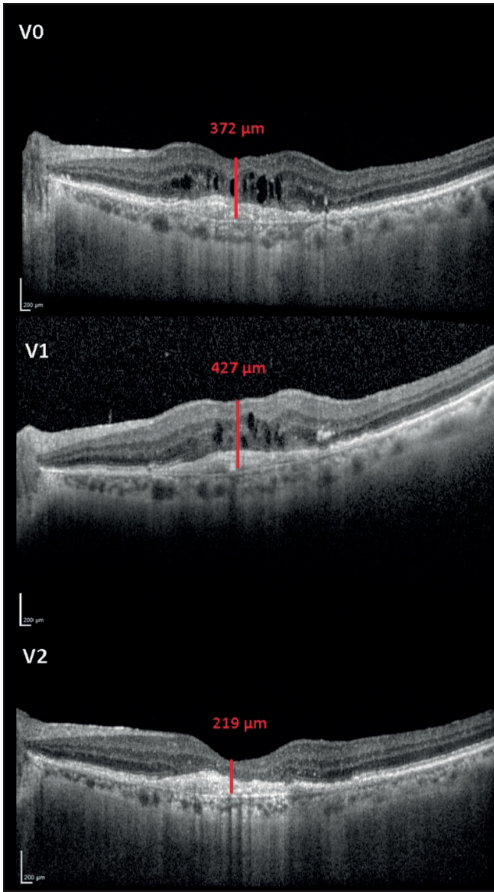




Cilt/Volume 7
Sayı / Number 2
Ağustos / August
2023

Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi



Anti-VEGF tedavisinde
17 haftalık gecikme yaşanan
bir YBMD olgusunda OKT değişiklikleri

- Complement System and Disorders
- Asymmetric Dimethyl Arginine and Oxidant/Antioxidant Level in Preeclamptic Mothers and Their Babies
- Clinico-Epidemiological Profile of Immunocompetent Patients Diagnosed with Herpes Zoster: A Single-Center Retrospective Cohort Study from Sinop
- Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Single Center Case-Control Study
- Prognostic Clue in Papillary Thyroid Carcinoma: Neutrophil Lymphocyte Ratio
- The Relationship Between *IL8/CXCL8* Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19
- The Relationship of Lymphocyte/Monocyte Ratio with Clinical and Radiological Parameters and Its Effect of Short-Term Results in Stroke Patients
- Awareness Level of Caregivers in Pressure Sores
- The Relationship Between Recurrent Cerebrovascular Stroke and Erythrocyte Distribution Width in Atrial Fibrillation Patients with Cerebrovascular Stroke
- Frontal QRS-T Angle in Predicting Short-Term Mortality in Patients with SARS-CoV 2 Infection in Emergency Service: An Analytical Study
- Examining Facial Anthropometry for Appropriate Mask Making
- The Effects of Different Types of Surface Conditioning Methods on Enamel Demineralization: An In-vitro Rebanded Bracket Study
- Effect of Playdoh Activity on Elimination of Dental Anxiety in Children
- Efficacy and Safety of Prostate Radiofrequency Thermotherapy in Elderly Patients with BPO and Nocturia Resistant to Alpha-Blocker Therapy: An Observational Study
- Evaluation of Factors Associated with Fall History and Fear of Falling in Geriatric Female Patients with Osteoporosis
- Diagnostic Accuracy of the Carbon Dioxide Gap (ΔCO_2) in Predicting the Return of Spontaneous Circulation: A Prospective Single Center Study
- Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Severely Obstructive Sleep Apnea Syndrome
- Melatonin Improves Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats: Relevance of Oxidative Stress, PSD95 and Ca^{2+} /Calmoduline Dependent Protein Kinase
- Urinary Tract Infections in Children: Clinical and Antibiotic Susceptibility Data from a Tertiary Care Hospital
- Myopia in the COVID-19 Pandemic Period in Young Adults: The Sample of Turkey-Zonguldak
- Effects of COVID-19 Lockdown on Age-Related Macular Degeneration Treatment
- Examination of Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Levels in Judokas
- A Rare Case Seen in a Patient with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Intolerance: Autoimmune Myopathy
- Surgical Treatment of Stent Occlusion in Celiac Artery; A Rare Case Report 'Aorto-Hepatic Bypass'
- Measuring Public Health Effect of Coronavirus Disease 2019: A Novel Perspective in Healthcare in Pandemic Times



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





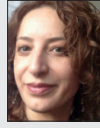
Baş Editör / Chief Editor

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

Temel Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Basic Medical Sciences Section Editors



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



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



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



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bioistatistik AD



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



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



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



Şükran ÖZTÜRK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi

Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Internal Medical Sciences Section Editors



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



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



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



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



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

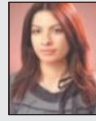
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Editörleri / Surgical Medical Sciences Section Editors



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



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



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



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



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

Yardımcı Editörler / Associate Editors



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



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



Emine FİDAN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Biyostatistik Danışmanları / Consultants in Statistics



