jiang YT, Du RC, et al. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30:275-81.

18. Minocherhomji S, Athalye A S, Madon P F, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril.* 2009;92(1):88-95.

19. Šípek, A. Jr., Mihalová, R., Panczak, A., et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(2):245-50.

20. Xu X, Zhang R, Wang W, et al. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a Chinese population. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(11):1481-6.

21. Cheng R, Ma Y, Nie Y, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):72-80.

22. Rawal L, Kumar S, Mishra S R, et al. Clinical manifestations of chromosomal anomalies and polymorphic variations in patients suffering from reproductive failure. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(3):209-15.

23. Karaca Y, Pariltay E, Mardan L, et al. Co-occurrences of polymorphic heterochromatin regions of chromosomes and effect on reproductive failure. *Reprod Biol.* 2020;20(1):42-7.

24. Morales R, Lledó B, Ortiz J A, et al. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Syst Biol Reprod Med.* 2016; 62(5):317-24.

COVID 19 NEDENİYLE ÖLEN HASTALARIMIZIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OUR PATIENTS WHO DIED DUE TO COVID-19

İmren TAŞKIRAN¹, Yosun ŞAN¹, Melda TÜRKEN², Gürsel ERSAN², Şükran KÖSE²

¹İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi
Yoğun Bakım Ünitesi

²İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Tüm dünyanın yeni karşılaştığı ve hızla dünyayı etkisi altına alan koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), 11 Mart 2020'den itibaren Türkiye'de ilk vakanın görülmesi ile birlikte ülkemizde de hızla yayılmaya başladı ve beraberinde ölümleri de getirdi. Çalışmamızda bir yıllık süre içinde hastanemizde yatarak takip ettiğimiz ve mortal seyreden COVID-19 tanılı olguların demografik verileri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi ve mortalite oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 11.03.2020 - 31.03.2021 tarihleri arasında hastanemizde COVID-19 tanısı ile takip edilen 3650 olgunun hasta dosyaları incelendi. Mortal seyreden olgular değerlendirildi.

BULGULAR: Pandemi sürecinde bu dönemdeki hastanemizde COVID-19 tanısı ile servis ve yoğun bakımda takip edilen toplam 3650 hastada mortalite oranı % 11,3'tür. Çalışmaya dahil edilen 406 hastanın 255'i (%62,8) erkek ve ortalama yaş 72 (18-106) olarak saptandı. En fazla eşlik eden kronik hastalıklar 141 (%34,7) hastada hipertansiyon, ikinci sırada ise 113 (%27,8) hastada kronik böbrek hastalığıydı. Başvuru anında en sık görülen semptomun dispne (%57,6) olduğu gözlemlendi. Hastaların başvuru tetkiklerindeki ortalama d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810), ortalama ferritin değeri de 450 ng/mL (9-10157) olarak hesaplandı. Hastalarımızın 237 (%94) 'sinin toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri COVID-19 pnömonisi ile uyumlu raporlandı.

SONUÇ: Çalışmamızda pandemik seyir gösteren COVID-19 hastalığı nedeniyle mortal seyreden olgularımız irdelenmiş; erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların, COVID-19'dan ölen hastaların içinde yüksek oranda bulundukları gözlemlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: COVID-19, Komorbidite, Mortalite, SARS-Cov-2

ABSTRACT

OBJECTIVE: The coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has just been encountered by the whole world and has rapidly affected the world, started to spread quickly in our country, with the first case seen in Turkey as of March 11, 2020. In our study, it was aimed to examine the demographic data, clinical and laboratory evaluation, discharge and mortality rates of the patients who died from the COVID-19 patients we followed up in our hospital for a year.

MATERIAL AND METHODS: The patient files of 3650 cases followed up with the diagnosis of COVID-19 in our hospital between 11.03.2020 - 31.03.2021 were examined. Mortal cases were evaluated retrospectively.

RESULTS: During the pandemic in this period, our hospital mortality rate is 11.3%. 255 (62,8) were male patients and the median age was 72 (18-106). The most frequent accompanying chronic diseases were hypertension in 141 (34,7) patients, followed by chronic kidney disease in 113 (27,8) patients. It was observed that the most common symptom at the time of admission was dyspnea (57,6). The median d-dimer value in the examinations of the patients was 1955 ng/mL (40-25810), and the median ferritin value was 450 ng/mL (9-10157). Thorax computed tomography images of 237 (94) patients were reported to be compatible with covid-19 pneumonia.

CONCLUSIONS: In our study, our cases of mortality due to COVID-19 disease with a pandemic course were evaluated. It has been observed that male, older age, patients with hypertension and chronic kidney disease have a high rate among patients who have died from COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, Comorbidity, Mortality, SARS-CoV-2

Geliş Tarihi / Received: 18.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 16.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Melda TÜRKEN

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

E-mail: meldaulusoy@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6031-6328, 0000-0001-7167-6639, 0000-0002-9536-6560, 0000-0002-1859-7066, 0000-0002-4228-1213

Etik Kurul / Ethical Committee: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (17.05.2021/05-39).

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehri, nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgınının merkezi haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çinli bilim adamlarının solunum yolu örneklerinden izole ettikleri pnömoni salgınına yol açan yeni virüse önce 2019-nCoV, sonra SARS-CoV-2 ismini verdi ve Şubat 2020'de koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tanımlandı (1). Salgının, büyük olasılıkla canlı vahşi hayvanlar ile birlikte ticaret yapılan büyük bir deniz ürünleri pazarıyla ilişkili zoonotik bir bulaşma olayından başladığı kabul edildi ve kısa sürede etkili bir şekilde kişiden kişiye bulaşın meydana geldiği anlaşıldı (2). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan, hafif üst solunum yolu hastalığı ile birlikte solunum yetmezliği, hatta ölümle sonuçlanabilen şiddetli viral pnömoniye sebep olabilecek kadar geniştir (3).

Hastalıkla karşılaştıktan sonra yayınlanan erken vaka serilerinde ağır hastalık ve ölüm için risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı ancak hastalığın klinik ve virolojik seyrinin ayrıntıları hakkında başlangıçta bilemediğimiz birçok şey söz konusuydu ve mortalite için risk faktörleri iyi bir şekilde özetlenmemiştir. Zaman ilerledikçe artan vaka sayıları ile birlikte yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve COVID-19 enfeksiyonundan ölüm riski arasındaki ilişkiye ilişkin birçok çalışma ortaya konuldu ve ardından mevcut bulguları değerlendiren geriye dönük kohort çalışmalarının meta-analizleri yapılmıştır. Yapılan meta analizlerde ileri yaş (≥ 65 yaş), erkek cinsiyet, hipertansiyon, kronik vasküler hastalık (KVH), diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve malignitelerin COVID-19 enfeksiyonundan daha fazla ölüm riski ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu bulgular, klinisyenlerin kötü prognozu olan hastaları erken bir aşamada belirlemelerine yardımcı olmuştur (4).

Çalışmamızda bir yıllık süre içinde hastanemizde takip ettiğimiz COVID-19 hastalarından mortal seyreden olguların demografik verileri, klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi, taburculuk ve mortalite oranlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

11.03.2020 - 31.03.2021 tarihleri arasında hastanemizde Sağlık Bakanlığı güncel COVID-19 rehberlerine göre COVID-19 tanısı ile yatarak takip edilen hastalarda mortalite retrospektif olarak değerlendirildi.

Demografik veriler (yaş, cinsiyet) ve komorbiditeler (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, KOAH, KVH, kronik böbrek hastalığı ve malignite) kaydedildi. Hastaların başvurusu sırasındaki semptomları (öksürük, dispne, ateş ve miyalji) kaydedildi.

Hastaların rutinde yatışlarında alınan kan tahlillerindeki biyo-belirteçlerden; beyaz kan hücresi sayımı (WBC), lenfosit sayısı, trombosit sayısı, Hemoglobin miktarı, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kısmi tromboplastin zamanı (PTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), D-dimer, kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN), ferritin, albümin, troponin, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri not edildi. İlk başvurudaki toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri değerlendirilmesi analiz edildi.

Hastaların izleminde aldıkları tedaviler (lopina-vir/ritonavir, favipiravir, metilprednizolon , dek-sametazon ve plazma tedavisi) ile takiplerinde kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı döküman-te edildi.

COVID-19 Taraması ve Teşhisi

Hastanemize başvuran hastalarda; hastane içinde gerçekleştirilen gerçek zamanlı ters transkriptaz - polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılarak viral RNA'nın saptanması ve dış merkezden transfer edilen hastalarda da herhangi bir dış sistemde bu sonucun belgelendiği vakalar pozitif vaka olarak tanımlandı ve bu vakalar değerlendirmeye alındı. RT-PCR testi için endikasyon, tek bir epidemiyolojik risk faktörüne veya COVID-19'u düşündüren klinik semptomlara dayanıyordu.

Etik Kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar ve etik kurul merkezinden 17/05/2021 tarih ve 2021/05-39 karar no ile alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Devamlı veriler normal dağılıyorsa mean $\pm$ SD, normal dağılmıyorsa median ve çeyrekler arası oran olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 ile hastanede yatarak tedavi altına alınan 3650 hasta incelendi. İzlemleri sonucunda toplam 414 (%11,3) hastanın ölümle sonuçlandığı kaydedildi. Mortal olguların 7'si 18 yaş altı olması nedeni ile ve bir hasta da acil servise arrest olarak gelip, yapılan müdahale sonucunda ölmesi nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 406 ölen erişkin hasta değerlendirmeye alındı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1**'de yer almaktadır.

Tablo 1: COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastaların Demografik Verileri ve Eşlik Eden Hastalıkları İle Klinik Özelliklerinin Değerlendirmesi

COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastalar (n=406)	
Yaş (Yıl) *	72 (18-106)
Erkek (n,%)	255 (62,8)
Hastane Yatış Günü *	13 (1-142)
Yoğun Bakım Yatış Olanlar (n,%)	396 (97,5)
Yoğun Bakım Yatış Günü *	11 (1-142)
Kan Grubu (n,%)	
A Rh+	47 (36,4)
O Rh+	35 (27,1)
B Rh+	21 (16,3)
AB Rh+	15 (11,6)
A Rh-	4 (3,1)
O Rh-	3 (2,3)
B Rh-	2 (1,6)
AB Rh-	2 (1,6)
Eşlik Eden Hastalıklar (n,%)	
Hipertansiyon	141 (34,7)
Kronik Böbrek Hastalığı	113 (27,8)
Diabetes Mellitus	111 (27,3)
Kardiyovasküler Hastalıklar	73 (17,9)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	53 (13)
Malignite	29 (7,1)
Hiperkolesterolemi	4 (0,9)
Başvuru Semptomları (n,%)	
Dispne	234 (57,6)
Öksürük	109 (26,8)
Ateş	69 (16,9)
Miyalji	11 (2,7)

* median (min-max)

406 hastanın 255'i (%62,8) erkek ve ortalanca yaş 72 (18-106) olarak hesaplandı. Hastaların %97,5'i yoğun bakım yatışı olduğu, ortalama hastane yatış süresi 13 gün, ortalama yoğun bakım yatış süresi 11 gün saptandı. 261 hasta kronik bir hastalığa sahipti. En fazla eşlik eden kronik hastalıklar 141 (%34,7) hastada hipertansiyon, ikinci sırada ise 113 (%27,8) hastada kronik böbrek hastalığıydı. Sadece 129 hastanın kan grubu verilerine ulaşılabildi ve 51 tanesi (%39,5) A kan grubu idi. Başvuru anında en sık görülen semptomun dispne (%57,6) olduğu gözlemlendi. Hastaların başvurularındaki laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları ve aldıkları tedavilerin değerlendirmesi **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastaların Başvuru Laboratuvar Değerleri, Radyolojik Bulguları ve Aldıkları Tedavilerin Değerlendirmesi

COVID-19 Nedeniyle 1 Yıllık Takipte Ölen Hastalar (n=406)	
Lökosit $\times 10^3/\mu\text{L}$ *	10,25 (0,2-153)
Lenfosit $\times 10^3/\mu\text{L}$ *	0,7 (0,1-11,1)
Hemoglobin gr/dL **	11,4 $\pm$ 2,4
Trombosit $\times 10^3/\mu\text{L}$ *	203 (7-822)
aPTT sn *	27 (17,3-32,1)
INR*	1,19 (0,91-6,83)
D-dimer ng/mL*	1955 (40-25810)
Ferritin ng/mL*	450 (9-10157)
AST U/L*	44 (8-10388)
ALT U/L*	26 (4-7150)
Üre mg/dL*	81,5 (2,5-393)
Kreatinin mg/dL*	1,6 (0,5-12,4)
Albumin g/L*	2,6 (1,5-4,8)
Troponin-I pg/mL*	47,4 (0,01-25000)
C-reaktif Protein ng/mL*	152,5 (1,40-767)
Prokalsitonin ng/mL*	0,6 (0,01-172)
Verilen Tedavi (n,%)	
Hidroksiklorokin	25 (6,1)
Favipiravir	172 (42,3)
Metilprednizolon	47 (11,5)
Deksametazon	140 (34,4)
Plazma Tedavisi	34 (8,3)
Kan Transfüzyonu (n,%)	33 (17,4)
Bilgisayarlı Tomografi Tutulumu (n,%)	
Uyumlu	237 (94)
Uyumlu değil	8 (3,1)
Kuşkulu	7 (2,7)

* median (min-max)

** mean $\pm$ SD

Hastaların başvuru tetkiklerindeki ortalanca d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810), ortalanca ferritin değeri 450 ng/mL (9-10157) olarak hesaplandı. Tedavide 172 (%42,3) hastaya favipiravir ilk gün 2x1600 mg/g sonra 2x600 mg/g oral yolla verildiği; 140 (%34,4) hastaya 6 mg/gün deksametazon tedavisi 10 gün uygulandığı belirlendi. 237 (%94) hastanın toraks BT görüntüleri COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bilateral tutulum vardı. Tipik BT bulguları; buzlu cam opasiteleri ile multilober ve subsegmental konsolidasyon olarak raporlanmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak ölen hastalar incelenmiş, hastaların %97,5'inin yoğun bakım ihtiyacı gereken hastalar olduğu görülmüştür. İleri yaşın COVID-19 hastalarında mortalite için önemli bir faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Malezya'da Sains Üniversitesinde ölen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ortalanca yaş 68 olarak hesaplanmıştır (5). Bizim ölen hastalarımızın ortalanca yaşı 72 olarak hesaplanmıştır.

Yapılan araştırmalara göre, literatürde erkeklerin kadınlardan daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (6). Daha yüksek mortalite, erkekler arasında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve akciğer hastalıkları gibi daha yüksek kronik komorbidite oranının yanı sıra daha yüksek sigara içme oranına bağlanmıştır (7). Bizim değerlendirdiğimiz ölen hastalarımızda %62,8'i erkekdi. Sigara içme oranlarını, yeterli bilgi alınamadığından ve kayıtları eksik olduğundan değerlendiremedik.

Kronik komorbiditeleri olan hastaların ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (8). Özellikle daha önceden kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus tanısı olanların COVID-19'u daha ağır geçirdikleri ilişkilendirilmiştir (9). Bizim ölen hastalarımızda en fazla eşlik eden kronik hastalıklar hipertansiyon (%34,7), kronik böbrek hastalığı (%27,8), Diabetes mellitus (%27,3) saptandı. Ayrıca, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin reseptör blokerlerinin (ARB), sitokinleri azaltarak inflamatuvar yanıtı azalttıkları için viral pnömoni hastalarda mortaliteyi ve endotrakeal entübasyonu azalttığı bildiren bazı yayınlar söz konusudur (10). Bizim ölen hastalarımızda ACE inhibitörü kullanım oranları, yeterli veriye ulaşamadığımızdan değerlendirmeye alınmadı.

KVH ve KOAH öyküsü olan COVID-19 hastalarının daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (11). Bizim ölen hastalarımızın sadece %17,9'unda KVH ve %13'ünde KOAH mevcuttu.

Çin'den ilk vakalar ile yapılan değerlendirmelerin birinde hastaların %70'inden fazlasının lökosit sayısının 10×10^3 uL 'nin altında olduğu ve prokalsitonin değerlerinin de 0,25 ng/mL'nin altında olduğu belirtilmiştir (12). Bizim ölen hastalarımızda yapılan değerlendirme de ortalanca lökosit değerleri 10,25 (0,2-153) 10^3 uL, prokalsitonin ortalanca değeri de 0,6 (0,01-172) ng/mL hesaplandı.

COVID-19 mortalitesi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada 1000 ng/mL'den büyük d-dimer'in COVID-19'un ölümcül sonucu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (13). Bizim ölen hastalarımızın değerlendirmesinde de ortalanca d-dimer değeri 1955 ng/mL (40-25810) bulunmuştur.

Pandemi süreci ilerledikçe ve yapılan mortalite çalışmaları arttıkça meta analiz değerlendirmeleri de yayınlanmaya başlamıştır. Bu değerlendirmelere de bakıldığında bizim analizlerimize benzer sonuçlar vardır. Kronik komorbiditeler, komplikasyonlar ve akut böbrek hasarı, KOAH, diyabet, hipertansiyon, KVH, kanser, artmış d-dimer, erkek cinsiyet, ileri yaş ve obezite gibi demografik değişkenler mortalite açısından belirlenen klinik risk faktörleridir (14).

Bu değerlendirmenin, geriye dönük olması ve doğrulamak için yapılan çabalara rağmen verilerin erişime açık olması nedeniyle sınırlamaları vardı. Literatürdeki oranlara göre bizim değerlendirmemizde daha az sayıda hastada KVH ve KOAH bildirilmiştir. Bu durum hastaların hastalık durumunu değerlendirmek için diğer klinik ve laboratuvar verileri mevcut olmadığından da kaynaklanabilir.

Hastaneden yatarak tedavi alıp taburcu edilen hastalar değerlendirmeye henüz alınmamış ve karşılaştırma yapılamamıştır. Bir sonraki aşamada onlar da analiz edilerek karşılaştırma yapıp risk faktörlerinin de belirtildiği bir çalışma yapmak bu değerlendirmenin sonrasında daha yararlı olacaktır kanısındayız.

Çalışmamızda, pandemik seyir gösteren COVID-19 hastalığı nedeniyle mortal seyreden olgular irdelenmiştir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı olan hastaların, COVID-19'dan ölen hastaların içinde yüksek oranda bulundukları gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;58:686-89.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-1424.
5. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:1091.
6. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108293.
7. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8:20.
8. Lancet The. The gendered dimensions of COVID-19. *Lancet* 2020;395:1168.

- 9.** Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730-41.
- 10.** Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-38.
- 11.** Hussain A, Bhowmik B, Cristina do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
- 12.** Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, et al. (COVID-19) severity: a meta-analysis. *Curr Probl Cardio.* 2020;45(8):100617.
- 13.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-1062.
- 14.** Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855.

SPONDİLOEPİ (META) FİZİYAL DİSPLAZİ ÖN TANILI BEŞ TÜRK ERKEK HASTADAKİ GENETİK ETYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF GENETIC ETIOLOGY IN FIVE TURKISH MALE PATIENTS WITH PRE-DIAGNOSED SPONDYLOEPI (META) PHYSEAL DYSPLASIA

Hamide Betül GERİK ÇELEBİ¹, Fethi Sırrı ÇAM²

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: İskelet displazisi orantısız boy kısalığı ve çeşitli ortopedik komplikasyonlarla karakterize kompleks bir hastalık grubudur. X'e Bağlı Spondiloepifizyal Displazi Tarda, progresif spondiloepi(meta)fizyal displazi ve prematür osteoartritin eşlik ettiği X'e bağlı kalıtsal bir iskelet displazisidir. *Trafficking protein particle complex 2 (TRAPPC2)* geni bu hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Progresif psödomatoid displazi (PPRD), dirsek eklemlerinde genişleme ve artrit benzeri bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtsal bir iskelet displazisi subgrubu olan bu hastalığa ise 6q21 kromozomal lokasyonunda bulunan *cellular communication network factor 6 (CCN6)* genindeki mutasyonlar neden olur. Bu çalışma ile X'e bağlı ya da otozomal resesif kalıtım paterni düşünülen, yıllardır tanı almamış beş erkek bireye tanı koyarak, olası tedavileri belirlemek ve prenatal preimplantasyon genetik test olanağı sunmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya, X'e bağlı veya otozomal resesif kalıtsal iskelet displazisi olan beş erkek kardeş dahil edildi. Dört hastaya Whole Ekzom Sekanslama (WES) yapıldı. Bir hasta ve aynı aileden dört sağlıklı bireye ise Sanger sekanslama yapıldı.

BULGULAR: Etkilenen tüm kardeşlerde CCN6 geninde homozigot c.210C>A (p.Cys70Ter) ve c.302G>A (p.Gly101Glu) mutasyonları bulundu. Böylece, X'e bağlı resesif kalıtım paterni olma olasılığına rağmen WES sonrası otozomal resesif PPRD tanısı koyuldu.

SONUÇ: Bu çalışma normalde bir çocukluk çağı hastalığı olan Progresif psödomatoid displazisi tanısı alan ortalama yaşı 54.6 olan en yaşlı hastaları sunmaktadır. p.Cys70Ter değişikliği Türk hastalarda en sık görülen patojenik varyanttır. Bu çalışma, Progresif psödomatoid displazinin ortalama yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermesi açısından da önemlidir. Aynı zamanda bu çalışma, bu hastalığın seyrini ve yaşam boyu eşlik edebilecek klinik bulguları göstermesi açısından da önemlidir.

ANAHTAR KELİMELE: Artropati, İlerleyici psödomatoid displazi, CCN6 geni

ABSTRACT

OBJECTIVE: Skeletal dysplasias is a complex disease group characterized by disproportionate short stature and various orthopedic complications. X-Linked Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda is an X-linked inherited skeletal dysplasia accompanied by progressive spondyloepi(meta)physeal dysplasia and premature osteoarthritis. The gene related to the disorder is *trafficking protein particle complex 2 (TRAPPC2)*. Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD) is characterized by enlargement of the elbow joints and arthritis-like findings. It is an autosomal recessive subtype of skeletal dysplasia caused by mutations in *cellular communication network factor 6 (CCN6)* gene located on chromosomal region 6q21. In this study, it was aimed to diagnose five male individuals with an X-linked or autosomal recessive inheritance pattern, who have not been diagnosed for years, to identify possible treatments and to offer prenatal preimplantation genetic testing.

MATERIAL AND METHODS: Five male siblings with skeletal dysplasia with an uncertain inheritance either X-linked or autosomal recessive pattern were included in this study, Whole Exome Sequencing (WES) was applied to the four affected cases. Sanger Sequencing was performed in one affected case and four healthy individuals.

RESULTS: Homozygous c.210C>A (p.Cys70Ter) and homozygous c.302G>A (p.Gly101Glu) mutations in the CCN6 gene were found in all affected siblings. Thus, the final diagnosis after WES was autosomal recessive PPRD despite the possibility of an X-linked recessive pattern.

CONCLUSIONS: This study presents a series of the oldest patients diagnosed with Progressive pseudorheumatoid dysplasia, normally a childhood disease, with an average age of 54.6. The p.Cys70Ter alteration is the most frequent pathogenic variant in Turkish patients. This study is also important in terms of showing that Progressive pseudorheumatoid dysplasia has no significant effect on life expectancy. At the same time, this study shows the progression of this disease and clinical findings that may accompany lifetime.

KEYWORDS: Arthropathy, Progressive pseudorheumatoid dysplasia, CCN6 gene

Geliş Tarihi / Received:24.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted:16.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Hamide Betül GERİK ÇELEBİ

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

E-mail: drbetulgerik07@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000 0001 5218 7880, 0000 0002 0972 8896

Etik Kurul / Ethical Committee: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu (28.07.2017/1043).

INTRODUCTION

Skeletal dysplasia (SD) are a complex group of diseases consisting of approximately 461 different disorders that are divided into 42 groups, based on molecular and clinical findings by the latest 2019 version of the nosology. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda, X-linked (SEDT [MIM:313400]) is characterized by disproportionate short stature, deceleration in linear growth usually beginning after the age of 5 years, and progressive joint and back pain. Multiple epiphyseal anomalies, platyspondyly, scoliosis, coxa vara, and hypoplastic odontoid process are among the accompanying radiological findings. Mutations in the localized *trafficking protein particle complex 2* (TRAPPC2 [MIM:300202]) gene in the Xp22.2 chromosomal region are responsible for this syndrome. TRAPPC2 encodes the protein sedlin, which plays a role in vesicle transport from the endoplasmic reticulum to the golgi apparatus (1 - 4). Progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD [MIM:208230]) is an autosomal recessive inherited spondyloepiphyseal disorder characterized by progressive joint pain and swelling and enlargement of joints. The disease begins around the age of 3-8 years with arthritis-like involvement of small joints of the hand. It also proceeds to kyphoscoliosis and gait disturbance by affecting shoulder and hip joints in the adolescence period (5 - 7). Mutation in the 6q21 chromosomal locus *cellular communication network factor 6* (CCN6 [MIM:603400]) gene cause this disease. This gene encodes for the CCN6 protein, a member of the connective tissue growth factor (CTGF) family, an important growth factor for normal development of the skeletal system and cartilage maturation (8 - 10).

Here we present a family with many of the typical clinical findings of these two subtypes, but also exhibited different clinical findings, in particular eye findings including myopia and astigmatism. Although all patients were male which primarily suggest X-linked spondyloepi(meta)physeal dysplasia, there was also the possibility of an autosomal recessive inheritance pattern.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Five patients from a consanguineous Turkish family and their four healthy relatives were included. The proband, IV.21, was a 45 years-old-male, who presented with gait disturbance, back pain and findings similar to rheumatoid arthritis in the hands (**Figure 1**).

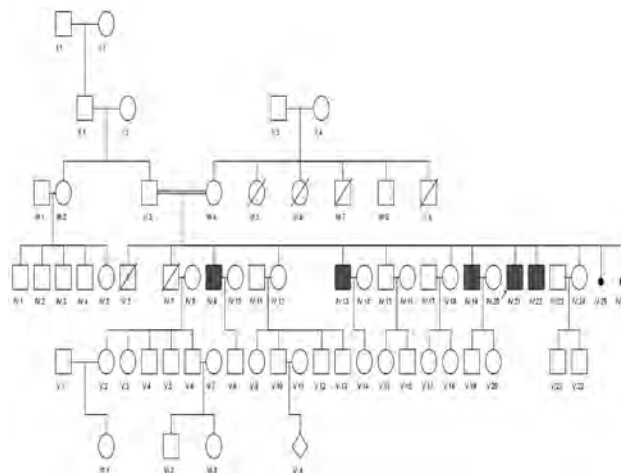


Figure1: Pedigree of the family

Patients who had a skeletal dysplasia consistent with X-linked recessive or autosomal recessive inheritance pattern as a result of history, physical examination, biochemical and radiological evaluations were included in the study.

All patients were born via normal vaginal delivery at term. Initially, growth and development were normal. The disease symptoms started at approximately 6-7 years of age, with painful nodules at the distal interphalangeal joints, and showed a severe progression, particularly in the vertebrae and hip involvement during adolescence. After the age of 20, disease progression slowed, but the patients had difficulty in walking due to inflammation in the hip joint, spine and lower extremity joints. The severe pain in the joints, including interphalangeal joints of the hands and feet, neck, back, hip and limbs, were managed with various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The intelligence of the patients was normal. Ophthalmological evaluation of the patients revealed an astigmatism and a myopia, however one patient had a glaucoma and visual deficit of the right eye.

Cardiovascular and respiratory system examination of the patients were normal. The clinical findings of affected cases are documented in **Table 1**.

Table 1: Clinical features of all patients

Patient no	IV.9	IV.13	IV.19	IV.21	IV.22
Sex	Male	Male	Male	Male	Male
Age	65	61	51	49	47
Length (cm)	142	145	155	145	150
Weight (kg)	48	52	55	45	50
Micro macrocephaly	No	No	No	No	No
Intelligence	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Coarse face	No	No	No	No	No
Short neck	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Chest deformity	Yes	No	No	No	Yes
Kyphoscoliosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Platyspondyly	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Rhizomelic shortness	Yes	No	No	No	No
Enlarged interphalangeal joints	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Pain in joints	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Deformation in hands	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Tenderness or redness in the joint	No	No	No	No	No
Limited extension in the interphalangeal joints	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Serum C-reactive protein (CRP) level	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Rheumatoid factor (RF)	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Hip dislocation	Not determined	Not determined	Not determined	At the age of 14-15	After trauma
Osteopenia / osteoporosis	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Eyes findings	astigmatism myopia	astigmatism myopia	Glaucoma, visual deficit of right eye	astigmatism myopia	astigmatism myopia
Gait disturbance	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Sample Preparation and Whole Exome Sequencing

DNA isolations were performed according to manufacturer instructions using the Anatolia Magrev Whole Blood Genomic DNA Extraction Kit, which is a magnetic bead method and the source sample was peripheral venous blood. Exome enrichment was done with the Trusight Enrichment kit (Illumina, San Diego, CA) and library preparation was done with TruSeq Rapid Exome Library Prep kit. Prepared samples were loaded onto a HiSeq 4000 sequencing system (Illumina, San Diego, CA, USA) and sequencing was done in rapid sequencing mode. Raw base-calls were demultiplexed and adapter cleaned using Illumina bcl2fastq software to obtain the clean reads in FASTQ format. FASTQ files were processed to final variant calls in accordance with the Genome Analysis Toolkit (GATK) best practices recommendations (11). In the first step, the FASTQ files (cleaned from the adapter arrays with ILLUMINA CASAVA and BCL2FASTQ) were mapped onto hg19 with BWA 0.7.15 (12). The obtained SAM file was merged with the unmapped and paired reads file with PICARD to add metadata and to convert hard clipped bases to soft clips (11). PCR and optical duplicates were marked with PICARD and later coordinate sorted with PICARD. Base quality scores were

recalibrated using GATK3.8 to obtain the final BAM file ready for variant calls. Variants were called using GATK3.8 HaplotypeCaller with standard parameters and GVCF mode. Thus the call confidence of the whole reference regions were also determined (11). The resulting GVCF files were subsequently genotyped with the GATK 3.8 GenotypeGVCFs command to obtain variants. The GATK3.8 FilterVariants command was used to filter SNP and INDELs according to MQ, QD and MQRankSum values. The unfiltered variants were compared against the variant database at the XXXX Genetic Diseases Diagnostic Center to identify only rare variants in the target specimens. Rare variants were identified and then annotated with ANNOVAR and analyzed (13). The raw data obtained from the exome sequencing was annotated with various bioinformatics software such as BWA, GATK and ANNOVAR and then was exported to excel separately for each patient.

Sanger Sequencing

DNA was extracted from lymphocytes obtained from 200 µl peripheral venous blood using QIA-amp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA). PCR primers for exon 2 of the WISP3 gene were designed. The forward and reverse primer sequences used were:

WISP3_2F:TTGGAGGCTGAGTGAAGAATAGTT-TAAGG,
WISP3_2R:CAGTGCAATGAAAATAATGGGCTT-CTG (Sequencing (5'→3')).

PCR was done for each sample in accordance with the appropriate protocol. The PCR was checked using 2% agarose gel electrophoresis (WISP3 gene 692bp) to determine whether the product could be obtained or not. Before the sequencing, the PCR products were purified using NucleoFast 96 PCR kit (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG Düren, Germany). After completion of the thermal cycle steps, the sequence reactions were purified according to the protocol of the ZR-96 DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research Corp. USA). Capillary electrophoresis of the purified sequence products was performed using ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.). Two gene exons and exon-intron boundaries were analyzed using SeqScape 2.5.0 (Applied Biosystems Inc.) software and sequence variations were determined.

Ethical Committee

This study was conducted in Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Health Sciences Ethics Committee dated 28.02.2017 and numbered 1043. The study was evaluated as a research file and it was decided that it was scientifically and ethically appropriate.

RESULTS

WES was applied to the four affected cases and Sanger Sequencing was performed in one affected case and four healthy individuals. When the changes seen in more than one percent of the individuals in society were filtered out, it was seen that number of variants dropped to approximately 16000. Although pedigree analysis suggested an X-linked inheritance pattern, when the parents of the patients are consanguineous homozygous variations should be filtered according to the autosomal recessive inheritance pattern and clinical findings are taken into consideration. In order to determine the significance of these changes, firstly, variants causing premature stop codon, insertion and deletion leading to frameshift, and non-synonymous variants were filtered and annotation was performed according to the function of change. When annotating for function pathological variants were selected according to the scores of *in silico* variant analysis programs, such as SIFT Human Coding SNPs (http://sift.jcvi.org/www/SIFT_chr_coords_submit.html), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) and PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/dbsearch.shtml>). All changes detected after these stages were visualized separately in excel format for each patient. VarSome (<https://varsome.com/>) combined database, the human genomic variant search engine, was used to detect the pathologic variation that caused the disease. Variations dropping below 10 in the filtration process were subjected to screening using the VarSome database.

All these annotation procedures resulted in two changes that were in entire agreement with the patient's clinical findings and inheritance pattern. It was observed that the c.210C>A; (p.Cys70Ter) (**Figure 2, 3**) nonsense homozygous variant and c.302G>A; (p.Gly101Glu) (**Figure 4, 5**) missense homozygous variant in the exon 2 of

the NM_198239.1 transcript of the *CCN6* gene were pathological mutations causing the disease (rs121908901, rs147337485).

Approximately 125,000 variants obtained from whole exome analysis were filtered, finally identifying two variants, and leading to a diagnosis of autosomal recessive inherited PPRD. Sanger sequencing analysis of all control cases showed that the mother and the other brother were carriers, while the other two healthy relatives did not carry both mutations.



Figure 2: Exome sequencing image of the all patients revealed a c.210C>A homozygous mutation in the *CCN6* gene

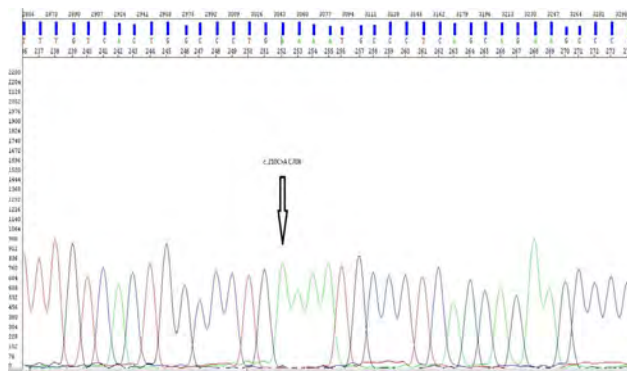


Figure 3: Sanger sequencing confirmation of the all patients revealed a c.210C>A homozygous mutation in the *CCN6* gene



Figure 4: Exome sequencing image of the all patients revealed a c.302G>A homozygous mutation, in the *CCN6* gene

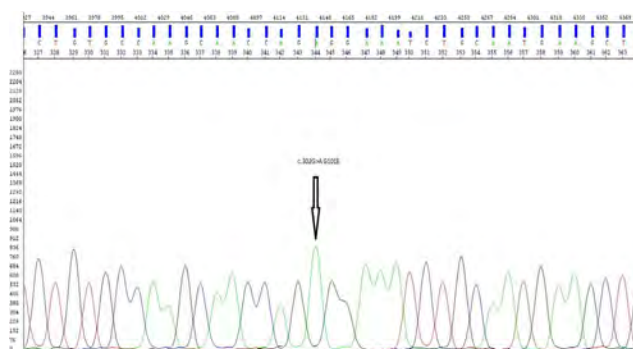


Figure 5: Sanger sequencing confirmation of the all patients revealed a c.302G>A homozygous mutation in the *CCN6* gene

DISCUSSION

This study was performed to determine the genetic etiology of patients with undiagnosed skeletal dysplasia for years. After whole exome sequencing analysis two homozygous mutations in the second exon of the *CCN6* gene confirmed the diagnosis of PPRD, according to the National Center for Biotechnology Information (NCBI) reference sequence, NM_198239.1. One of these mutations, c.210C>A, is predicted to cause a premature stop codon, p.Cys70Ter. This mutation was previously reported in the Human Genome Mutation Database-Public Version (HGMD public) with the code CM991252. The c.210C>A mutation has been reported from several countries, including Italy, France, Lebanon, Syria, Turkey, Germany, India and Iran (6, 9, 14-19). This mutation accounts for almost 28% of the pathogenic variants associated with PPRD. It is the most frequent mutation in the Turkish population (20). Surprisingly, the c.302G>A; (p.Gly101Glu) missense amino acid mutation was detected in all patients, and was present in the same coding region as the other mutation. It is present in Human Genome Mutation Database-Public Version (HGMD public; code CM129541) and has been formerly reported (6, 16, 18, 21). This mutation results in substitution of a Glycine, present in the wild type protein, with a Glutamine at position 101. The glycine, the most flexible of all residues, has markedly different physicochemical properties from glutamine so that the presence of glutamine in the mutant can disturb the normal function of this domain and potentially abolish its function (22). The wild-type and mutant amino acids differ in size and the mutant residue is bigger, which may lead to changes in tertiary and quaternary structure of the mutant protein (22).

The torsion angles for this residue are unusual, and only glycine is flexible enough to maintain these torsion angles. Thus, mutation with another residue will force the local backbone into an incorrect conformation and will disturb the local structure.