Çağatay BÜYÜKUYSAL
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi



Mustafa Agah TEKİNDAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

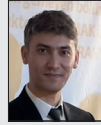


Harun YONAR
Konya Selçuk Üniversitesi



Ali Vasfi AĞLARCI
Bartın Üniversitesi

Teknik Destek / Technical Support



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

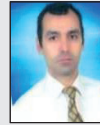
Türkçe Redaksiyon Kurulu / Turkish Redaction Board



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



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



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



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



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

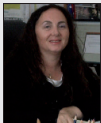


Serdar Deniz ÖZDEMİR
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Türk Dili ve Edebiyat Bölümü



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

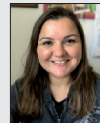
İngilizce Redaksiyon Kurulu / English Redaction Board



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



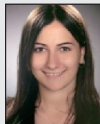
Eda Baki ZENGİN
Zonguldak Bülent Ecevit
Üniversitesi, Yabancı Diller
Yüksekokulu, Yabancı Diller Bölümü



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



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



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



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



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



Danışma Kurulu / Advisory Board



Hakan AKBULUT
Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Medikal Onkoloji BD



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



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



Tahir Kansu BOZKURT
Greatwestern Hospital,
Birleşik Krallık



Ahmet GÜL
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Romatoloji BD



Derya KARADENİZ
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD



Güler ÖZTÜRK
Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD



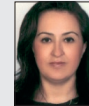
Atakan SEZER
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi AD



Bülent Sabri CİĞALI
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Anatomi AD



Dikmen DÖKMECİ
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Farmakoloji AD



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



Nurettin AYDOĞDU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

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

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

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

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



Medical Journal of Western Black Sea

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

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



ISSN: 2822-4302
eISSN: 2587-0602

Cilt / Volume 7 Sayı / Number 2 Ağustos / August 2023



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



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

Yönetim Yeri / Head Office

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



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

Yayın Türü / Publication type

Uluslararası süreli yayın / International periodical

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

Basım tarihi / Printing date: 31.08.2023
Asitsiz kağıda basılmıştır / Printed on acid-free paper

Yayın Hizmetleri / Publishing Services

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

Baskı / Printed at

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

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

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

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



Batı Karadeniz Tıp Dergisi TUBİTAK ULAKBİM TR Dizini ve Türkiye Atıf Dizini tarafından dizinlenmektedir



ÇEVRE BİLGİSİ / ENVIRONMENTAL INFORMATION

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

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

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

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

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

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

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

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

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

BİLİMSEL SORUMLULUK

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

ETİK SORUMLULUK

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

- Eğer makalede doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destekte bulunan kurum varsa yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticari ürün, ilaç, ilaç firması vb. ile ticari hiçbir ilişkinin olmadığını ya da varsa nasıl bir ilişki olduğunu bildirmek zorundadır.
- Editörler ve yayımcı, reklam amacıyla dergide yayınlanan ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda sorumluluk kabul etmemektedir.

Hastalar ve çalışmaya katılanların gizlilik ve mahremiyeti:

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

EDİTÖRLER, YAZARLAR VE HAKEMLER İLE İLİŞKİLER

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

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

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

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

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

BİLİMSEL MAKALE ÇEŞİTLERİ

Özgün Araştırma

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

Derleme

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

Olgu Sunumu

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

YAZIM KURALLARI

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, "Times New Roman" karakteri veya "Arial" yazı karakterlerinde kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir. Kapak sayfasına numara yazılmamalıdır. Makaleler "Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu" tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar'a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Özgün araştırma yazıları ve derlemeler çift aralıklı olarak en fazla 15 sayfa, olgu sunumları ise 5 sayfayı (öz, kaynaklar, tablo ve şekiller hariç) geçmemelidir. Yazılar "doc" veya "docx" formatında gönderilmelidir. Yazarlar düzeltme yaptıkları dosya üzerinde yapılan değişiklikleri farklı bir renk ile belirtmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır:

KAPAK SAYFASI

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

ÖZ VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

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

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

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

Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler

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

GİRİŞ

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

GEREÇ VE YÖNTEMLER

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

BULGULAR

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

TARTIŞMA

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

TEŞEKKÜR YAZISI

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

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

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda parantez içinde belirtilmelidir ve metin içerisinde aldığı numaraya göre kaynak listesinde gösterilmelidir. Kaynak listesi ayrı bir sayfada olmalıdır. Kaynak listesinde "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmamalı, bütün yazarların isimleri belirtilmelidir. Metin içinde kaynak verirken, yazar sayısı iki veya daha az ise tüm yazarlar yazılmalı, ikiden fazla ise ilk yazar adı yazılarak "ve ark." (et al.) kısaltması kullanılmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Kaynak bildirme "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) adlı kılavuzun en son güncellenmiş şekline (Şubat 2006) uymalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Dergi isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine veya <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakınız. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmaz. Sadece yayımlanmış veya yayımlanmak üzere "baskıda" olan makaleler, kaynaklarda gösterilebilir.

KAYNAKLARIN YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

Dergiler:

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

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

Çevrim-içi makaleler:

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

Kitaplar:

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

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

Kitap bölümü:

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

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

TABLolar

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

KISALTMALAR

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

FOTOĞRAF VE ŞEKİLLER, ALTYAZILARI

Resim, şekiller, elektronik fotoğraflar, radyograflar, görüntüleri ve taranmış görüntüler ".jpeg" ya da ".tiff" formatında, piksel boyutu en az 800x600 ve 1000 dpi çözünürlükte kaydedilmeli ve çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Histolojik kesit ve sitoloji fotoğraflarında büyütme ve boyama tekniği belirtilmelidir. Resim ve şekiller metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmamalıdır. Metin içerisinde de yerleri belirtilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

makalenin sonunda ayrı bir sayfada verilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları kısa ve açıklayıcı olmalı, metni tekrar etmemelidir. Resim veya şekillerde kullanılan sayı, sembol ve harflerin anlamı açık bir şekilde belirtilmelidir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır.

BAŞVURU VE YAYIN HAKKI DEVİR YAZISI

Yazılar yalnızca derginin çevrimiçi makale değerlendirme sistemi üzerinden kabul edilmektedir (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/baktipd>). Yazı ile birlikte, tüm yazarların imzalı onayını içeren yayın hakkı devir formu dergiye gönderilmelidir (e-posta: baktipd@gmail.com). Yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı ve orijinal bir çalışma ürünü olduğu ifade edilmeli ve yazar isimlerinin yanında imzaları bulunmalıdır. Herhangi bir yazar, kurum ya da kuruluş ile çıkar çatışması olmadığı belirtilmeli ve bunun için "International College of Medical Journal Editors Form for the Disclosure of Conflict of Interest"e göre hazırlanmış olan "Çıkar Çatışması Formu" doldurulmalı ve Yayın Hakkı Devir Formu ile gönderilmelidir (<https://dergipark.org.tr/en/pub/mjwbs/page/5815>).

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

YAZARLAR İÇİN SON KONTROL LİSTESİ

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

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

YAYIN POLİTİKASI ve ETİK KURALLAR

Açık Erişim Politikası

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

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

Makale İşleme Ücretleri

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

Telif hakkı uyarısı

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

Yazarlar şu haklara sahiptir:

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

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

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

Telif Hakkı Bildirimi

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

Gizlilik Bildirimi

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

AKRAN DEĞERLENDİRMESİ POLİTİKASI

Genel bilgi

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

MAKALE İNCELEME SÜRECİ

İLK KONTROLLER

Ön değerlendirme sürecinde makaleler yazım kurallarında ki temel kriterleri ve dosyaları içermelidir.

Tüm yazıların bir başlık sayfası, özeti, ana metni, referansları varsa tabloları, şekilleri (açıklamaları olmalıdır); revizyon aşamasına kadar uygun dosya formatları gerekli değildir.

BENZERLİK KONTROLÜ

Gönderilen makaledeki metnin orijinalliği için metin benzerliği açısından taranır. Batı Karadeniz Tıp Dergisi, birden fazla bilimsel yayın veritabanını taramak için iThenticate'i kullanır.

EDİTÖR VE DEĞERLENDİRME GÖREVİ

Bir yazı dergi için uygun bulunursa, Baş Editör ilgili uzmanlığa göre onu bir Yardımcı Editöre atayabilir. Yardımcı Editör ve/veya Alan Editörü daha sonra makaleyi derginin yayın kriterlerine göre değerlendirmek için harici hakemler atar.

Derginin kapsamının veya kalitesinin minimum gerekliliklerini karşılamayan yazılar, incelemeden önce editöryal olarak reddedilebilir. Bu tür kararlar, yazarlara başka bir dergiye makale göndermek için hızlı bir fırsat sağlamak için genellikle bir haftadan daha kısa sürede alınır.

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

Baş Editör veya Editöryel Kurul Üyeleri dergisine bir makale gönderirse, makalelerinin akran değerlendirmesiyle ilgili tüm bilgilerden kör olacaktır. Yardımcı Editör makale için hakem değerlendirmesini ve karar verme sürecini denetleyecektir.

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Batı Karadeniz Tıp Dergisi inceleme için gönderilen her makale için üç kurum dışı hakem önerileri alır. Hakemler makaleyi değerlendirmeyi kabul süreleri 10 gün ve değerlendirme kabulü sonrası değerlendirmeyi tamamlama süreleri 14 gündür. Editörlük hakemlere ek süre verebilir veya hakemlik davetini iptal edebilir. Hakemler davet sırasında çalışmanın başlık ve öz bilgilerinin görebilir. Hakemler hem davet hem de değerlendirme sürecinde kör hakemlik yaparlar. Batı Karadeniz Tıp Dergisinde değerlendirme süreci çift-kör hakemlik sisteminde yapılır

Hakemler, hakemlik için etik kurallarda belirtilen kriterlere göre makaleyi değerlendirir ve makalenin güçlü ve zayıf taraflarını şeffaf olarak editöre yazılı olarak bildirir.