One of the functions of *CCN6* protein is to bind to Insulin-Like Growth Factors. Insulin-like growth factors are involved in cell growth regulation and are associated with high affinity, thrombospondin type 1 repeat domains (TSP1) and a C-terminal cysteine node-like domain (CT). Both mutations detected were located within an IGFBP N-terminal domain, annotated in UniProt. The association of p.Cys70Ter and p.Gly101Glu mutations was previously reported by Delague et al. (18), Rai et al. (6) and Temiz et al. (16) and it was postulated that this might represent a founder effect (6, 16, 18). Consanguineous marriages may cause the emergence of these homozygous mutations. Most PPRD patients with p.Cys70Ter and p.Gly101Glu homozygous mutations have exhibited similar phenotypes. In the current pedigree, the ocular findings including astigmatism and myopia, have not previously been reported in PPRD. Members of this family had a clinical picture resembling both syndromes. Their pedigree had two possible inheritance patterns, X-linked recessive and autosomal recessive inheritance, as all females were healthy and all males were affected. As mental capacity was invariably normal, we hypothesized that a syndrome with X-linked recessive inheritance pattern was the most likely diagnosis initially but, it was decided to perform exome sequencing because an exact differential diagnosis was not possible.

This study has highlighted the importance of whole exome analysis to diagnose heterogeneous and multifactorial diseases, such as skeletal dysplasia. This study is also present the oldest group of patients to date, diagnosed with PPRD, which is usually a disease diagnosed in childhood and is thus important as PPRD in this pedigree had no effect on life expectancy.

ACKNOWLEDGEMENT

All authors contributed equally to this study. All individuals participating in the study were informed about the study and an informed consent

form was obtained. We thank all the individuals who took part in this study. I would like to thank my esteemed teachers Serdar Ceylaner, Assoc. Prof., MD. and Gülay Ceylaner, Assoc. Prof., Ph.D. who supported me in this study and the entire team of INTERGEN Genetics and Rare Diseases Diagnosis Research & Application Center.

This study was supported financially by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Manisa Celal Bayar University (project no. 2017-075).

REFERENCES

1. Xia XY, Yu J, Li WW, et al. A novel nonsense mutation in the sedlin gene (SED L) causes severe spondyloepiphyseal dysplasia tarda in a five-generation Chinese pedigree. *Genetics and Molecular Research*. 2014;13:3362-70.
2. Fiedler J, Merrer ML, Mortier G, Heuertz S, Faivre L, Brenner RE. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Novel and recurrent mutations in 13 European families. *Human mutation*. 2004;24(1):103.
3. Shaw MA, Brunetti-Pierri N, Kadasi L, et al. Identification of three novel SEDL mutations, including mutation in the rare, non-canonical splice site of exon 4. *Clinical genetics*. 2003;64(3):235-42.
4. Gedeon AK, Tiller GE, Le Merrer M, et al. The molecular basis of X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(6):1386-97.
5. Uludağ Alkaya D, Kasapçopur Ö, Bursalı A, et al. Specific early signs and long-term follow-up findings of Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia (PPRD) in the Turkish cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;17:926.
6. Rai E, Mahajan A, Kumar P, et al. Whole exome screening identifies novel and recurrent WISP3 mutations causing progressive pseudorheumatoid dysplasia in Jammu and Kashmir-India. *Scientific Reports*. 2016;6:27684.
7. El-Shanti HE, Omari HZ, Qubain HI. Progressive pseudorheumatoid dysplasia: report of a family and review. *Journal of Medical Genetics*. 1997;34(7):559-63.
8. Yin L, Mao Y, Zhou Y, et al. A retrospective study of nine patients with progressive pseudorheumatoid dysplasia: to explore early diagnosis and further treatment. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):877-8.
9. Tran MN, Kleer CG. Matricellular CCN6 (WISP3) protein: a tumor suppressor for mammary metaplastic carcinomas. *Journal of cell communication and signaling*. 2018;12:13-9.
10. Giusti V, Scotlandi K. CCN proteins in the musculoskeletal system: current understanding and challenges in physiology and pathology. *J Cell Commun Signal*. 2021;15(4):545-66.
11. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, et al. From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Current protocols in bioinformatics*. 2013;43(11109):11.10.1-11.10.33
12. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-60.
13. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic acids Research*. 2010;38(16):164.
14. Madhuri V, Santhanam M, Rajagopal K, Sugumar LK, Balaji V. WISP3 mutational analysis in Indian patients diagnosed with progressive pseudorheumatoid dysplasia and report of a novel mutation at p. Y198. *Bone and Joint Research*. 2016;5:301-6.
15. Bhavani GS, Shah H, Dalal AB, et al. Novel and recurrent mutations in WISP3 and an atypical phenotype. *American Journal of Medical Genetics*. 2015;167A(10):2481-4.
16. Temiz F, Ozbek MN, Kotan D, et al. A homozygous recurring mutation in WISP3 causing progressive pseudorheumatoid arthropathy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011;24(1-2):105-8.
17. Segarra NG, Mittaz L, Campos-Xavier, et al. The diagnostic challenge of progressive pseudorheumatoid dysplasia (PPRD): a review of clinical features, radiographic features, and WISP3 mutations in 63 affected individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160(3):217-29.
18. Delague V, Chouery E, Corbani S, et al. Molecular study of WISP3 in nine families originating from the Middle-East and presenting with progressive pseudorheumatoid dysplasia: Identification of two novel mutations, and description of a founder effect. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;138A(2):118-26.
19. Hurvitz JR, Suwairi WM, Van Hul W, et al. Mutations in the CCN gene family member WISP3 cause progressive pseudorheumatoid dysplasia. *Nature Genetics*. 1999;23, 94-8.
20. Bhavani GS, Shah H, Shukla A, Dalal A, Girisha KM. Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia. *Genereviews*. September 25, 2015; Last Update: December 23, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327267/>.
21. Ekbote AV, Danda D, Kumar S, Danda S, Madhuri V, Gibikote S. A descriptive analysis of 14 cases of progressive-pseudorheumatoid-arthropathy of childhood from south India: review of literature in comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(6):582-9.
22. Venselaar H, Te Beek TA, Kuipers RK, Hekkelman ML, Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:548.

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN NEDENİ: YAŞ

THE CAUSE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND RENAL FUNCTION ASSOCIATED PARAMETERS: AGE

Eren VURGUN

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

ÖZET

AMAÇ: İleri yaş erkeklerde sık görülmekte olan prostat ve böbrek hastalıklarının tarama, tanı ve tedavi takiplerinde kullanılmakta olan prostat spesifik antijen (PSA) ve kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), üre ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 40 yaş ve üzerindeki 7203 erişkin erkek hastaya ait eş zamanlı olarak istenmiş olan serum PSA, kreatinin, üre ve ürik asit sonuçları retrospektif olarak incelendi. Parametreler arasındaki korelasyonlar yaştan etkisi ile birlikte değerlendirildi. Ek olarak PSA yüksekliği ile eGFR azalışı arasındaki çift yönlü ilişki de incelendi.

BULGULAR: Yaş değişkeni kontrol edildiğinde; PSA düzeyleri üzerine kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin bir etkisi olmadığı (sırasıyla; $p=0,63$, $p=0,28$ ve $p=0,39$), benzer şekilde PSA düzeylerinin de kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığı gözlemlendi (sırasıyla; $p=0,22$, $p=0,25$ ve $p=0,92$). Yaş değişkeni ile birlikte yapılan regresyon analizlerinde; yaş arttıkça PSA yüksekliği görülme riski 1.09 kat artmakta iken kreatinin arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,99$). Benzer şekilde yaş arttıkça orta ve ileri derecede eGFR azalış riski 1.11 kat artmakta iken PSA arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,31$).

SONUÇ: Çalışmanın bulguları ışığında; yaş arttıkça PSA ve kreatinin düzeylerinin yükselme riski artarken, yaş değişkeni kontrol edildiğinde PSA ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortadan kalktığı ve yüksekliklerinin birbirleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Prostat spesifik antijen, Prostat, Kreatinin, Üre, Böbrek hastalığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to investigate the relationships between creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urea, uric acid and prostate specific antigen (PSA) levels, that are used in screening, diagnosis and follow-up of prostate and kidney diseases that are common in older man.

MATERIAL AND METHODS: Simultaneously requested serum PSA, creatinine, urea and uric acid results of 7203 males above 40 years old between September 2017 and March 2020 were retrospectively analyzed. The correlations between parameters were evaluated with the effect of age. In addition, the bidirectional relationship between PSA elevation and eGFR decrease was also examined.

RESULTS: There were no effect of creatinine, urea and uric acid levels on PSA levels ($p=0.63$, $p=0.28$ and $p=0.39$, respectively) and similarly, there were no effect of PSA levels on creatinine, urea and uric acid levels ($p=0.22$, $p=0.25$ and $p=0.92$, respectively) when adjusted for age. In the regression analysis with age; while the risk of PSA elevation increased 1.09 times as age increased, it was found that the risk did not show a significant change as creatinine increased ($p<0.001$ and $p=0.99$, respectively). Similarly, while the risk of moderate/severe eGFR decrease increased 1.11 times as age increased, it was found that the risk did not show a significant change as PSA increased ($p<0.001$ and $p=0.31$, respectively).

CONCLUSIONS: In the light of the findings of the study, it is concluded that the risk of increased PSA and creatinine levels increases with advancing age. The relationship between PSA and creatinine levels disappears and they do not effect each other when age variable is taken into account.

KEYWORDS: Prostate specific antigen, Prostate, Creatinine, Urea, Kidney disease

Geliş Tarihi / Received: 21.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 16.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Eren VURGUN

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

E-mail: eren_vurgun@hotmail.com

Orcid No: 0000-0002-2288-1123

Etik Kurul / Ethical Committee: İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (26.01.2021/30).

GİRİŞ

Prostat kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen ürolojik kanserdir (1). Prostat spesifik antijen (PSA), dönüm noktası olan bazı klinik çalışmalardan itibaren (2-5) prostat kanseri taraması için en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. PSA sınır değerleri için dünya genelinde tam olarak bir standart olmamakla beraber, geleneksel sınıflamaya göre prostat biyopsisi için sınır değer olarak 4 ng/mL ve prostat kanseri tanısı için 4-10 ng/mL düzeyleri kullanılmaktadır (6).

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ise; mesane çıkışı obstrüksiyonu, alt üriner sistem semptomları ve iyi huylu prostat büyümesi ile karakterize olan ve yaşlı erkeklerde sık görülen bir klinik durum olarak tanımlanmıştır (7). BPH'nin geç komplikasyonlarından biri de böbrek hasarıdır. Böbrek hasarı; erken ölüm, düşük yaşam kalitesi ve artan sağlık bakım harcamaları ile ilişkili ciddi bir durumdur. Tedavi edilmeyen böbrek hasarı, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına neden olabilmektedir (8).

Kreatinin, üre ve ürik asit gibi böbrek fonksiyonuyla ilişkili parametreler, rutin kan testlerinde değerlendirilen önemli faktörlerdir. Bazı çalışmalarda, bu parametrelerin kanser hücrelerinin metabolizmasını ve proliferasyonunu etkileyebileceği ve üst üriner trakt ürotelyal karsinom için tedavi edilen hastaların prognozunu tahmin edebileceği bildirilmiştir (9 - 11). Ancak literatürde bu parametrelerin prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi hastalıklarında incelendiği az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), üre, ürik asit ve PSA düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler

Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 40 yaş ve üzerindeki erişkin erkek hastalardan Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi kliniklerinden eş zamanlı olarak istenmiş olan serum PSA, kreatinin, üre ve ürik asit tetkiklerinin sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi yazılım sisteminden (LBYS) tarandı.

Biyokimyasal Analizler

Serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri Creatinine, Urea nitrogen, Uric acid (Beckman Coulter, USA) kitleri kullanılarak AU5800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizöründe; PSA düzeyleri ise Access Prostate specific antigen kiti kullanılarak DXI800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizörlerinde ölçülmüştür. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ise CKD-EPI formülü (12) kullanılarak hesaplanmıştır.

Etik Kurul

Çalışma için Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.01.2021 tarihli 30 sayılı etik kurul izni alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile incelendi. PSA ve kreatinin, üre, ürik asit arasındaki ilişkiler üzerine yaşın etkisini değerlendirmek için parametrelere logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. Ek olarak, PSA düzeylerinin azalmış eGFR düzeyi (<60 ml/dk/1.73m²) ile ve de kreatinin düzeylerinin artmış PSA düzeyi (>4 ng/mL) ile olan ilişkileri de lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın verileri, yaş ortalamaları 63 ± 11 yıl olan 7203 erkeğin sonuçlarından oluşmakta idi. İncelenen parametrelerin aralarındaki korelasyonlar **Tablo 1**'de verildi.

Tablo 1: Parametreler arasındaki korelasyonlar

	Yaş	PSA	Kreatinin	Üre	Ürik asit
Yaş	1	0,234*	0,261*	0,439*	0,066*
PSA		1	0,074*	0,103*	0,042*
Kreatinin			1	0,500*	0,424*
Üre				1	0,217*
Ürik asit					1

*p<0,01

Tüm parametreler arasında pozitif korelasyon mevcut iken; korelasyon düzeylerinin yaş ile üre düzeyi arasında ve kreatinin ile üre ve ürik asit

düzeyleri arasında orta düzeyde olduğu, diğer parametreler arasındaki korelasyonların ise zayıf veya ihmal edilebilir düzeylerde oldukları gözlemlendi (Tablo 1).

Yaş değişkeni kontrol edildiğinde ise; PSA düzeyleri üzerine kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin bir etkisi olmadığı (sırasıyla; $p=0,63$, $p=0,28$ ve $p=0,39$), benzer şekilde PSA düzeylerinin de kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığı gözlemlendi (sırasıyla; $p=0,22$, $p=0,25$ ve $p=0,92$).

PSA düzeyi >10 ng/mL olan vakaların %35,8'inin eGFR düzeyleri normal iken, %45,4'ünün eGFR düzeyleri hafif azalmış ve %18,8'inin ise eGFR düzeylerinin orta ve ileri derecede azalmış olduğu gözlemlendi (**Tablo 2**). Benzer şekilde eGFR düzeyi <60 ml/dk/1.73m² olan vakaların %82,7'sinin PSA düzeyleri <4 ng/mL iken, %12,5'inin PSA düzeyleri 4-10 ng/mL aralığında ve %4,8'inin ise PSA düzeylerinin >10 ng/mL sınır değerinin üzerinde olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2: eGFR ve PSA düzeylerinin sınır değerlerine göre yüzde oranlarının dağılımı

			PSA (ng/mL)			Toplam
			<4	4-10	>10	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	>90	n	3510	267	93	3870
		eGFR >90 içerisindeki %	90,7%	6,9%	2,4%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	56,3%	37,6%	35,8%	53,7%
	60-90	n	2041	310	118	2469
		eGFR = 60-90 içerisindeki %	82,7%	12,5%	4,8%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	32,7%	43,7%	45,4%	34,3%
	<60	n	682	133	49	864
		eGFR <60 içerisindeki %	78,9%	15,4%	5,7%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	10,9%	18,7%	18,8%	12,0%
Toplam		n	6233	710	260	7203
		PSA düzeyleri içerisindeki %	86,5%	9,9%	3,6%	100,0%
		Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Yaş değişkeni ile birlikte yapılan regresyon analizlerinde; yaş arttıkça PSA yüksekliği görülme riski 1.09 kat artmakta iken kreatinin arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,99$). Benzer şekilde yaş arttıkça orta/ileri derecede eGFR azalış riski 1.11 kat artmakta iken PSA arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,31$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Artmış PSA ve azalmış eGFR düzeyleri için lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Odds Oranı	Güven Aralığı %95	p
Model 1: PSA >4 ng/mL			
Yaş	1.09	1.08-1.10	$<0,001$
Kreatinin	1.00	0.77-1.29	0.99
Model 2: eGFR <60 ml/dk/1.73m ²			
Yaş	1.11	1.10-1.12	$<0,001$
PSA	1.00	0.99-1.01	0.31

TARTIŞMA

Çalışmada PSA ve kreatinin, üre, ürik asit arasında aynı yönlü korelasyonlar tespit edilmesine rağmen, korelasyon katsayıları çok düşük düzeylerdeydi. Yaş değişkeni kontrol edildiğinde ise parametreler arasındaki ilişkilerin ortadan kalktığı tespit edildi. Yaş arttıkça, PSA yüksekliği ve eGFR düşüklüğü risklerinin arttığı gözlemlendi.

Çin'de yapılmış olan farklı etnik kökenli erkeklerde üre, kreatinin, sistatin C, ürik asit ile PSA arasındaki korelasyonun incelendiği çok geniş popülasyonlu (259,146) bir çalışmada da bu çalışmanın bulgusuna benzer şekilde PSA ile diğer parametreler arasında çok zayıf düzeylerde aynı yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ancak yazarlar çalışmanın kısıtlılığı olarak yaş ve diğer hastalıkların varlığı gibi değişkenlerin kontrol edilmediğini ve bu durumun çalışmanın bulgularını etkileyebileceğini belirtmişlerdir (13).

Böbrek fonksiyon testleri ve PSA arasındaki ilişkilerin tek yönlü olarak incelendiği çalışmalara bakacak olursak; Coppolino ve ark. (14) yapmış oldukları derlemede total PSA düzeylerinin kronik böbrek hastalığında değişmediği sonucuna ulaşmışlardır. Nijerya'da yapılan iki farklı çalışmada ise BPH ve prostat kanserli hastaların üre ve kreatinin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (15,16). Yapılan araştırmalarda, özellikle BPH'nin akut böbrek yetmezliği yapabileceği belirtilirken kronik böbrek hastalığı/yetmezliği ile ilişkisinin ise mesane çıkış obstrüksiyonu belirtileri ile kronik böbrek has-

talığı belirtileri arasındaki benzerlik ve ilişkiye bağlı olduğu ve kronik böbrek hastalığının doğrudan BPH'ye bağlı olmadığı gösterilmiştir (17, 18).

Bu çalışmada böbrek fonksiyon testleri ve PSA ilişkisi çok yönlü olarak değerlendirilmiş ve incelenmiş olup, PSA düzeyi yüksek (>4 ng/mL) olan vakaların %18,8'inin GFR düzeyi azalmış (<60 ml/dk/1.73m²) olduğu ve benzer olarak GFR düzeyi azalmış olanların da %21,1'inin PSA düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi. Ancak PSA ve kreatinin düzeylerinin birbirlerini doğrudan etkilemediği ve dolayısı ile de bu yüksekliklerin birbirlerine bağlı olmadığı, yaşa bağlı olduğu ise yapılan regresyon analizi ile gösterilmiş oldu.

Çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif dizaynı nedeniyle özellikle böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek olan yaş dışındaki diğer değişkenlerin kontrol edilememiş olmasıdır. Ancak çalışmanın örneklem sayısının çok olması sonuçların diğer değişkenlere bağlı etkilenme olasılığını asgari düzeye indirmektedir. Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak sadece kreatinin düzeylerinin değil böbrek fonksiyonlarını göstermede daha üstün bir gösterge olan eGFR'nin de kullanılmış olması çalışmanın güçlü yanıdır. Çalışmada incelenen korelasyonlar arasında eGFR düzeylerinin olmamasının sebebi ise eGFR hesaplama sonucu 90 ml/dk/1.73m²'nin üzerinde olan değerlerin yanıltıcı olmaması açısından uluslararası önerilere uygun olarak >90 ml/dk/1.73m² olarak raporlanmış olmasıdır.

Sonuç olarak; yaş arttıkça PSA ve kreatinin düzeylerinin yükselme riski artarken, yaş değişkeni kontrol edildiğinde PSA ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortadan kalktığı ve yüksekliklerinin birbirleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1857-61.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46.
4. Schröder FH, van der Cruisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. 2000;163(3):806-12.
5. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol*. 2004;172(1):90-3.
6. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, et al. Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(7):714-36.
7. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology*. 2003;61(2):267-73.
8. Leão R, Pereira BJ, Coelho H (Edited by). Benign Prostate Hyperplasia and Chronic Kidney Disease. In: Monika Gööz. Chronic Kidney Disease. 1th Edition, Rijeka: InTech. 2012:347-70.
9. Nagamani SC, Erez A. A metabolic link between the urea cycle and cancer cell proliferation. *Mol Cell Oncol*. 2016;3(2):e1127314.
10. Keshet R, Szlosarek P, Carracedo A, Erez A. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(10):634-45.
11. Tan P, Shi M, Chen J, et al. The preoperative serum cystatin-C as an independent prognostic factor for survival in upper tract urothelial carcinoma. *Asian J Androl*. 2019;21(2):163-9.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
13. Li R, Tang H, Bao T, Yang H, Jin T. Correlation between prostate-specific antigen and four renal function-associated parameters in different ethnicities in southwest China. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):143.
14. Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:647541.
15. Emeje IP, Ukibe NR, Onyenekwe CC, Nnamah NK. Assessment of Serum Prostate Specific Antigen, Some Renal Indices and Uric Acid Levels in Subjects with Benign Prostatic Hyperplasia at Lokoja, Nigeria. *J Bioanal Biomed*. 2017;9(5):256-62.
16. Olubuyo AO, Adeleke AT, Olubuyo BO. Evaluation of Selected Renal Markers in Prostate Cancer. *J Appl Sci Environ Manage*. 2019;23(9):1725-8.

17. Rule AD, Lieber MM, Jacobsen SJ. Is benign prostatic hyperplasia a risk factor for chronic renal failure? *J Urol.* 2005;173(3):691-6.

18. Rule AD, Jacobson DJ, Roberts RO, et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney Int.* 2005;67(6):2376-82.

BENİGN, PRE-MALİGN VE MALİGN ENDOMETRİYAL LEZYONLARDA PROLİDAZ AKTİVİTESİ VE OKSİDATİF STRES

PROLIDASE ACTIVITY AND OXIDATIVE STRESS IN BENIGN, PRE-MALIGNANT AND MALIGNANT ENDOMETRIAL LESIONS

Mesut KÖSE¹, Ayhan VURMAZ², Yasemin ÇELİK³

¹Afyonkarahisar Park Hayat Hastanesi Tüp Bebek Merkezi

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada benign, pre-malign ve malign endometrial patolojiler tanısı konan kadınlarda prolidaz aktivitesi, toplam oksidan durumu (TOS) ve toplam antioksidan durumu (TAS) araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal biyopsi yapılan doksan kadın histopatolojik bulgularına göre üç gruba ayrıldı: Benign endometrial patoloji (n=65), endometrial hiperplazi (n=12) ve endometrial kanser (n=13). Bu gruplar, serum ve endometriyal dokudaki oksidatif stres belirteçleri ve prolidaz aktivitesi açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Benign endometrial patoloji grubu ile karşılaştırıldığında, endometrium kanserli grup anlamlı olarak daha yüksek yaş, daha kısa boy ve menopoz insidansı ve jinekolojik malignite açısından pozitif aile öyküsüne sahipti (p=0,001, p=0,023, p=0,001 ve p=0,001). Benign endometrial patoloji grubu ile karşılaştırıldığında, endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri gruplarında doku prolidaz aktivitesi anlamlı olarak daha yüksekti (her ikisi için p=0,001). Ancak doku prolidaz aktivitesi, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser gruplarında istatistiksel olarak benzerdi (p=0,166). Tüm çalışma grupları istatistiksel olarak benzer serum prolidaz aktivitesi, serum ve doku TOS, serum ve doku TAS, doku malondialdehit ve glutatyon değerlerine sahipti.

SONUÇ: Endometriyal dokudaki prolidaz aktivitesi, benign endometrial lezyonlarla karşılaştırıldığında, pre-malign ve malign endometriyal lezyonlarda artmıştır. Endometriyal dokudaki prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesi, histopatolojik özelliklerin endometriyal lezyonların ayırt edilmesi için yetersiz olması durumunda malign öncesi ve malign lezyonları ayırt etmeye yardımcı olabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Biyopsi, Endometrium kanseri, Hiperplazi, Oksidatif stres, Prolidaz aktivitesi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The present study aims to investigate the prolidase activity, total oxidant status (TOS) and total anti-oxidant status (TAS) in women who have been diagnosed with benign, pre-malignant and malignant endometrial pathologies.

MATERIAL AND METHODS: Ninety women who underwent endometrial biopsy due to abnormal uterine bleeding were divided into three groups according to their histopathological findings: Benign endometrial pathology (n=65), endometrial hyperplasia (n=12) and endometrial cancer (n=13). These groups were compared with respect to oxidative stress markers and prolidase activity in serum and endometrial tissue.

RESULTS: When compared to the benign endometrial pathology group, the endometrium cancer group had significantly higher age, shorter height and higher incidences of menopause and positive family history for gynecological malignancy (p=0.001, p=0.023, p=0.001 and p=0.001). When compared to the benign endometrial pathology group, tissue prolidase activity was significantly higher in the endometrium hyperplasia and endometrium cancer groups (p=0.001 for both). However, tissue prolidase activity was statistically similar in the endometrial hyperplasia and endometrial cancer groups (p=0.166). All study groups had statistically similar serum prolidase activity, serum and tissue TOS, serum and tissue TAS, tissue malondialdehyde and glutathione values.

CONCLUSIONS: Prolidase activity in endometrial tissue has enhanced in pre-malignant and malignant endometrial lesions when compared to benign endometrial lesions. The assessment of prolidase activity in endometrial tissue might help to distinguish pre-malignant and malignant lesions in case histopathological characteristics are insufficient for the differentiation of endometrial lesions.

KEYWORDS: Biopsy, Endometrium cancer, Hyperplasia, Oxidative stress, Prolidase activity

Geliş Tarihi / Received:19.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted:22.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Ayhan VURMAZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: ayhan.vurmaz@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5840-138X, 0000-0002-1840-2900, 0000-0002-8134-3026

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (10.09.2015/314).

INTRODUCTION

Abnormal uterine bleeding is irregular uterine bleeding that occurs in the absence of recognizable pelvic pathology, general medical disease, or pregnancy. It reflects a disruption in the normal cyclic pattern of ovulatory hormonal stimulation to the endometrial lining. Endometrial sampling could be effectively used to determine the underlying endometrial pathology and rule out endometrium cancer (1, 2). In vivo and in vitro studies report that oxidative stress is enhanced in malignant cells when compared with normal cells (3, 4). Oxidative stress can directly induce genetic alterations including DNA chain rupture, base modifications, DNA-DNA cross-linking and DNA-protein cross-linking and trigger epigenetic alterations such as DNA methylation. Both genetic alterations and epigenetic changes participate significantly in the pathogenesis of cancer (5, 6). Antioxidant defense systems such as glutathione can provide protection from the harmful effects of increased oxidative stress (7). Prolidase is a cytosolic exopeptidase which degrades iminodipeptides including C-terminal proline or hydroxyproline (8, 9). It has been shown that prolidase activity is maintained in plasma, erythrocytes, leukocytes, dermal fibroblasts, and in various organs, such as the kidneys, brain, heart, thymus, liver, and uterus (10). It is well known that prolidase activity plays an important role in collagen metabolism, matrix remodeling, and cell growth (8, 9). Moreover, tissue collagen in the microenvironment undergoes extensive degradation during carcinogenesis and a large quantity of peptides containing proline and hydroxyproline were released (11). That's why; it would be prudent to expect significantly increased prolidase activity in various malignancies (12 - 15). The present study aims to investigate the prolidase activity, total oxidant status (TOS) and total anti-oxidant status (TAS) in women who have been diagnosed with benign, pre-malignant and malignant endometrial pathologies.

MATERIALS AND METHODS

A total of 117 women who were to undergo endometrial biopsy due to abnormal uterine bleeding were eligible. Ten patients who were taking drugs that might affect collagen turno-

ver (such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists or statins), seven patients who had a concurrent or previous diagnosis of malignant disease, five patients with cardiac insufficiency, three patients with renal dysfunction and two patients with hepatic dysfunction were excluded. Then, the remaining 90 patients were recruited into the study.

Before endometrial biopsy was performed, venous blood samples of all participants were obtained in the morning following an overnight fast before endometrial biopsy. After the blood samples were drawn into tubes and they were immediately centrifuged at 3000 rpm for 10 min and stored at -80°C. The participants were allocated into three groups according to their endometrial biopsy findings. The first group included 65 patients with benign endometrial pathologies which were proliferative endometrium (n=32), endometrial polyp (n=20) and secretory endometrium (n=13). The second group consisted of 12 patients with endometrial hyperplasia and the third group included 13 patients with endometrium cancer. Data related with age, height, body weight, gravidity, parity, menopause, concurrent chronic diseases, previous oral contraceptive use and family history were acquired from the hospital records. Body mass index was calculated according to the following formula:

$$\text{Body mass index (kg/m}^2\text{)} = \text{Body weight (kg)} / \text{Height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Measurement of prolidase activity: Prolidase activity in serum and endometrial tissue was determined by a photometric method based on the measurement of proline levels produced by prolidase (16-18). Serum and tissue Xaa-Pro dipeptidase or peptidase (PEPD) levels were studied with the kit provided by SunRed (Shanghai Sunred Biological Technology). Absorbance readings were made with a ChemWell brand (ChemWell Awareness Technology Inc. ELISA Reaer) reader. The results are given as ng/ml for serum samples and ng/g tissue for tissue samples.

Measurement of total oxidant status (TOS): Total oxidant status (TOS) levels in serum and endometrial tissue was measured using the Erel method

(19). Absorbance readings were made with a ChemWell brand (ChemWell Awareness Technology Inc. ELISA Reaer) reader. Results are given as $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L for serum and $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./mg for tissue samples.

Measurement of total anti-oxidant status (TAS): Total antioxidant status (TAS) levels in serum and endometrial tissue was also measured using a novel automated measurement method developed by Erel (20). Serum and tissue TAS levels Rel Assay brand (Mega Medicine Industry and Trade Limited Company Gaziantep) worked with kits. Absorbance readings were made with a ChemWell brand (ChemWell Awareness Technology Inc. ELISA Reaer) reader. Results are given as mmol trolox equiv/L for serum and $\mu\text{mol Trolox Equiv./g}$ for tissue samples.

Measurement of Tissue Reduced Glutathione and Malondialdehyde Levels: Reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels in endometrium tissue samples were studied with kits from Cayman Chemical (1180 E. Ellsworth Rd. Ann Arbor, MI, USA). Absorbance readings were made with a ChemWell brand (ChemWell Awareness Technology Inc. ELISA Reaer) reader. Results are given as nmol/g tissue for MDA levels and as nmol/g tissue for GSH.

Ethical Committee

Afyonkarahisar Health Sciences University, where this prospective study was conducted between January 2017 and June 2017, was approved by the ethics committee (10.09.2015/314). Written informed consent was obtained from all participants in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS IBM, Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation and categorical variables were denoted as numbers and percentages. The normality of data distribution was assessed by Smirnov-Kolmogorov test. In order to avoid type 1 error in multiple comparisons, alpha levels were adjusted using the conservative Bonferroni method. Two-tailed p values < 0.05 were accepted to be statistically significant.

RESULTS

Table 1 demonstrates the demographic and clinical characteristics of the study groups. When compared to the patients with benign endometrial pathologies, the women with endometrium cancer were significantly older and shorter ($p=0.001$ and $p=0.023$ respectively). Menopause and positive family history for gynecological malignancy were significantly more frequent in women with endometrium cancer than in women with benign endometrial pathologies ($p=0.001$ for both). All study groups were statistically similar with respect to body weight, BMI, parity, previous oral contraceptive use, hypertension, diabetes mellitus and other chronic diseases ($p>0.05$ for all).

Table 1: Demographic and Clinical Characteristics of the Study Groups

	Benign endometrial pathology (n=65)	Endometrial hyperplasia (n=12)	Endometrium cancer (n=13)	p
Age (years)	45.9 $\pm$ 11.7	46.8 $\pm$ 11.7	63.2 $\pm$ 11.5	0.001†‡
Height (cm)	163.1 $\pm$ 5.4	161.1 $\pm$ 4.5	159.1 $\pm$ 2.7	0.23
Body weight (kg)	71.9 $\pm$ 11.5	74.6 $\pm$ 11.2	73.9 $\pm$ 6.5	0.649
Body mass index (kg/m ²)	28.25 $\pm$ 5.54	30.75 $\pm$ 4.16	30.0 $\pm$ 4.1	0.217
Gravidity	5.3 $\pm$ 1.6	4.3 $\pm$ 1.8	4.0 $\pm$ 1.4	0.049
Parity	2.6 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 0.9	0.147
Previous oral contraceptive use	6 (9.2%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0.524
Menopause	7 (10.7%)	4 (33.3%)	12 (92.3%)	0.001‡
Hypertension	14 (21.5%)	4 (33.3%)	6 (46.2%)	0.160
Diabetes mellitus	15 (23.1%)	2 (16.7%)	5 (38.5%)	0.398
Other chronic diseases	7 (10.8%)	3 (25.0%)	3 (23.1%)	0.276
Family history for malignancy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (38.5%)	0.001†‡

†There was statistical significance between the benign endometrial pathology and endometrium cancer groups.

‡There was statistical significance between endometrial hyperplasia and endometrium cancer groups.

Table 2 shows the laboratory findings of the study groups. All study groups had statistically similar serum prolidase activity, serum and tissue TOS, serum and tissue TAS, tissue malondialdehyde and glutathione values.

Table 2: Laboratory Findings of the Study Groups

	Benign endometrial pathology (n=65)	Endometrial hyperplasia (n=12)	Endometrium cancer (n=13)	p
Serum prolidase activity (U/l)	17.3 $\pm$ 16.7	15.1 $\pm$ 4.6	27.5 $\pm$ 25.6	0.443
Tissue prolidase activity (U/g)	142.5 $\pm$ 29.2	276.1 $\pm$ 50.4	287.2 $\pm$ 24.2	0.001†‡
Serum total oxidant status ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L)	32.1 $\pm$ 19.9	32.4 $\pm$ 15.8	28.7 $\pm$ 16.6	0.825
Tissue total oxidant status ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./mg)	173.2 $\pm$ 108.3	141.1 $\pm$ 40.1	129.0 $\pm$ 82.0	0.376
Serum total anti-oxidant status (mmol Trolox equiv./L)	1.25 $\pm$ 0.51	1.05 $\pm$ 0.59	1.22 $\pm$ 0.49	0.462
Tissue total anti-oxidant status (mmol Trolox equiv./mg)	4.48 $\pm$ 4.16	3.69 $\pm$ 3.64	3.86 $\pm$ 3.33	0.913
Tissue malondialdehyde (nmol/g)	90.3 $\pm$ 79.8	89.6 $\pm$ 58.8	137.7 $\pm$ 128.7	0.190
Tissue glutathione (nmol/mg)	198.0 $\pm$ 162.6	152.5 $\pm$ 111.9	206.0 $\pm$ 153.2	0.617

†There was statistical significance between the benign endometrial pathology and endometrium cancer groups.

‡There was statistical significance between the benign endometrial pathology and endometrial hyperplasia groups.

Tissue prolidase activity was significantly higher in the endometrium hyperplasia and endometrium cancer groups than the benign endometrial pathology group ($p=0.001$ for both). However, tissue prolidase activity was statistically similar in the endometrial hyperplasia and endometrial cancer groups ($p=0.166$) (**Figure 1**).

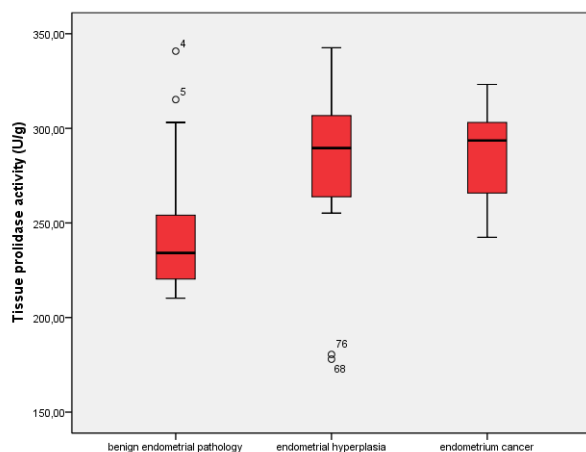


Figure 1: Tissue prolidase activity in the benign endometrial pathology, endometrial hyperplasia and endometrium cancer groups

DISCUSSION

As a soft tissue tumor invades the neighboring areas, natural barriers such as basement membrane and interstitial tissue should undergo degradation. Therefore, it has been hypothesized that these natural barriers are overcome by the proteolytic enzymes synthesized by the soft tissue tumor. Metalloproteinases are one of the most important enzymes for the destruction of extracellular matrix proteins. As their name implies, these enzymes need calcium and zinc ions for their activity (21).

Prolidase acts primarily in the collagen turnover and extracellular matrix remodeling by generating proline from dipeptides for collagen synthesis and breaking down the collagen degradation products. It has been suggested that prolidase activity may be a step-limiting factor in collagen biosynthesis (9). Jussila et al. observed that collagen synthesis was significantly enhanced and collagen maturation was significantly accelerated in fibroblasts located within well-differentiated endometrial adenocarcinomas. Additionally, newly synthesized type 1 and type 3 procollagens were significantly increa-

sed in extracellular matrix found in endometrial adenocarcinomas. These findings were interpreted as an evidence for the local invasion of an endometrial tumor which triggers the degradation of extracellular matrix. Increased collagen synthesis was also attributed to the fibroproliferative response of the surrounding uterine tissues which attempt to limit the growth of an endometrial tumor (22).

In case of endometrium cancer, it could be expected that prolidase activity would be increased due to the enhancement in collagen synthesis, collagen turnover or both. Accordingly, serum prolidase activity was found to be significantly elevated in patients with stage 1 endometrium cancer than healthy controls (23). However, this study failed to detect any significant change in serum prolidase activity of endometrium cancer patients when compared to patients with benign endometrial pathologies and endometrial hyperplasia. Such discrepancy may be due to the relatively small study cohort and variations in techniques adopted for the measurement of serum prolidase activity. On the other hand, the patients with endometrium cancer were found to have significantly increased prolidase activity within endometrium in this study. The concurrence of enhanced endometrial prolidase activity and unaltered serum prolidase activity might suggest that the increase in prolidase activity has been confined to the endometrium and this increase was not sufficient enough to cause a significant change in peripheral circulation.

Another explanation might be the regulation of prolidase activity by the interaction of extracellular proteins in normal fibroblasts. That is, prolidase activity is mainly regulated by $\beta 1$ -integrin-dependent signaling pathway which allows type 1 collagen to interact with $\beta 1$ -integrin receptor (13, 24). It has been shown that transcriptional activity of $\beta 1$ integrin gene is significantly reduced in endometrial adenocarcinoma while transcriptional activity of $\beta 1$ integrin gene is significantly increased in endometrial hyperplasia. A decrease in $\beta 1$ integrin expression may cause an augmentation in prolidase activity (25, 26). Previously published studies have concluded that the activation in oxidative stress

mechanisms such as lipid peroxidation and the attenuation in anti-oxidant defense molecules such as glutathione are associated with carcinogenesis. The disruption in oxidant-antioxidant balance system has also been specified in cervical, endometrial and ovarian cancers. It has been suggested that weakened activity of anti-oxidant enzymes in gynecological tumors could be a result of the disturbance in oxidant-antioxidant balance system whereas augmentation in lipid peroxidation seems to be a consequence of gynecological tumors rather than being their cause (27 - 30). On the contrary, the present study was unable to detect significantly altered TOS and TAS levels in serum and endometrial tissue as well as significant changes in malondialdehyde and glutathione concentrations of endometrial tissue. These contradictory results might be attributed to the characteristics of the study cohort such as relatively small cohort size, relatively small number of patients with endometrial cancer and the existence of early stage endometrial cancer in recruited patients. The heterogeneity in the amounts of acquired endometrial tissue specimens and the variations in the techniques utilized for the measurement of oxidant and anti-oxidant molecules might have also caused the inadequacy to detect significant alterations in laboratory data.

This study points out that prolidase activity in endometrial tissue has been enhanced in pre-malignant and malignant endometrial lesions when compared to benign endometrial lesions. The assessment of prolidase activity in endometrial tissue might help to distinguish pre-malignant and malignant lesions in case histopathological characteristics are insufficient for the differentiation of endometrial lesions.

Relatively small study cohort, relatively small number of patients with endometrial and hyperplasia as well as lack of blinding for the biochemists limit the power of this study. Further research is required to clarify how prolidase activity in serum and endometrial tissue is altered in benign, pre-malignant and malignant endometrial lesions.

REFERENCES

1. Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North.* 2015;42(1): 103-15.
2. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical Practice – Gynaecology Committee. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol.* 2013;35(5):473-5.
3. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem.* 2006;387(4):365–72.
4. Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Lin Z, Whitaker-Menezes D, Howell A et al. Hereditary ovarian cancer and two-compartment tumor metabolism: epithelial loss of BRCA1 induces hydrogen peroxide production, driving oxidative stress and NFκB activation in the tumorstroma. *Cell Cycle.* 2012;11(22):4152-66.
5. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2007;121(11):2381–6.
6. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis M. I. Reactive Oxygen Species (ROS)-Induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res.* 2011;711(1-2):167–73.
7. Comini MA. Measurement and meaning of cellular thiol:disulfide redox status. *Free Radic Res.* 2016;50(2):246-71.
8. Zareba I, Palka J. Prolidase-proline dehydrogenase/proline oxidase-collagen biosynthesis axis as a potential interface of apoptosis/autophagy. *Biofactors.* 2016;42(4):341-8.
9. Surazynski A, Mityk W, Palka J, Phang JM. Prolidase-dependent regulation of collagen biosynthesis. *Amino Acids.* 2008;35(4):731–8.
10. Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Altiparmak IH, Akyol S. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coronary Artery Dis.* 2008;19(5):319–25.
11. Surazynski A, Donald SP, Cooper SK, Whiteside MA, Salnikow K, Liu Y, et al. Extracellular matrix and HIF-1 signaling: the role of prolidase. *Int J Cancer.* 2008;122(6):1435–40.
12. Palka J, Surazynski A, Karna E, Orlowski K, Puchalski Z, Pruszyński K, et al. Prolidase activity dysregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(48):1699–703.

- 13.** Cechowska-Pasko M, Pakła J, Wojtukiewicz MZ. Enhanced prolidase activity and decreased collagen content in breast cancer tissue. *Int J Exp Pathol.* 2006;87(4):289–96.
- 14.** Guszczyn T, Sobolewski K. Deregulation of collagen metabolism in human stomach cancer. *Pathobiology.* 2004;71(6):308–13.
- 15.** Karna E, Surazynski A, Palka J. Collagen metabolism disturbances are accompanied by an increase in prolidase activity in lung carcinoma planoepitheliale. *Int J Exp Pathol.* 2000;81(5):341–7.
- 16.** Kayadibi H, Gültepe M, Yasar B, Ince AT, Ozcan O, Ipcioglu OM, et al. Diagnostic value of serum prolidase enzyme activity to predict the liver histological lesions in non-alcoholic fatty liver disease: a surrogate marker to distinguish steatohepatitis from simple steatosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(8):1764–71.
- 17.** Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: application to imidodipeptiduria. *Clinica Chimica Acta.* 1982;125(2):193 – 205.
- 18.** Chinard FP. Photometric estimation of proline and ornithine. *J Biol Chem.* 1952;199(1):91–5.
- 19.** Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103–11.
- 20.** Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112–9.
- 21.** Camuzcuoglu H, Ario DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Assessment of preoperative serum prolidase activity in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):97–100.
- 22.** Jussila T, Kauppila S, Bode M, Tapanainen J, Risteli J, Risteli L et al. Synthesis and maturation of type I and type III collagens in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(1):66–74.
- 23.** Ario DT, Camuzcuoglu H, Toy H, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity in patients with stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(7):1244–7.
- 24.** Surazynski A, Sienkiewicz P, Wolczynski S, Palka J. Differential effects of echistatin and thrombin on collagen production and prolidase activity in human dermal fibroblasts and their possible implication in beta1-integrin mediated signaling. *Pharmacol Res.* 2005;51(3):217–21.
- 25.** Wójcik-Krowiranda K, Forma E, Zaczek A, Bryś M, Anna MK, Bieńkiewicz A. Expression of E-cadherin and beta1-integrin mRNA in endometrial cancer. *Ginek Pol.* 2013;84(11):910–4.
- 26.** Moro L, Greco M, Maiorano E, Selvaggi L, Marra E, Perlino E. Transcriptional regulation of beta1 integrin expression in the physio/pathological states of human endometrial tissues. *Int J Oncol.* 2005;26(2):457–65.
- 27.** Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzymic antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Lett.* 2004;9(4A):699–707.
- 28.** Pejić S, Kasapović J, Todorović A, Stojiljković V, Pajočić SB. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial polypus, hyperplastic and malignant endometrium. *Biol Res.* 2006;39(4):619–29.
- 29.** Camuzcuoglu H, Ario DT, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):481–5.
- 30.** Vural M, Camuzcuoglu H, Toy H, Camuzcuoglu A, Aksoy N. Oxidative stress and prolidase activity in women with uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):68–72.

YOĞUN BAKIM COVID-19 HASTALARINDA EKG'DE FRAGMENTE QRS VARLIĞININ YOĞUN BAKIM YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTEYE ETKİSİ

THE EFFECT OF THE PRESENCE OF FRAGMENTED QRS IN THE ECG ON THE LENGTH OF STAY IN INTENSIVE CARE UNIT AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE COVID-19 PATIENTS

Göksel GÜZ

İstanbul Beylikdüzü Medicana International Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı hastanemiz yoğun bakım ünitesinde, solunum yetersizliği nedeniyle yatan SARS-COV2 hastalarının elektrokardiyografisinin (EKG) fragmente QRS (f-QRS) varlığı açısından incelenmesi, f-QRS varlığının mortalite, yoğun bakım yatış süresi ve diğer prognostik biyokimyasal tetkikler ile ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde Haziran 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında yatan 122 ardışık SARS-COV2 hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların EKG'si f-QRS varlığı açısından değerlendirildi. F-QRS varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. F-QRS varlığı iki deneyimli kardiyolog tarafından teyit edildi. Hastaların biyokimyasal değerlerinden D-dimer, ferritin, CRP, hemogram, troponin değerleri, yoğun bakım yatış süresi, mortalite oranları bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Yoğun bakım hastalarının %22'sinde f-QRS saptandı. F-QRS grubundaki hastaların CRP, d-Dimer, Troponin değerleri, f-QRS görülmeyen covid grubuna göre anlamlı yüksek idi. F-QRS grubunda mortalite % 38 iken, diğer grupta mortalite % 22 idi ($p<0.001$). SARS-COV2 hastalarında f-QRS görülme oranı yüksektir.

SONUÇ: SARS-COV2 hastalarında EKG'de f-QRS varlığı kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngörebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: COVID-19 virüs, Yoğun bakım, Elektrokardiyografi, Prognoz

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study is to examine the electrocardiography (ECG) of SARS-COV2 patients with respiratory failure hospitalized in the intensive care unit of our hospital for the presence of fragmented QRS (f-QRS), and to examine the relationship between the presence of fragmented QRS and mortality, length of stay in the intensive care unit, and other prognostic biochemical tests.

MATERIAL AND METHODS: 122 consecutive SARS-COV2 patients hospitalized in the intensive care unit of our hospital between June 2020 and January 2021 were included in the study. The ECGs of the patients were evaluated for the presence of fragmented QRS. Patients were divided into two groups according to the presence of fragmented QRS. The presence of fragmented QRS was confirmed by two experienced cardiologists. The patients' biochemical values such as D-dimer, ferritin, CRP, hemogram, troponin values, intensive care unit length of stay at intensive care unit and mortality rates were compared between these two groups.

RESULTS: f-QRS was detected in 22% of intensive care patients. The CRP, d-Dimer, Troponin values of the patients in the f-QRS group were significantly higher than the covid group without f-QRS. While mortality was 38% in the F-QRS group, it was 22% in the other group ($p<0.001$). The incidence of f-QRS is high in SARS-COV2 patients.

CONCLUSIONS: Presence of f-QRS in ECG may predict cardiovascular events and mortality in SARS-COV2 patients.

KEYWORDS: COVID-19 virus, Intensive care, Electrocardiography, Prognosis

Geliş Tarihi / Received: 28.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Göksel GÜZ

İstanbul Beylikdüzü Medicana International Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

E-mail: gokselguz@yahoo.com

Orcid No : 0000-0002-8386-9160

Etik Kurul / Ethical Committee: Biruni Üniversitesi Medicana International Hastanesi Etik Kurulu (10.11.2021/23).

GİRİŞ

Koronavirüsler, hızlı mutasyon kapasitesine sahip, insanlarda ve hayvanlarda solunum veya bağırsak enfeksiyonlarına neden olan tek sarmallı RNA virüsleridir (1). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2) enfeksiyonu 2019 yılında ortaya çıkmış, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel pandemi ilan edilmiştir (2). Hastalık koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak da adlandırılmıştır. SARS-CoV2'nin neden olduğu COVID-19 esas olarak solunum yetersizliğine yol açabilen viral pnömoniye neden olmakla birlikte akut koroner sendrom, perikardit, miyoperikardit, kalp yetersizliği, ventriküler ve atriyal aritmiler, arteriyel ve venöz tromboemboli gibi kardiyovasküler sistemi bir çok yönden etkileyebilir (3). COVID-19'un neden olduğu sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite kardiyovasküler etkilerden sorumlu tutulmuştur (4). SARS COV2'nin hedef hücreye girerken ACE-2 reseptörünü kullanması ve bu reseptörün akciğer dışında birçok dokuda bulunması, direk viral invazyonun da kardiyovasküler etkilerinden sorumlu olabileceği düşündürmüştür (5). ACE-2 'nin de yer aldığı renin anjiyotensin aldosteron sisteminin düzensizliği diğer bir kardiyovasküler sistem tutulumundan sorumlu tutulan diğer mekanizmadır (6).

COVID-19 hastalığının seyri sırasında miyokard hasarı nispeten sık görülen tablodur. Miyokard tutulum mekanizması tam bilinmemekle birlikte; miyokard tutulumun sistemik yaygın inflamasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (7). Miyokardın SARS- COV 2 virüsü ile direk enfekte olarak miyokardit gelişmesi daha nadir bir durumdur. COVID-19'un neden olduğu kardiyovasküler tutulum anormal elektrokardiyogram (EKG) bulgularına yol açabilir. Ağır hastaların % 90'dan fazlasında EKG'de anormallikler görülebilir (8). Bu anormalliklerden sitokin fırtınası, elektrolit anormallikleri, artmış adrenerejik ve inflamatuvar yanıt, koroner spazm, artmış koagülasyon sonucu gelişen mikrotrombüsler, endotelial hasar sorumlu tutulmuştur (9).

EKG'de fragmente QRS ventriküler ileti defektinin bir göstergesidir ve miyokardiyal hasarın izlendiği çeşitli hastalıklarda izlenebilir (10, 11). Koroner arter hastaları üzerinde yapılan çalış-

malarda f-QRS varlığı ile koroner arter hastalığına bağlı miyokardiyal skar ilişkisi gösterilmiştir (12). EKG üzerinde f-QRS lokasyonu ventriküler hasar lokasyonu ile iyi korelasyon gösterir.

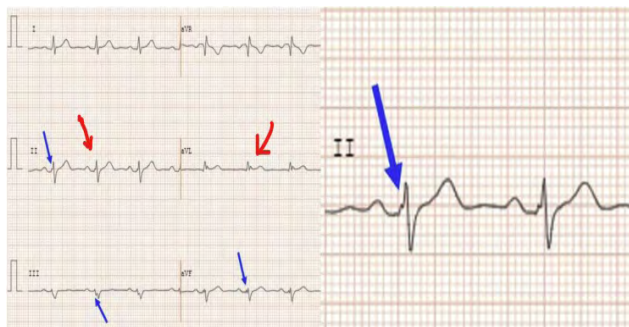
EKG kolay ulaşılabilir, ucuz bir tanı yöntemi olduğundan yüzeysel EKG'de fragmente QRS varlığı COVID-19 seyri sırasında miyokardiyal hasarı erken, güvenilir bir şekilde saptamaya yarar. Bu çalışma fragment QRS varlığının COVID-19 enfeksiyonun şiddeti, prognozu ile olan ilişkiyi araştırmayı hedef almıştır. F-QRS varlığının COVID-19 hastalığının D-dimer, troponin, ferritin gibi diğer prognostik faktörleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2020 - Ocak 2021 tarihleri arasında COVID 19 kliniği ile yoğun bakım ünitesinde yatırılmış, nazofaringeal, orofaringeal sürüntüsünde PCR pozitifliği saptanmış 122 hasta alınmıştır (Bioeksen R&D Technologies Co Ltd). Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar genel olarak yoğun bakım yatış kriterleri olan solunum sıkıntısı (dakika solunum sayısının (DSS)>30 olması), oksijen satürasyonunun istirahat halinde %90'dan düşük olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı, multiorgan yetersizlik bulguları, kan basıncı <90 mmHg olması kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, şiddetli kapak hastalığı, pacemakeri olan hastalar alınmamıştır. Tüm hastalarda 12 derivasyonlu EKG, filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25 mm/saat, 10 mm/mV amplitüd ayarlarında supin pozisyonda olacak şekilde çekilmiştir. Fragmente QRS 12 derivasyonlu yüzeysel EKG'de QRS dalgası üzerinde Q dalgası olsun veya olmasın ek bir R dalgası (R'), R veya S dalgası üzerinde çentiklenme olması veya birden fazla R' oluşu olarak tanımlanmıştır. EKG'de fragmentasyon olduğunu kabul etmek için birbirine komşu iki derivasyonda fragmentasyon olması gerekmektedir (**Şekil 1**).

Çalışmada hastalar yüzeysel EKG'de f-QRS varlığına göre iki gruba ayrıldı. Fragmente QRS yüzeysel EKG'de ardışık iki derivasyonda R veya S dalgasında çentiklenme, RSR paterni veya çoklu R' dalgası olması şeklinde tanımlanmıştır. Ventriküler depolarizasyon- aktivasyon süresini yan-

sıtan QRS kompleks genişliği, QRS kompleksinin başlangıcından sonuna kadar olan süre ölçülerek hesaplandı. QRS süresi ve fragmente QRS varlığı çalışmanın planlanmasından habersiz iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Yüzeysel EKG’de f-QRS varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi bazal demografik özellikleri, iki grubun karşılaştırılmak üzere kaydedildi. Bu iki grup yoğun bakımda yatış süresi, mortalite oranı, troponin, d-Dimer, ferritin, CRP değerleri açısından karşılaştırıldı.



Sekil 1: İnferior derivasyonlarda fragmanle QRS'ler

Etik Kurul

Çalışmamıza Biruni Üniversitesi Medica-na İnternational Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.11.2021 tarih ve 023 kod numaralı karar ile onay alınmıştır.

Istatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metod olarak normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ki-kare testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınmış 122 hastanın 39'unda yüze-
yel EKG'sinde f-QRS izlendi. Fragmente QRS gö-
rülen hastalar ile görülmeyen hastalar arasında
ortalama yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark

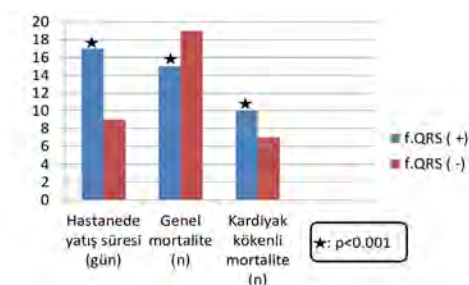
saptanmazken (**Tablo 1**), biyokimya değerlerinden troponin ($p=0.001$), D-dimer ($p=0.001$), ferritin ($p=0.002$) değerleri f-QRS grubunda anlamlı yüksek saptandı (**Tablo 2**). Grupların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. F-QRS grubunda mortalite anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$, **Şekil 2**). Hastaneden taburcu olan hastaların hastane yatış süresi karşılaştırıldığında f-QRS grubunda yatış süresi anlamlı yüksekti ($p=0.001$, **Tablo 3**).

Tablo 1: fQRS(+) ve fQRS(-) hastalarında yüzey EKG'lerinde fragmentasyon varlığına göre çalışma popülasyonunun temel özellikleri

	Çalışma Popülasyonu	f.QRS (+)	f.QRS (-)	
	(n: 122)	(n:39)	(n:83)	p
Yaş	51.2 ± 6.5	50.1±6.4	50.8±5.9	0.71
Cinsiyet (E) , n (%)	65 (53)	22 (56)	43 (51)	0.88
Hipertansiyon, n(%)	40 (33)	17 (43)	23 (28)	0.17
Diabetes Mellitus, n, (%)	24 (20)	8 (20)	16 (19)	0.77
Sigara içen, n, (%)	76 (62)	24 (62)	52 (63)	0.98
Atriyal fibrilasyon,n, (%)	21 (17)	8 (21)	13 (16)	0.65
Malignite, n, (%)	3 (3)	1 (3)	2 (2)	0.75
KOAH , n, (%)	11(9)	4 (10)	7 (8)	0.68
KBY n, (%)	10 (8)	3 (8)	7 (8)	0.91

Tablo 2: fQRS(+) ve fQRS(-) hastaların biyokimyasal tetkikler açısından karşılaştırılması

	f.QRS (+)	f.QRS (-)	P
Troponin (pg/ml)	164.7±23.25	32.84±17.8	0.001
D-dimer (ng/ml)	1012 ±377	594.34±244	0.001
Ferritin (mg/dl)	1638.3±379.0	1223.6±584.58	0.002
CRP (mg/dl)	8.3±2.85	8.5±1.95	0.684
LDH (U/L)	644.39±217	584.19±228	0.265



Şekil 2: f-QRS izlenen ve izlenmeyen hastalarda mortalite ve hastanede yatış gün sayıları

Tablo 3: Grupların hastanede yatış süresi ve mortalite oranları açısından karşılaştırılması

	f.QRS (+)	f.QRS (-)	p
Hastanede yatış süresi	17	9	0.001
Tüm nedenlere bağlı mortalite, n (%)	15 (%38)	19 (%22)	0.001
Kardiyak mortalite, n(%)	10 (%25)	7 (%8)	0.001

TARTIŞMA

COVID-19 ile enfekte hastalarda kardiyovasküler tutulum sıktır ve bu durum artmış mortalite ile ilişkilidir. Şiddetli SARS-CoV-2'de inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-a) aşırı üretimi miyokard

hasarından primer sorumlu tutulmaktadır. Miyokardiyal hasarın başlıca belirtici olan troponin değeri ile IL-6 ve CRP gibi inflamasyon göstergeleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Troponin düzeylerindeki artışla tanımlanan miyokard hasarı olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek mortalite gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (13). Ayrıca miyokard hasarı daha yüksek ARDS insidansı, daha yüksek invaziv mekanik ventilasyon ve komplikasyonları ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (14). Hipersitokinemi endotel hasarına neden olur ve pıhtılaşma kaskadının aktivite eder (15). Gelişen inflamatuvar ve protrombotik ortam ile artan miyokard infarktüsü riski, hızlı gelişen miyokardit ve kardiyomiyopati, aritmiler COVID-19 hastalarında en yaygın görülen kardiyovasküler komplikasyonlardır. Kritik enfeksiyon belirtileri gösteren hastalarda troponin, EKG, yatak başı ekokardiyografi ile kapsamlı bir taramanın uygulanması gereklidir (16). F-QRS ek bir maliyet gerektirmeden EKG'de kolaylıkla tespit edilebilen bir parametredir ve COVID-19 hastalarında artmış kardiyovasküler riski ve prognozu göstermesi açısından önemlidir.

Yapılan çalışmalarda yüzeyel EKG'de atriyal ve ventriküler erken vurular, intraventriküler ileti gecikmesini gösteren dal blokları, ST depresyonu ve lokalize T dalga inversiyonları mortalite ile ilişkili bulunmuştur (17).

F-QRS rutin bir EKG kaydında kolaylıkla saptanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur ve miyokarddaki artmış fibrozisin neden olduğu iletim gecikmesini gösterir (18). İskemik kalp hastalığında miyokardiyal skarı gösterdiği bilinen f-QRS'in iskemik olmayan miyokard skarını da gösterdiği gösterilmiştir (19). Sol ventrikül ileti gecikmesi ve sistolik disfonksiyonunu gösterebilen QRS fragmentasyonun çalışmalarda sistolik fonksiyonların normal olduğu sağlıklı deneklerin eko'da longitudinal strain ile belirlenen subklinik sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterdiği gösterilmiştir (20).

Yüzeyel EKG dışında miyokardiyal skar ve fibrozisi göstermede çeşitli ekokardiyografik ve radyolojik yöntemler kullanılmıştır (21). Ancak bu yöntemlerin hiçbiri EKG kadar pratik, kullanımı kolay ve tekrarlanabilir değildir. F-QRS'in koayca temin edilebilen yüzeyel EKG'de saptanabilme-

si, COVID-19 gibi bulaşıcılığı yüksek bir hastalıkta hasta ile temas süresini kısa tutarak hastanın prognozu açısından önemli bilgiler vermesi açısından önemlidir.

Çalışmamız yüzeyel EKG'de f-QRS bulunan yoğun bakım COVID-19 hastalarının klinik seyir ve mortalite oranlarını f-QRS izlenmeyen COVID-19 hastaları ile karşılaştırmayı, f-QRS varlığının prognoza etkisini diğer prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. F-QRS izlenen hastaların izlenmeyen hastalara göre mortalite, hastanede yatış süresi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gruplar arası mortalite farkı, gruplar arasında f-QRS dışında, gruplar arasındaki troponin, d-dimer ve ferritin düzeylerindeki farklılıktan da kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının düşüklüğü, grupların sayısal dağılımının homojen olmaması sayılabilir. Hastaların çalışmaya ardışık alınmış olması grupların sayısal farklılığının asıl sebebinin oluşturmaktaydı. Grupların arasında troponin, D-dimer gibi diğer prognostik faktörlerin düzeylerinin anlamlı farklı oluşu tek başına f-QRS varlığının mortalite üzerine etkisini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Yüzey EKG'sinde f-QRS, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastanede yatan hastalarda yüksek riskli hastaları göstererek, prognozun bir belirtici olarak kullanılabilir. EKG'nin basit, ucuz, kolay temin edilebilir bir tetkik olması ve artmış mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olması önemlidir. Ağır COVID-19 hastalarında EKG'de f-QRS varlığının taranması troponin, D-dimer gibi klasik prognoz belirteçlerinin yanında risk belirlenmesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
4. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.

5. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
6. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
7. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;23:107-13.
8. Ryabykina GV. ECG changes in COVID-19. *Kardiologiia.* 2020;17;60(8):16-22.
9. Haseeb S, Gul EE, Çinier G, et al. International Society of Electrophysiology Young Community (ISE-YC). Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Electrocardiol.* 2020;62:39-45.
10. Michael MA, El Masry H, Khan BR, Das MK. Electrocardiographic signs of remote myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(3):198-208.
11. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100(4):583-6.
12. Das M.K, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4(11):1385-92.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-10.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-6.
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80:607-13.
16. Guo J, Huang Z, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:016219.
17. McCullough S.A, Goyal P, Krishnan U, et al. Electrocardiographic findings in COVID-19: insights on mortality and underlying myocardial processes. *J Card Fail.* 2020;26(7):626-632.
18. Lorgis L, Jourda F, Hachet O, RICO Survey Working Group. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung.* 2013;42(5):326-31.
19. Vandenberg B, Robyns T, Goovaerts G, et al. Inter- and intra-observer variability of visual fragmented QRS scoring in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2018;51(3):549-54.
20. Nikoo M, Jamali Z, Razeghian-Jahromi I, et al. Fragmented QRS as an early predictor of left ventricular systolic dysfunction in healthy individuals: a nested case-control study in the era of speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020;18(1):1-6.
21. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(2):89-97.

MANTAR ZEHİRLENMESİ: TEK MERKEZDEN 10 YILLIK PEDIATRİK ACİL BAŞVURULARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

MUSHROOM POISONING: RETROSPECTIVE EVALUATION OF 10 YEARS PEDIATRIC EMERGENCY ADMISSIONS FROM ONE CENTER

İlknur BODUR¹, Ayla AKCA ÇAĞLAR², Aysun TEKELİ³, Betül ÖZTÜRK¹,
Nilden TUYGUN¹, Can Demir KARACAN²

¹Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniği

²Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Acil Kliniği

³Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma mantar tüketimi ile ilgili çocuk acil başvurularının klinik özellikleri ve sonuçlarını değerlendirerek merkezimize ait tabloyu resmetmek, hasta yönetimi ve eğitim planlamasına yol gösterici veri üretmek amacıyla gerçekleştirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Geriye dönük 10 yıllık sürede mantar zehirlenmesi tanısı ile acil servise başvurmuş 18 yaş altı hastaların dosyaları incelendi ve oluşturulan bir form üzerinden hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedilerek değerlendirildi.

BULGULAR: Değerlendirilen süre kapsamında çocuk acil servise başvurmuş toplam 689.000 hastadan 65 çocuk (%0,009) mantar zehirlenmesi tanısı almıştı. Mantar yedikten sonra semptomların başlama süresi ortalama $5,2 \pm 10,3$ saattir ve hastaların %71'inde semptomlar ilk 6 saat içinde başlamıştı. Büyük çoğunluğunda gastrointestinal yakınmalar ön planda olup, kusma (%78) en sık görülen semptomdu. Hastaların tamamı hastaneye yatırıldı. Hastanede izlem süresi ortalama $3 \pm 1,5$ gündü. Hasta yaşının küçük olması, başvuru fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanması ve spesifik hepatoprotektif ve antidot tedavileri verilmiş olması hastanede yatış süresinin daha uzun olması ile ilişkili bulundu ($p < 0,05$). Hastaların yaklaşık 1/3'ü çocuk yoğun bakım koşullarında izlenmiş olup, kaybedilen hasta olmadı. Ancak semptomları geç başlayan ve tıbbi yardıma geç başvuran sadece bir çocukta (%2) ilerleyici geri dönüşsüz karaciğer yetmezliği nedeniyle organ nakil merkezine sevk gerekti.

SONUÇ: Çocuklarda mantar zehirlenmeleri çoğunlukla gastrointestinal sistem belirtilerinin ön planda olduğu iyi bir klinik seyir gösterse de özellikle semptomları geç başlayan ve tıbbi yardıma geç başvuran hastalarda karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek ağır klinik tablo açısından dikkatli yaklaşım gereklidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Mantar zehirlenmesi, Çocuk, Acil başvurular

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study was conducted to draw a picture of our center by evaluating the clinical features and outcomes of pediatric emergency practices related to mushroom consumption, and to produce data that will guide patient management and education planning.

MATERIAL AND METHODS: The files of patients below 18 years of age who applied to the emergency department with the diagnosis of mushroom poisoning in a 10-year period retrospectively were examined and the demographic and clinical characteristics of the patients were recorded a form and evaluated.

RESULTS: Within the evaluated period, 65 children (0.009%) were diagnosed with mushroom poisoning out of a total of 689.000 patients who applied to the pediatric emergency department. The mean time to onset of symptoms after eating mushrooms was 5.2 ± 10.3 hours, and symptoms started within the first 6 hours in 71% of the patients. Gastrointestinal complaints were predominant in the vast majority, and vomiting (78%) was the most common symptom. All of the patients were hospitalized. The mean follow-up period in the hospital was 3 ± 1.5 days. The younger age of the patient, the detection of pathological findings in the physical examination at admission, and the administration of specific hepatoprotective and antidote treatments were associated with a longer hospital stay ($p < 0.05$). Approximately 1/3 of the patients were followed under pediatric intensive care conditions, and no patient died. However, only one child (2%) whose symptoms started late and who applied to medical help late required referral to an organ transplant center because of progressive irreversible liver failure.

CONCLUSIONS: Although mushroom poisoning in children mostly shows a good clinical course with gastrointestinal system symptoms, a careful approach is required in terms of severe clinical picture that may result in liver failure, especially in patients with late onset and late presentation.

KEYWORDS: Mushroom poisoning, Child, Emergency admissions

Geliş Tarihi / Received: 12.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. İlknur BODUR

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniği

E-mail: ilknur.bodur1977@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4135-5700, 0000-0002-3312-2448, 0000-0002-3639-2224, 0000-0002-8000-3599, 0000-0002-5359-4215, 0000-0001-5301-8106

Etik Kurul / Ethical Committee: Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (22.10.2020/16).

GİRİŞ

Mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar, yaklaşık 5.000 türü olduğu bildirilmiştir ve bunların yaklaşık 150'si zehirlidir (1). Mantarlar makronutrient ve vitaminler açısından zengindir, kültür üretimi mantarların yanında sıklıkla doğadan toplanılarak da tüketilmektedir. Mantarlar çocukluk çağı zehirlenmelerinin nadir bir nedenidir. Amerika'da yıllık insidansının 5/100.000 olduğu bildirilmiştir (2). Amerika 'da Ulusal Zehir Veri Sisteminin 18 yıllık raporunda ülke genelinde 133.700 mantar zehirlenmesi vakası olduğu ve %76'sının 19 yaş altı olduğu belirlenmiştir (3). Almanya'dan 4412 mantar zehirlenmesi olgusundan %0,5'inin fatalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (1). Ülkemizde çoğunluğu erişkin hastalardan oluşan bir grupta tüm zehirlenmelerin %10,9'unun mantarlarla geliştiği ve bir başka çalışmada ise mantar zehirlenmesine bağlı mortalitenin %1 olduğu bildirilmiştir (4, 5). Bununla birlikte özellikle çocukluk çağı mantar zehirlenmelerini inceleyen kapsamlı çalışmaya rastlanmamıştır. Mantar zehirlenmeleri genellikle gastrointestinal bulguların ön planda olduğu iyi seyirli klinik tabloya neden olsa da, ölümcül olabilen mantar zehirlenmelerini iyi yönetebilmek, izlemde klinik kötüye gidişi erken öngörebilmekle mümkün olabilir (5).

Bu çalışma mantar tüketimi ile ilgili çocuk acil başvurularının klinik özellikleri ve sonlanımlarını değerlendirerek merkezimize ait tabloyu resmetmek, hasta yönetimi ve eğitime yol gösterici veri üretmek amacıyla gerçekleştirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz Çocuk Acil Kliniği'ne yıllık ortalama 100.000 çocuk hasta başvurusu olmaktadır. Aralık 2008 - Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran ve ICD-10 tanı kodlamasına göre mantar zehirlenmesi (ICD T62.0) tanısı alan 1 ay -18 yıl arası hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Mantarla birlikte başka toksik madde veya ilaç alımı olan hastalar ve kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların yaş, cinsiyet, başvuru ayları, geldiği bölge, alımdan sonra semptomların başlangıcına kadar geçen süre (latent dönem), semptom başlangıcından başvuru anına kadar geçen süre, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları,

laboratuvar sonuçları, tedavi yöntemleri, yatış süreleri ve sonlanımları hazırlanmış bir tarama formu üzerinde kaydedilerek değerlendirildi.

Etik Kurul

Çalışma için SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 22.10.2020 tarihinde (E-20/10-016) izin alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences for Windows ver. 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi. Değişkenler arasındaki istatistiksel ilişki kategorik değişkenler için ki-kare testi; sayısal değişkenler için ise bağımsız örneklem t-testi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde izole mantar zehirlenmesi ile toplam 65 çocuk başvurdu. Bu hastalar toplam acil başvurusunun %0,009'unu oluşturuyordu. Olguların 35'i kız (%53,8) idi. Başvuru anında yaş ortalaması $8,3 \pm 4,4$ yaş [minimum (min) 9 ay-maksimum (maks) 17 yaş] idi. Hastaların 26'sı (%40) sonbaharda, 22'si (%34) yaz mevsiminde, 14'ü (%21) ilkbaharda, 3'ü (%5) kış aylarında başvurmuştu. Altmış iki hasta (%95) doğadan (tepeler, nehir kenarları, tarlalar) toplanmış mantarla zehirlenmişti. Zehirlenenlerin %94'ü mantarı pişirerek tüketmişti. Üç hastanın (%5) pişirilmiş kültür mantarı yiyerek zehirlenmiş olması dikkat çekiciydi.

Mantar alımından sonra semptomların başlama zamanı ortalama $5,2 \pm 10,3$ saat (min 30 dk- maks 72 saat) olup, 46 hastada (%71) semptomlar ilk 6 saat içinde başlamıştı. Hastaneye başvurma süresi ortalama 7 ± 1 saat (min 30 dakika –maks 72 saat) idi. Hastaların %78'i (51 çocuk) ilk 6-8 saatte başvurmuş olup, 24 saatten geç başvuran yalnızca 2 hasta mevcuttu. Olguların %70'i (46 çocuk) Ankara içinden, diğerleri il dışından hastanemize gelmişti.

Hastalar en sık gastrointestinal (%81,5) ve nörolojik (%26) belirtilerle başvurmuşlardı. Gastrointestinal yakınmaların en sık görüleni kusma 51

olguda (%78), nörolojik yakınmaların en sık görüleni baş dönmesi 7 olguda (%11) mevcuttu. Anti kolinerjik mantar toksidromunu akla getirecek ateş, halüsinasyonlar, görme bozukluğu gibi belirtiler hastaların %1,5'inde tespit edildi. Hastaların %3'ü ciddi bir nörolojik belirti olan konvülsiv nöbet geçirerek gelmişti. Başvuru esnasında olguların semptom ve bulguları **Tablo 1**'de verilmiştir. Başvuru fizik muayenelerinde çocukların %9,2'sinde (6 hasta) bilinç değişikliği olup, Glaskow Koma Skoru(GKS) 6-14 arasında tespit edilmişti. Bir hastanın alt ekstremitelerde tendon refleksleri alınamadı ve 1 hastada batin muayenesinde hassasiyet saptandı.

Tablo 1: Olguların klinik özellikleri

Başvuru semptom /bulgu	Hasta sayısı	(%)
Gastrointestinal semptomlar	53	81,5
Kusma	51	78
Karın ağrısı	13	20
Nörolojik semptomlar	17	26
Baş dönmesi	7	11
Baş ağrısı	1	1,5
Letarji	6	9
Halüsinasyon	1	1,5
Yürüyememe	1	1,5
Nöbet geçirme	2	3
Diğer semptom ve bulgular		
Görme bozukluğu	1	1,5
Ateş	1	1,5
İdrar kaçırma	1	1,5

Laboratuvar bulgularında; kan glukoz düzeyleri ortalama $107 \pm 22 \text{ mg/dl}$ (min 72-maks 243mg/dl) olup hiçbir olguda hipoglisemi saptanmadı. Hiperglisemi saptanan tek olgunun izleminde kan şekeri düzeyleri insülin tedavisi gerektirmeden normal sınırlara geriledi. Üç olgu (%4,5) dışında tüm hastaların transaminaz düzeyleri normal sınırlar arasında seyretmişti. Transaminaz yüksekliği olan hastalardan birinde uzamış Protrombin zamanı (PT), International Normalized Ratio (INR), Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PTT) ölçümleri de eşlik ediyordu. Hemogramda beyaz küre sayısı beş hastada $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde, üç hastada $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptandı.