EDİTÖR KARARLARI

Makale hakkındaki karar, hakem önerileri, benzerlik raporu, yazar revizyonu doğrultusunda Baş Editör başkanlığında Editörler Kurulu tarafından aşağıdaki kararlar arasından seçilir:

- Kabul - Minör Revizyon
- Major revizyon - Ret

Makalelerin kabulü, bilimsel içerik ve materyalin sunumuna bağlıdır. Makale için revizyon isteği, nihai kabulü garanti etmez. Hakem eleştirileri öneri olarak sunulmaktadır nihai karar Editörler Kurulundadır.

Kabul edilen çalışmaların online ve/veya hardcopy yayınlanma süreci 180 gündür.

YAYIN SÜRECİNDE YAZAR SORUMLULUKLARI

Gözden geçirilmiş yazılar, kabul sonrası yayın aşamasında olarak görünür. Yayın süresince yazarlar aşağıdakilerden sorumludur;

- Revizyonu kabul edilmiş son versiyon dosyasının tam metni (doc veya docx dosya formatı)
- Tam metin dosyasında makalede listelenen yazar adları ve bağlı kuruluşlar, makale gönderme sistemine girilen adlar ve kuruluşlarla eşleşmelidir
- Kaynakların kontrolü
- Şekillerin, tabloların veya fotoğrafların yüksek çözünürlükte dosyalarının sisteme yüklenmesi
- Teşekkür, yazar katkı beyanı, etik olur v.s tam ve eksiksiz olarak tam metinde referanslardan önce belirtilmeli
- Dergipark üzerinde Web arayüzünde Türkçe ve İngilizce, başlık, öz, anahtar kelimeler, yazar sıralamaları (ünvansız) ve kaynaklar son versiyon dosyasıyla eşleşmelidir

ETİK KURALLAR

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

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

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

Hakemler İçin Etik Kurallar

Hakemler;

- Değerlendirdiği yazıların gizliliğine saygı gösterir ve makaleyi tartışmaz veya yazı hakkında başka herhangi bir kişiyle iletişim kurmaz.
- Olası bir çıkar çatışması olduğunda editörü konu hakkında bilgilendirir.
- Önerileri için nesnel ve yapıcı bir açıklama sağlar.
- Makaleye ilişkin kararlarının konudan veya yazarlık biçiminden etkilenmesine izin vermez.
- Güçlü bir bilimsel gerekçe olmadıkça yazarın kendi makalelerini belirtmesini istemez.
- Yazarlar tarafından yayınlanmadan önce kendi çalışmalarının hiçbirinde incelenen makalenin herhangi bir bölümünü veya bilgiyi çoğaltmaz.
- Hakem değerlendirmelerini sadece uzmanlıkları dahilinde ve makul bir süre içinde kabul etmeyi kabul eder.
- Yazının yayına çıkmasını geciktirecek ertelemeler yapmaz.
- Hakaret, düşmanca veya küçük düşürücü bir dil kullanmaz.
- Gönderilen makaleleri ve ilgili tüm materyalleri inceledikten sonra imha eder.

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

Yazarlar için etik kurallar

Yazarlar ve yardımcı yazarlar;

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

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

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

YAZARLAR İÇİN BİLGİLER

Editörler İçin Etik

Editörler:

- Okuyucular, araştırmayı veya diğer bilimsel çalışmalarını kimin finanse ettiği ve fon verenlerin araştırmada ve yayınlanmasında herhangi bir rolü olup olmadığı ve eğer öyleyse bunun ne olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
- Editörlerin yayın için bir makaleyi kabul etme veya reddetme kararları, makalenin önemi, özgünlüğü ve netliği ile çalışmanın geçerliliği ve derginin görev alanına uygunluğuna dayanmalıdır.
- Editörler, gönderimle ilgili ciddi sorunlar tespit edilmedikçe, gönderimleri kabul etme kararlarını tersine çevirmemelidir.
- Yeni editörler, bir önceki editör tarafından yapılan başvuruları yayınlama kararlarını bozmamalıdır ciddi sorunlar tespit edilmedikçe.
- Hakem değerlendirmesi süreçlerinin bir açıklaması yayınlanmalı ve editörler açıklanan süreçlerden önemli sapmaları ortaya çıkarır.
- Yazarların editöryal kararlara itiraz edebilmeleri için beyan edilmiş bir mekanizmaya sahiptir.
- Editörler, kendilerinden beklenen her şey hakkında yazarlara rehberlik etmelidir. Bu rehberlik düzenli olarak güncellenmeli ve bu koda atıfta bulunmalı veya bu koda bağlantı vermelidir.
- Editörler International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) önerdiği yazarlık kriterlerini belirtmeli
- Editörler, hakemlere, kendilerinden beklenen her şey hakkında rehberlik sağlamalıdır. gönderilen materyalin güvenle ele alınması ihtiyacı. Bu rehber düzenli olarak güncellenmelidir ve bu koda başvurmalı veya bu koda bağlamalıdır
- Editörler, kabul etmeden önce gözden geçirenlerin rekabet edebilecek potansiyel çıkarları ifşa etmelerini istemelidir bir sunumu gözden geçirin.
- Editörler, hakemlerin kimliklerinin korunmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır yazarlara ve hakemlere bildirilen açık bir inceleme sistemi kullanır.
- Editörler, yeni yayın kurulu üyelerine kendilerinden beklenen her şey hakkında kılavuzlar sunmalı ve mevcut üyeleri yeni politikalar ve gelişmeler hakkında güncel tutmalıdır.
- Editörler, derginin kalitesine ve uygunluğuna göre ve dergi sahibinin / yayıncının müdahalesi olmadan hangi makalelerin yayınlanacağına karar vermelidir.
- Editörlerin derginin sahibi ve / veya yayıncı ile ilişkilerini belirleyen yazılı bir sözleşmesi olmalıdır. Bu sözleşmenin şartları Dergi Editörleri için COPE Davranış Kuralları ile uyumlu olmalıdır.
- Editörler dergilerindeki hakem değerlendirmelerinin adil, tarafsız ve zamanında yapılmasını sağlamak için çaba göstermelidir.
- Editörler, dergilerine gönderilen materyallerin incelenirken gizli kalmasını sağlayacak sistemlere sahip olmalıdır.
- Editörler, dergilerdeki bölümlerin farklı amaç ve standartlara sahip olacağını kabul ederek, yayınladıkları materyalin kalitesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır.