Olguların 41'ine (%65) mide lavajı, 55'ine (%84) aktif kömür uygulandı. Hastaların tümü yatırılarak izlenmiş olup, ortalama yatış süresi $3 \pm 1,5$ gündü (min 1-maks 9). Çalışmamızda mantar alımından sonra ilk 6 saatte semptom veren 5 hastaya sadece sıvı tedavisi verildi ve izlemde taburcu edildiler. Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen 23 hasta (%35,3) vardı. Yirmi

(%30,7) hastaya penisilin-G tedavisi, 4'üne (%6) N-asetil-sistein (NAS), 3'üne (%4,5) silibinin verildi. Penisilin tedavisi eklenmesi kararı mantar cinsi saptanamadığı için hastaların klinik özelliklerine göre alınmıştı. NAS verilen hastaların hepsinde semptomlar 6 saatten sonra başlamıştı. Pen G+NAS+silibinin birlikte verilen 3 hasta vardı. Bunlardan 8 yaşında kız hastanın; semptomları mantar alımından 10 saat sonra başlamış ve bundan 2 saat sonra hastaneye başvurmuştu. Başvuru anında Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği saptanan, 3 gün penisilin G, NAS ve silibinin alan hastanın tedavisinin 2-5 günlerinde transaminaz değerleri giderek normale dönmüş ve şifa ile taburcu edilmişti. Diğer bir hastanın mantar alımından 72 saat sonra yürüyememe şikayetiyle hastanemize başvurduğu, başvuru tetkiklerinde kreatin kinaz, AST ve ALT yüksekliği saptandığı, yoğun bakım yatışının 8. gününde laboratuvar değerleri ve muayene olarak normale dönen hastanın yatışının 9. günde şifa ile taburcu edildiği görüldü. Yoğun bakımda izlenen üçüncü hastanın mantar alımından 10 saat sonra başlayan halsizlik, kusma ve karın ağrısı şikayetiyle dış merkez acil servisine başvurduğu ve orada ailenin dil probleminde dolayı mantar yeme öyküsü alınamadığı, eve gönderildiği, alımdan yaklaşık 48 saat sonra tarafımıza sevk edildiği saptandı. Başvuru esnasında koagülopatisi (Protrombin zamanı (PT) 40 saniye, INR 3,1 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 40 saniye) saptanmıştı. Penisilin G, N-asetil sistein, ampicilin, laksatif, silibinin, taze donmuş plazma ve K vitamini tedavileri verilen hasta yatışının 24. saatinde ağırlaşan koagülopatisi (PT 82, INR 6,2 ve aPTT 48 saniye) üzerine karaciğer yetmezliği tanısı ile organ nakil merkezine sevk edilmişti. Karaciğer nakli sonrasında sorunsuz taburcu edildiği öğrenildi. Mantar zehirlenmesi sonucu kaybedilen hasta yoktu.

Yaş gruplarına göre ayrıldığında (≤ 10 yıl) 10 yaş altındaki hastaların daha uzun süre hastane yatışının gerektiği saptandı ($p=0,035$). Hastaların hastanede yatış süreleri; cinsiyet, gelinen bölge, semptomların başlama süresi, başvuruya kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark göstermiyordu ($p>0,05$). Başvuruda gastrointestinal ya da nörolojik belirtilerin varlığı, acil ilk

uzaklaştırma işlemi (mide yıkama, aktif kömür verilmesi gibi) yapılması da hastaların yatış süreleri açısından anlamlı farklılık yaratmıyordu ($p>0,05$). Ancak başvuru fizik muayenesinde patolojik bulgusu olan hastaların ortalama yatış süreleri anlamlı olarak daha uzundu ($4,2\pm 2,2$ güne $3\pm 1,2$ gün) ($p=0,017$). Ayrıca spesifik tedavi (penisilin, silibinin, NAS) alan hastaların ortalama yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,009$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların yatış süreleri ile ilgili faktörler

	Hastanede Yatış Süreleri(gün)	P değerleri
Yaş		
≤10 yaş	3,5±1,5	0,035
>10 yaş	2,7±1,2	
Cinsiyet		
Kız	3,3±1,7	0,398
Erkek	3 ±1,2	
Semptom başlama süresi		
≤6 saat	3±1,3	0,138
>6 saat	3,7±1,8	
Başvuraya kadar geçen süre		
≤6 saat	3,2±1,2	0,856
>6 saat	3,2±1,9	
Semptomlar		
kusma		
Var:51	3,2±1,2	0,737
Yok:14	3±2,2	
Karın ağrısı		
Var: 13	2,9±1,5	0,461
Yok: 52	3,3±1,5	
Konvulsiyon		
Var: 2	2,5±0,6	0,326
Yok:63	3,2±1,5	
Bilinç değişikliği		
Var: 6	3,4±1,3	0,720
Yok: 59	3,2±1,5	
FM'de patolojik bulgu		
Var:10	4,2±2,2	0,017
Yok:55	3±1,2	
GKS Değişikliği		
Var:6	3,4±1,6	0,665
Yok:59	3,2±1,5	
Spesifik tedavi (penisilin, silibinin, NAS)		
Var:20	3,9±1,7	0,009
Yok:45	2,9±1,2	

TARTIŞMA

Çalışmamız, literatürle uyumlu olarak çocuklarda mantar zehirlenmesinin, çocuk acil servis başvurularının sık olmayan bir nedeni olmakla birlikte, hastane yatışları için potansiyel bir risk oluşturduğunu desteklemektedir (6). On yıllık sürede acil servis başvurularının sadece %0,009'u gibi küçük bir oranı mantar zehirlenmesi nedeniyle kabul edilmişti. Mantar ile birlikte başka maddelerin alındığı zehirlenmeleri ve altta yatan kronik hastalığı olan olguları kapsam dışı bırakmış olmamız bu sıklığı etkilemiş olabilir. Bununla birlikte sadece çocuk yaş grubuna

ait mantar zehirlenmelerini kapsamı açısından 65 olguluk serimiz ülkemize ait literatürdeki en geniş değerlendirmelerden biridir (7 - 10). Mantar zehirlenmelerinin her yıl çoğunlukla haziran ile aralık ayları arasında meydana geldiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ülkemiz literatürüyle uyumlu olarak hastaların %74'ünün yaz ile sonbahar ayları arasında başvurduğu tespit edildi (5, 7, 11). Hizmet verdiğimiz bölgenin daha çok sonbaharda yağış alması ve yaz aylarında hem mevsimsel işçilerin göçü hem de yerleşik nüfusun kırsal alanda çalışma ve eğlence nedeniyle hareketliliğinin artması mantar toplamak için uygun koşullar yaratmış olabilir. Zehirlenmeler ağırlıklı olarak doğadan toplanmış mantarların pişirilerek tüketilmesine bağlı iken, 3 hastada kültür mantarlarına bağlı zehirlenme dikkat çekiciydi. Bu tespit, ciddi zehirlenme tablosu yaratan mantar toksinlerinin pişirme ile yok edilemeyeceğinin vurgulanması açısından önemlidir. Ayrıca kültür mantarı tüketimi sonrası ortaya çıkan tablo, ayırıcı tanıda yiyeceğin hazırlanma ve saklanma koşullarındaki uygun-suzluklara bağlı ikincil bakteriyel kontaminasyonlarla ilgili besin zehirlenmesini hatırlatmaktadır (12, 13).

Hastalarımızda semptomların başlama zamanı ortalama $5,2\pm 10,3$ saat olup, olguların %71'inde 6 saatten kısa bir latent dönem vardı. Ayrıca hastaların %78 kadarı ilk 6-8 saat içinde erken dönemde başvurmuş ve tedavilerine başlanmıştı. Kısa latent dönemi olan bu olguların tümü iyi prognoz gösterdi. Benzer şekilde ülkemizden yaklaşık %30'unu çocuk hastaların oluşturduğu geniş bir grubun değerlendirmesinde, belirtilerin %97,9'unda erken evrede ortaya çıktığı ve mortal seyreden 3 hasta dışında tüm olguların 1-10 gün içinde sağlıklı taburcu edildiği bildirilmiştir (5). Mantar zehirlenmelerinde tehlikeli istisnalar (panthercap, coprine, paxillus vb) olmakla birlikte, belirtilerin ilk 6 saat içinde erken dönemde başladığı ve gastrointestinal belirtilerin ön planda olduğu hastalarda, yatırarak izlem ve destek şartıyla, klinik tablonun hafif seyredebileceği ümit edilebilir (1, 5, 14).

Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %81,5'i, en sık kusma ve karın ağrısı olmak üzere, mantara bağlı "gastrointestinal iritan sendrom" şeklinde yorumlanabilecek semptomlarla baş-

vurmuştu (5, 7, 14, 15). Başvuru belirtisi olarak hastalarımızda saptanan bilinç değişikliği (%9) ve konvülsiv nöbet (%3), literatürde mantar zehirlenmelerinde sırasıyla %22 ve %2 bilinç değişikliği ve nöbet bildirilmiş olup; ani bilinç değişikliği ve nöbet öyküsü olan çocuklarda mantar alım öyküsünün sorgulanması konusunda uyarıcı olabilir (5).

Mantar tüketimi ilişkili zehirlenmelerde karaciğer fonksiyon testleri, çoğu zaman organ hasarı gelişene kadar patolojik sonuçlar vermedikleri için ilk başvuruda tanı koymak için yardımcı olmayabilir (1). Hepatotoksik ciddi mantar zehirlenmelerinde karaciğer hasarı, mantar alımını takiben genellikle 24-36 saat sonra transaminazlarda hızlı bir yükselme ile kendini gösterir (12, 16). Literatürde çoğunluğu semptomları geç başlamış olan 12 yaş üzerinde mantar zehirlenmelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %68'inde başvuruda transaminazlarının yüksek olduğu (17), mortalitenin uzamış PT zamanı ve yüksek AST ve ALT değerleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5, 17). Bunu destekler şekilde çalışma grubumuzda şikayetleri 10. saatte daha sonra başlayan 3 hastamızın da 12-72. saatler arasındaki başvurularında transaminaz değerleri yüksek bulunmuştu. Organ nakil merkezine gönderilen hastada ise 48. saatte sonra transaminaz yüksekliği ve koagülopati gelişmiş ve izleyen 36 saat içinde tablo hepatik komanın geliştiği geri dönüşsüz organ yetersizliğine ilerlemişti. Hastanemizin organ nakil merkezi ile yakın ilişkisi ve yoğun bakım koşullarında hasta izlem tecrübesi bu hastanın mortal gidişini önledi. Latent periyot ile ilgili belirtilenin aksi dışlayıcı bir kural olmamakla birlikte, özellikle mantar alımından sonra 6 saatte daha geç semptom veren hastalarda başvuruda normal bulunsa da, hasta izleminde karaciğer enzimleri ve koagülasyon profilinin tekrarlanan testleri yapılmalıdır. Destekleyici tedavi ile koagülopatisi düzelmeyen, karaciğer enzimlerinde artış seyri devam eden hastalar nakil merkezine gecikmeden sevk için değerlendirilmelidir. Mantar zehirlenmelerinde çok çeşitli tedavi yöntemlerinden bahsedilmiş olsa da standart bir tedavi şeması bulunmamaktadır (12, 18). Erken dönemde özellikle ilk 1-2 saat içinde başvuran zehirlenmiş hastalarda aktif kömür uygulaması toksin absorpsiyonunda faydalı olabilir (12).

Çalışma grubumuzda hastaların %84'üne aktif kömür uygulanmıştı. Ciddi mantar zehirlenmesinde tedavinin temel amacı hayati fonksiyonların destekleyici tedaviler eşliğinde sürdürülebilmesidir. Sıvı-elektrolit dengesi ve inotropik desteklerle yoğun bakım izlemi gerektirebilir. Bunun yanında tekrarlanan dozlarda aktif kömür, kömür hemoperfüzyonu, plazmaferez, albuminli moleküler absorban rejenerasyon sistemi (MARS), hemodiyaliz gibi uzaklaştırıcı ve destekleyici tedaviler yanında; penisilin, silibinin gibi hepatositlere toksin alınımını engelleyen antidotlar ve N-asetil sistein gibi hepatoprotektif tedaviler kullanılmaktadır (12, 19). Literatürde tek başına veya birlikte silibinin, penisilin, NAS kullanımının yararlı oluşunu destekleyen çeşitli retrospektif analizler yer almaktadır (17, 18, 20, 21). Çalışma grubumuzda hastaların %35'i yoğun bakımda izlenmiş, %30'unda tek başına penisilin infüzyonu verilirken, 3 hasta Penisilin, silibinin ve NAS tedavilerini birlikte almıştı ve hastalardan ikisi şifa ile taburcu edilmiş, biri karaciğer nakli sonrası taburcu edilmişti.

Çalışma grubumuzda mantar zehirlenmesi ile başvuran hastaların hepsi hastaneye yatırılarak izlenmişti. Daha önce bildirilen bir çalışmayla karşılaştırıldığında (%11,2) yoğun bakımda izlenen hasta oranımız(%35,3) daha yüksekti (5). Literatürde belirtilerin geç başladığı hastaların yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (5). Bizim grubumuzda bu öneriyle uyumlu olarak yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar; belirtileri geç başlamış olan ve bilinç değişikliği ile başvuran hastalardı. Hastalarımızın %13,8'i yatışının 24. saatinde, %21,5 'u 72. saatinde şifa ile taburcu edilmişti. Değerlendirilen çocuk grubunda hasta yaşının küçük olması, başvuru fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanması ve spesifik hepatoprotektif antidot tedavileri verilmiş olması hastanede yatış süresinin daha uzun olması ile ilişkili bulundu ($p<0.05$). Daha önce bildirilen çalışmalarda ise mantar alımından semptomların başlamasına kadar geçen sürenin gecikmesinin (6 saat<) hastanede uzun yatışları en iyi öngören faktör olduğu belirlenmiştir (6, 9, 17).

Mantar zehirlenmelerine bağlı karaciğer yetmezliği gelişen hastaların prognozu kötüdür ve hayat kurtarıcı tedavi yöntemi karaciğer

transplantasyonudur (22). Literatürde mantar zehirlenmesini takiben ölümün mantarların türüne ve toksisitesine bağlı olarak %1-12 arasında değişen sıklıkta olduğu bildirilmiştir, bizim değerlendirmemizi kapsayan 10 yıllık sürede mortal seyreden olgumuz yoktu (5, 17).

Bu olumlu sonuç mantar alımından sonra erken semptom gösteren ve erken başvurmuş olan hastaların çoğunluğu oluşturmalarına, hastanemizdeki çocuk yoğun bakım koşullarına, bulunduğumuz şehirde organ nakil ünitesi bulunması ve bu ünite ile koordinasyonumuzun iyi olmasına bağlı olabilir. Bunun yanında bölgemizdeki mantar çeşitlerinin özellikleri ile de ilişkilendirilebilir.

Çocukluk çağında zehirli mantar alımları kliniğe çeşitli klinik tablolarla başvurabilir. Geleneksel bilgiler ve tecrübe yenebilir mantarlar ile zehirli mantarları ayırt etmeye yetmeyecektir. Öte yandan başvuru belirtilerinin ne olduğu da güvenilir bir ayırt edici değildir (23). Özellikle belirtileri 6 saatten sonra başlayan hastaların mutlaka hastaneye yatırılması ve yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gereklidir.

Çalışmamızın retrospektif dosya taraması üzerinden gerçekleştirilmiş bir değerlendirme olması ve etken olan mantar türlerinin belirlenememesi kısıtlılıklardır. Bununla birlikte zehirlenme etkeni mantar cinsinin tespiti deneyimli mikolojist ve uygun mikoloji laboratuvarı koşulları gerektirmektedir ve dünyada bunun kliniğe yardımcı olacak şekilde kullanılabildiği merkezler oldukça azdır (13). Ancak sadece çocuk yaş grubunda ve sadece mantar tüketimi ile zehirlenmiş bir grubun değerlendirmesi olması ülkemiz literatürüne katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, ülkemiz koşullarında çocuklarda mantar zehirlenmeleri pek sık olmayan acil başvuru nedenleri arasında olup, genellikle hafif gastrointestinal belirtilerle giden iyi sonlanımlı bir seyir gösterse de; özellikle geç belirti veren ve tıbbi yardıma geç başvuran, ilk değerlendirmede patolojik bulguları saptanan hastalarda karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan ciddi bir seyir beklenmelidir. Bu nedenle mantar alımı sonrası zehirlenme belirtileri gösteren tüm çocuk hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;16;117(42):701-8.
2. Gurbuz S, Oguzturk H, Turgut K, et al. Mushrooms: the velvety poison. *Acta Medica Mediterranea.* 2015;31:947
3. Brandenburg WE, Ward KJ. Mushroom poisoning epidemiology in the United States. *Mycologia.* 2018;110(4):637-41.
4. Alagözlü H, Sezer H, Candan F, et al. A survey of patients with acute poisoning in the Sivas region, Turkey, between 1994 and 1998. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2002;32(1), 39-42.
5. Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, et al. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clinics.* 2010;65(5):491-6.
6. Schmutz M, Carron PN, Yersin B, Trueb L. Mushroom poisoning: a retrospective study concerning 11-years of admissions in a Swiss Emergency Department. *Intern Emerg Med.* 2018;13(1):59-67.
7. Ecevit Ç, Hızarcıoğlu M, Akgün Gerçek P, ve ark. Acil servise başvuran mantar zehirlenmelerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Der.* 2004;5(3):11-4.
8. Hızal S, Mısırlıoğlu ED, Özdoğan S, ark. Mantar zehirlenmesi olan çocuk olguların değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni.* 2007;6(5): 341-4.
9. Ergüven M, Yılmaz O, Deveci M, et al. Mushroom poisoning. *Indian J Pediatr.* 2007;74(9):847-52.
10. Unluoglu I, Alper Cevik A, Bor O, et al. Mushroom poisonings in children in Central Anatolia. *Vet Hum Toxicol.* 2004;46(3):134-7.
11. Lapinski TW, Prokopowicz D. Epidemiological factors of mushroom poisoning in the north-east of Poland. *Przegl Epidemiol.* 1998;4:463-7.
12. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, et al. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose (Fourth Edition), Elsevier-Saunders, Philadelphia. 2007;454-71.
13. Schenk-Jaeger KM, Rauber-Lüthy C, Bodmer M, et al. Mushroom poisoning: a study on circumstances of exposure and patterns of toxicity. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):e85-91.
14. Yardan T, Eden AO, Baydın A, Arslan B, Vural K. Mantar Zehirlenmeleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 2008;25(2):75-83.
15. Shaw KN, Bachur RG (ed). Plants/Mushrooms. In: Fleisher & Ludwig's Textbook of pediatric emergency Medicine 7. Edition. 2016:1098-99.
16. Aggarwal P, Wali J. Environmental toxins: Mushrooms. In: Diagnosis & management of common poisonings. Oxford University Press. 1997:384-8.

- 17.** Pajoumand A, Shadnia S, Efricheh H, et al. A retrospective study of mushroom poisoning in Iran. *Hum Exp Toxicol*. 2005;24(12):609-13.
- 18.** Chew KS, Mohidin MA, Ahmad MZ, Kamauzaman THNT, Mohamad N. Early onset muscarinic manifestations after wild mushroom ingestion. *Int J Emerg Med*. 2008;1:205–8.
- 19.** Ye Y, Liu Z. Management of *Amanita phalloides* poisoning: A literature review and update *J Crit Care*. 2018;46:17-22.
- 20.** Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(5):539-42.
- 21.** Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):715-57.
- 22.** Yang CF, Sheng CQ, Ao Y, et al. Timing of liver transplantation for pediatric acute liver failure due to mushroom poisoning: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2020 ;23;20(1):351.
- 23.** Beuhler MC, Graeme KA (Edited by). "Overview of mushroom poisoning." *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*; Brent J, Eds. 2016:2103-2128.

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYONDA YAYINLANAN ÇİFT GÖREV ÇALIŞMALARININ BİBLİYOMETRİK ANALİZİ

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF DUAL-TASK STUDIES PUBLISHED IN PHYSIOTHERAPY AND REHABILITATION

Emel TAŞVURAN HORATA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çift görev, farklı amaçlarla motor, davranışsal veya bilişsel görevlerden aynı anda ikisini gerçekleştirme yeteneğidir. Günlük yaşam aktivitelerinin çoğu çift görevlerden oluşur. Çift görev eğitimi, fizyoterapi ve rehabilitasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, fizyoterapi ve rehabilitasyondaki çift görev çalışmalarının gelişim ve eğilimlerini tanımlamak için bibliyometrik bir analiz yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bibliyometrik analiz için veriler Web of Science'dan toplandı. Konu arama sorguları TS=("dual-task" AND "physiotherapy" OR "dual task" AND "physiotherapy" OR "dual-task" AND "physical therapy" OR "dual task" AND "physical therapy") idi.

BULGULAR: Tarama sonucunda 98 yayına ulaşıldı. Her yayın için ortalama atıf sayısı 27.29'du. Amerika Birleşik Devletleri işbirlikçi ağ (n=36) ve yayınlar (n=28) açısından ilk sırada yer aldı. Nieuwboer (n=57) çift görev araştırmasına en çok katkıda bulunan yazardı (n=5). Oluşum oranı (OR) ve toplam bağlantı gücü (TLS) en yüksek olan anahtar kelime "yürüyüş" tü (OR: 32, TLS: 75). Çift görev çalışmaları arasında en sık atıf alan döküman, Folstein ve ark.'nın (n=21) çalışmasıydı. En yüksek TLS'si olan döküman Silsupadol ve ark. (n=22) tarafından yapılan çalışmaydı.

SONUÇ: Fizyoterapi ve rehabilitasyonda ikili görev çalışmaları açısından literatürde ciddi boşluklar olduğu görüldü. İkili görev eğitiminin çeşitlendirilmesi ve farklı popülasyonlarda uygulanması önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Bibliyometrikler, Çoklu görev davranışı, Fizyoterapi, Rehabilitasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Dual-task is the ability to simultaneously perform two motor, behavioral, or cognitive tasks with different objectives at the same time. Most of daily life activities consist of dual-tasks. Dual-task training is commonly used in physiotherapy and rehabilitation. This study aimed to conduct a bibliometric analysis of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation to describe their progress and trends.

MATERIAL AND METHODS: Data for bibliometric analysis were collected from the Web of Science. The topic search queries were TS=("dual-task" AND "physiotherapy" OR "dual task" AND "physiotherapy" OR "dual-task" AND "physical therapy" OR "dual task" AND "physical therapy").

RESULTS: As a result of the search, 98 publications were found. Mean number of citations for each publication was 27.29. The United States of America ranked first in terms of collaborative network (n=36) and publications (n=28). Nieuwboer (n=57) was the author who contributed the most to dual-task research (n=5). The keyword with the highest occurrence rate (OR) and total link strength (TLS) was "gait" (OR: 32, TLS: 75). The most commonly referred document among dual-task studies was the study of Folstein et al. (n=21). The document with the highest TLS was the study performed by Silsupadol et al. (n=22).

CONCLUSIONS: It was observed that there are severe gaps in the literature in terms of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation. It is suggested that dual-task training should be diversified and applied in different populations.

KEYWORDS: Bibliometrics, Multi-tasking behavior, Physical therapy, Rehabilitation

Geliş Tarihi / Received: 12.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 24.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr.Üyesi Emel TAŞVURAN HORATA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: ethorata@gmail.com

Orcid No: 0000-0002-2471-3713

INTRODUCTION

Dual-task is the ability to simultaneously perform two motor, behavioral, or cognitive tasks with different objectives at the same time (1). Dual-task differs from serial multitasking in which switching between the tasks is involved and in which the individual focuses on a different task each time. However, in literature, it is sometimes referred to as "concurrent multitasking" in which multiple tasks are performed simultaneously (2). Dual-task, which has been the subject of research in several studies on psychology, has recently been a topic in physiotherapy and rehabilitation (3, 4).

Dual-task interference or cost is the loss of performance occurring in one or both of the tasks as the attention is divided between the two tasks while the two tasks are performed simultaneously (5). Most of the daily life activities consist of dual-tasks. The ability to perform two tasks simultaneously plays an important role in performing daily life activities independently (3). In older adults (6), individuals with a neurologic deficit (stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, etc.), and individuals with a cognitive problem such as dementia (7), taking on an additional cognitive task while walking or during several activities that require balance and postural stability can result in falling. Nowadays, dual-task training programs are developed for different objectives such as preventing the risk of falling (8), improving gait (9) and balance (10) and increasing mobility (11). Therefore, dual-task training is used as a reliable method in several physiotherapy and rehabilitation areas and differently diagnosed populations (12 - 14). According to several studies, becoming aware that gait or balance was not only a motor task but also affected by complicated cognitive processes and that executive function could increase the dual-task performance with dual-task training (15, 16) resulted in the increasing number of dual-task studies.

Bibliometric analyses summarize the cumulative information by mapping and, visualizing the content, characteristics and, state of literature that published and indexed in a scientific field (17, 18). The main objective of these researches is to give a general idea about a specific

research area and provide information about the relationships between the number of studies in this area, number of citations, terminology maps, and concepts in a specific area (19). Therefore, well-structured bibliometric studies can form a sound basis to develop an area in unique and significant ways and guide the researchers for future studies (18). There are a few bibliometric analyses on multitasking in psychology (20, 21). However, there is no bibliometric analysis of dual-task studies the popularity of which is gradually increasing in physiotherapy and rehabilitation today. Therefore, this study aimed to carry out a bibliometric analysis of the dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation to summarize their progress and tendencies from the beginning.

MATERIALS AND METHODS

This study was retrospectively performed and presented the results of bibliometric analysis of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation. Dual-task was a focus of interest in several disciplines, especially psychology. However, the number of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation has increased and they have become a part of the assessment and treatment of individuals with need rehabilitation recently. Considering all these, this bibliometric analysis involved all studies including assessments and treatments related to dual-task in physiotherapy and rehabilitation.

In this study, the distribution, growth trend and, citations of dual-task studies, countries with the highest number of publications, citations and collaborations of countries, the author contributing to literature most with his or her publications and co-authorships, keywords that have been used most, publications that have been cited most, and co-citations of these publications identified and a reference that form a basis for future studies obtained.

Data Collection

Data for bibliometric analysis were collected from the Web of Science (WoS) including SCI-EXPANDED, SSCI and, A&HCI. Data collection was completed on November 17, 2021. The term of dual-task is stated in two different ways in literature ("dual-task" and "dual task").

Therefore, the research strategy in WoS was established accordingly. The topic search queries for this study were TS=("dual-task" AND "physiotherapy" OR "dual task" AND "physiotherapy" OR "dual-task" AND "physical therapy" OR "dual task" AND "physical therapy"). It was observed that all the documents were published between 1992 and 2021. The documents of 2021 were not included in the study as they have not been completed yet and could mislead the results of the study. All types of documents apart from Articles and Reviews were excluded from the study. Only the studies published in English were included. As a result of this query, a total of 98 documents were obtained (<https://www.webofscience.com/wos/woscc/summary/51094b48-ea19-4664-ac61-054f001f-b89e-15ed9497/relevance/1>).

Study Protocol

The bibliometric analysis was carried out using the VOSviewer software (version 1.6.17 of VOSviewer). VOSviewer, a software tool to construct maps based on network data and visualize these maps, was developed by van Eck and Waltman (22). Each item is represented by a circle in bibliometric analysis. The size of the circle shows the weight of the item. The items in the same cluster are symbolized with the same color. The number of lines between the items shows the total link strength; the stronger the link, the greater the relationship between the items (22, 23).

RESULTS

In this part, the results obtained from the dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation were presented in numerical data, tables, and figures by the objectives of the study.

Status of The Documents Published on Dual-task In Physiotherapy and Rehabilitation:

In this part, the yearly distribution, growth trend and, citations of the dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation were assessed.

The distribution of the numbers of publications on dual-task in physiotherapy and rehabilitation according to years was shown in **Figure 1**. The first article on dual-task in physiotherapy and rehabilitation was published in 1992. There were a total of 98 publications including 89

articles and 9 review articles between 1992 and 2020. The highest number of articles were published in 2016 and 2020 (n=15). Although the number of publications decreased after 2016 until 2020 it increased again in 2020.

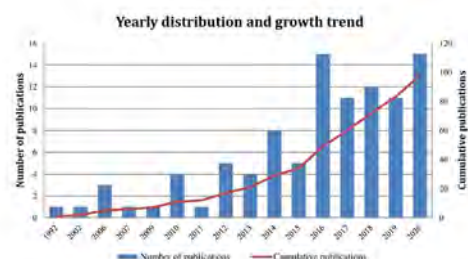


Figure 1: The number of publications and cumulative publications on a year-on-year basis

The total number of citations between 1992 and 2020 was 1674. The average number of citations for each publication was 27.29. The number of citations for the publications was the highest in 2016 (n=488). The number of citations according to the number of publications was the highest in 2002 when the years were compared (n=256) (**Figure 2**).

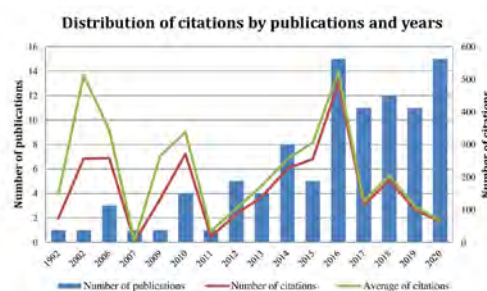


Figure 2: Distribution of citations by publications and years

Collaborative Countries Network Analysis:

Total link strength provides a prediction of a country's collaborative studies with the other countries (24). The documents on dual-task were downloaded from a total of 27 countries and regions via VOSviewer software. Since 7 countries had no collaborative research network they were not included in the figure. The size of the circle in **Figure 3** showed the number of publications in two countries or regions. The thickness of the line linking the two countries or regions represented the strength of the relationship between them. The thicker the line was the stronger the collaborative relationship was. As a result of the analysis, the United States of America (USA) was the top country in terms of the collaborative network.

The countries that published 3 documents and more on dual-task in physiotherapy and rehabilitation were listed in **Table 1**. According to the table, the USA with the highest number of publications (n=28) had the highest number of citations. Following the USA, Australia (n=11) and Denmark (n=9) were listed as the countries with the highest number of publications. Following the USA (n=36), Australia (n=32) and Belgium (n=20) had the strongest collaboration with the other countries. When the percentages of citations per publication were compared the USA (37.86%) fell behind Canada (69.20%) and Australia (60.64%). Turkey was among the countries with the lowest number of citations (n=5) and the lowest link strength according to the number of publications.

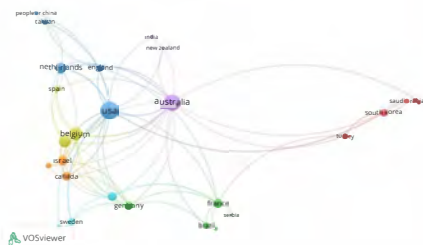


Figure 3: Collaborative networks of collaborative countries/regions of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation

Table 1: Top countries that published more than three documents

	Countries/Regions	Documents	Percentage of documents	CN	Average citations per document	TLS
1	USA	28	28.57	1060	37.86	36
2	AUSTRALIA	11	11.22	667	60.64	32
3	NETHERLANDS	9	9.18	124	13.78	14
4	BRAZIL	7	7.14	146	20.86	4
5	ENGLAND	7	7.14	149	21.29	7
6	BELGIUM	6	6.12	157	26.17	20
7	ITALY	6	6.12	161	26.83	16
8	CANADA	5	5.10	346	69.20	9
9	GERMANY	5	5.10	136	27.20	9
10	ISRAEL	5	5.10	185	37.00	11
11	SWEDEN	5	5.10	175	35.00	6
12	TURKEY	5	5.10	13	2.60	4
13	SLOVENIA	3	3.06	16	5.33	9
14	SOUTH KOREA	3	3.06	32	10.67	7
15	SPAIN	3	3.06	56	18.67	5
16	TAIWAN	3	3.06	57	19.00	5

CN=Citation number; TLS=Total Link Strength

Co-Authors Network Analysis:

Collaborative network analysis helps to understand the dynamics and updates of the researchers about the subject (24). **Figure 4** presented the visualization of author collaborations. The authors were imaged with various colors and classified into different clusters. The obtained size of the circle was related to the number of documents published by co-authors. The larger the circle was the higher the number of documents was. Moreover, the lines linking the authors revealed that there was a collaborative

relationship between the authors. As a result of the bibliometric analysis, 10 clusters were obtained. The author who contributed the greatest to dual-task studies in physiotherapy was Nieuwboer (n=5). The studies of the author generally focused on the dual-task training she provided for the older individuals and individuals diagnosed with neurological diseases (25, 26). All dual-task studies of the author cited a total of 153 times and she was the author who had the strongest collaboration with the other authors (n=57).

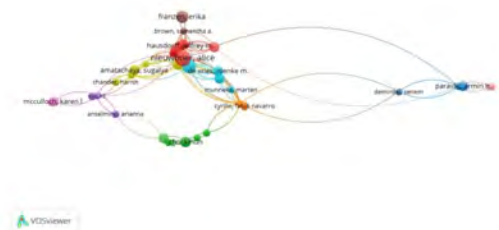


Figure 4: Co-authors network analysis

Keyword Co-Occurrence Analysis:

Keywords are important as the related terms in an article give the opportunity to quickly scan the objective, target, and method of the article (27). The co-occurrence of keywords can indicate semantic relationships in the scientific literature (28). Keyword co-occurrence occurs when two or more keywords appear in the same article at the same time (24). The keyword co-occurrence analysis aims to reveal the research subjects of a specific academic discipline and give an opinion to the reader about current theoretical tendencies and new subjects (29). The keywords with the same meaning were revised to increase the quality of analysis before performing the visualization for Keyword Co-Occurrence Analysis. The minimum occurrence number for a keyword was 5. The size of the circle in visualization revealed the total occurrence frequency of keywords in studies on dual-task in physiotherapy and rehabilitation. The larger size of the circle revealed that the subject of that research represented the related area more (30). The lines between the items showed the strength of the relationship between the keywords. The dual-task studies in Physiotherapy and Rehabilitation were classified into 3 different categories. The green group consisted of Multiple Sclerosis

and Parkinson’s disease and the subjects of balance, falling, and exercise-related to these diseases; the red group consisted of aging and gait, physiotherapy, cognition, and accidental falling related to aging; and the blue group consisted of stroke and the subjects of dual-task, walking speed and rehabilitation related to stroke. The first 5 keywords with the highest occurrence rate (OR) and total link strength (TLS) were “gait” (OR: 32, TLS: 75), “physiotherapy” (OR: 29, TLS: 60), “Parkinson’s disease” (OR: 21, TLS: 47), “rehabilitation” (OR: 19, TLS: 45), and “dual-task” (OR: 17, TLS: 44) respectively (**Figure 5**).

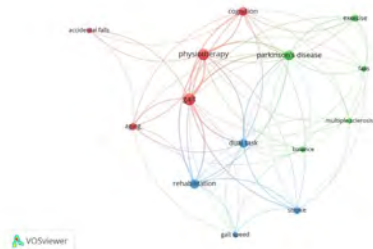


Figure 5: Keywords Co-occurrence of dual-task documents in physiotherapy

Analysis of Highly Cited Documents and Co-Citation:

Co-citation is defined as the citation of two documents by another document (31). Co-citation analysis involves tracking pair of articles that are cited together in the source articles and thus, research clusters of the studies on a specific subject start to form and can entirely map the structure of specialized research areas (31). This informs the researchers about the development tendencies of the subject (32). There are 9 documents cited by dual-task studies more than 10 times among 3757 cited resources. The size of the circles represented the frequency of documents that were co-cited and the links between the circles represented the relationship of the references. The most commonly referred document among the dual-task studies was the study of Folstein, Folstein, and McHugh (1975) on the Mini-Mental Test (33). The document with the highest link strength was the study performed by Silsupadol et al. on the effect of single and dual-task training on the balance performance in older adults (Figure 6) (34). The information about the ot-



Figure 6: Highly Cited Documents and Co-citation

Table 2: Reference co-citation and total link strength of documents

Rank	Author/Year	Title	Source Title	CN	TLS
1	Folstein et al./1975 (33)	"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician	Journal of psychiatric research	21	20
2	Podsiadlo and Richardson/1991 (35)	The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons	Journal of the American Geriatrics Society	19	11
3	Silsupadol et al./2009 (34)	Effects of single-task versus dual-task training on balance performance in older adults: a double-blind, randomized controlled trial	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	14	22
4	Woollacott and Shumway-Cook/2002 (36)	Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research	Gait&Posture	14	17
5	Al-Yahya et al./2011 (37)	Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis	Neuroscience and Biobehavioral Reviews	12	20
6	Brauer and Morris/2010 (38)	Can people with Parkinson's disease improve dual tasking when walking?	Gait&Posture	10	15
7	Kelly, Eusterbrock, and Shumway-Cook/2012 (39)	A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications	Parkinson's Disease	10	14
8	O'Shea, Morris, and Iansek/2002 (40)	Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks	Physical Therapy	10	13
9	Yogev-Seligmann, Hausdorff, and Giladi/2008 (41)	The role of executive function and attention in gait	Movement Disorders	10	18

CN=Citation number; TLS=Total Link Strength

DISCUSSION

As a result of the study, it was observed that dual-task studies started to develop in the 20th century. Although they did not lose their popularity dual-task studies could not reach a sufficient number in the literature. The treatment options in physiotherapy and rehabilitation such as virtual reality, robotic rehabilitation, and telerehabilitation increased in the 21st century may reason this. Also, dual-task studies in literature methodologically differ and, the choice of two different tasks require conceptual planning and the experience to establish dual-task assessment or training (42, 43).

In the study, the USA is the country contributing to literature with the highest number of publications. Since most of the dual-task studies are performed on the older individuals, individuals diagnosed with neurological disease (stroke, Parkinson’s disease, CP, MS, etc.) and in-

dividuals with cognitive disorders the increase in the older population density or incidence of cognitive and neurologic disorders may have directed the area of research to dual-task in countries publishing a high number of studies. Moreover, it is an expected condition that the USA has the leading role in scientific research due to its great financial resources and level of research efforts (24, 44). The USA hosts several national research institutes and these institutes create resources for scientific research (24). The greatest contribution as an author to the dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation was by Nieuwboer. In addition, the studies of the author cited a considerable amount and her collaboration with the other authors was strong. The studies of the author focused on the dual-task training generally for older individuals and individuals diagnosed with neurological disease (25, 26).

Physiotherapy and Rehabilitation are the services provided by physiotherapists to improve, maintain and restore maximum mobility and functional ability for a lifetime in individuals (45). Therefore, cognition, gait and, balance that are effective in maintaining the daily life activities independently have often attracted the attention of physiotherapists as an area of research to increase the individuals' optimal function and quality of life (46, 47). In physiotherapy and rehabilitation, dual-task training is based on performing a cognitive task simultaneously with motor tasks such as balance or walking to improve gait and, balance and decrease the number of falling generally in Parkinson's disease, MS, and stroke in older individuals (48 - 50). According to the analysis, the keywords; 'gait', 'walking speed', 'falling', 'balance', 'cognition', 'aging', 'multiple sclerosis', 'Parkinson's disease, and 'stroke' were not surprising. The obtained result is a brief of trend areas used for the studies on dual-task literature.

The most commonly referred document among dual-task studies was the first study of Folstein et al. (1975) on the Standardized Mini-Mental Test (33). The Standardized Mini-Mental Test is commonly used in dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation to assess general cognitive ability, practically.

The document with the highest link strength was the randomized controlled study by Silsupadol et al. (2009) who investigated the effect of single and dual-task training on balance performance in older adults (34). In this randomized controlled study, Silsupadol et al. (2009) directed the focused attention of the individuals to a task by adding fixed-priority and variable-priority instructions into the dual-task training and gave a different point of view to the researchers by providing a shift between the tasks. Therefore, most of the researchers were considered to refer to this study in their studies.

In conclusion, this study provided a bibliometric analysis of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation to guide researchers in future research. It is believed that there are severe gaps in the literature in terms of dual-task studies in physiotherapy and rehabilitation. The recommendation for researchers in future studies is to combine the dual-task training with different physiotherapy and rehabilitation methods (virtual reality, telerehabilitation, etc.) and perform the dual-task studies with different population groups.

Using only the WoS database for analysis and one software package for visualization were limitations of the study. Another limitation was that the classification of the studies assessed may have been affected by subjective comments although they were comprehensively classified.

REFERENCES

1. Beauchet O, Berrut G. Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*. 2006;4(3):215-25.
2. MacPherson SE. Definition: Dual-tasking and multitasking. *Cortex*. 2018;106:313-4.
3. Mendel T, Barbosa WO, Sasaki AC. Dual task training as a therapeutic strategy in neurologic physical therapy: a literature review. *CEP*. 2015; 22(4):206-11.
4. Koch I, Poljac E, Müller H, Kiesel A. Cognitive structure, flexibility, and plasticity in human multitasking-An integrative review of dual-task and task-switching research. *Psychol Bull*. 2018;144(6):557-83.
5. Plummer P, Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:225-35.

6. Tsang CSL, Pang MYC. Association of subsequent falls with evidence of dual-task interference while walking in community-dwelling individuals after stroke. *Clin Rehabil.* 2020;34(7):971-80.
7. Goh H-T, Pearce M, Vas A. Task matters: an investigation on the effect of different secondary tasks on dual-task gait in older adults. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):1-12.
8. Purnamasari N, Bachtar F, Puspitha RA. The effectiveness of motor-cognitive dual-task training in reducing risk falls on elderly. *Enfermería Clínica.* 2020;30:317-21.
9. Horata ET, Cetin SY, Erel S. Effects of individual progressive single-and dual-task training on gait and cognition among older healthy adults: a randomized-controlled comparison study. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(2):363-70.
10. Martino Cinnera A, Bisirri A, Leone E, Morone G, Gaeta A. Effect of dual-task training on balance in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2021;25(10):1399-1412.
11. Brustio PR, Rabaglietti E, Formica S, Liubicich ME. Dual-task training in older adults: The effect of additional motor tasks on mobility performance. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75:119-24.
12. Sosnoff JJ, Wajda DA, Sandroff BM, Roeing KL, Sung J, Motl RW. Dual task training in persons with Multiple Sclerosis: a feasibility randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(10):1322-31.
13. Wollesen B, Rudnik S, Gulberti A, Cordes T, Gerloff C, Poetter-Nerger M. A feasibility study of dual-task strategy training to improve gait performance in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-10.
14. Hassandra M, Galanis E, Hatzigeorgiadis A, et al. A Virtual Reality App for Physical and Cognitive Training of Older People With Mild Cognitive Impairment: Mixed Methods Feasibility Study. *JMIR Serious Games.* 2021;9(1):1-21.
15. Liu YC, Yang YR, Tsai YA, Wang RY. Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke - A randomized controlled pilot trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-8.
16. Yang YR, Cheng SJ, Lee YJ, Liu YC, Wang RY. Cognitive and motor dual task gait training exerted specific training effects on dual task gait performance in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled pilot study. *PLoS One.* 2019;14(6):1-12.
17. Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, Pandey N, Lim WM. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res.* 2021;133:285-96.
18. Benton AD, Benton DC. Evolution of physiotherapy scholarship: A comparative bibliometric analysis of two decades of English published work. *Physiother Res Int.* 2019;24(2):1-8.
19. Chen C. Information visualization: Beyond the horizon. Philadelphia: Springer Science & Business Media. 2004:143-71.
20. Róžańska A, Gruszka A. Current research trends in multitasking: a bibliometric mapping approach. *Cogn Psychol.* 2020;32(3):278-86.
21. Beuckels E, Ye G, Hudders L, Cauberghe V. Media Multitasking: A Bibliometric Approach and Literature Review (Systematic Review). *Front Psychol.* 2021;12(2322):1-18.
22. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84(2):523-38.
23. Pal K, Anis A, Nayak AK, Maji S. A scientometric review of hydrogel-based ocular drug delivery systems. In: *Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology.* Massachusetts: Academic Press. 2021;517-37.
24. Yang W, Zhang J, Ma R. The Prediction of Infectious Diseases: A Bibliometric Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6218):1-19.
25. D'cruz N, Seuthe J, Ginis P, Hulzinga F, Schlenstedt C, Nieuwboer A. Short-Term Effects of Single-Session Split-Belt Treadmill Training on Dual-Task Performance in Parkinson's Disease and Healthy Elderly. *Front Neurol.* 2020;11:560084.
26. Hillel I, Gazit E, Nieuwboer A, et al. Is every-day walking in older adults more analogous to dual-task walking or to usual walking? Elucidating the gaps between gait performance in the lab and during 24/7 monitoring. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2019;16(1):1-12.
27. Gan C, Wang W. Research characteristics and status on social media in China: A bibliometric and co-word analysis. *Scientometrics.* 2015;105(2):1167-82.
28. Taj F, Klein MCA, van Halteren A. Digital Health Behavior Change Technology: Bibliometric and Scoping Review of Two Decades of Research. *JMIR mHealth and uHealth.* 2019;7(12):1-21.
29. Gorzeń-Mitka I, Bilska B, Tomaszewska M, Kołożyn-Krajewska D. Mapping the Structure of Food Waste Management Research: A Co-Keyword Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4798):1-34.
30. Yu D, Xu Z, Wang X. Bibliometric analysis of support vector machines research trend: a case study in China. *Int J Mach Learn Cybern.* 2020;11(3):715-728.
31. Surwase G, Sagar A, Kademani B, Bhanumurthy K. Co-citation analysis: An overview. Mumbai: e-prints, 2011:179-85.
32. Yu D, Xu Z, Wang W. Bibliometric analysis of fuzzy theory research in China: A 30-year perspective. *Knowl Based Syst.* 2018;141:188-99.

- 33.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
- 34.** Silsupadol P, Shumway-Cook A, Lugade V, et al. Effects of single-task versus dual-task training on balance performance in older adults: a double-blind, randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(3):381-7.
- 35.** Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
- 36.** Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture.* 2002;16(1):1-14.
- 37.** Al-Yahya E, Dawes H, Smith L, Dennis A, Howells K, Cockburn J. Cognitive motor interference while walking: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):715-28.
- 38.** Brauer SG, Morris ME. Can people with Parkinson's disease improve dual tasking when walking? *Gait Posture.* 2010;31(2):229-33.
- 39.** Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinson's Dis.* 2012;2012:918719.
- 40.** O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks. *Phys Ther.* 2002;82(9):888-97.
- 41.** Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord.* 2008; 23(3): 329-42.
- 42.** Deblock-Bellamy A, Lamontagne A, Blanchette AK. Cognitive-Locomotor Dual-Task Interference in Stroke Survivors and the Influence of the Tasks: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2020;11(882):1-14.
- 43.** Piolat A, Olive T, Kellogg RT. Cognitive effort during note taking. *Appl Cogn Psychol.* 2005;19(3):291-312.
- 44.** Jahan F, Siddiqui MA, Khabouri ZA, Riyami RFMA, Ahuja A. Factors influencing quality of academic research: perception of faculty researchers at Oman Medical College. *Med Clin Arch.* 2018;2(1):1-5.
- 45.** Pagliarulo MA. The profession of physical therapy: Definition and development. *Introduction to Physical Therapy-E-Book.* Newyork: Elsevier. 2021:3-22.
- 46.** Carling A, Nilsagård Y, Forsberg A. Balance exercise facilitates everyday life for people with multiple sclerosis: A qualitative study. *Physiother Res Int.* 2018;23(4):1-8.
- 47.** Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y, Lundin-Olsson L. Fall and injury prevention in residential care—effects in residents with higher and lower levels of cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):627-35.
- 48.** Wollesen B, Schulz S, Seydell L, Delbaere K. Does dual task training improve walking performance of older adults with concern of falling? *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1-9.
- 49.** Geroi C, Nonnekes J, de Vries NM, et al. Does dual-task training improve spatiotemporal gait parameters in Parkinson's disease? *Park Relat Disord.* 2018;55:86-91.
- 50.** Ghai S, Ghai I, Effenberg AO. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:557-77.

TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİ VE ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ DOKTORLARIN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ BİLGİ, TUTUM, DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF KNOWLEDGE, ATTITUDES, BEHAVIORS ABOUT OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY OF MEDICAL SCHOOL STUDENTS AND RESEARCH ASSISTANT PHYSICIANS

Hatice İKİŞİK¹, Merve KIRLANGIÇ¹, Muhammed Furkan KARADAĞ², Abdurrahman AYAZ²,
Dilsu Dicle ERKAN², Ulaş Can KOLAÇ², Yunus Emre ULUSOY², Müge KARAÇİZMELİ², Işıl MARAL¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. Sınıf Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Çalışanların iş sağlığı ve güvenliği bilgi düzeyleri ve uygulamaları iş kazası riskinin azaltılmasında önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada tıp fakültesi son sınıf öğrencileri ve araştırma görevlisi doktorların iş sağlığı ve güvenliği konusundaki bilgi tutum ve davranışlarını incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın tasarımı kesitseldir. Araştırma 18 - 30 Eylül 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın evrenini tıp fakültesi son sınıf öğrencileri ve araştırma görevlisi doktorlar oluşturmaktadır. Veriler, katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve iş sağlığı ve güvenliği bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemeye yönelik soruları içeren anket yoluyla gözlem altında ve online anket olarak toplanmıştır.

BULGULAR: Katılımcıların %52.9'u iş kazası geçirmiş, geçirenlerin %70.6'sı (n=142) bildirim yapmıştır. Toksik tıbbi atıklarla riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilme durumları üç yıllık ve üstü araştırma görevlisi doktorlarda diğerlerine göre istatistiksel olarak daha yüksektir (p:0,015). Kan ve vücut sıvılarıyla temas sonrası yapılması gerekenleri bilme durumları asistanlığının ilk iki yılında olanlarda istatistiksel olarak düşüktür (p:0,001).

SONUÇ: Katılımcıların %90.5'inin iş sağlığı ve güvenliği eğitimi aldığı halde toksik tıbbi atıklar, kan ve vücut sıvılarıyla temas gibi durumlar hakkında bilgilerinin yeterli düzeyde olmadığı belirlenmiştir. Teorik ve pratiğin harmanlandığı, beceri geliştirici ve önceliklendirilmiş konuların ağırlıklı olduğu eğitim revizyonu ile iş sağlığı ve güvenliği bilgi ve becerileri artırılabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Mesleki Kazalar, Hekimler, İş Sağlığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Employees' occupational health and safety knowledge levels and practices have an important place in reducing the risk of occupational accidents. In this study, it was aimed to examine the knowledge, attitudes and behaviors of senior medical students and research assistant doctors about occupational health and safety.

MATERIAL AND METHODS: The design of the study is cross-sectional. The research was conducted between 18 - 30 September 2019. The population of the research is medical school senior students and research assistant doctors. The data were collected under observation And with an online questionnaire containing questions to determine the sociodemographic characteristics and occupational health and safety knowledge, attitudes and behaviors of the participants.

RESULTS: 52.9% of the participants had a work accident, and 70.6% (n=142) of the participants made a report. Knowing what to do after risky contact with toxic medical wastes are statistically higher in research assistant doctors of three years or more than others (p:0.015). The state of knowing what to do after contact with blood and body fluids was statistically significant low in the first two years of residency (p:0.001).

CONCLUSIONS: Although 90.5% of the participants received occupational health and safety training, it was determined that their knowledge about toxic medical wastes, contact with blood and body fluids was not sufficient. Occupational health and safety knowledge and skills will be increased with the revision of the training, where theory and practice are blended, skill-building and prioritized issues are predominant.

KEYWORDS: Occupational Accidents, Physicians, Occupational Health

Geliş Tarihi / Received: 08.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 24.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr.Üyesi Hatice İKİŞİK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

E-mail: drhatice.ikiisik@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0958-0649, 0000-0001-9012-1700, 0000-0002-4905-6158, 0000-0002-2400-8344, 0000-0003-0502-3351, 0000-0001-8401-4386, 0000-0002-0384-9662, 0000-0001-5234-6108

Etik Kurul / Ethical Committee: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2019/378).

GİRİŞ

İş güvenliği, işin yapılması ve yürütülmesi sırasında oluşan tehlikelerden ve sağlığa zarar verebilecek koşullardan çalışanları korumak ve daha iyi bir çalışma ortamı sağlamak için yapılan sistemli çalışmalardır (1). İş kazası ise Uluslararası Çalışma Örgütü (International Labour Organization, ILO) tarafından “planlanmamış ve beklenmeyen bir olay sonucunda sakatlanmaya ve zarara neden olan durum” şeklinde tanımlanmıştır (2). Ülkemizde, Sosyal Güvenlik Kurumu istatistiklerine göre 2020 yılında insan sağlığı hizmetlerinde çalışan 18840 kişide iş kazası görülmüştür (3).

İş sağlığı ve güvenliği, çalışanların bir birey olarak hakları olmasının yanı sıra çalışma verimini de etkileyen bir durumdur. Başta hizmet sektöründe olmak üzere çalışma hayatında çalışma verimi sadece çalışanı değil, çalıştığı kurumu ve dolayısıyla toplumu etkilemektedir. Sağlık sektörü, çalışma koşulları ve sunulan hizmet bakımından önemli tehlike ve riskler içeren bir hizmet sektörüdür (4). Bu riskler diğer sektörlerde çalışanların maruz kaldığı risklerin yanı sıra, sağlık sektörünün kendisiyle ilgili olan riskleri de içermektedir (5). Bunlar kesici-delici alet yaralanmaları, kimyasal ve tehlikeli ilaçlara maruziyet gibi çeşitli tehlikelerdir (6).

Ülkemizde 2017 yılında yayınlanan Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’nde tıbbi atıklar; enfeksiyon yapıcı atıklar, patolojik atıklar ve kesici delici atıklar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (7). Bu atıkların bertarafı sırasında iş kazaları oluşabilmektedir. Kesici-delici alet yaralanması sağlık kuruluşlarında hasta tedavi hizmetlerinde kullanılan enjektörler, sütur iğneleri, bisturi uçları, damar içi kateterleri, kesici enstrümanlar, jiletler vb. malzemelerle oluşan yaralanmaları kapsar (8). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) verilerine göre sağlık çalışanlarında enjektör yaralanmaları sayısı her yıl artmakta olup hastane çalışanlarında yılda 385.000 enjektör yaralanması ve günde ortalama 1000 kesici-delici alet yaralanması görülmektedir (9). Kesici-delici alet yaralanmaları, çeşitli patojen bulaşı açısından risk oluşturmaktadır (10). Yapılan bir çalışmaya göre kesici-delici alet yaralanmaları, sağlık çalışanlarında yeni gelişen Hepatit B vakalarının %37’si-

nin, Hepatit C vakalarının %39’unun ve HIV vakalarının %4.4’ünün nedeni olarak saptanmıştır (11). Sağlığı tehdit eden enfeksiyon etkenlerinin bulaşı, kesici-delici alet yaralanmalarının yanı sıra kan ve vücut sıvılarıyla temas yoluyla da olmaktadır. Bu etkenler çeşitli nedenlerle bütünlüğü bozulmuş ciltten bulaşabilmektedir (10).

Radyasyon maruziyeti de sağlık çalışanlarının sağlığını tehdit eden unsurlardan biridir. İyonize radyasyona bilindiğinin aksine sadece radyoloji çalışanları değil; servislerde, acilde, yoğun bakım birimlerinde, laboratuvarlarda çalışanlar da maruz kalmaktadır (12, 13).

ILO istatistiklerine göre dünya çapında her yıl yaklaşık 2,3 milyon kişi iş ile ilgili kaza ve hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (14). Çalışanların koruyucu malzeme kullanmaması ya da nasıl kullanacağını bilmemesi, iş kazalarının nedenlerini ve iş kazalarından nasıl korunacağını bilmemesi iş kazası geçirme riskini artırır. Bu nedenle çalışanlara iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili eğitimlerin verilmesi daha önemli bir hal almaktadır (15, 16).

Meslek hayatına henüz başlamamış Tıp Fakültesi son sınıf öğrencileri ve meslek hayatlarının başlarında olan araştırma görevlisi doktorlar zaman zaman bilgi, beceri ve deneyim eksiklikleri nedeniyle iş kazası geçirme riskinin yüksek olabileceği gruplardır. Bu çalışmada, tıp eğitiminin en yoğun ve uygulamaların en çok olduğu altıncı sınıf öğrencilerinin ve yoğun eğitim ve klinik becerilerle dolu uzmanlık eğitiminde olan araştırma görevlisi hekimlerin iş sağlığı ve güvenliği konusunda sahip oldukları bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kesitsel tipte bir araştırma olup araştırmanın evrenini İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde eğitim gören 101 tıp fakültesi son sınıf öğrencisi ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde klinik birimlerde çalışan 363 araştırma görevlisi doktor oluşturmaktadır. Temel bilimlerde uzmanlık eğitime devam eden 43 araştırma görevlisi doktor araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırma kapsamında 380 kişiye (%81) ulaşılmıştır. Araştırma 18 - 30 Eylül 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Veriler araştırmacılar tara-

findan hazırlanan anket formu kullanılarak toplanmıştır. Anket 9 sorudan oluşmaktadır. İlk 8 soru araştırmaya katılanların sosyodemografik özelliklerini, iş kazası geçirme, iş kazası geçirdikten sonra bildirim yapma, 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nu duyma ve kurumlarına bağlı iş yeri hekimini bilme durumlarını belirlemeye yönelik sorulardır. Anketin 9. sorusu katılımcıların kan ve vücut sıvıları, kesici-delici aletler, toksik tıbbi atıklar, radyasyon, koruyucu malzeme kullanımı ve düzenli aralıklarla yapılması gereken sağlık taramaları konularında iş sağlığı ve güvenliği bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemeye yönelik 'Evet', 'Hayır', 'Kısmen' seçeneklerini içeren 17 önermeden oluşmaktadır.

Anketlerden 140'ı gözlem altında, 240'ı online anket olarak uygulanmıştır. Araştırma görevlisi doktorlardan 140 (%36.8)'ına gözlem altında anket; 89 tıp fakültesi son sınıf öğrencisi (%23.4) ve 151 araştırma görevlisi doktora (%39.7) e-anket uygulanmıştır.

Etik Kurul

Araştırma için S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar No:2019/0378).

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programında yapılmıştır. Analizde tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama, standart sapma, en büyük, en küçük) ve ki kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 27.10 ± 2.62 (22-36) ve %51.8'i (n=197) kadındır. Araştırmaya katılanların %23.4'ü (n=89) tıp fakültesi son sınıf öğrencisi, %38.7'si (n=147) uzmanlık eğitiminin ilk 2 yılında olan araştırma görevlisi doktorlar, %37.9'u (n=144) uzmanlık eğitiminin 3.-4.-5. yılında olan araştırma görevlisi doktorlardır. Katılımcıların %52.9'u (n=201) iş kazası geçirmiştir. Bunların %7'si (n=14) tıp fakültesi son sınıf öğrencisi ve %93'ü (n=187) araştırma görevlisidir. Uzmanlık eğitimlerinin ilk iki yılında olup iş kazası geçirenler %52.4 (n=77) ve 3-4-5. yılında olup iş kazası geçirenler

%76.4 (n=110)'dür. Uzmanlık eğitiminde geçirilen süre arttıkça iş kazası görülme sıklığı artmaktadır ($p < 0.001$) (**Tablo 1**).

Tablo 1: İş Sağlığı ve Güvenliği İle İlgili Sorulara Verilen Cevapların Dağılımı

		6. Sınıf Öğrencisi		1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.		3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
İş kazası geçirme	Evet	14	15.7	77	52.4	110	76.4	201	52.9	<0.001
	Hayır	75	84.3	70	47.6	34	23.6	179	47.1	
İş kazası geçirdikten sonra bildirim yapma	Evet	6	42.9	50	64.9	86	78.2	142	70.6	0.009
	Hayır	8	57.1	27	35.1	24	21.8	59	29.4	
İş sağlığı ve güvenliği ile ilgili eğitim alma	Evet	88	98.9	127	86.4	129	89.6	344	90.5	0.006
	Hayır	1	1.1	20	13.6	15	10.4	36	9.5	
6331 sayılı iş sağlığı ve güvenliği kanunu duyma	Evet	64	71.9	65	44.2	93	64.6	222	58.4	<0.001
	Hayır	25	28.1	82	55.8	51	35.4	158	41.6	
Kurumuna bağlı işyeri hekimini bilme	Evet	82	92.1	127	86.4	135	93.8	344	90.5	0.085
	Hayır	7	7.9	20	13.6	9	6.3	36	9.5	

İş kazası geçirenlerin %70.6'sı (n=142) iş kazası geçirdikten sonra bildirim yapmaktadır. En fazla bildirim yapanların uzmanlık eğitiminin 3-4-5. yılında olan araştırma görevlisi doktorlar olduğu (%78.2) saptanmıştır ($p:0.009$) (Tablo 1). Katılımcıların %90.5'i (n=344) daha önce iş sağlığı ve güvenliğiyle ilgili bir eğitim almıştır. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin %98.9'u (n=88), iki yıllık araştırma görevlisi doktorların %86.4'ü (n=127) ve üç ve üstü yıllık araştırma görevlisi doktorların %89.6'sı (n=129) eğitim almıştır. ($p:0.006$) (Tablo 1).

Araştırmaya katılan hekimlerin ve tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin %58.4'ü (n=222) 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği kanununu duymuştur ve %90.5'i (n=344) kurumlarına bağlı işyeri hekimi olduğunu belirtmiştir (Tablo 1). Katılımcıların %89.2'si (n=339) kan ve diğer vücut sıvılarının oluşturabileceği riskleri bilmektedir. %68.2'si (n=259) ise riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bildiğini ifade etmiştir. Riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilme durumunda üç yıllık ve üstü araştırma görevlisi doktorlarla diğerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p:0.001$) (**Tablo 2**). Katılımcıların %68.2'si (n=259) toksik tıbbi atıkların oluşturabileceği riskleri bildiğini, %65.3'ü (n=248) toksik tıbbi atıklardan korunmak için alınması gereken önlemleri bildiğini, %59.5'i (n=226) toksik tıbbi atıklardan korunmak için gerekli önlemleri aldığını, %58.2'si (n=221) toksik tıbbi atıklarla riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bildiğini ifade etmiştir. Toksik tıbbi atıklarla riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilme durumunda üç yıllık ve üstü araştırma görevlisi doktorlarla diğerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p:0.015$) (Tablo 2).

Katılımcıların %84.2'sinin (n=320) radyasyonun oluşturabileceği tehlikeleri bildiği, %80.5'inin (n=306) radyasyondan korunmak için alınması gereken önlemleri bildiği ve %77.9'unun (n=296) radyasyondan korunmak için gerekli önlemleri aldığı saptanmış olup katılımcılar eğitim yıllarına göre değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2). Katılımcıların %87.1'i (n=331) kesici-delici aletlerin oluşturabileceği riskleri bildiğini ve %80.3'ü (n=305) kesici-delici alet yaralanmalarından korunmak için gerekenleri yaptığını belirtmiştir. Eğitim yıllarına göre değerlendirildiğinde tıp fakültesi son sınıf öğrencileri ve araştırma görevlisi doktorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Katılımcıların İş Sağlığı ve Güvenliği Bilgi, Tutum ve Davranışları

		Evet		Hayır		Kısmen		p
		n	%	n	%	n	%	
Kan ve Diğer Vücut Sıvıları	6. Sınıf Öğrencisi	81	91.0	1	1.1	7	7.9	0.643
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	128	87.1	4	2.7	15	10.2	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	130	90.3	1	0.7	13	9.0	
	Toplam	339	89.2	6	1.6	35	9.2	
	6. Sınıf Öğrencisi	76	85.4	3	3.4	10	11.2	
Olusturabileceği riskleri bilme	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	115	78.2	9	6.1	23	15.6	0.521
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	114	79.2	5	3.5	23	17.4	
	Toplam	305	80.3	17	4.5	58	15.3	
	6. Sınıf Öğrencisi	55	61.8	6	6.7	28	31.5	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	87	59.2	12	8.2	48	32.7	
Korunmak için alınması gereken önlemleri bilme	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	117	81.3	5	3.5	22	15.3	0.001
	Toplam	259	68.2	23	6.1	98	25.8	
	6. Sınıf Öğrencisi	65	73.0	3	3.4	21	23.6	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	101	68.7	7	4.8	39	26.5	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	106	73.6	7	4.9	34	21.5	
Riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilme	Toplam	272	71.6	17	4.5	91	23.9	0.851
	6. Sınıf Öğrencisi	55	61.8	3	3.4	31	34.8	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	99	67.3	10	6.8	38	25.9	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	105	72.9	6	4.2	33	22.9	
	Toplam	259	68.2	19	5.0	102	26.8	
Korunmak için alınması gereken önlemleri bilme	6. Sınıf Öğrencisi	52	58.4	3	3.4	34	38.2	0.094
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	90	61.2	7	4.8	50	34.0	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	106	73.6	5	3.5	33	22.9	
	Toplam	248	65.3	15	3.9	117	30.8	
	6. Sınıf Öğrencisi	51	57.3	5	5.6	33	37.1	
Korunmak için gerekli önlemleri alma	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	81	55.1	15	10.2	51	34.7	0.267
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	94	65.3	12	8.3	38	26.4	
	Toplam	226	59.5	32	8.4	122	32.1	
	6. Sınıf Öğrencisi	45	50.6	9	10.1	35	39.3	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	76	51.7	16	10.9	55	37.4	
Riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilme	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	100	69.4	9	6.3	35	24.3	0.015
	Toplam	221	58.2	34	8.9	125	32.9	
Radyasyon	6. Sınıf Öğrencisi	81	91.0	2	2.2	6	6.7	0.374
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	122	83.0	6	4.1	19	12.9	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	117	81.3	6	4.2	21	14.6	
	Toplam	320	84.2	14	3.7	46	12.1	
	6. Sınıf Öğrencisi	73	82.0	4	4.5	12	13.5	
Olusturabileceği tehlikeleri bilme	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	110	74.8	8	5.4	29	19.7	0.144
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	123	85.4	2	1.4	19	13.2	
	Toplam	306	80.5	14	3.7	60	15.8	
	6. Sınıf Öğrencisi	66	74.2	5	5.6	18	20.2	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	110	74.8	8	5.4	29	19.7	
Korunmak için gerekli önlemleri alma	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	120	83.3	3	2.1	21	14.6	0.308
	Toplam	296	77.9	16	4.2	68	17.9	
Kesici-Delici Aletler	6. Sınıf Öğrencisi	78	87.6	3	3.4	8	9.0	0.981
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	129	87.8	4	2.7	14	9.5	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	124	86.1	4	2.8	16	11.1	
	Toplam	331	87.1	11	2.9	38	10.0	
	6. Sınıf Öğrencisi	72	80.9	4	4.5	13	14.6	
Olusturabileceği riskleri bilme	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	115	78.2	8	5.4	24	16.3	0.827
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	118	81.9	9	6.3	17	11.8	
	Toplam	305	80.3	21	5.5	54	14.2	
	6. Sınıf Öğrencisi	72	80.9	4	4.5	13	14.6	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	115	78.2	8	5.4	24	16.3	
Yaralanmalardan korunmak için gerekenleri yapma	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	118	81.9	9	6.3	17	11.8	0.827
	Toplam	305	80.3	21	5.5	54	14.2	
	6. Sınıf Öğrencisi	72	80.9	4	4.5	13	14.6	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	115	78.2	8	5.4	24	16.3	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	118	81.9	9	6.3	17	11.8	

Koruyucu malzemelerin kullanımı, katılımcıların %87.1'i (n=331) tarafından bilinmektedir. Koruyucu malzeme kullanmadığında oluşabilecek riskleri bilenler ise %85.5'tir (n=325) (**Tablo 3**). İş sağlığı ve güvenliği kapsamında düzenli yaptırılması gereken sağlık taramaları ve muayenelerini katılımcıların %78.4'ü (n=298) bilmektedir. Bunları %71.1'inin (n=270) yaptırdığı saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Koruyucu Malzemelerin Kullanımı, Sağlık Taramaları ve Muayeneleri ile İlgili Sorulara Verilen Cevapların Dağılımı

		Evet		Hayır		Kısmen		p
		n	%	n	%	n	%	
Koruyucu malzemelerin (eldiven, gözlük...) nasıl kullanıldığını bilme	6. Sınıf Öğrencisi	72	80.9	1	1.1	16	18.0	0.313
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	130	88.4	2	1.4	15	10.2	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	129	89.6	2	1.4	13	9.0	
	Toplam	331	87.1	5	1.3	44	11.6	
	6. Sınıf Öğrencisi	79	88.8	1	1.1	9	10.1	
Koruyucu malzemeleri kullanmanın oluşturabileceği riskleri bilme	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	123	83.7	2	1.4	22	15.0	0.654
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	123	85.4	4	2.8	17	11.8	
	Toplam	325	85.5	7	1.8	48	12.6	
	6. Sınıf Öğrencisi	70	78.7	8	9.0	29	12.4	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	114	77.6	4	2.7	29	19.7	
Düzenli aralıklarla yapılması gereken sağlık taraması ve muayenelerini bilme	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	114	79.2	7	4.9	23	16.0	0.181
	Toplam	298	78.4	19	5.0	63	16.6	
	6. Sınıf Öğrencisi	67	75.3	8	9.0	14	15.7	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	103	70.1	20	13.6	24	16.3	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	100	69.4	15	10.4	29	20.1	
Düzenli aralıklarla yapılması gereken sağlık taraması ve muayenelerini yaptırma	Toplam	270	71.1	43	11.3	67	17.6	0.673
	6. Sınıf Öğrencisi	67	75.3	8	9.0	14	15.7	
	1-2. Yıl Arş. Gör. Dr.	103	70.1	20	13.6	24	16.3	
	3-5. Yıl Arş. Gör. Dr.	100	69.4	15	10.4	29	20.1	
	Toplam	270	71.1	43	11.3	67	17.6	

TARTIŞMA

İş yerleri, bireylerin günün önemli bir kısmını geçirdiği yerlerdir. Kişilerin mesleğini icra ederken karşılaşabileceği riskli durumları bilmeleri, tespit etmeleri, risklerden kendilerini korumaları, ilgili bildirimleri yapmaları ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaları iş yeri sağlığı ve güvenliği bakımından çok önemlidir. İş kazaları, çalışma hayatının her alanında görülmektedir. Çalışma hayatında çalışanların güvenli bir ortamda çalışması ve oluşabilecek iş kazalarından korunması bireysel haklarının yanı sıra verimli çalışmaları için de olmazsa olmazdır. Özellikle hastanede sağlık hizmeti sunan sağlık çalışanlarının da kendi işlerine özel riskleri bulunmaktadır. Tıp eğitiminin son yılında yoğun bir şekilde hasta ilişkili uygulamalara katılan ve nöbet tutan son sınıf öğrencilerinin ve uzmanlık eğitimleri için hastanede beş yıla kadar çalışmak zorunda olan araştırma görevlilerinin bu kapsamda iş kazası geçirme durumları ve iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları değerlendirilmiştir.

Araştırma sonucunda katılımcıların yarısından fazlasının (%52.9) iş kazası geçirdiği saptanmıştır. Çalışma yılı arttıkça iş kazası geçirenlerin arttığı tespit edilmiştir. Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin iş yaşantılarına henüz başlamaması ve araştırmanın yapıldığı zaman hastane stajlarına henüz yeni başlamaları sebebiyle, son sınıf öğrencilerinde iş kazasının daha az görülmesi beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir. Ürdün'de yapılan retrospektif bir çalışmada kesici-delici alet yaralanmasına maruz kalan 393 sağlık çalışanı incelenmiş olup vakaların %10.4 (n=41)'ünü doktorların oluştururken %39.7 (n=156)'sini hemşirelerin oluşturduğu belirlenmiştir.

Doktorlar arasında yaralanmaların 20-30 yaş grubunda daha yüksek olduğu ve yaralanmaların %85.4'ünün ameliyathanelerde olduğu tespit edilmiştir (17). Isparta'da sağlık personelleri ile yapılan bir çalışmada sağlık personelinin son bir yıl içinde %67.5'inin kan ve vücut sıvısı sıçramasına, %61.5'inin kesici-delici alet yaralanmasına maruz kaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada sadece hekimler değil hemşireler ve diğer sağlık çalışanları da yer almıştır (18). Özellikle hemşirelerin ve laboratuvar çalışanlarının kesici-delici alet kullanımı ve vücut sıvılarıyla temaslarının fazlalığı düşünüldüğünde bu durum iş kazası sıklığını artıran bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

İş sağlığı ve güvenliği konularında sorunlu bir diğer alan ise yaşanan kazaların bildiriminin yapılmamasıdır. Çalışmamızda iş kazası geçirenlerin %70.6'sı iş kazası geçirdikten sonra bildirim yapmaktadır. Mersin'de sağlık çalışanlarına yönelik yapılan bir çalışmada kesici-delici alet yaralanmasından sonra kaza bildirimi %12.7'dir (19). Karabük'te bir başka çalışmada ise son 1 yıl içinde iş kazası geçirenlerin %17'sinin, meslek hayatı boyunca iş kazası geçirenlerin %9'unun bildirim yaptığı bulunmuştur (20). 239 sağlık çalışanının dahil edildiği bir çalışmada %50.6'sının HIV bulaş riski taşıyan iş kazası geçirdiği ve iş kazası geçirenlerin %68.6'sının bildirim yaptığı tespit edilmiştir (21). Araştırmamızın yapıldığı üçüncü basamak hastanede iş sağlığı ve güvenliği konusunda online ve yüz yüze eğitimler düzenli olarak verilmektedir ve eğitimlere katılım zorunludur. İş kazası bildiriminin nasıl yapılması ve raporlanması gerektiği detaylı olarak anlatılmaktadır. Bu eğitimler iş kazası bildirimindeki yüksekliği açıklayabilir.

İş kazası geçiren tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin %42.9'u iş kazası bildirimi yapmıştır. Belgrad Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da öğrencilerin iş kazası sonrası bildirim yüzdesi benzer şekilde %40 olarak bulunmuştur (22). İş sağlığı ve güvenliğiyle ilgili eğitim alma durumu sorgulandığında, eğitim aldığını bildirenler yine en fazla tıp fakültesi son sınıf öğrencileridir. Araştırmanın yapıldığı dönemden yaklaşık iki ay öncesinde, yasa ile zorunlu hale getirilen iş sağlığı ve güvenliği eğitiminin bütün altıncı sınıf öğrencileri tarafından alınması bu oranları açıklayabilir.

Araştırmaya katılanların toplamda %9.5'i henüz eğitim almamıştır. Katılımcıların %90'nından fazlası eğitim almasına rağmen yalnızca iki kişiden birisi (%58.4) 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nu duymuştur. Çalışan sağlığı ve güvenliği için planlanan ve verilen pek çok eğitimden birisi olan iş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinde farkındalığın artırılması için bu eğitimlerin içerik, teknik, nitelik bakımından yeniden gözden geçirilerek uygulanması katılımcıların bilgi düzeylerinin artmasına yardımcı olabilir.

Araştırmaya katılanlar, en az toksik tıbbi atıklar konusunda bilgiye sahiptirler. Özellikle riskli temas sonrası yapılması gerekenleri bilenlerin katılımcıların %58.2'si olduğu saptanmıştır. Bu konuda özellikle uzmanlık eğitiminin 3 ila 5. yılında olan araştırma görevlisi doktorların bilgisinin daha iyi olduğu görülse de (%69.4) konuyla ilgili farkındalığı arttırmanın gerekliliği dikkat çekicidir.

Çalışmamızda koruyucu malzemelerin nasıl kullanılacağını bilenler %87.1'i iken Karabük'te sağlık çalışanlarına yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde katılımcıların %86'sının koruyucu malzemeleri gereken durumlarda doğru şekilde kullandığı bulunmuştur (20). Yapılacak araştırmalar ile özellikle alanlar ve eğitim ihtiyaçlarının belirlenerek eğitimlerin planlanması, çalışan sağlığı ve hastane eğitim birimleri için kıymetli olacaktır.