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

Yazarlar ve yardımcı yazarların tanımları;

- Yazarlığın ICMJE'deki dört kriterine uyar:
 - 1- Eserin tasarımına veya tasarımına önemli katkılar sağlayan verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması
 - 2- Çalışmanın hazırlanması veya literatürün içerik için eleştirel olarak gözden geçirilmesi
 - 3- Yayınlanacak versiyonun nihai onayı
 - 4- Çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde soruşturulup çözülmesini sağlamada, çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olacak anlaşma.

- Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu belirleyebilmelidir. Ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir.
- Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır.
- Yazar olarak adlandırılan tüm insanların dört kriteri de karşıladığını belirlemek, çalışmanın gönderildiği derginin değil yazarların kolektif sorumluluğudur; yazarlık için kimlerin hak kazanabileceğini veya hak kazanamayacağını belirlemek veya yazar çatışmaları için hakemlik yapmak derginin editörlerinin rolü değildir.
- Kimin yazarlık hakkı kazanacağı konusunda anlaşmaya varılamazsa, dergi editörü değil, çalışmanın yapıldığı kurum (lar) dan araştırılması istenmelidir.
- Yazarların satırda listelenme sırasını belirlemek için kullanılan kriterler değişebilir ve editörler tarafından değil, yazar grubu tarafından toplu olarak kararlaştırılmalıdır.
- Yazarlar makalenin gönderilmesi veya yayınlanmasından sonra yazarın kaldırılmasını veya eklenmesini talep ederse, dergi editörleri, listelenen tüm yazarlardan ve kaldırılacak veya eklenecek yazardan istenen değişiklik için bir açıklama ve imzalanmış bir sözleşme beyanı aramalıdır.
- İlgili yazar, makalenin teslimi, akran değerlendirmesi ve yayın sürecinde dergi ile iletişim için birincil sorumluluğu üstlenen kişidir.
- İlgili yazar genellikle derginin tüm idari gereksinimlerinin, yazarlık detayları, etik komite onayı, klinik araştırma kayıt belgeleri ilgili yazar sorumluluğundadır.
- İlgili yazar, editöryal sorguları zamanında yanıtlamak için gönderim ve hakem inceleme süreci boyunca hazır bulunmalıdır ve yayından sonra çalışmanın eleştirilerine cevap vermek ve dergiden herhangi bir veri talebiyle işbirliği yapmak için hazır bulundurulmalıdır.
- Çok yazarlı büyük bir grup çalışmayı yürüttüğünde, grup ideal olarak çalışma başlamadan önce kimin yazar olacağına karar vermeli ve makaleyi yayına göndermeden önce kimin yazar olduğunu doğrulamalıdır.

Yardımcı Yazarlık İçin;

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

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,

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

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

67100, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90(372) 291 24 44

E-posta: baytaner@beun.edu.tr

baytaner@yahoo.com

baktipd@gmail.com

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

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

ETHICAL RESPONSIBILITY

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

- If directly or indirectly trade links or financial support institution for the study; at the source page, used commercial products, pharmaceuticals, pharmaceutical companies etc. If there is no trade or be obliged the association that kind of a relationship, it must be mentioned in the article.
- Editors and the publisher do not accept responsibility for the purpose of advertising commercial product specifications and descriptions published in the journal.