Araştırmaya katılan tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin %80.9'u, uzmanlık eğitiminin 3 ila 5. yılında olan araştırma görevlisi doktorların %81.9'u kesici delici alet yaralanmalarından korunmak için gerekenleri yaptığını belirtmiştir. Benzer bir sonuç da, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada bulunmuş ve tıp fakültesi öğrencilerinin %84.6'sının, araştırma görevlisi doktorların %84.5'inin kesici delici aletler yaralanmalarından korunmak için önlemleri aldığı ifade edilmiştir (23). Ülkemizde son yıllarda iş sağlığı ve güvenliği alanında yapılan çalışmalar sağlık hizmetlerinde de önceliklendirilmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel tasarımıdır. Araştırmanın tek merkezde yürütülmesi ve sadece tıp fakültesi son sınıf öğrencileri ile araştırma görevlisi doktorlarda yapılması nedeniyle tüm sağlık çalışanlarına genelleneme-

mektedir. Çeşitli meslek gruplarını da içerecek şekilde yapılacak çalışmaların literatüre önemli katkısı olacaktır.

Araştırma sonucunda, katılanların neredeyse tamamına yakınının iş sağlığı ve güvenliğiyle ilgili eğitim aldığı, yarısından fazlasının iş kazası geçirdiği ve buna rağmen iş kazası geçirdikten sonra üçte birinin bildirim yapmadığı saptanmıştır. Katılımcıların 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nu bilme, kan ve vücut sıvılarının oluşturabileceği riskleri, korunma ve temas sonrası yapılacakları bilme ve özellikle toksik tıbbi atıklar konusunda farkındalıklarının düşük olduğu bulunmuştur.

İş kazalarını azaltabilmek ve işçi sağlığını koruyabilmek, her alanda olduğu gibi sağlık sektöründe de öncelikli olup bu konuda farkındalığı arttırmaya yönelik eğitimlerin çok büyük katkısı bulunmaktadır. Bu konuda bütün çalışanları kapsamak ve daha üst düzey yetkinlik sağlayabilmek için konunun sürekli gündemde tutulmasını sağlayacak faaliyetler ile desteklenmesi gerekmektedir.

TEŞEKKÜR

Verilerin toplanmasında zaman ayırıp anketimizi doldurdıkları için tıp fakültesi son sınıf öğrencilerine ve araştırma görevlisi doktorlara teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Öztürk H, Babacan E, Anahar EÖ. Hastanede çalışan sağlık personelinin iş güvenliği. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi. 2012;1(4):252–68.
2. Statistics of occupational injuries Sixteenth International Conference of Labour Statisticians, ILO, Geneva, 6-15 October 1998. p.10. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---stat/documents/meeting-document/wcms_088373.pdf, Erişim Tarihi:26.10.2020.
3. SGK İstatistik Yıllıkları; SGK 2020. <https://www.sgk.gov.tr/Istatistik/Yillik/fcd5e59b-6af9-4d90-a451-ee7500e-b1cb4/>, Erişim Tarihi: 27.06.2022.
4. Oğan H (Editör). Sağlık çalışanları için işçi sağlığı ve güvenliği. 1. Baskı, Türk Tabipleri Birliği, 2014:8.
5. Meydanlıoğlu A. Sağlık çalışanlarının sağlığı ve güvenliği, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013;2(3):192-99.
6. Healthcare Workers, CDC. <http://www.cdc.gov/niosh/topics/healthcare/>, Erişim Tarihi:26.10.2020.

7. Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği, Resmi Gazete 2017/29959 <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170125-2.htm>, Erişim Tarihi: 27.10.2020.
8. Özdemir C, Uzun SU, Zencir M. Pamukkale üniversitesi intern ve asistan hekimlerinin kesici-delici tıbbi aletler ile yaralanma durumları. Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi. 2018; 18(67): 37-43.
9. Panlilio AL, Orelie JG, Srivastava PU et al. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital-based healthcare workers in the United States, 1997-1998, Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25(7):556-62.
10. Kişioğlu AN, Öztürk M, Uskun E ve ark. Bir üniversite hastanesi sağlık personelinde kesici delici yaralanma epidemiyolojisi ve korunmaya yönelik tutum ve davranışlar. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2002;22(4):390-96.
11. Prüss-Üstün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. Am J Ind Med. 2005; 48(6):482-90.
12. Davas Aksan HA. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde çalışan hemşirelere yönelik iş kazası kayıt sisteminin geliştirilmesi ve izlenmesi. Doktora Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2005.
13. Mostafa G, Sing RF, McKeown R et al. The hazard of scattered radiation in a trauma intensive care unit. Critical care Medicine.2002;30(3): 574-76.
14. World Statistic, ILO. https://www.ilo.org/moscow/areas-of-work/occupational-safety-andhealth/WCMS_249278/lang-en/index.htm. ErişimTarihi: 30.06.2022.
15. Önder ÖR, Ağırbaş İ, Yaşar GY ve ark. Ankara numune eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan hekim ve hemşirelerin geçirdikleri iş kazaları ve meslek hastalıkları yönünden değerlendirilmesi. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2011;10(1):31-44.
16. Kutlu D. Ameliyathane çalışanlarının cerrahi aletlerle yaralanma riski ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. Yükseklikans Tezi. Afyonkarahisar: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007.
17. Saadeh R, Khairallah, K Abozeid H et.al. Needle Stick and Sharp Injuries Among Healthcare Workers: A retrospective six-year study. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2020;20(1):54–62.
18. Uçak A. Sağlık personelinin maruz kaldığı iş kazaları ve geri bildirimlerinin değerlendirilmesi. Yükseklikans Tezi, Afyonkarahisar: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
19. Altıok M, Kuyurtar F, Karaçorlu S, ve ark. Sağlık çalışanlarının delici kesici aletlerle yaralanma deneyimleri ve yaralanmaya yönelik alınan önlemler. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2009;2(3):70-9.

20. Cebeci H. Hastanelerde iş kazaları ve çalışan güvenliği: Karabük şehir merkezi örneği. *Uluslararası İşletme ve Yönetim Dergisi*. 2013;1(1): 62-82.

21. Kimaro L, Adinan J, Damian DJ, et al. Prevalence of occupational injuries and knowledge of availability and utilization of post exposure prophylaxis among health care workers in Singida District Council, Singida Region, Tanzania. *PloS One*. 2018;13(10):0201695.

22. Marković-Denić L, Oštrić I, Pavlović A, et al. Knowledge and occupational exposure to blood and body fluids among health care workers and medical students. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2012;59(1):71-75.

23. Kuruüzüm Z, Elmalı Z, Günay S, et al. Occupational exposures to blood and body fluids among health care workers: A questionnaire survey. *Mikrobiyol Bul*. 2008;42(1):61-69.

KIRIK UÇ TAZELEME VEYA EKSTRAKORPOREAL ŞOK DALGA TEDAVİSİNİN TİBİA KAYNAMA GECİKMESİNDE ETKİNLİĞİ; DENEYSEL ÇALIŞMA

EFFECTIVENESS OF FRACTURE-END REGENERATION OR EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE THERAPY IN DELAY OF TIBIAL UNION: EXPERIMENTAL STUDY

Murat KAYA¹, Mert ÇİFTDEMİR², Cem ÇOPUROĞLU², Mert ÖZCAN²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı rat tibia kaynama gecikmesi modelinde, kırık dinamizasyon işlemine eklenen kırık uç tazeleme veya Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisinin (ESWT) sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 30 dişi Sprague-Dawley cinsi rat üç gruba ayrıldı. Tüm ratlarda sağ tibia transvers diyafizyal kırık oluşturuldu. Gecikmiş kırık kaynaması modeli amaçlı intramedüller tespit sonrası kırık hat propylene spacer ile distrakte edildi. 6. Haftada tüm gruplardaki propylene spacerlar çıkartılarak distraksiyon alanı dinamize edildi. Kontrol grubunda (Grup 1) sadece dinamizasyon uygulandı. Kırık uç tazeleme grubunda (Grup 2) dinamizasyon sırasında kırık uçları tazelendirildi. ESWT grubunda (Grup 3) dinamizasyonun 24. Saatinde 15 kV 500 şok dalgası uygulandı. 12. haftanın sonunda sakrifikasyonun ardından tüm sağ tibialar radyolojik ve histopatolojik incelemeye alındı.

BULGULAR: Radyolojik ve histopatolojik kaynama skorları Grup 2 ve Grup 3'te kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (P=0.001). Grup 2 ve Grup 3 arasında radyolojik kaynama skoru açısından anlamlı farklılık yoktu (P=0.254). Grup 3'te histopatolojik skora Grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksekti (P=0.001).

SONUÇ: Rat tibia gecikmiş kaynama modelinde dinamizasyona, kırık uç tazeleme veya ESWT eklenmesi sadece dinamizasyon uygulanan gruba göre daha iyi radyolojik ve histopatolojik sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Klinik karşılaştırmalı bir çalışma literatür açısından katkı sağlayacaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Kırık iyileşmesi, Tibia kırıkları, İntramedüller, Kırık sabitlemesi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The purpose of this present study was to compare the results of fracture regeneration or Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) added to the fracture dynamization procedure in the rat tibia delayed union model.

MATERIAL AND METHODS: A total of 30 female Sprague-Dawley Rats were divided into three groups. Right tibia transverse diaphyseal fractures were made in all rats. After the intramedullary fixation for delayed fracture union model, the fracture line was distracted with a propylene spacer, which was removed in all groups at the end of the 6th week, and the fracture line was dynamized. Only dynamization was applied to the Control Group (Group 1). The fracture ends were regenerated during dynamization in the fracture-end regeneration group (Group 2). In the ESWT group (Group 3), 15 kV 500 shock waves were applied at the 24th hour of dynamization. After the sacrifice at the end of the 12th week, all right tibiae were taken for radiological and histopathological examinations.

RESULTS: Radiological and histopathological union scores were found to be significantly higher in Group 2 and Group 3 than in the Control Group (P=0.001). No significant differences were detected between Group 2 and Group 3 in terms of radiological union scores (P=0.254). Histopathological scoring was significantly higher in Group 3 than in Group 2 (P=0.001).

CONCLUSIONS: The addition of fracture-end regeneration or ESWT to dynamization in the rat tibia delayed union model allowed us to obtain better radiological and histopathological results when compared to the dynamization group alone. A clinical comparative study will contribute to the literature.

KEYWORDS: Fracture healing, Tibial fractures, Intramedullary, Fracture fixation

Geliş Tarihi / Received: 30.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 24.07.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Murat KAYA

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

E-mail: kayamuratdr@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8751-9603, 0000-0002-9677-2819, 0000-0002-3884-3711, 0000-0002-2009-1881

Etik Kurul / Ethical Committee: Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (11.07.2013/05.01).

INTRODUCTION

Tibia shaft fractures are common fractures affecting people from all age groups, and accounts for approximately one third of long bone fractures as the most common fracture in this group (1). Since it is often associated with high-energy traumas, it may present with clinical manifestation such as delayed union and nonunion (2). Also, it is the bone that has the most common absence of union among long bone fractures with a combined prevalence of 2.5% (3).

Delayed union of the fracture or nonunion causes many functional and psychosocial problems affecting the quality of life of patients negatively such as chronic pain, permanent joint stiffness, and inability to lose weight because of inactivity (4). Also, multiple surgeries and long hospital stays cause high additional costs (5). Alternative methods such as electrical stimulation, low-intensity ultrasound, and Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) are used in patients who have delayed union and nonunion, along with the use of many surgical techniques such as dynamization, fracture-end regeneration and fixation, grafting, and fixation (6 – 9).

Extracorporeal Shock Waves were first used in the treatment of urinary tract stones with lithotripsy in 1984 (10). It then started to be used for the treatment of a wide range of orthopedic diseases such as calcific tendinitis of the shoulder, plantar fasciitis, avascular necrosis of the femoral head, delayed union and nonunion treatment in the following years (11, 12). ESWT increases microcirculation and inflammation in the target tissue, and activated inflammation stimulates cell growth and proliferation with a hypervascular effect (13). Mesenchymal stem cell migration and differentiation also help increase bone mass and strength by promoting angiogenesis. In delayed union or nonunion cases, all these mechanisms have curative effects in favor of union to the fracture line (14).

In this study, the purpose was to compare the surgical fracture-end regeneration or ESWT methods added to dynamization in rats in which tibia diaphyseal delayed union models were created.

MATERIALS AND METHODS

Study Design: This study was carried out with the permission of Trakya University Faculty of Medicine Ethics Committee Experimental Animal and Research Laboratory (Approval date and number: 2013.05.01). A total of 30 female Sprague-Dawley rats (3-4 months old with an average weight of 250 grams) were obtained from the Experimental Animal and Research Laboratory of our institution. Animals were fed *ad libitum* with normal rat chow in the experimental laboratory. A two-step surgical protocol was applied to all animals.

1st Surgical Procedure: All surgical procedures were performed by one single surgeon (M.K.). All the rats were anesthetized with intraperitoneal injection of 50 mg/kg Ketamine HCL (Ketalar, Pfizer, USA) in the first surgery. After the necessary batticon staining and covering, the tibia was approached through a midline anterior incision. A standard transverse fracture was created in the tibial midshafts with the help of a mini cutter motor (Small battery drive 2, DePuy Synthes). Fibula was broken with manual bending, and was fixed with the intramedullary Kirschner wire (K-wire-0,8mm-TST Medical, İstanbul, Türkiye). The periosteum of the broken line was stripped, and a propylene spacer was inserted to distract it by 2 mm (15). The layers were closed in line with the anatomical plan after irrigation. No movement restriction was applied to the rats. The steps of the first surgery are shown in **Figure 1**. After the first surgery, the rats were followed for 6 weeks. **Figure 2** shows the radiographs after the first surgery and at 6 weeks.

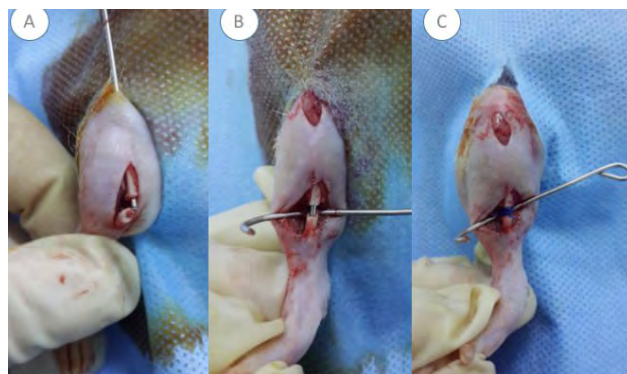


Figure 1: A) Standard, transverse tibia shaft fracture; B) Distracted fracture ends over the K-wire; C) Propylene spacer placed between fracture ends

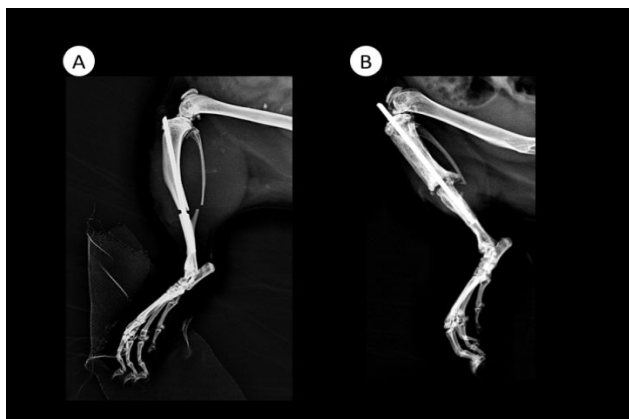


Figure 2: **A)** Lateral view of tibia in a rat from any of the groups after 1st surgery, distracted fracture ends are seen; **B)** Lateral view of tibia in a rat from any of the groups 6 weeks after 1st surgery, pseudarthrosis formation is visible

2nd Surgical Procedure: The second surgical procedure was initiated at the end of the 6th week after the same anesthesia steps. The distracted area was reached by entering through the old incision area. The existing propylene spacer was removed. Animals were randomly divided into groups of 10. For Group 1 (Dynamization) to be the Control Group, the distracted line was closed in such a way that the fracture ends were in contact without any additional procedures. Perfusion was provided with the help of a minicurette to regenerate the distracted line fractured ends, and then the fractured ends were closed to contact each other in Group 2 (Dynamization-fracture-end regeneration). In Group 3 (Dynamization-ESWT), the distracted line was closed to contact the broken ends without any additional procedures, and ESWT (Stonelith V5 ESWT device-PCK, Ankara, Turkey) 500 shock waves with a power of 15 kV were applied to the fracture line skin under fluoroscopic control and under anesthesia using 50 mg/kg Ketamine HCL (Ketalar, Pfizer, USA) injection at 24 hours(16). No movement restriction was applied to the rats. One rat died of unknown cause in Group 2 after the second surgery, and was excluded from the study.

Radiological Evaluation: At the end of the 12th week, radiographic examinations were performed after the sacrifice procedures. Radiographs were evaluated according to the Lane-Sandhu Radiological Scoring by a radiologist who was unaware of the study groups (17). **Figure 3** shows the radiographs of tibia specimens of all three groups.

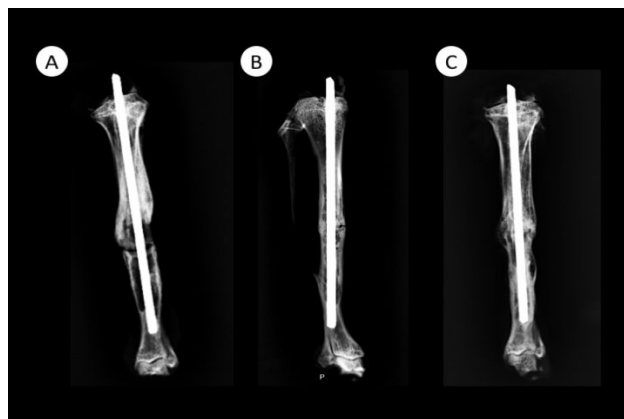


Figure 3: Tibia specimen X-rays obtained from the rats 6 weeks after the 2nd surgeries, **A:** Group I; **B:** Group II; **C:** Group III

Histopathological Evaluation: All tibiae of the rats were surgically dissected in all three groups after the sacrifice and radiological examinations, and were separated from the surrounding muscle tissues. Both proximal and distal disarticulation were performed. The tibia specimens, from which the fixative material was removed, were then decalcified in 15% formic acid solution. The specimens with 6 µm thickness sections were prepared by a histology specialist who was unaware of the study groups after the Hematoxylin and Eosin (H&E) Staining and were evaluated under the X10 magnification light microscope according to the scoring system of Allen et al. (18).

Ethical Committee

This study was carried out with the permission of Trakya University Faculty of Medicine Ethics Committee Experimental Animal and Research Laboratory (Approval date and number: 2013.05.01).

Statistical Analysis

The Kruskal-Wallis Test was used to compare histological and radiological scores between the groups. The Mann-Whitney U Test with Bonferroni Correction was used for multiple comparisons. The data evaluation was performed by using "Microsoft Excel" and "SPSS 20.0" (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programs. Significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

According to the radiological scoring system, the bone formation scores were found to be significantly higher in Group 2 and Group 3

than in Group 1, which was the Control Group ($p=0.002$). No significant differences were detected between Group 2 and Group 3. Radiological union scores were found to be significantly higher in Group 2 and Group 3 than in Group 1. No significant differences were detected between Group 2 and Group 3. Radiological bone remodeling scores were found to be significantly higher in Group 2 and Group 3 than in Group 1, and there were no significant differences between Group 2 and Group 3. Although there were statistically significant differences between Group 1 and Group 3 in terms of total radiological scores, no significant differences were found between Group 2 and Group 3. **Table 1** shows the results of the radiological examination in all three groups.

Table 1: Results of radiologic examination in all groups⁸

Mean±SD (min-max)	Group 1 (n=10)	Group 2 (n=9)	Group 3 (n=10)	p value
Histopathological score	0.80±0.63 (0-2)	1.56±0.88 (0-3)	2.70±1.16 (1-4)	0.002

SD: Standard deviation

Level of statistical significance was regarded as $p<0.050$

The evaluations were made according to the 9 Scoring System of Allen et al. in the histopathological examinations. In the statistical analysis, the histopathological scores were significantly higher in Group 3 than in Group 2 and Group 1, and histopathological scores were higher in Group 2 than in Group 1 at statistically significant levels. **Table 2** shows the results of the histopathological examinations of all three groups.

Table 2: Results of histopathological examination in all groups⁹

Mean±SD (min-max)	Group 1 (n=10)	Group 2 (n=9)	Group 3 (n=10)	p value
Bone formation score	0.60±1.07 (0-3)	2.11±1.05 (0-4)	2.70±0.95 (1-4)	0.002
Union score	0.60±0.97 (0-2)	2.0±1.0 (0-4)	2.40±0.84 (2-4)	0.002
Remodeling score	0.40±0.83 (0-2)	1.56±1.33 (0-4)	2.20±1.13 (0-4)	0.006
Total radiologic score	1.60±2.75 (0-7)	5.67±3.16 (0-12)	7.30±2.75 (3-12)	0.002

SD: Standard deviation

Level of statistical significance was regarded as $p<0.050$

DISCUSSION

Minimally invasive methods are preferred more frequently than major surgical interventions recently in delayed union and non-union (19). Nail dynamization is a proven method for delayed union and non-union after intramedullary fixation in long bone fractures (20). In the study of Claes et al. in which they investigated the effects of dynamization of the Intramedullary Nail

in a rat femur fracture model on the union, they found that there was a significant excess of callus tissue at the end of the 4th week when compared to the static locked group (21). However, we created a delayed fracture model that might require an indication for the adaptation to the patient model we encountered in the clinic because there is no early dynamization indication for every patient in clinical practice, and applied dynamization at the end of the 6th week after fracture and distraction in all groups. We obtained significantly higher radiological and histopathological union scores in Group 2 which underwent fracture end regeneration in the same session and in Group 3, in which ESWT was applied at the 24th hour of dynamization compared to Group 1 in which only dynamization was applied.

Fracture-end regeneration is among the effective methods applied in patients with delayed union or non-union by acting as a biological stimulus (22). As a result of fracture-end regeneration and fixation surgery without grafting performed for lateral condylar nonunion in 16 pediatric patients, Park et al. reported that union was achieved in all patients in an average follow-up period of 45.4 months (23). In the study of Ramoutar et al., when the surgeries performed on nonunion in different anatomical regions were examined, they did not report significant differences in terms of union rates between the groups of plaque fixation after decortication and biological stimulation of the fracture line or plate fixation after grafting (24). Mukhopadhyaya et al. performed fracture-end regeneration-autografting and fixation in 23 of 31 symptomatic patients with delayed union or non-union, and applied only fracture-end regeneration and fixation in 8 of them. Union was achieved in all patients at the end of the 3rd month (25). In the present study, significantly higher union rates were detected by adding fracture-end regeneration when compared to the control group, which was only dynamized.

ESWT is another non-union treatment method, and many experimental studies show that ESWT has positive effects on bone healing and cartilage regeneration (26). Chen et al. showed increased expression of TGF- β 1 and VEGF after

one single ESWT (0.16 mJ/mm², 1 Hz, 500 impulses) in rats with segmental femoral defects (27). The authors also reported that, based on their findings, mesoblast deposition at the bone-cartilage junction can be enhanced by using ESWT, which is a critical step in bone healing. Wang et al. reported increased bone mineral density, callus diameter, angiogenesis and osteogenic growth markers and mechanical strength in bone tibia fractures 12 weeks after the treatment with ESWT (28). Bara et al. reported a successful result by achieving 83% union rate after ESWT in their study conducted with patients who had delayed union and non-union (29). Willems et al. reported the average union rate after ESWT in delayed unions was 86%, in nonunions 73%, and in nonunions after surgery 81%, and reported that ESWT is an effective and safe treatment for delayed unions and nonunions (30). In the present study, we achieved significantly successful radiological and histopathological results by adding ESWT at the 24th hour to dynamization when compared to the control group which only had dynamization.

This study had some limitations. The rat tibia used in the experimental study does not exactly match the human anatomy. The results obtained are insufficient for clinical interpretation. Also, radiological and histopathological evaluations were made in our study; however, micro-tomography and biomechanical evaluation of union tissue quality were not performed. A clinical comparative study will contribute to the literature.

Although dynamization is an effective treatment method alone in delayed union or non-union, better union results were obtained in our experimental study when dynamization was applied along with fracture-end regeneration or ESWT. Also, more successful union was achieved in the group with ESWT added than in the group with fracture-end regeneration.

REFERENCES

1. Zümrüt M, Acil Servise Başvuran Çocuklarda Kırıkların Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal*. 2014;15;142–8.
2. Tay WH, DeSteiger R, Richardson M, et al. Health outcomes of delayed union and nonunion of femoral and tibial shaft fractures. *Injury*. 2014;45;1653–8.
3. Haffner N, Antonic V, Smolen D, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy. *Injury*. 2016;47;1506–13.
4. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S. Nonunion of the diaphysis of long bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;431;50–6.
5. Kanakaris NK, Giannoudis PV. The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Injury*. 2007;38;77–84.
6. Akkaya S, Nazallı M, Kılıç A, Bir F. Cefazolin-sodium has no adverse effect on fracture healing in an experimental rabbit model. *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2012;23;44–8.
7. Park H, Hwang JH, Kwon YU, Kim HW. Osteosynthesis in Situ for Lateral Condyle Nonunion in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2015;35;334–40.
8. Gebauer D, Mayr E, Orthner E, Ryaby JP. Low-intensity pulsed ultrasound: Effects on nonunions. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2005;31;1391–402.
9. Alkhawashki HMI. Shock wave therapy of fracture nonunion. *Injury*. 2015;46;2248–52.
10. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First Clinical Experience with Extracorporeally Induced Destruction of Kidney Stones by Shock Waves. *The Journal of urology*. 2017;197;160–3.
11. Wang CJ, Cheng JH, Huang CC, et al. Extracorporeal shockwave therapy for avascular necrosis of femoral head. *International Journal of Surgery*. 2015;24;184–7.
12. Pakos E, Gkiatas I, Rakkas G, et al. Calcific deposit needling in combination with extracorporeal shock wave therapy (ESWT): A proposed treatment for supraspinatus calcified tendinopathy. *SICOT-J*. 2018;4;45.
13. Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, Shawen S, Andersen RC, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2010;24(3):133–141.
14. Alvarez RG, Cincere B, Channappa C, et al. Extracorporeal shock wave treatment of non-or delayed union of proximal metatarsal fractures. *Foot and Ankle International*. 2011;32;746–54.
15. Garcia P, Holstein JH, Maier S, et al. Development of a Reliable Non-Union Model in Mice. *Journal of Surgical Research*. 2008;147;84–91.
16. Orhan Z, Ozturan K, Guven A, Cam K. The effect of extracorporeal shock waves on a rat model of injury to tendo Achillis. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 2004;86;613–8.
17. Tawonsawatruk T, Hamilton DF, Simpson AH. Validation of the use of radiographic fracture-healing scores in a small animal model. *Journal of Orthopaedic Research*. 2014;32;1117–9.

- 18.** Kloefkorn HE, Allen KD. Quantitative histological grading methods to assess subchondral bone and synovium changes subsequent to medial meniscus transection in the rat. *Connective Tissue Research*. 2017;58;373–85.
- 19.** Atay T, Aydoğan FA, Kırdemir V, et al. Femur Diafiz Kırıklarında Genişleyebilir İntramedüller Çivi Sonuçlarımız. *Kocatepe Medical Journal*. 2008;9;11–5.
- 20.** Vaughn J, Gotha H, Cohen E, et al. Nail Dynamization for Delayed Union and Nonunion in Femur and Tibia Fractures. *Orthopedics*. 2016;39;1117–23.
- 21.** Claes L, Blakytyn R, Besse J, et al. Late Dynamization by Reduced Fixation Stiffness Enhances Fracture Healing in a Rat Femoral Osteotomy Model. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2011;25;169–74.
- 22.** Ishiguro T, Itoh Y, Yabe Y, Hashizume N. Extension block with Kirschner wire for fracture dislocation of the distal interphalangeal joint. *Techniques in hand & upper Extremity Surgery*. 1997;1;1(2):95-102.
- 23.** Park H, Hwang JH, Kwon YU, Kim HW. Osteosynthesis in Situ for Lateral Condyle Nonunion in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2015;35;334–40.
- 24.** Ramoutar DN, Rodrigues J, Quah C, Boulton C, Moran CG. Judet decortication and compression plate fixation of long bone non-union: Is bone graft necessary? *Injury*. 2011;42;1430–4.
- 25.** Mukhopadhyaya J, Shivapuri S. Functional outcome after open reduction and internal fixation for symptomatic delayed union and nonunion after fracture clavicle: A series of 31 cases. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2007;41;209–13.
- 26.** Birnbaum K, Wirtz D, Siebert C, Heller K. Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2002;122(6):324-30.
- 27.** Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF- β 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004;22;526-34.
- 28.** Wang CJ. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2003;114;2463-4.
- 29.** Bara T, Synder M. Nine-years experience with the use of shock waves for treatment of bone union disturbances. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*. 2007;9;254–8.
- 30.** Willems A, Vanderjagt, Meuffels DE. Extracorporeal Shock Wave Treatment for Delayed Union and Nonunion Fractures: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2019;33;97–103.

CANLI BÖBREK DONÖR VARYASYONLARININ ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE PREOPERATİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUÇLARIN İNTRAOPERATİF BULGULAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

PREOPERATIVE EVALUATION OF LIVING DONOR KIDNEY VARIATIONS WITH MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY AND COMPARISON OF RESULTS WITH INTRAOPERATIVE FINDINGS

İbrahim Halil SEVER¹, Tural MAMMADOV², İlhami Soykan BARLAS³, Bahattin ÖZKUL⁴,
Bedriye KOYUNCU SÖKMEN¹, Fatma YILMAZ¹, Zuhai ATAN UÇAR⁵, Ayşe SİNANGİL⁵, Emin Barış AKIN⁶

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Bölümü

³Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

⁴İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

⁵Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

⁶İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Organ Nakli Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmayla, çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) kullanılarak canlı böbrek donörlerinde renal vasküler ve toplayıcı sistem varyasyonlarını değerlendirmek ve verileri retroperitonoskopik donör nefrektomisinde saptanan bulgular ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, Ocak 2015 ile Ekim 2021 arasında merkezimizde retroperitonoskopik donör nefrektomisi olan ve operasyon öncesi uygun protokol ile gerçekleştirilmiş ÇKBT görüntülemesi mevcut olan 652 donör dahil edildi. Böbreklerdeki arteriyel, venöz ve toplayıcı sistem varyasyonları ÇKBT incelemesiyle değerlendirilip not edilerek sonuçlar operasyon bulguları ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Donörlerin %72,7'sine (474 kişi) sol nefrektomi, kalan 178 donöre (%27,3) ise sağ nefrektomi yapıldı. Nakledilen 652 böbreğin 99'unda (%15,1) çift arter, 11'inde (%1,6) üç arter ve 1'inde (%<1) dört arter mevcut iken; 14 (%2,1) böbrekte erken arteriyel segmentasyon saptandı. Laparoskopik bulgulara göre 26 (%4) donör böbrekte çift renal ven, 3 (%0,4) böbrekte üç adet renal ven mevcut iken; 8 donörde yapısal venöz varyasyon ve 6 donörde toplayıcı sistem varyasyonu görüldü. Aksesuar arter varlığını saptamada, ÇKBT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif-negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %97,3; %98,5; %93,1; %99,4 ve %98,3 olarak bulundu. Arter sayılarını saptamadaki doğruluğu ise %98 olarak hesaplandı. Venlerdeki sayısal varyasyonu saptamada ÇKBT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif-negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %100; %99,8; %96,5; %100 ve %99,8 olarak bulundu. Ven sayılarını saptamadaki doğruluğu ise %99,8 olarak hesaplandı. Arteriyel erken segmentasyon, geç venöz konfluens ve toplayıcı sistem varyasyonlarını tespit etmede ise %100 başarı sağlandı.

SONUÇ: Doğru teknik ile gerçekleştirilen ÇKBT, canlı donör böbrek nakli için donör adaylarında renal vasküler ve toplayıcı sistem varyasyonlarının değerlendirilmesi için oldukça doğru bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELE: Canlı donör, ÇKBT, Arter, Ven, Toplayıcı sistem, Varyasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the renal vascular and collecting system variations in living kidney donors using multidetector computed tomography (MDCT) and to compare the data with the findings detected during retroperitoneoscopic donor nephrectomy.

MATERIAL AND METHODS: Between January 2015 and October 2021, 652 living donors who underwent retroperitoneoscopic donor nephrectomy at our center and had preoperative MDCT imaging were included in the study. Arterial, venous, and collecting system variations in the kidneys were detected in MDCT, and the results were compared with the intraoperative findings.

RESULTS: Left nephrectomy was performed in 72.7% (474 individuals) of the donors, and right nephrectomy was performed on the remaining 178 donors (27.3%). While 99 (15.1%) of the 652 transplanted kidneys had double arteries, 11 (1.6%) had three arteries, and 1 (<1%) had four arteries; early arterial segmentation was detected in 14 (2.1%) kidneys. According to laparoscopic findings, there were double renal veins in 26 (4%) donor kidneys and three renal veins in 3 (0.4%) kidneys. Also structural venous variation was seen in 8 donors and collector system variation was seen in 6 donors. The sensitivity, specificity, positive-negative predictive value and accuracy of MDCT in detecting the presence of accessory arteries were; 97.3%, 98.5%, 93.1%, 99.4% and 98.3%, respectively. Its accuracy in detecting arterial counts was calculated as 98%. The sensitivity, specificity, positive-negative predictive value and accuracy rates of MDCT in detecting numerical variation in veins were; 100%, 99.8%, 96.5%, 100% and 99.8%, respectively. The accuracy in detecting the count of veins was calculated as 99.8%. 100% success was achieved in detecting arterial early segmentation, late venous confluence and collecting system variations.

CONCLUSIONS: MDCT performed with the right technique is a very accurate method for the evaluation of renal vascular and collecting system variations in living-donor candidates for kidney transplantation.

KEYWORDS: Living donor, MDCT, Artery, Vein, Collector system, Variation

Geliş Tarihi / Received: 09.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 03.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Halil SEVER

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: halilsever4022@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6549-7682, 0000-0002-5438-3727, 0000-0003-0422-4960, 0000-0003-3339-8329, 0000-0002-1470-803X, 0000-0001-5919-4944, 0000-0002-5761-6979, 0000-0003-4001-6376, 0000-0002-7410-3614

Etik Kurul / Ethical Committee: Demiroğlu Bilim Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (14.12.2021/25-01).

GİRİŞ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen öncelikli tedavi olarak geniş çapta kabul görmüştür (1). Canlıdan böbrek bağıışı, mevcut böbrek greftlerinin sayısını artırarak böbrek alıcısı için daha kısa bekleme süresi ve transfer süresine bağlı olan iskemi zamanında önemli ölçüde azalma da dahil olmak üzere, kadavradan böbrek nakline kıyasla birçok avantaj sunar. Bu nedenlere bağlı olarak son yıllarda canlı vericiden böbrek nakli yüzdesinde belirgin artış izlenmiş olup, bu sayede birçok hasta diyaliz programına girmeden böbrek nakli olma şansına sahip olmuştur (2).

Canlı vericilerin operasyon öncesinde radyolojik olarak detaylı değerlendirilmesi, grefti tehlikeye atabilecek olası cerrahi komplikasyonları azaltmak ve cerrahi planlama için esastır. Bu nedenle, seçilen radyolojik tekniğin doğruluğu renal vasküler ve toplayıcı sistem varyasyonlarını saptamak için çok önemlidir (3, 4). Konvansiyonel anjiyografi, anatomiye belirlemek amacıyla operasyon öncesinde uzun yıllar altın standart olarak kullanılmıştır. Noninvaziv radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, donör böbrek damarlarının preoperatif değerlendirilmesi için geleneksel anjiyografiye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Çok-kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) anjiyografi, vericinin böbrek damarlarının değerlendirilmesinde noninvaziv radyolojik yöntemler arasında ilk tercih haline gelmiştir (5, 6). Aynı incelemede hem böbreklerin hem de diğer karın içi organların eşlik eden patolojilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (6, 7).

Bu veriler ışığında retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın amacı, geniş bir canlı böbrek donörü serisinde, renal arteriyel ve venöz anatomi ile üriner toplayıcı sistem varyasyonlarını saptamada ÇKBT anjiyografinin güvenilirliğini, intraoperatif bulgular ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma geriye dönük veri taramasına yönelik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı.

İstanbul Florence Nightingale hastanesi böbrek nakil bölümü'nde Ocak 2015 - Ekim 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen 704 canlı donör böbrek nakline ait veri kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Operasyon öncesi hastanemizde uygun teknikte gerçekleştirilmiş ÇKBT anjiyografisi incelemesi olan ve operasyona ait verilerin tam olduğu 652 canlı donör çalışmaya dahil edildi. Tüm donörler için yaş, cinsiyet, hangi böbreğin alındığı, renal arter-ven sayısı, toplayıcı sistem varyasyonu bilgileri kaydedildi. ÇKBT ile saptanan renal arter-ven sayısı ve toplayıcı sistem varyasyonu verileri, laparoskopik donör nefrektomide elde edilen bulgularla karşılaştırıldı.