CONFIDENTIALITY AND PRIVACY OF THE PATIENTS AND THE STUDY PARTICIPANTS

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

RELATIONS WITH EDITORS, AUTHORS AND REFEREES

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

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

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

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

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

TYPES OF SCIENTIFIC PAPERS

Original Article

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

Review

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

Case Report

Patients who are rarely seen in the field of Basic, Internal and Surgical Medical Sciences, who have innovations and differences in their diagnosis and treatment, have been treated and followed up, are included. Case reports

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

should consist of the following sections; Abstract (Turkish and English), Introduction, Case, Discussion, References.

WRITING RULES

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

TITLE PAGE

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

ABSTRACT AND KEYWORDS

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

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

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

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

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

INTRODUCTION

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

MATERIALS AND METHODS

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

RESULTS

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

DISCUSSION

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

RESULT(S)

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

ACKNOWLEDGEMENTS

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

REFERENCES

References should be numbered consecutively in an order. The article number should be mentioned in parentheses at the end of the sentence within the text. The reference list should be based on numbers that appear parenthetical documentation. Reference list must be on a separate page. Do not use "et al" in the references. List all the authors of the reference. While sources in the text, number of authors, all authors should be written in less than two or more than two first author's name is written "et al." abbreviations should be used. Authors are responsible for the accuracy of the references. Reference inform must comply the updated form of "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org>) (February 2006). The names of journals abbreviated in the form according to Index Medicus is given. To see the names or abbreviations of journal list see. <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> journals indexed in Index Medicus. No abbreviations are made if the journal names are not in the index. Only published or to be published "in press" articles, in references.

EXAMPLES FOR THE WRITING OF REFERENCES

Journals:

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

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

On-Line Articles:

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

Books:

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

Book section:

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

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

TABLES

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

ABBREVIATIONS

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

PHOTO AND FIGURES, SUBTITLES

Images, shapes, electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images in .jpeg or .tiff format, 500 × 400 pixel size and 300 dpi resolution should be recorded and submitted online. In histological sections enlargement of the photo and staining technique should be stated. The figures should be numbered according to their sequence in the text. It should also be noted in the text areas. The pictures and illustrations' subtitles should be given on a separate sheet at the end of the article. Pictures and captions

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

should be short and should be in descriptive manner, the text must not have repetition. Pictures or numbers used in the figures, the meaning of symbols and letters should be stated clearly. Writing text on the drawing should be avoided unless it is necessary.

APPLICATION AND COPYRIGHT TRANSFER PAGE

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

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

CHECKLIST FOR AUTHORS

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

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

EDITORIAL POLICY and ETHICAL RULES

Open Access Policy

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

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

Article Processing Charges

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

Copyright notice

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

Authors have the right to:

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

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

** Personal use rights

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

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

Copyright Notice

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

Privacy Statement

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

PEER REVIEW POLICY

General information

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

ARTICLE REVIEW PROCESS

FIRST CHECKS

In the pre-evaluation process, the articles should include the basic criteria and files in the writing rules.

All articles must have a title page, summary, main text, tables if references, figures (explanations); proper file formats are not required until the revision stage.

SIMILARITY CHECK

For originality of the text in the submitted article, it is scanned for text similarity. Western Black Sea Medical Journal uses iThenticate to search multiple scientific publication databases.

EDITOR AND EVALUATION TASK

If an article is found suitable for the journal, the Editor-in-Chief may appoint it to an Associate Editor based on the relevant specialization. The Associate Editor and/or Field Editor then appoints external reviewers to evaluate the article against the journal's publication criteria.

Manuscripts that do not meet the minimum requirements for the scope or quality of the journal may be editorially rejected prior to review. Such deci-

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

sions are often made in less than a week to provide authors with a quick opportunity to submit articles to another journal.

If the Editor-in-Chief or Members of the Editorial Board submits an article to the journal, they will be blinded from all information regarding the peer review of their article. The Associate Editor will oversee the peer-review and decision-making process for the article.

REFEREE EVALUATION

The Western Black Sea Journal of Medicine receives three external referee recommendations for each article submitted for review. The time for the referees to accept the evaluation of the article is 10 days, and the period for completing the evaluation after acceptance is 14 days. The editorship may give additional time to the referees or cancel the invitation to referee. Referees can see the title and abstract information of the study during the invitation. Referees act as blind referees during both the invitation and evaluation process. In the Western Black Sea Journal of Medicine, the evaluation process is done in a double-blind peer-review system.

The referees evaluate the article according to the criteria specified in the ethical rules for refereeing and report the strong and weak sides of the article to the editor in writing in a transparent manner.

EDITORIAL DECISIONS

The decision about the article is chosen by the Editorial Board under the chairmanship of the Editor-in-Chief in line with the referee suggestions, similarity report and author revision among the following decisions:

- Acceptance
- Minor Revision
- Major Revision
- Reject

Acceptance of articles depends on the presentation of scientific content and material. Requesting revisions for the article does not guarantee final acceptance. Referee criticisms are presented as suggestions, the final decision rests with the Editorial Board.

The online and/or hardcopy publication period of accepted works is 180 days.

AUTHOR RESPONSIBILITIES IN THE PUBLICATION PROCESS

Revised manuscripts appear as publications after acceptance. During the publication, the authors are responsible for the following;

The full text of the last version file whose revision has been accepted (doc or docx file format)

Author names and affiliates listed in the article in the full text file must match the names and organizations entered in the article submission system

References check

Uploading high resolution files of figures, tables or photographs to the system

Acknowledgments, author's statement of contribution, ethical consent, etc. should be stated completely and completely in the full text before the references

In the web interface on Dergipark, the title, abstract, keywords, author rankings (without title) and references must match the latest version file.

ETHICAL GUIDELINES

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

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

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

Ethical Guidelines for Peer Reviewers

Peer Reviewers,

- Respect the confidentiality of the manuscript, do not discuss it and do not reveal any details of it.
- Inform the editor about any conflict of interest.
- Provide objective and constructive explanations for their suggestions.
- Do not allow the decisions related to the article to be influenced by the subject of the manuscript or the way of writing.
- Do not contact the authors directly and request their previous articles unless there is a strong scientific reason.
- Do not duplicate any part of the article or information reviewed in any of their own work before it is published by the authors.
- Agree to accept the reviews only within their expertise and finish the review process within a reasonable time.
- Do not intentionally prolong the review process which leads to a delay for the publication of the article.
- Use a language refrained from being hostile and avoids making derogatory personal comments.
- Destroy the manuscript and associated material after reviewing.

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

Ethical Guidelines for Authors

Authors and co-authors,

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

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

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Ethical Guidelines for Editors

Editors:

- The readers should be informed about who provides financial support to the study or other scientific studies and whether there is any role of sponsors in the study or publication, and if there is any, what the contribution is.
- Editors should base their decisions of acceptance or rejection on the importance, originality and clarity of the article, validity of study and its relevance to the remit of the journal.
- Editors should not reverse decisions to accept submissions unless serious problems are identified with the submission.
- New editors should not overturn decisions to publish submissions made by the previous editor unless serious problems are identified.
- A description of peer review processes should be published, and editors should be ready to justify any important deviation from the described processes.
- Journals should have a declared mechanism for authors to appeal against editorial decisions.
- Editors should publish guidance to authors on everything that is expected of them. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code.
- Editors should state the authorship criteria suggested by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).
- Editors should provide guidance to reviewers on everything that is expected of them including
- The need to handle submitted material in confidence. This guidance should be regularly updated and should refer or link to this code
- Editors should require reviewers to disclose any potential competing interests before agreeing to review a submission.
- Editors should have systems to ensure that peer reviewers' identities are protected unless they
- Use an open review system that is declared to authors and reviewers.
- Editors should provide new editorial board members with guidelines on everything that is expected of them and should keep existing members updated on new policies and developments.
- Editors should make decisions on which articles to publish based on quality and suitability for the journal and without interference from the journal owner/publisher.
- Editors should have a written contract(s) setting out their relationship with the journal's owner and/or publisher. The terms of this contract should be in line with the COPE Code of Conduct for Journal Editors.
- Editors should strive to ensure that peer review at their journal is fair, unbiased and timely.
- Editors should have systems to ensure that material submitted to their journal remains confidential while under review.
- Editors should take all reasonable steps to ensure the quality of the material they publish, recognizing that journals and sections within journals will have different aims and standards.

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

Definition of Authors and Co-authors;

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

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work;
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- Final approval of the version to be published;
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

- In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.
- All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors.
- It is the collective responsibility of the authors, not the journal to which the work is submitted, to determine that all people named as authors meet all four criteria; it is not the role of journal editors to determine who qualifies or does not qualify for authorship or to arbitrate authorship conflicts.
- If agreement cannot be reached about who qualifies for authorship, the institution(s) where the work was performed, not the journal editor, should be asked to investigate.
- The criteria used to determine the order in which authors are listed on the byline may vary and are to be decided collectively by the author group and not by editors.
- If authors request removal or addition of an author after manuscript submission or publication, journal editors should seek an explanation and signed statement of agreement for the requested change from all listed authors and from the author to be removed or added.
- The corresponding author is the one individual who takes primary responsibility for communication with the journal during the manuscript submission, peer review, and publication process.
- The corresponding author typically ensures that all the journal's administrative requirements, such as providing details of authorship, ethics committee approval, clinical trial registration documentation, and disclosures of relationships and activities are properly completed and reported, although these duties may be delegated to one or more coauthors.
- The corresponding author should be available throughout the submission and peer review process to respond to editorial queries in a timely way, and should be available after publication to respond to critiques of the work and cooperate with any requests from the journal for data or additional information should questions about the paper arise after publication.
- When a large multi-author group has conducted the work, the group ideally should decide who will be an author before the work is started and confirm who is an author before submitting the manuscript for publication.