Tüm çekimler 16 dedektörlü ÇKBT cihazı (Somatom Sensation, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany) kullanılarak, yatar pozisyonda ve oral kontrast madde verilmeden gerçekleştirildi. Tüm hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş onam formu alındı. İncelemeye, diyaframdan başlayarak pubik kemikleri de dahil edecek şekilde kontrastsız tüm batın görüntüleme ile başlandı. Takiben her hastaya intravenöz yoldan 4-5 ml/sn hızda, iopromide 300 mg/mL (Ultravist 300, Schering, Almanya; toplamda maksimum 120 ml olacak şekilde 1-2 ml/kg doz kullanıldı) uygulanarak kontrastlı incelemelere geçildi. Kontrast madde enjeksiyonu başlangıcından yaklaşık 25-30 sn sonrasında, diyaframdan pelvise kadar arteriyel faz (kortikomedüller faz) görüntüler elde edildi. Sonrasında tüm batına yönelik 80'inci saniyede nefrogram faz görüntüler elde edildi. Son olarak toplayıcı sistem varyasyonlarını değerlendirmek amacıyla, 15'inci dakikada tüm batına yönelik boşaltım (pyelogram) fazında görüntüler elde edilerek işlem sonlandırıldı. ÇKBT anjiyografi protokolünün parametreleri şu şekildeydi: 16 × 0,75 mm kolimasyon, 0,8 saniye dönüş süresi, 100-120 kV, 110-240 miliamper (mA) akım, pitch değeri = 1, 0,7 mm dedektör kalınlığı ve rekonstrüksiyon aralığı. Tüm hastalarda tarama süresi 15 ila 22 saniye arasındaydı ve bir nefes tutma süresinde tamamlandı. Kaynak görüntüler ayrı bir iş istasyonuna (Leonardo Workstation, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) aktarıldı. Eksenel kaynak görüntülerine ek olarak, böbrek damarlarını değerlendirmek için maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP), çok düzlemli re-

format (MPR) ve üç boyutlu hacim oluşturma tekniği (VRT) kullanıldı. Tomografi görüntüleri; Avrupa Radyoloji Kurulu sertifikası bulunan, operasyon sonuçlarından habersiz ve abdomen radyolojisine spesifik 11 yıllık tecrübesi olan bir radyolog tarafından değerlendirildi. Renal arter sayıları, renal ven sayıları, erken segmentasyon varlığı ve toplayıcı sistem varyasyonları kayıt altına alındı. Erken segmentasyon sağ renal arter için, inferior vena kava'nın arkasında ya da sağ kenarından sonraki ilk 1 cm mesafede renal arterden ayrılan bir dal olarak tanımlanmış iken; sol renal arter için ise aort çıkımından sonraki ilk 1,5 cm segmentinde meydana gelen dallanma olarak tanımlandı (8).

Cerrahi operasyon'el destekli retroperitonoskopik nefrektomi' tekniği kullanılarak, nakil cerrahisinde yaklaşık 25 ve 15 yıl tecrübeleri bulunan iki genel cerrahi uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Bu teknik intraperitoneal organların mobilizasyonunu önlemesi ve renal artere doğrudan erişim sağlaması nedeniyle tercih edildi.

Etik Kurul

Çalışma için, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Klinik Arştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (14/12/2021 tarihli ve 2021-25-01).

İstatistiksel Analiz

SPSS yazılım paketi v13.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak, yaş ise ortalama $\pm$ SD (aralık) olarak ifade edildi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk %95 güven aralığında hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 652 canlı böbrek vericisinin %54,7'si (356 donör) kadın ve %45,3'ü (296 donör) erkek iken, ortalama yaş $44,6 \pm 12,33$ idi. Çok disiplinli (transplant cerrahisi, nefrolog, radyolog ve immünoloji uzmanı) böbrek nakil komitesinin kararlarına göre donörlerin %72,7'sine (474 kişi) sol nefrektomi, kalan 178 donöre (%27,3) ise sağ nefrektomi yapıldı. İntraoperatif sonuçlara göre; nakledilen 652 böbreğin 99'unda (%15,1) çift arter, 11'inde (%1,6) üç arter ve 1'inde (%<1) dört arter olmak üzere toplamda 111 (%17) böbrekte aksesuar renal arter varyasyonu mevcut idi (**Şekil 1**).



Şekil 1: (a) Hafif sağ rotasyonla üç boyutlu hacim oluşturma tekniği (VRT) kullanılarak elde edilen görüntüde, aortadan farklı seviyelerde köken alan ve sol böbreği besleyen üç adet renal arter izlenmektedir (beyaz oklar). (b) Aksiyel kesit maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntüde, sağda aynı seviyede her biri direkt aortadan köken alan üç adet renal arter görülmekte (siyah ok). (c) Koronal düzlemde elde edilen VRT imajda sağda iki ve solda üç adet renal arter net olarak seçilmektedir (beyaz oklar)

ÇKBT ile yapılan değerlendirmede; 9 (%1,3) hastada operasyonda saptanandan daha yüksek sayıda arter rapor edilmiş iken, 4 (%0,6) hastada raporlanan arter sayısı daha düşük idi. Aksesuar arter varyasyonunu saptamada ÇKBT'nin; duyarlılık, özgüllük, pozitif-negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %97,3; %98,5; %93,1; %99,4 ve %98,3 olarak bulundu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Renal arter ve venlerdeki sayısal varyasyonları saptamada çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) bulgularının intraoperatif veriler ile karşılaştırılması.

Parametreler (%)	Arter		Ven	
	Ortalama	%95 CI	Ortalama	%95 CI
Duyarlılık	97,30	92,30-99,44	100	87,66-100
Özgüllük	98,52	97,11-99,36	99,84	99,11-100
Pozitif Öngörü Değeri	93,10	87,15-96,41	96,55	79,80-99,50
Negatif Öngörü Değeri	99,44	98,31-99,82	100	--
Doğruluk	98,31	97,00-99,15	99,85	99,15-100

CI: Confidence interval.

Arter sayılarını saptamadaki doğruluğu ise %98 olarak hesaplandı. Arteryel erken segmentasyon 3'ü sağ ve 11'i sol olmak üzere toplam 14 (%2,1) böbrekte görüldü. ÇKBT değerlendirmesinde erken segmentasyon gösteren renal arterlerin tamamı saptanmış idi (**Şekil 2**).



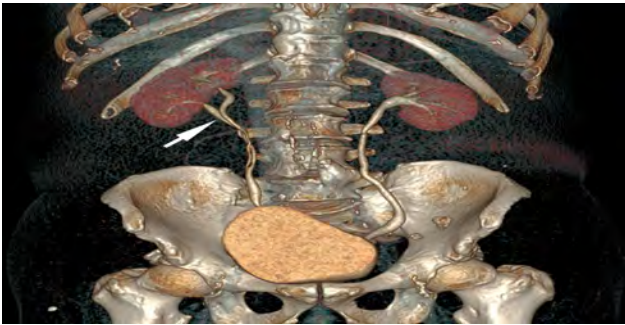
Şekil 2: Koronal oblik çok düzlemli reformat (MPR)' görüntüde sağda vena kava inferior izdüşümünde, solda ise renal arter ostiumundan yaklaşık 11 mm sonrasında, erken segmentasyon gösteren renal arterler (oklar) izlenmekte.

Laparoskopik bulgulara göre 26 (%4) donör böbrekte çift renal ven, 3 (%0,4) böbrekte üç adet renal ven bulundu. Ayrıca 3 (%0,4) renal vende geç konfluens, 1 (%<1) renal vende geniş lomber ven, 3 (%0,4) donörde sağ gonadal venin renal vene açılması ve 1 (%<1) donörde sirkumaortik sol renal ven (**Şekil 3**) varyasyonları saptandı. ÇKBT değerlendirmede, intraoperatif çift renal veni bulunan 1 donör böbreğinde tek renal ven olarak raporlama mevcut iken diğer tüm venöz varyasyonlar tam doğruluk ile saptanmış idi. Venlerdeki sayısal varyasyonu saptamada ÇKBT'nin; duyarlılık, özgüllük, pozitif-negatif öngörü değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %100; %99,8; %96,5; %100 ve %99,8 olarak bulundu. Ven sayılarını saptamadaki doğruluğu ise %99,8 olarak hesaplandı.



Şekil 3: Koronal kesit çok düzlemli reformat (MPR) görüntüde abdominal aortanın önünde ve arkasında seyir gösteren (oklar) ve farklı seviyelerde vena kava inferior'a drene olan iki adet renal ven izlenmektedir. Görünüm sirkumaortik sol renal ven varyasyonu ile uyumlu olarak raporlanmış olup intraoperatif bulgular ile verifiye edilmiştir.

Son olarak intraoperatif bulgulara göre 6 (~%1) donör böbrekte çift toplayıcı sistem varyasyonu bulunmakta idi. ÇKBT incelemesinde tüm bu varyasyonlar net olarak ayırt edilmekte idi (**Şekil 4**).



Şekil 4: Koronal düzlemde üç boyutlu hacim oluşturma tekniği (VRT) kullanılarak elde edilen görüntüde; üst ve alt kalisiyel sistemlerden ayrı ayrı köken alarak sağ böbreği drene eden çift üreter izlenmektedir. Üreterler 4. lomber vertebra alt uç seviyesinde birleşip tek üreter olarak mesaneye açılmakta olup, inkomplet çift üreter varyasyonu olarak raporlanarak intraoperatif bulgular ile de desteklenmiştir.

TARTIŞMA

Kadavra bağışının aksine canlı vericiden böbrek nakli, alıcı ve greftin hayatta kalması için şu anda en iyi seçenek olarak kabul edilmektedir (8). Malignite veya diğer patolojik nedenlerle alınan organlar patolojiye gönderilirken, donör ameliyatlarında alınan organ başka bir kişide kullanılır. Bu nedenle nakledilecek organın, vericiye ve organın kendisine en az zarar verecek şekilde çıkarılması çok önemlidir. Bu nedenle canlı böbrek donörleri klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme dahil olmak üzere kapsamlı preoperatif değerlendirmeler gerektirir. Anatomik bilgi, toplanan verilerin önemli bir parçasıdır (9 - 11). Konvansiyonel kateter anjiyografi renal vaskülatür belirlemede altın standart olmasına rağmen invaziv ve maliyetlidir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), radyasyon içermemesi ve kontrast madde yan etkilerinin görece olarak çok düşük olması nedeniyle kabul edilebilir bir alternatif noninvaziv görüntüleme yöntemidir, ancak MRA görüntüleme ürolitiazisin tespiti için duyarlı değildir ve uzamsal çözünürlüğü bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA)'dan daha düşüktür. Daha az yaygın kullanılabilirlik, daha uzun çekim zamanları ve daha yüksek maliyet MRA görüntülemenin diğer sınırlamalarıdır (12, 13). Ek olarak MRA; adrenal ven, gonadal ven ve lomber dalları içeren renal venöz sistemin görüntülenmesinde BTA'ya kıyasla yetersiz kalmaktadır (14, 15).

Vasküler varyasyonun olmadığı böbrek naklinde, varyasyon olan nakile kıyasla cerrahi sonrası komplikasyon ve böbrek kaybı oranları daha düşüktür (16,17). Cerrahin donörün böbrek damarları hakkında ameliyat öncesi kesin bilgisi, başarılı bir greft nefrektomisi, vasküler yaralanma riskini azaltmak ve iskemi süresini kısaltmak için gereklidir. Laparoskopik yaklaşımda dokunsal duyu kaybı ve/veya sınırlı görüş alanı klasik açık cerrahiye göre önemli bir kısıtlılığa neden olabileceğinden operasyon öncesi görüntüleme çok daha önem kazanmaktadır (18). Laparoskopik canlı donör nefrektomi için sol böbrek daha uzun renal vene sahip olması ve teknik olarak çıkarılmasının daha kolay olması nedeniyle tercih edilmektedir (19). Sol böbrekteki kompleks damar anatomisi veya çoklu aksesuar arterler gibi bazı durumlarda sağ donör nefrektomi tercih edilir. Küçük aksesuar arterlerin

kaybı greft fonksiyonunu genellikle etkilemez. Bununla birlikte alt pol renal arterlerine, hem renal pelvisi hem de üreterin üst kısmını besleyen dallar içerebileceğinden, operasyon öncesi değerlendirmede özellikle dikkat edilmelidir (20). Bu nedenle damar yapısına göre uygun donör böbreğin seçiminde BTA önemli bir role sahiptir. Önceki çalışmalar, BTA'nın donör damarları belirlemede %95-100 arasında bir doğruluğa sahip olduğunu ortaya koymuştur (21, 22). Çalışmamızda da literature benzer bir şekilde BTA'nın arter ve venlerdeki sayısal varyasyonları saptamadaki doğruluk oranları sırasıyla %98,3 ve %99,8 idi. Çıra ve ark. yaptığı 286 hasta içeren bir çalışmada arterlerdeki varyasyonları saptamada doğruluk ve özgüllük oranları sırasıyla %98 ve %95 olarak bulundu (23). Yine Sarier ve ark. daha geniş bir seride yaptığı çalışmada doğruluk, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri sırası ile; %100, %97, %91 ve %100 olarak bildirildi (15). Biz çalışmamızda hem arter hem de venler için ayrı ayrı duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerlerini hesapladık. Bu çalışmalar ile korele olarak arter sayılarını saptamada sırasıyla %97,3; %98,5; %93,1; %99,4 ve ven sayılarını saptamada sırasıyla %100; %99,8; %96,5; %100 gibi yüksek oranlar elde ettik (Tablo 1).

Tüm bu sonuçlar BTA'nın operasyon öncesi renal vasküler varyasyonları değerlendirmede yeterli bir tetkik olduğunu net bir biçimde ortaya koymaktadır. Ek olarak donör nefrektomi öncesi tespit edilmeyen damar veya damarların operasyon sırasında istenmeyen komplikasyonlara neden olabileceği düşünüldüğünde, elde ettiğimiz yanlış negatif sonuçlardaki bu başarılı oranlar özellikle önem kazanmaktadır. Çalışmamızda ÇKBT ile 4 hastada operatif olarak saptanan arter sayısından eksik sayıda arter ve 1 hastada eksik sayıda ven bulunmuş iken; 9 hastada intraoperatif saptanan arter sayısından 1 fazla arter rapor edilmişti. İntraoperatif bulgular eşliğinde tekrar yapılan değerlendirmede, eksik arter saptanmış bir donör hariç diğer tüm varyasyonlar doğru bir şekilde ayırt edilebildi. ÇKBT ile görülemeyen bu arterin, 1 mm gibi küçük çapta olması ve yüksek hasta kilosuna bağlı olarak kontrast madde miktarı ve yoğunluğunun yetersiz kalması gibi nedenlerden ötürü ayırt edilemediğini öngörüyoruz.

Bununla birlikte karşılaşılan diğer hatalı yorumlamaların, görüntüleri değerlendiren radyoloji uzmanının tecrübe eksikliğinden çok günlük yoğun iş akışında değerlendirilen ÇKBT incelemelerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Spesifik olarak böbrek transplantasyonu ile uğraşan bir tecrübeli radyolog ile hatalı yorumlamaların da büyük oranda azalacağını varsayıyoruz. Çalışmamızda yapılan bu yorumlama hatalarına bağlı olarak 3 olguda vasküler yapıların olması gerekenden daha kısa kesilmesi gibi komplikasyonlar görüldü. Operasyon esnasında yapılan ek anastomozlar ile bu durum düzeltilmeye çalışılsa da, takip incelemelerde 2 olguda greft hacminin yaklaşık %10'unu etkileyen perfüzyon bozuklukları gözlemlendi. Buna rağmen olgularda takipte ek komplikasyon gelişmedi ve hiçbir donör ya da greftte sağkalımı etkileyen major komplikasyon ile karşılaşılmadı. Ek olarak ÇKBT raporunda fazladan arter rapor edilmiş olan 9 hastada, renal hilusun diseksiyonu tamamlanıncaya kadar, cerrahlar arter hasarını önlemek amaçlı daha temkinli ve yavaş hareket etmek zorunda kaldılar ve bu da operasyon sürelerinin bir miktar uzamasına neden oldu. Bununla birlikte dikkatle gerçekleştirilen diseksiyonların sonucunda, böbreğe komşu diğer dokuları besleyen herhangi bir arter kesisi gibi bir komplikasyon gelişmedi ve kaybedilen süreye bağlı mortalite-morbidite gözlenmedi.

Kliniğimizde donörlerin operasyon öncesi değerlendirmesinde kullanılan rutin BT protokolü 10-15'inci dakikada elde edilen görüntüleri de içerdiğinden, aynı zamanda BT ürografi (BTÜ) özelliği taşımaktadır. Bu sayede toplayıcı sisteme ait varyasyonlar ve patolojiler ile olası operasyona engel teşkil eden durumlar operasyon öncesi saptanabilmekte, cerrahi sırasında meydana gelebilecek hasarlar engellenebilmektedir. Literatürde böbrek toplayıcı sisteme ait varyasyonları operasyon sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Tarzamni ve ark. tarafından 36 hasta içeren bir çalışmada, BTÜ'nün toplayıcı sistem varyasyonlarını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak bulundu (24). Biz de daha geniş bir seride yaptığımız bu çalışmada duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerlerini %100 olarak saptadık. Bu veriler ışığında doğru teknik ile gerçekleştirilen BT incelemeler-

rinin böbreğe ait toplayıcı sistem varyasyonlarını net olarak ayırt edebildiği kabul edilebilir.

Çalışmanın doğal bir sınırlaması, kompleks renal vasküler veya toplayıcı sistem anatomisine sahip donörlerin nefrektomi geçirmemiş olmasıdır. Bu hastalardaki BT bulguları bu nedenle operasyonel olarak verifiye edilememiştir. Bir diğer kısıtlama çalışmamızdaki ÇKBT görüntülerinin tek ve tecrübeli bir radyoloji uzmanı tarafından yorumlanmış olmasıdır. Daha fazla radyoloji uzmanının katılımı ile yorumcular arasındaki korelasyonun da değerlendirildiği çalışmalar ÇKBT'nin duyarlılığı ile ilgili daha faydalı veriler sunabilir.

Sonuç olarak, operasyon öncesi gerçekleştirilen intravenöz kontrastlı ÇKBT görüntüleme, canlı böbrek donör adaylarının varyasyon ve patolojilerinin belirlenmesi için önemli bir noninvaziv tanı aracıdır. Ameliyat planlamasında, ameliyat tarafının seçilmesinde ve bazı durumlarda donörlerin dışlanmasında yüksek doğruluk oranları ile yeterli bir görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Alsulaiman T, Mark S, Armstrong S, et al. D. Assessment of Potential Live Kidney Donors and Computed Tomographic Renal Angiograms at Christchurch Hospital. *Adv Urol*. 2016;2016:4924320.
2. Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy: the four year Johns Hopkins University experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2090–93.
3. Flechner SM, Sandler CM, Houston GK, Van Buren CT, Lorber MI and Kahan BD. 100 living-related kidney donor evaluations using digital subtraction angiography. *Transplantation*. 1985;40(6):675–8.
4. Spring DB, Salvatierra O Jr, Palubinskas AJ, et al. Results and significance of angiography in potential kidney donors. *Radiology*. 1979;133(1):45–7.
5. Asghari B, Babaei M, Pakroshan B, Vaziriniya A and Babamahmoodi A. Role of Multidetector Computed Tomography for Evaluation of Living Kidney Donors. *Nephrourol Mon*. 2013;5:70–73.
6. Raman SS, Pojchamarnwiputh S, Muangsomboon K, Schulam PG, Gritsch HA and Lu DS. Utility of 16-MDCT angiography for comprehensive preoperative vascular evaluation of laparoscopic renal donors. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1630–38.
7. Kumar S, Neyaz Z and Gupta A. The Utility of 64 Channel Multidetector CT Angiography for Evaluating the Renal Vascular Anatomy and Possible Variations: A Pictorial Essay. *Korean J Radiol*. 2010;11:346–54.
8. Sebastia C, Peri L, Salvador R, et al. Multidetector CT of Living Renal Donors: Lessons Learned from Surgeons. *Radiographics*. 2010;30:1875–90.
9. Walker TG, Geller SC, Delmonico FL, Waltman AC, Athanasoulis CA. Donor renal angiography: its influence on the decision to use the right or left kidney. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(6):1149–51.
10. Derauf B, Goldberg ME. Angiographic assessment of potential renal transplant donors. *Radiol Clin North Am*. 1987;25(2):261–5.
11. Nezami N, Naghavi-Behzad M, Piri R, et al. Preoperative Multi-Detector Computed Tomography in Kidney Donors; Quantitative Data Report from Operation Rooms. *Iran J Radiol*. 2018;15(4):e59025.
12. Jha RC, Korangy SJ, Ascher SM, et al. MR angiography and preoperative evaluation for laparoscopic donor nephrectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1489–95.
13. Kim T, Murakami T, Takahashi S, et al. Evaluation of renal arteries in living renal donors: comparison between MDCT angiography and gadolinium-enhanced 3D MR angiography. *Radiat Med*. 2006;24(9):617–24.
14. Schlunt LB, Harper JD, Broome DR, et al. Multidetector computerized tomography angiography to predict lumbar venous anatomy before donor nephrectomy. *J Urol*. 2006;176(6):2576–81.
15. Sarier M, Callioglu M, Yuksel Y, et al. Evaluation of the Renal Arteries of 2,144 Living Kidney Donors Using Computed Tomography Angiography and Comparison with Intraoperative Findings. *Urol Int*. 2020;104:637–40.
16. Chabchoub K, Mhiri MN, Bahloul A, et al. Does kidney transplantation with multiple arteries affect graft survival? *Transplant Proc*. 2011; 43:3423–25.
17. Paragi PR, Klaassen Z, Fletcher HS, et al. Vascular constraints in laparoscopic renal allograft: Comparative analysis of multiple and single renal arteries in 976 laparoscopic donor nephrectomies. *World J Surg*. 2011;35:2159–66.
18. Kok NF, Dols LF, Hunink MG, et al. Complex vascular anatomy in live kidney donation: imaging and consequences for clinical outcome. *Transplantation*. 2008; 85(12): 1760–5.
19. Hazirolan T, Oz M, Turkbey B, Karaosmanoglu AD, Oguz BS and Canyigit M. CT angiography of the renal arteries and veins: Normal anatomy and variants. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17:67–73.

- 20.** Asgari MA, Dadkhah F, Ghadian AR, Razzaghi MR, Noorbala MH and Amini E. Evaluation of the vascular anatomy in potential living kidney donors with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography: comparison with digital subtraction angiography and intraoperative findings. *Clin Transplant*. 2011; 25(3): 481–5.
- 21.** Chai JW, Lee W, Yin YH, et al. CT angiography for living kidney donors: Accuracy, cause of misinterpretation and prevalence of variation. *Korean J Radiol*. 2008;9:333-39.
- 22.** Turkvatan A, Akinci S, Yildiz S, Olcer T and Cumhur T. MDCT for preoperative evaluation of vascular anatomy in living renal donors. *Surg Radiol Anat*. 2009;31:227–235.
- 23.** Cira K, Demirtas H, Durmaz MS and Ceken K. Evaluation of renal arteries of 286 living donors by multidetector computed tomography angiography: A single-center study. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(6): 581–7.
- 24.** Tarzamni MK, Nezami N, Zomorodi A, et al. Renal Collecting System Anatomy in Living Kidney Donors by Computed Tomographic Urography: Protocol Accuracy Compared to Intravenous Pyelographic and Surgical Findings. *J Clin Imaging Sci*. 2016;6:1.

COVID-19 HASTALARINDA NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ İLE MORTALİTENİN İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO AND VİTAMİN D LEVELS AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS

Şenol ARSLAN¹, İrem AKIN ŞEN²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Yoğun Bakım Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) akut solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlle sonuçlanabilen bir klinik tabloya yol açabilir. Her ne kadar Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi COVID-19'un teşhisinde altın standart olsa da, hastalığın teşhisini koymak için daha hızlı ve düşük maliyetli teknikler araştırılmaktadır. Tedavi açısından ise hastaların immün sistemlerini güçlendirmeyi amaçlayan tedavi yöntemlerinin, COVID-19'un klinik seyrini hafifletmede etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmadaki ana amacımız COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyleri ile nötrofil/lenfosit oranı(NLR) oranlarını araştırmak ve karşılaştırmaktır. Ayrıca çalışmada COVID-19 hastalarında vitamin D ve NLR'nin mortalite için öngörücü olup olamayacağını da araştırmayı hedefliyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya acil servise başvuran, daha sonrasında yoğun bakım yatış kararı verilen 317 COVID-19 hastası alındı. Her hasta için hastadan sorumlu hekim tarafından kaydedilen bir demografik bilgi formu oluşturuldu. Hastalara ait kaydedilen verilerin hepsi vitamin D ve NLR oranları ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmada vitamin D düzeyleri ile COVID-19 hastalarının hastanede kalış süreleri, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ve mortalitesi arasındaki ilişki incelendi. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ve yukarıda bahsedilen parametreler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde NLR ile hastaların hastanede kalış süreleri, BT bulguları ve mortalitesi arasındaki ilişki incelenmiş olup, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda vitamin D ve NLR düzeylerinin COVID-19 tanısı alan hastaların hastanede yatış süresini veya hastane içi mortalitesini öngörmeye yardımcı olmadığı söylenebilir. Ancak hem vitamin D hem de NLR düzeylerinin hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu nedenle bu hipotezleri test etmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Nötrofil/lenfosit oranı, Vitamin D, COVID-19

ABSTRACT

OBJECTIVE: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) may also lead to a clinical picture accompanied by acute respiratory failure and may result in death. Although the Polymerase Chain Reaction (PCR) test is the gold standard for diagnosing COVID-19, faster and less costly techniques are being sought to diagnose the disease. In terms of treatment, it is suggested that treatment methods aimed at strengthening the immune systems of patients may be effective in alleviating the clinical course of COVID-19. Our main aim in the study is to research and compare vitamin D levels and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ratios in COVID-19 patients. In addition, we aim to research whether vitamin D and NLR can be predictive for mortality in COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective study, 317 COVID-19 patients who applied to the emergency department and were later admitted to the intensive care unit were included. A demographic information form was created for each patient, which was recorded by the physician responsible for the patient. All recorded data of the patients were compared with vitamin D and NLR ratios.

RESULTS: In the study, the relationship between vitamin D levels and the length of hospital stay, computed tomography (CT) findings and mortality of COVID-19 patients was examined. As a result of the analysis, no relationship was found between vitamin D levels and the above-mentioned parameters. Similarly, the relationship between NLR and patients' length of stay in hospital, CT findings and mortality was examined, and no significant relationship was found.

CONCLUSIONS: When we look at the results of this study, it can be said that vitamin D and NLR levels are not helpful in predicting the length of hospital stay or in-hospital mortality of patients diagnosed with COVID-19. However, there are studies showing that both vitamin D and NLR levels are associated with length of hospital stay and in-hospital mortality. Therefore, we think that more randomized controlled studies and large-scale cohort studies are necessary to test these hypotheses.

KEYWORDS: Neutrophil/lymphocyte ratio, Vitamin D, COVID-19

Geliş Tarihi / Received:13.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Şenol ARSLAN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği

E-mail:drsenolarslan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6636-5307, 0000-0002-5402-4636

Etik Kurul / Ethical Committee: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu (21.06.2021/12-194).

GİRİŞ

Pandemi kapsamında değerlendirilen Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), RNA virüslerinden SARS-CoV-2 'nin neden olduğu viral bir enfeksiyondur. COVID-19 hafif klinik seyirli üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde seyredebileceği gibi, akut solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen bir klinik tabloya da yol açabilir (1). Sağlık hizmetlerine erişim, eşlik eden hastalıklar, genetik faktörler, ırk ve konağın immün sisteminin durumu klinik seyri etkileyen bazı faktörler olarak göze çarpmaktadır. Şu an için COVID-19'un standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların immün sistemlerini güçlendirmeyi amaçlayan tedavi yöntemlerinin, COVID-19'un klinik seyrini hafifletmede etkili olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Yirmi yedi çalışmanın incelendiği bir meta-analizde COVID-19 hastalarındaki vitamin D eksikliğiyle hastaneye yatış, hastalık şiddeti ve mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (3). Bu kapsamda hücrel immün yanıtı artıran, adaptif immüniteyi düzenleyen ve antioksidan etkileri olan vitamin D'nin COVID-19 hastalığını önlemek veya klinik seyrini hafifletmek için kullanılabileceği çalışmalarca gösterilmiştir (4, 5).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi COVID-19'un teşhisinde altın standart olmasına rağmen, hastalığın teşhisini koymak için daha hızlı, ölçümü kolay, rutin ve düşük maliyetli teknikler araştırılmıştır. Örnek olarak serum hemogram ve biyokimyasal parametrelerinden elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi parametrelerin hastalığın tanı veya prognozunda kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Sonuçta bu parametrelerin hastalığın teşhisini koymada başarısız oldukları, ancak hastalığın prognozu hakkında bazı fikirler verebileceği görülmüştür (6, 7). Bu parametrelerden NLR'nin bir hastanın genel inflamatuvar yanıtını göstermede etkin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada daha yüksek NLR'ye sahip olan COVID-19 vakalarının daha ciddi seyrettiği de gösterilmiştir (7, 8).

Çalışmadaki ana amacımız COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyleri ile NLR oranlarını araştırmak ve karşılaştırmaktır. Ayrıca çalışmada COVID-19 hastalarında vitamin D ve NLR'nin mortalite için öngörücü olup olamayacağını da araştırmayı hedefliyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem ve Uygulama

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 20 Nisan 2020 - 10 Mayıs 2021 tarihleri arasında acil servise başvuran, daha sonrasında yoğun bakım yatış kararı verilen 317 hasta alındı. Çalışmaya dahil olma kriterleri COVID-19 şüphesiyle yapılan RT-PCR test pozitifliği, sistemde toraks BT görüntülemesi olması ve 18 yaşından büyük olmaktı. Gebeler, pre-arrest vakalar, 18 yaşından küçükler, toraks BT görüntülemesi ve başlangıç verileri (demografik verileri, ek hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri) eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için hastadan sorumlu hekim tarafından kaydedilen bir demografik bilgi formu oluşturuldu. Hastalar vitamin D düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. Bu dört grup NLR başta olmak üzere, diğer laboratuvar verileri, radyolojik görüntülemeler ve mortalite açısından karşılaştırıldı. COVID-19'un radyolojik şiddeti çalışmaya kör olan radyoloji kliniği tarafından corads 1 den 5'e kadar sınıflandırılmıştı.

Veri Toplama

Hastaların demografik verileri, radyolojik görüntülemeleri (hastanın gelişinde çekilen toraks bilgisayar tomografisi sonuç raporları), ek hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri sistem verileri taranarak kayıt altına alındı. Hastalara ait kaydedilen verilerin hepsi, hastaların yoğun bakıma yattığı gün ile ertesi gün yapılan tetkiklere aittir. Veriler farklı gözlemciler tarafından kontrol edildi. Verilerin analiz etmeden önce tüm hastalar hakkında kesin bir sonuca (taburcu edildi, tedaviye devam edildi ya da öldü) varıldı.

Demografik Bilgi Formu

Demografik Bilgi Formu, çalışmaya katılan bireyler hakkında çeşitli bilgileri içermektedir. Bu formlarda, katılımcılara ait yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, pulmoner hastalık, dislipidemi

ve koroner arter hastalığı), kan parametreleri (vitamin D, WBC, Nötrofil/Lenfosit Oranı, ALT, AST, CRP, Prokalsitonin, Laktat, D-Dimer, Bun, Kreatinin, Albumin), toraks bilgisayar tomografi (BT) rapor sonuçları ve 28 gün içinde ölüm gibi parametrelere yer verildi.

Etik Kurul

Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinden, 21.06.2021 tarihli, Yerel Etik Kurul onayı (Karar No 2021/12-194) alınmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi'nde ve daha sonraki değişikliklerinde belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler isimsiz olduğundan bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı ve yorumlayıcı istatistiklerini uygulamak için SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Analizlerden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Skewness-Kurtosis, Histograms, ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Normallik testleri sonucunda, sürekli değişkenler için normal dağılım veriler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım göstermeyen verileri ise ortanca ve Interquartile Range ile raporlanmıştır. Bununla birlikte kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasında farkları belirlemek için Mann-Whitney U testi ve Oneway ANOVA kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup içi karşılaştırması ise ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca, sürekli iki değişken arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 128'i kadın, 189'u erkek olmak üzere toplam 317 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, ek hastalıklar, laboratuvar bulguları, hastanede kalış süresi, vitamin D düzeyleri ve hastanede ölüm gibi demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir (Tablo 1).

Çalışma grubunda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendi. Bu analizi yürütmek için ki-kare testi yürütülmüştür. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2(3,317)=3,80$; $p>0,05$). Buna göre, vitamin D'nin mortalite üze-

rinde bir belirleyici olmadığı görülmüştür (Tablo 2). Başka bir parametre olan NLR ile mortalitenin ilişkisini incelemek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda hastanede ölen grup ile hayatta kalan grup arasında NLR sonuçlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 3).

Tablo1: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Toplam Hasta (n = 317)
Cinsiyet	
Kadın, n(%)	128 (40,4)
Erkek, n(%)	189 (59,6)
Yaş, x (ss)	71,23 (12,13)
Ek Hastalıklar	
DM, n(%)	131 (41,3)
HT, n(%)	191 (60,3)
KBY, n(%)	36 (11,4)
Astım, n(%)	53 (16,7)
KAH, n(%)	83 (26,2)
PCR, n(%)	257 (81,1)
Diğer, n(%)	67 (21,1)
Laboratuvar Bulguları*	
AST, ortanca, (IQR)	48 (43)
ALT, ortanca, (IQR)	29 (30)
BUN, ortanca, (IQR)	31 (28)
Kreatinin, ortanca, (IQR)	1,25 (0,97)
WBC, ortanca, (IQR)	8,17 (7,63)
Lenfosit, ortanca, (IQR)	0,89 (0,72)
Nötrofil, ortanca, (IQR)	6,35 (6,97)
Laktat, ortanca, (IQR)	2,40 (1,50)
CRP, ortanca, (IQR)	80,50 (115,25)
PCT, ortanca, (IQR)	0,40 (0,54)
Ferritin, ortanca, (IQR)	515 (672)
D-Dimer, ortanca, (IQR)	1100 (2264)
Albumin, ortanca, (IQR)	38 (8)
INR, ortanca, (IQR)	1,10 (0,25)
PT, ortanca, (IQR)	14,80 (3,20)
PTT, ortanca, (IQR)	31,50 (6,20)
Fibrinojen, ortanca, (IQR)	514 (221)
Hastanede Kalış Süresi	17,79 (10,68)
Vitamin D	
>30	124 (39,1)
>20 ve <30	136 (42,9)
>10 ve <20	36 (11,4)
<10	21 (6,6)
Hastanede Ölüm	
Ölen	202 (63,7)
Hayatta Kalan	115 (36,3)

* Veriler normal dağılımı olmadığından ortanca ve interquartile range raporlanmıştır.

Note: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KBY, kronik böbrek yetmezliği; KAH, koroner arter hastalığı; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; BUN, blood urea nitrogen; WBC, white blood cell; CRP, c-reaktif protein; PCT, prokalsitonin; INR, uluslararası düzeltme oranı; PT, Protrombin Time; PTT, Parsiyel Tromboplastin Zamanı; IQR, interquartile range; x, ortalama; ss, standart sapma

Tablo 2: Vitamin D ile mortalite ilişkisi

		Vitamin D				Toplam	χ^2	df	p
Gruplar		10 Altı	10 ile 20	20 ile 30	30 üzeri				
		Şiddetli Eksiklik	Orta Eksiklik	Yetersizlik	Normal				
Mortalite	Ölüm	73	87	26	16	202			
	Hayatta Kalan	51	49	10	5	115	3,80	3	0,28
Toplam		124	136	36	21				

Note: χ^2 , ki-kare; p, p değeri.

Tablo 3: NLR ile mortalite ilişkisi

	Ölen (202)	Hayatta Kalan (115)	p
NLR, median (IQR)	8,30 (11,02)	7,29 (8,68)	0,17

Note: NLR, nötrofil/lenfosit oranı; IQR, interquartile range.

Çalışmada hastanede kalış süresi ile vitamin D ve NLR'nin ilişkisi de incelenmiştir. Vitamin D düzeylerine göre hastanede kalış süresi farklılıkları Oneway ANOVA ile test edilmiştir. Analiz sonucunda vitamin D düzeylerinin hastanede kalış sürelerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı söylenebilir ($p=0,54$). NLR ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi belirlemek için de Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Analiz sonucunda iki değişken arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,08$).

Son olarak hastaların vitamin D düzeyleri ile BT bulgularıyla karşılaştırıldı. Bu ilişkiyi belirlemek için ki-kare testi yürütülmüştür. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ile BT bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($X^2(12,317)=11,30$; $p>,05$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Vitamin D ile BT bulguları arasındaki ilişki

Gruplar	Vitamin D					Toplam	X^2	p
	10 Altı Şiddetli Eksiklik	10 ile 20 arası Eksiklik	20 ile 30 arası Yetersizlik	30 üzeri Normal				
BT	Corads 1	4	4	0	0	8	11,30	0,50
	Corads 2	20	13	3	2	38		
	Corads 3	12	21	8	2	43		
	Corads 4	42	51	11	11	115		
	Corads 5	46	47	14	6	113		
Toplam	124	136	36	11				

Note: BT, bilgisayar tomografi; X^2 , ki-kare.

TARTIŞMA

Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza yoğun bakımda yatan 317 COVID-19 vakası dahil edilmiştir. Toplam hastane içi mortalite oranı % 63,7 idi. Hastane içi mortalite ile çeşitli parametrelerin ilişkisi incelenmiştir. Bunlardan ikisi vitamin D ve NLR dir. Vit D antioksidasyon ile ilgili genlerin ifadesini artırır, soğuk algınlığı riskini azaltır, hücrel ve adaptif bağışıklığı artırır (4, 9, 10). Normalin altında vitamin D seviyeleri ile yüksek ölüm oranlarının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (3, 11, 12).Yapılan bir çalışmada bazal vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (13). Ancak Brezilya'da yapılan bir başka çalışma ise yüksek doz vitamin D verilmesinin hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkisiz olduğu tespit edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ayrıca çalışmamızda vitamin D'nin hastanede kalış süresi ve BT bulgularıyla ilişkisine de bakıldı. Analiz sonucunda vitamin D düzeylerinin bu iki parametreyle de anlamlı bir farklılık oluşturmadığı söylenebilir. Sonuçta vitamin D takviyesinin COVID-19 hastalarında yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi etkisiz olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. Ancak konuyla alakalı kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda araştırmacılar birçok inflamatuvar durumun tanı ve prognozunda, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı gibi bazı parametrelerden yararlanmışlardır

(15, 16). Bu çalışmada ise nötrofil/lenfosit oranının SARS CoV-2 pozitif hastalardaki mortalite ile ilişkisine bakıldı. Yüksek NLR değeri, azalmış lenfosit sayısı ve/ veya artmış nötrofil sayısı ile ilişkilidir. Nötrofil sayısındaki artış inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkar. İmmün nedenli lenfosit yıkımı, kemik iliğinin baskılanması ve akciğerdeki lenfosit sekestrasyonu ise lenfosit sayısındaki azalma ile ilişkilidir (17). Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek NLR değerinin hastalığın şiddeti ve hastane içi mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 18, 19). Çalışmalar NLR'nin, klinisyenlerin potansiyel olarak ciddi vakaları erken tespit etmesine, erken triyaj yapmasına ve zamanında etkili yönetimi başlatmasına yardımcı olabileceğini, böylelikle COVID-19'un genel mortalitesini azaltılabileceğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda NLR değerleri ile hastane içi mortalite arasında ya da hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun nedeni çalışmadaki tüm deneklerin yoğun bakımda tedavi gören ağır COVID-19 vakaları olması olabilir. Eğer ağır COVID-19 vakaları ile daha hafif COVID-19 vakalarının NLR değerlerini kıyaslasaydık, literatüre benzer sonuçlar elde edilebilirdi.

Bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda vitamin D ve NLR düzeylerinin COVID-19 tanısı alan hastaların hastanede yatış süresini veya hastane içi mortalitesini öngörmede yardımcı olmadığı söylenebilir. Ancak hem vitamin D hem de NLR düzeylerinin hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu nedenle bu hipotezleri test etmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maritimas*. 2021;143: 1-9.
2. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):568-576.
3. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food Science and Nutrition*. 2020;1-9.

4. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, et al. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Apmis*. 2019;127(10):681-687.
5. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
6. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*. 2020;14(4):3822-3835.
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
8. Faria SS, Fernandes JrPC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *E cancer medical science*. 2016;10:702.
9. Kim H, Baek S, Hong SM, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and interleukin-6 blockade synergistically regulate rheumatoid arthritis by suppressing interleukin-17 production and osteoclastogenesis. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):40.
10. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds- Practical advice on dosages and on the time to take the nutraceuticals/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095.
11. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(4):508-11.
12. Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study 2020.
13. Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3799.
14. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-60.
15. Seyit M, Avci E, Nar R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;40:110-114.
16. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:2188-2192.
17. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin in Immunopathology*. 2017;39:529-539.
18. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40:333-336.
19. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:6-12.

SEZARYEN SONRASI ABDOMİNAL DUVAR SKAR ENDOMETRİOZİSİ; ÇOKLU ODAK İÇEREN NADİR BİR OLGU SUNUMU

ABDOMINAL WALL SCAR ENDOMETRIOSIS AFTER CESAREAN SECTION; A RARE CASE REPORT WITH MULTI FOCUS

Ayhan ATIGAN¹, Derya KILIÇ¹, Yeliz ARMAN KARAKAYA², Ömer Tolga GÜLER¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Endometriozis, uterus kavitesinin dışında fonksiyonel endometriyal dokunun varlığı olarak tanımlanır. Skar endometriozisi (SE), genellikle rahim ve fallop tüplerini içeren pelvik operasyonlardan sonra gelişen nadir bir durumdur. Semptomlar spesifik değildir. Genellikle başvuru şikayeti menstruasyon sırasında insizyon bölgesine lokalize ağrıdır. Teşhisi bazen zor olabilir ve diğer çeşitli cerrahi sonrası komplikasyonlar ile karışabilir. Tanı genellikle histopatolojik inceleme ile konulur. Bu yazıda sezaryen sonrası insizyonel bölgede gelişen, en büyüğü 5x4x3 cm boyutlara ulaşan çoklu sayıda odak içeren endometriozis olgusu sunulmuştur. Abdominal operasyon öyküsü ve siklik ağrılı solid kitlesi olan hastalarda karın duvarı kitlelerinin ayırıcı tanısında skar endometriozisdüşünülebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Skar endometriozis, Sezaryen, Siklik ağrı

ABSTRACT

Endometriosis is described as the presence of functional endometrial tissue outside the uterine cavity. Scar endometriosis (SE) is a rare condition which usually develops after gynecologic operations involving the uterus and fallopian tubes. The symptoms are usually nonspecific and cyclic incisional pain increasing by menstruation is the most common symptom. Diagnosis of the disease can be difficult and may be confusing with various other post-surgical conditions. Histopathological examination reveals the final diagnosis. This article presents a case with cesarian SE of which the largest reaches 5x4x3 cm with multiple foci. Scar endometriosis should be considered in the differential diagnosis of abdominal wall masses in the patients with a history of abdominal surgery and cyclic painful solid mass.

KEYWORDS: Scar endometriosis, Cesarean section, Cyclic pain

Geliş Tarihi / Received:15.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ayhan ATIGAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: dratigan@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-7257-0593, 0000-0001-8003-9586, 0000-0002-6669-9972, 0000-0001-6673-8604

INTRODUCTION

Endometriosis is a chronic gynecologic disorder, defined as the presence or growth of ectopic endometrial tissue (1 - 3). Endometriosis first described by German pathologist Carl von Rokitansky in 1860 as cystosarcoma adenoids uterinum. It is defined as presence of endometrial glands and stroma outside of uterine cavity with a prevalence of 5-10% in women with reproductive age (4). Endometriosis is usually found in the pelvic location, such as the ovaries, posterior cul-de-sac, utero-sacral ligaments, pelvic peritoneum and rectovaginal septum (5). However, subcutaneous and/or abdominal wall endometriosis is one of the rare gynecological conditions.

Scar endometriosis (SE), an extremely rare type of extra pelvic endometriosis with an incidence of 0.03-3.5%, is the presence of endometriosis at/or near previous surgery scar site as a painful discrete tumoral mass (4). SE after cesarean section is a rare complication and difficult to diagnose. It should be considered in the evaluation of painful abdominal masses in women with previous pelvic surgery history (5). During the evaluation painful abdominal wall masses, it is usually assumed to be a suture granuloma, incisional hernia, lipoma, abscess, cyst, or a strange body. Although the symptoms are not specific, it is noteworthy that cyclic abdominal wall pain is seen at incisional region during menstruation (6).

Herein, we present a case who had two previous cesarean sections and diagnosed with 5x4x3 cm, 4x3x2 cm, 3x2x1 cm heterogeneous hypoechoic three masses on the pfannenstiel incision site at the suprapubic region anterolateral to the rectus abdominis muscle.

CASE PRESENTATION

A 37-year-old female patient presented with a cyclic painful and palpable three solid masses in the suprapubic region at the pfannenstiel incision site. Although she admitted with persistent pelvic pain, she also complained about cyclic pain increasing with menstruation. She had two prior cesarean sections. She has no history of additional surgery and endometriosis. Written informed consent was obtained from the patient.

Physical examination revealed a fibrotic nodule on the right side of the cesarean section scar (pfannenstiel incision). She also described drug resistant abnormal uterine bleeding. Multiple myomas were present on ultrasonography (USG) and bilateral ovaries were in the usual appearance. Her serum cancer antigen 125 (CA-125) level was measured as 100 IU/ml. Computed tomography (CT) before the surgery revealed three subcutaneous and intrafascial nodular lesions in which the biggest one was 5x4x3 cm (**Figure 1 a-b**).

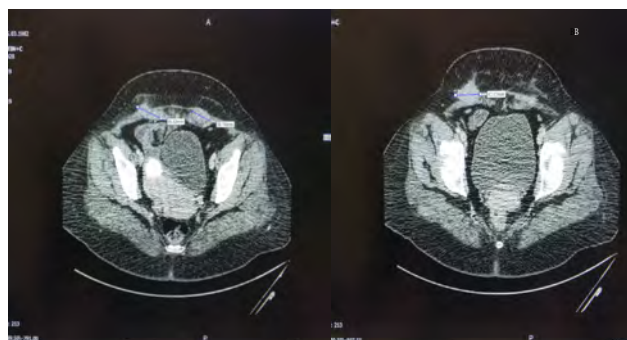


Figure 1 a-b: Multi-focused nodular hyperdense lesions seen in CT

The patient underwent hysterectomy for menometrorrhagia resistant to conventional treatment and uterus myomatosis. At the same session subcutaneous masses was removed from the same incision. The macroscopic image of the biggest mass of approximately 5x4x3 cm is presented in the **Figure 2**.



Figure 2: Macroscopic view of the abdominal mass excision

Final pathological examination confirmed the diagnosis of uterus myomatosis of hysterectomy material and revealed endometriosis for the abdominal masses. Endometrial gland and stroma were observed in the microscopic examination of fibrous tissue with hematoxylin eosin (H&E) (**Figure 3**). In addition, hemosiderin laden macrophages were also observed in the stroma (**Figure 4**). Lesions were totally excised with negative surgical margins in all three biopsy specimens. Patient underwent dienogest

therapy for 6 months period after surgery. No recurrence was observed at the first year follow-up.

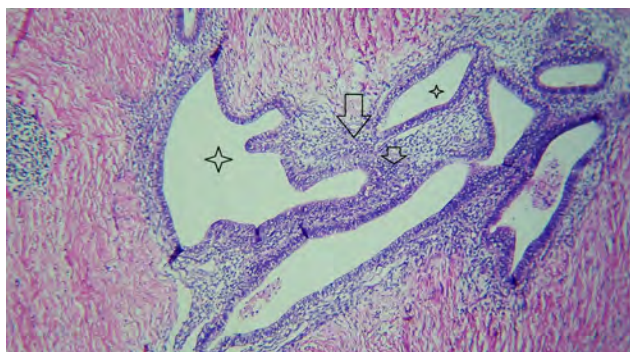


Figure 3: Endometrial gland (star) and stroma (arrow) in fibrous tissue, H&E, x200

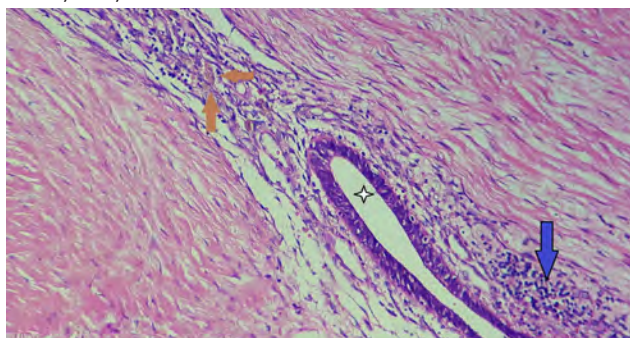


Figure 4 : Endometrial gland (star), stroma (blue arrow) and hemosiderin laden macrophages (brown arrow) in the stroma, H&E, x100

DISCUSSION

Scar endometriosis is commonly confined to the superficial layers of the abdominal wall as seen in our case. However it can also infiltrate deeper layers (7). Although scar endometriosis is a rare phenomenon, it should be considered in the differential diagnosis of abdominal wall masses in women. In accordance with our case, the mean size of the mass has been 3.1 cm (1.5-4.8 cm) in literature (8). Our case is also interestingly multi-focused.

The imaging techniques such as CT, magnetic resonance imaging (MR) or USG with a well-received medical history and detailed physical examination help the clinicians to identify the condition; however, the pathological evaluation of a node is required for final diagnosis (9).

These lesions may also result from other gynecologic or obstetric procedures, such as, hysterectomy, laparoscopy, amniocentesis, surgery for ectopic pregnancy. Although currently it is very rare, its incidence may increase by increasing rates of caesarean section in the near future.

In our case report, the patient had two previous cesarean sections and no history of endometriosis, which is in accordance with the transplantation theory. Since our patient has no history of endometriosis, iatrogenic transportation of endometrial glands to the wound edge during the procedure seems like the potential mechanism. These implants requires subsequently stimulation by estrogen to produce endometriosis in an appropriate hormonal status.

Consistent with the literature, our patient had palpable abdominal wall masses and cyclic increasing pelvic pain with menstruation. In the differential diagnosis of SE; hematoma, incisional hernia, granuloma, abscess, cheloids, lipoma, sebaceous cyst, as well as neoplastic tissue or metastatic carcinoma should be kept in mind.

In conclusion, a cesarian scar endometriosis is a condition that presents with cyclic painful solid mass near the pfannenstiel scar and it should be considered in the differential diagnosis of abdominal wall masses.

REFERENCES

1. Goel P, Sood SS, Romilla, Dalal A. Cesarean scar endometriosis - Report of two cases. *Indian J Med Sci.* 2005;59(11):495-8.
2. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *The Indian Journal of Medical Research.* 2011;133(6):581-93.
3. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril.* 2011;95:13-6.
4. Gupta P, Gupta S. Scar Endometriosis: a case report with Literature review. *Acta Medica Iranica.* 2015;53(12):793-5.
5. Adriaanse B, Natté R, Hellebrekers B. Scar endometriosis after a caesarean section: a perhaps underestimated complication. *Gynecological Surgery.* 2013;10(4):279-84.
6. Mistrangelo M, Gilbo N, Cassoni P, et al. Surgical scar endometriosis. *Surg Today.* 2014;44: 767-72.
7. Celik M, Bülbüloglu E, Büyükbese MA, Cetinkaya A. Abdominal Wall Endometrioma: Localizing in Rectus Abdominus Sheath. *Turk J Med Sci.* 2004;34:341-3.
8. Sengul I, Sengul D, Kahyaoglu S, Kahyaoglu I. Incisional endometriosis: a report of 3 cases. *Can J Surg.* 2009;52(5):444-5.
9. Ding DC, Hsu S. Scar endometriosis at the site of cesarean section. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45:247-9.

DENEYSEL OVERYAN YETMEZLİKLERDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN OVARYUM DOKUSUNA ETKİSİ

EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELLS ON OVARIUM TISSUE IN EXPEREMENTAL OVARIAN FAILURE CASES

Gizem KABASAKAL, Emine TURAL, Murat Serkant ÜNAL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Prematür Overyan Yetmezlik (POY), folikül stimulan hormonun (FSH) yüksek düzeylerinin (40 IU/l ve üzeri) eşliğinde, 40 yaşından küçük bir hastada menstrüel siklusların düzeninin 4-6 aydan uzun bir süre boyunca kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde genetik nedenler, toksik ajanlar, cerrahi girişimler, otoimmün nedenler, enfeksiyonlar ve kalıtsal problemler bulunabilir. Reprodüktif dönemde kadın hastaların kanser tedavisi için kullandıkları kemoterapik ajanlar, sitotoksik etkilidir. Kemoterapik ajanlar hem oosit hem de oositi çevreleyen granuloza hücrelerinde hasara neden olarak folikül kaybı ve buna bağlı olarak da prematür over yetmezliğine sebep olmaktadır. Primordial folikül aktivasyonunda oluşabilecek bir düzensizlik over rezerv kaybına ve prematür menopoza yol açabilmektedir. Primordial folikülden primer foliküle geçişte, kontrollü aktive edici ve basıklayıcı rol oynayarak folikül havuzunun korunmasında rol alan sinyal yolları birbirinden bağımsız ancak dengeli bir şekilde çalışır. Dengenin bozulduğu durumlarda, folliküllerin kitlesel aktivasyonu ve folikül havuzunun erkenden tükenmesi meydana gelmektedir. Overyan rezervin değerlendirilmesinde serum FSH, anti-Müllerian hormon (AMH), inhibin B ölçümleri ve ultrasonografi ile over hacmi ölçümü, antral folikül sayısı (AFS) ölçümü yapılır. POY, anovulasyonun yaygın nedenlerinden biridir. Kadınlarda kemoterapiye bağlı POY'nin azaltılması, over dokusunun yenilenmesi ve hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonlarını geri kazanılması için birçok tedavi yöntemi araştırılmaktadır. Son zamanlarda birçok çalışmaya konu olan mezenkimal kök hücreler (MKH) stromal kökenli multipotent özellikte erişkin kök hücreleridir. Göbek kordonu, adipoz doku, plasenta, kemik iliği, ovaryum dokusu, amniyotik sıvı, endometrial doku, karaciğer gibi birçok dokudan izole edilebilirler. MKH'lerin antiapoptotik, anjiyogenik, antifibrotik özellikleri bulunmaktadır. Uyguladıkları dokularda immün yanıtı neden olma ihtimalleri de düşüktür. Bu özellikleri sayesinde doku hasarı onarımında ve yenilenmesinde önemli roller üstlenirler. Yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli kaynaklardan elde edilen MKH'lerin, overyan yetmezlikte foliküler gelişime katkısı ve overyan fonksiyonlara olumlu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, şu an için çözümsüz olan bazı POY olgularının tedavisinde MKH'ler ile ilgili gelecekteki klinik çalışmalara ışık tutabilir. Bu derlemedeki amacımız farklı kaynaklardan izole edilen MKH'lerin POY hastalarının over dokusu üzerindeki özelliklerini araştırmaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Mezenkimal kök hücre, Folikül, Ovaryum, Kemoterapi

ABSTRACT

Premature ovarian failure (POF) is defined as the cessation of regular menstrual cycles for more than 4-6 months in woman under 40 years of age, accompanied by high follicle stimulating hormone (FSH) levels (40 IU/l and above). There can be found various etiologies of POF such as; genetic causes, toxic agents, surgical interventions, autoimmune causes, infections and hereditary problems. Chemotherapy agents used by female patients in the reproductive period for cancer treatment are cytotoxic. Chemotherapy agents cause damage to both the oocyte and the granulosa cells surrounding the oocyte, resulting in follicle loss and consequently premature ovarian failure. An irregularity in primordial follicle activation may lead to loss of ovarian reserve and premature menopause. In the transition from the primordial follicle to the primary follicle, the signaling pathways that play a controlled activating and suppressor role in protecting the follicle pool work independently but in a balanced way. In cases where the balance is disturbed, mass activation of the follicles and premature depletion of the follicle pool occurs. In the evaluation of ovarian reserve, serum FSH, anti-Müllerian hormone (AMH), inhibin B measurements and ovarian volume measurement by ultrasonography, antral follicle count (AFS) are performed. POF is one of the common causes of anovulation. Many treatment methods are being investigated to reduce the chemotherapy-induced POF in women, to regenerate ovarian tissue and to restore both endocrine and exocrine functions. Mesenchymal stem cells (MSCs), which have been the subject of many studies recently, are adult stem cells of stromal origin with multi-potential properties. MSCs can be isolated from many tissues such as umbilical cord, adipose tissue, placenta, bone marrow, ovarian tissue, amniotic fluid, endometrial tissue, liver. MSCs have properties like that of antiapoptotic, angiogenic, antifibrotic. They are also uncommon to create an immune response in the tissues they are administered. Through these properties, they act an important role in tissue damage repair and renewal. In experimental studies, it has been shown that MSCs obtained from various sources improve ovarian failure follicular development and ovarian functions. The results obtained may shed light on future clinical studies of MSCs in the treatment of some POF cases that are currently unsolved. Our aim in this review is to investigate the properties of MSCs isolated from different sources on ovarian tissue in POF patients.

KEYWORDS: Mesenchymal stem cell, Follicle, Ovary, Chemotherapy

Geliş Tarihi / Received: 29.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 15.11.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Gizem KABASAKAL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: gizemkabasakal7@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4512-3904, 0000-0003-3624-1378, 0000-0003-1992-7909

GİRİŞ

Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH), multipotent erişkin kök hücrelerdir. Şimdiye kadar MKH'ler; kemik iliği, adipoz doku, kıkırdak, amniyon sıvısı, plasenta, göbek kordonu, endometrium, testis ve ovaryum gibi birçok dokudan izole edilmişlerdir (1). MKH'ler faz kontrast mikroskobu ile incelendiğinde iğ şeklinde ve fibroblast benzeri hücreler olarak gözükürler (2). MKH'ler, Uluslararası Hücre Tedavi Derneği (ISCT)'nin tanımladığı üç önemli özelliğe göre belirlenir: 1) Standart kültür ortamında plastik yüzeye yapışabilmeleri 2) CD105, CD73 ve CD90 gibi belirteçler taşımaları, ancak CD45, CD34, CD14 ve HLA-DR belirteçlerini taşımamaları 3) İn vitro ortamda kemik, yağ ve kıkırdak hücrelerine farklılaşabilmeleri (3).

MKH'ler, verildikleri alıcı dokularda MHC sınıf II antijenleri olmadığı için immün yanıtı neden olmazlar. Farklı dokulardan izole edilen hücreler benzer fenotipik özellikler gösterebilir de bazı farklılıklara sahiptirler. Yağ dokusundan elde edilen MKH'ler yüzeylerinde CD49d taşımaktayken, CD106 taşımazlar. Kemik iliğinden izole edilen MKH'lerde ise CD49d negatif, C106 pozitifdir. MKH'lerin rejeneratif ve reperatif özellikleri vardır. MKH'lerin inflamasyonu ve fibrozisi azalttıkları, dokularda anjiogeneze sebep oldukları ve doku hasarı tamir işleminde önemli bir role sahip oldukları gösterilmiştir (1, 3).

Ovaryumun Histolojisi

Ovaryum yüzeyi germinal epitel olarak adlandırılan tek katlı yassı epitel veya kübik hücre tabakasıyla döşelidir. Overin yüzey epiteli, foliküllerden tunika albuginea adı verilen fibröz bir kapsül ile ayrılır. Ovaryum korteks ve medulla'dan oluşur. Ovaryum folikülleri korteksin stromasında yerleşmiştir. Korteks ile medulla arasında keskin bir sınır yoktur (4). Bir ovaryum folikülü bir ya da daha fazla folikül hücresi veya granüloza hücre tabakasıyla çevrili bir oosit içerir. Sayıca en fazla görülen foliküller, yassı hücrelerle çevrili primordial foliküllerdir. Oosit çevresinde tek veya çok katlı kübik hücre tabakası bulunduran foliküller primer foliküllerdir. Antrum denilen boşluklara sahip foliküllere sekonder folikül denilir. En büyük çapa sahip olan olgunlaşmış foliküllerse graaf folikül olarak adlandırılırlar (5).

Prematür Overyan Yetmezlik

Prematür Overyan Yetmezlik'te (POY) 40 yaşından genç hastalarda en az 4-6 ay süreyle adetlerin kesilmesi ve bir ay aralarla ölçülen folikül stimulan hormon (FSH) değerlerinin 40 IU/L'nin üzerinde olması tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (6). Etiyoloji tam olarak bilinmemekle beraber, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin (kemoterapi, radyoterapi) rol oynayabileceği düşünülmektedir (7). Primordial folikülden primer foliküle geçişte rol alan sinyal yolları, aktive edici veya baskılayıcı olarak rol oynayarak folikül havuzunun korunmasında dengeli bir şekilde çalışmalıdır (8). Dengenin bozulduğu durumlarda, klinikte POY olarak bilinen, foliküllerin zamanından erken aktivasyonu ile folikül havuzunun büyük kısmının erkenden tükenmesine sebep olmaktadır (9, 10).

Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), serine/threonine protein kinaz (AKT) ve forkhead box O (FOXO)'den oluşan PTEN/AKT/FOXO3a sinyal yolağının, primordial folikül kaybının önlenmesi ve over rezervinin korunması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yolakta önemli diğer faktörler TSC1 (tuber skleroz kompleks 1) ve mTOR (memeli rapamisin hedefi) kompleks 1 (mTORC1)'dir. TSC1, mTORC1'i baskılamakta ve foliküllerin sessiz fazda kalmasına neden olmaktadır. Folikülogenezde rolü olan bir başka faktör ise nörotrofinlerdir. NGF/TrkA sinyal yolunun (nöral büyüme faktörü - nöral büyüme faktörü reseptörü) primordial folikül aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (11). Her yıl reproduktif dönemde binlerce kadın kanser tedavisi için kemoterapi ve radyoterapinin etkilerine maruz kalmaktadır. Bu tedavilerin en önemli yan etkilerinden biri de over dokusu üzerine olan gonadotoksik etkilerinden dolayı bu hastalarda POY gelişmesidir. Kemoterapi ve radyoterapi over dokusunda over rezervini temsil eden primordial foliküllerin erken ve kitlesel kaybına neden olarak amenore ve erken menapoza neden olur. Bu ajanlardan sıklıkla kullanılan siklofosamid ve sisplatin hem oosit hem de onu çevreleyen granüloza hücrelerinde hasara neden olarak folikül kaybı ve buna bağlı olarak prematür over yetmezliğine sebep olur (12). Ovaryum primordial foliküllerin çoğunluğu, dişi üreme dönemi boyunca gametlerin düzenli olarak üretimini

sağlamak için farklılaşma olmadan korunmalıdır. Bazı çalışmalarda, kemoterapinin sessiz olarak duran primordiyal foliküllerin apoptozunu tetiklediğini ve overyan yetmezliğe neden olduğunu bildirilmiştir. Bunun tersine siklofosfamidin primordiyal foliküllerin apoptozunu indüklediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Siklofosfamid tedavisinin, aktif olarak büyüyen foliküllerin apoptozunu indüklediğini ve primordiyal foliküllerden primer foliküllere geçişini tetiklediğini iddia etmişlerdir (13, 14).

Geliştirilen fertilitate koruyucu teknikler içinde, en geniş kullanım alanına sahip olanı embriyo kriyoprezervasyonudur. Embriyo ve sperm kriyoprezervasyonu ile kıyaslandığında oosit kriyoprezervasyonu, oositlerin kriyo hasarına daha duyarlı olması sebebiyle, teknik olarak daha zordur. Bir diğer araştırma aşamasında olan teknik ise over dokusu kriyoprezervasyonudur. Bu tekniğin avantajı, kemoterapinin acil olduğu durumlarda overyan stimulasyona gerek olmadan kısa sürede uygulanabilmesidir (15).

POY tanısı için estradiol (E2), FSH ve lüteinizan hormon (LH) serum seviyeleri değerlendirilir. FSH serum konsantrasyonunun 25 mIU / ml'den yüksek, E2 seviyesinin 20 pg / ml'den düşük olması POY lehinedir (15, 16). Ayrıca overlerdeki foliküllerinin morfolojisi, primordiyal folikül sayıları ve serum Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri değerlendirilir. Serum AMH düzeyi, primordiyal folikül havuzu miktarının bir göstergesidir ve uygulanan kemoterapötik ajanların folikül sayısında ve serum AMH düzeyinde azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir (16). Birçok dokudan (göbek kordonu, adipoz doku, plasenta, kemik iliği, ovaryum dokusu, amniyotik sıvı, endometriyal doku, karaciğer) MKH'ler izole edilip çoğaltılmış ve ovaryumlara transplante edilmiştir (15). MKH'ler hasarlı dokuyu doğrudan etkileyebildiği gibi parakrin ve otokrin yolla da etkilerler. Büyüme faktörleri, immünmodülatörler, proteinler ve kemokinler salgılayarak dokuda mRNA ve protein üretimini artırır ve rejenerasyona katkı sağlarlar (16, 17). Verilen MKH'lerin kemoterapi ile dejenere olmuş foliküler yapıları restore ettiği ve primordiyal folikül sayısında önemli bir artış sağlandığı gösterilmiştir (15). Göbek kordonundan elde edilen MKH'lerin verilmesiyle de ovaryumların

hem endokrin hem ekzokrin fonksiyonları düzelmiştir. Ayrıca oositin çevresindeki granüloza hücrelerinin proliferasyonu, tekrar ovulasyonun başladığı, hatta canlı doğumların olduğu gösterilmiştir (18, 19). MKH'ler antiapoptotik ve apoptotik gen ekspresyonlarını düzenleyerek dokulardaki apoptozu azaltırlar (15, 20, 21). Ayrıca bu hücrelerin mikro çevreyi düzenleyici etkileri de mevcuttur (18). İnsan plasentasından elde edilen MKH'ler, düzenleyici T (Treg) hücreler üzerinden immünmodülatör etki gösterebilirler (22). İnsan göbek kordonu kökenli MKH tedavileriyle E2 ve AMH hormonları artarken, FSH azalır; ovaryumdaki yapılar düzelir ve folikül sayıları artar. MKH'ler, hepatosit büyüme faktörü (HGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi birçok parakrin faktörler salgırlar (19, 20, 23). Fetal karaciğer kökenli MKH'lerin antioksidan özellikleri sayesinde oksijen radikallerinin oluşturduğu hasara karşı oksidatif stresin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (21).

PI3K/AKT sinyal yolağının aktivasyonu aşırı primordiyal folikül aktivasyonuna neden olarak over rezervinin azalmasına neden olur (24, 25). Bir tür makro-moleküler protein olan mTORC1; hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması, metabolizma ve anjiyogenez gibi çeşitli süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir (26, 27). Oositteki mTORC1 daha çok hücre büyümesi ile ilgilidir. mTORC2 (memeli rapamisin hedefi kompleks 2) kompleksinin ise hücre iskeletinin düzenlenmesinde rolü vardır ve indirekt olarak mTORC1 kompleksini aktive ettiği bilinmektedir (25, 28).

Çeşitli dokulardan elde edilen kök hücrelerin etkinliklerinin de farklı olduğu görülmüştür. Kemik iliğinden elde edilen MKH tedavisiyle ovaryumların atretik foliküllerinde önemli bir azalma, antral ve sekonder folikülde önemli miktarda artış olduğu gösterilmiştir (29). POY modelinde over stromal kök hücrelerinin, kemik iliğinden elde edilen MKH'lere göre folikül restorasyonu üzerine koruyucu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Bir başka çalışmada ise insan amniyotik MKH'lerinin, HGF VE EGR aracılığıyla, yaşlanma sürecindeki sıçanların ovaryen fonksi-

yonlarını önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir (30). Kemik iliği, adipoz doku, karaciğer gibi dokulardan üretilen MKH'lerin bazı dezavantajları da vardır. Özellikle kemik iliği kökenli MKH'lerde enfeksiyon riski, sekonder hasar oluşumu ve hücrel tedaviler sonrası tümör gelişme ihtimali vardır. İnsan göbek kordonu MKH'lerinde ise daha düşük onkojenite ve daha düşük kontaminasyon riski vardır. İmmünolojik ret ihtimali çok azdır (20). İnsan amniyotik sıvısından elde edilen MKH'ler birçok büyüme faktörlerini salgılayabilmektedirler. Bu kaynaktan elde edilen MKH'lerin farelerde canlılığını sürdürdüğünü ve çoğaldığı gösterilmiştir. İn vivo olarak ovaryumlarda yaşayabilmeleri POY için olası terapötik potansiyeli de beraberinde getirmektedir (31).

POY olgularında MKH'lerle yapılan çalışmalardan ayrı olarak adipoz doku kaynaklı MKH'lerden elde edilen eksozomlar da kullanılmıştır. Eksozomlar hücreler tarafından ortama salınan 30-200 nm çapında nano keseciklerdir. Bu kesecikler, endozomal sistem içerisinde veya plazma zarında üretilir. İçerisinde proteinler, lipidler, mRNA'lar, miRNA'lar ve kodlanmayan RNA gibi çeşitli spesifik molekülleri içerir. Eksozomların salgılanması, hücrelerin birbirleriyle iletişim kurma yollarından biridir. Eksozomlar bazı yönlerden dolayı MKH'lere göre daha avantajlı olarak görünmektedir. Fakat izolasyonlarında standartizasyon olmaması ve elde edildikleri hücrelerin bütün sekresyonlarını içermemeleri de bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (32).

Bütün bu çalışmalarda görüldüğü gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen MKH'ler, POY oluşturulan deney hayvanlarına verilmiş ve bu hayvanların ovaryumlarında folikülogenezin tekrar başladığı görülmüştür. Başarılı deneysel çalışmalar malignite nedeniyle kemoterapi almış ve ileride gebelik planlayan hastalar için umut verici olarak görülebilir. Bu uygulamaların ileride tedavi protokollerinde yer alması için gönüllü hastaların katıldığı klinik çalışmalardan elde edilecek sonuçlar beklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rastegar F, Shenaq D, Huang J, et al. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells*. 2010;2(4):67-80.
2. Unal MS, Tufan AC. Mesenchymal Stem Cells and C-type Natriuretic Peptide Signaling: A Proposal for a New Treatment Approach for Skeletal Dysplasias. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2016;11:513-21.
3. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cell surface antigens on human marrow derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies. *Bone*. 1992;13:69-80.
4. Ramazan DEMİR (Editör). *Histoloji Atlası, Fonksiyonel İlişkileriyle*. 11inci Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2008:375-87.
5. Seyhun SOLAKOĞLU, Yener AYTEKİN (Editör). *Temel Histoloji*. 10uncu Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:435-43.
6. Liu R, Zhang X, Fan Z, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):299.
7. Reddy P, Liu L, Adhikari D, et al. Oocyte-Specific Deletion of Pten Causes Premature Activation of the Primordial Follicle Pool. *Science*. 2008;319(5863):611-3.
8. Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:155.
9. Kara N, Tural S, Oktena G, et al. Prematüre ovaryen yetmezlik ve 46,X,del(X)(q21). *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29:167-8.
10. He Y, Chen D, Yang L, et al. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018;9(1):263.
11. Zheng Q, Fu X, Jiang J, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation Prevents Chemotherapy Induced Ovarian Failure via the NGF/TrkA Pathway in Rats. *Biomed Res Int*. 2019;1-9.
12. Mohamed SA, Shalaby SM, Abdelaziz M, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Partially Reverse Infertility in Chemotherapy-Induced Ovarian Failure. *Reprod Sci*. 2018;25(1):51-63.
13. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burn out"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013;5(185):185ra62.
14. Jang H, Lee OH, Lee Y, et al. Melatonin prevents cisplatin-induced primordial follicle loss via suppression of PTEN/AKT/FOXO3a pathway activation in the mouse ovary. *Journal of Pineal Research*. 2016;60(3):336-47.

- 15.** Afifi Noha M, Reyad Olfat N. Role of mesenchymal stem cell therapy in restoring ovarian function in a rat model of chemotherapy-induced ovarian failure: a histological and immunohistochemical study. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013;36(1):114–26.
- 16.** Besikcioglu HE, Saribas GS, Ozogul C, et al. Determination of the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells and ovarian stromal stem cells on follicular maturation in cyclophosphamide induced ovarian failure in rats. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(1):53–9.
- 17.** Takehara Y, Yabuuchi A, Ezoe K, et al. The restorative effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on damaged ovarian function. *Lab Invest*. 2013;93(2):181–93.
- 18.** Mohamed SA, Shalaby S, Brakta S, et al. Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cells as an Infertility Treatment for Chemotherapy Induced Premature Ovarian Insufficiency. *Biomedicines*. 2019;7(1):7.
- 19.** Song D, Zhong Y, Qian C, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Failure Rat Model. *BioMed Research International*. 2016;(6):1–13.
- 20.** Zhu SF, Hu HB, Xu HY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation restores damaged ovaries. *J Cell Mol Med*. 2015;19(9):2108–17.
- 21.** Huang B, Qian C, Ding C, et al. Fetal liver mesenchymal stem cells restore ovarian function in premature ovarian insufficiency by targeting MT1. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:362.
- 22.** Yin N, Zhao W, Luo Q, et al. Restoring Ovarian Function With Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells in Autoimmune-Induced Premature Ovarian Failure Mice Mediated by Treg Cells and Associated Cytokines. *Reprod Sci*. 2018;25(7):1073–82.
- 23.** Li J, Mao Q, He J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the reserve function of perimenopausal ovary via a paracrine mechanism. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):55.
- 24.** Yang Z, Du X, Wang C, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles on premature ovarian insufficiency in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):250.
- 25.** Gorre N, Adhikari D, Lindkvist R, et al. mTORC1 Signaling in Oocytes Is Dispensable for the Survival of Primordial Follicles and for Female Fertility. *PLOS One*. 2014;9(10):e110491.
- 26.** Liu AL, Liao HQ, Li ZL, et al. New Insights into mTOR Signal Pathways in Ovarian-Related Diseases: Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(12):5087–94.
- 27.** Yaba A, Demir N. The mechanism of mTOR (mammalian target of rapamycin) in a mouse model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Ovarian Res*. 2012;5:38.
- 28.** Zhou L, Xie Y, Li S, et al. Rapamycin Prevents cyclophosphamide-induced Over-activation of Primordial Follicle pool through PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in vivo. *J Ovarian Res*. 2017;16;10(1):56.
- 29.** Peng J, Xiao N, Cheng L. Therapeutic potential of BMSCs for premature ovarian failure in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;43(1):7–13.
- 30.** Ding C, Zou Q, Wang F, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve ovarian function in natural aging through secreting hepatocyte growth factor and epidermal growth factor. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):55.
- 31.** Liu T, Huang Y, Guo L, et al. CD44+/CD105+ Human Amniotic Fluid Mesenchymal Stem Cells Survive and Proliferate in the Ovary Long-Term in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Failure. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):592–602.
- 32.** Huang B, Lu J, Ding C, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):216.