Non-Author Contributors

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

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

CONTACT INFORMATION

Taner BAYRAKTAROĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit University,

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

Division of Endocrinology and Metabolism

67100, Zonguldak, Turkey

Phone: +90(372) 291 24 44

E-mail: baytaner@beun.edu.tr baytaner@yahoo.com baktipd@gmail.com

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

EDİTÖRDEN

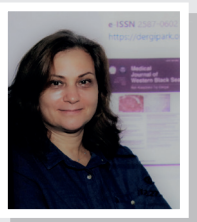
Değerli Okuyucular,

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi tarafından yayımlanan “Medical Journal of Western Black Sea – Batı Karadeniz Tıp Dergisi”nin 2023 yılı Ağustos sayısını sizlere sunuyoruz.

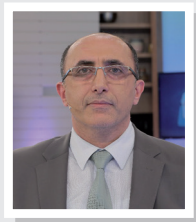
Dergimize ilginin artması ile yoğun bir çalışma sürecini sürdürüyoruz. Bu sayımızda literatüre önemli katkılarda bulunacak güncel araştırmaları okuyacaksınız:

- Kompleman Sistemi ve Hastalıkları
- Preeklampatik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin ve Oksidan/Antioksidan Düzeyi
- Herpes Zoster Tanısı Alan İmmünkompetan Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: Sinop İlinden Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışma
- Hidradenitis Suppurativa Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Vaka-Kontrol Çalışması
- Papiller Tiroid Karsinomada Tümör Büyüklüğü ve Metastazın Belirticisi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı
- *IL8/CXCL8* Gen Polimorfizminin COVID-19 Şiddeti ile İlişkisi
- İnme Hastalarında Lenfosit/Monosit Oranının Klinik ve Radyolojik Parametrelerle İlişkisi ve Kısa Süreli Sonuçlara Etkisi
- Bası Yaralarında Bakım Verenlerin Hastalıkla İlgili Farkındalık Düzeyi
- Atrial Fibrilasyonu Olan İskemik Serebrovasküler İnme Geçirmiş Hastalarda Rekürren Serebrovasküler İnme ile Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği Arasındaki İlişki
- SARS-CoV 2 Enfeksiyonlu Hastalarda Kısa Dönem Mortaliteyi Tahmin Etmede Frontal QRS-T Açısı: Bir Analitik Çalışma
- Uygun Tıbbi Maske Yapımı İçin Yüz Antropometrisinin İncelenmesi
- Farklı Mine Yüzey Hazırlık İşlemlerinin Mine Demineralizasyonu Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir İn-vitro Rebonded Braket Çalışması
- Oyun Hamuru Etkinliğinin Çocuklarda Dental Kaygının Giderilmesine Etkisi
- Prostat Radyofrekans Termoterapinin Alfa Bloker Tedaviye Dirençli Noktürisi Olan BPO’ lu Yaşlı Hastalarda Etkinliği ve Güvenliği: Gözlemsel Çalışma
- Osteoporozu Olan Geriatrik Kadın Hastalarda Düşme Öyküsü ve Düşme Korkusu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi
- Spontan Dolaşımın Geri Dönüşünü Tahmin Etmede Delta Karbondioksitin (ΔCO_2) Tanısal Değerinin İncelenmesi: Prospektif Tek Merkezli Çalışma
- Ağır Derecede Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi
- Melatonin Yaşlı Sıçanlarda Postoperatif Kognitif Disfonksiyonu İyileştirir: Oksidatif Stres, PSD95 ve Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinazın Önemi
- Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik ve Antibiyotik Duyarlılık Verileri
- Genç Yetişkinlerde COVID-19 Pandemisi Dönemi Miyopi: Türkiye-Zonguldak İli Örneği
- COVID-19 Kapanmasının Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisine Etkileri
- Judocuların Serum BDNF (Beyin-Derived Nörotrofik Faktör) Seviyelerinin İncelenmesi
- İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) İntoleransı Gelişmiş Hastada Nadir Bir Olgu: Otoimmün Miyopati
- Çölyak Arter Stent Oklüzyonunun Cerrahi Tedavisi; Nadir Bir Olgu Sunumu ‘Aorto-Hepatik Baypas’
- Coronavirüs Hastalığının Halk Sağlığı Etkisinin Ölçülmesi 2019: Pandemi Zamanlarında Sağlık Hizmetlerinde Yeni Bir Perspektif

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



Prof. Dr. Hale Sayan ÖZAÇMAK
2023 Ağustos Sayı Editörü



Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Baş Editör
Ağustos 2023

EDITORIAL

Dear Readers,

We present to you the August 2023 issue of “Medical Journal of Western Black Sea” published by Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine.

In this August 2023 issue, we published the articles that will contribute valuable knowledge to the literature:

- Complement System and Disorders
- Asymmetric Dimethyl Arginine and Oxidant/Antioxidant Level in Preeclamptic Mothers and Their Babies
- Clinico-Epidemiological Profile of Immunocompetent Patients Diagnosed with Herpes Zoster: A Single-Center Retrospective Cohort Study from Sinop
- Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Single Center Case-Control Study
- Prognostic Clue in Papillary Thyroid Carcinoma: Neutrophil Lymphocyte Ratio
- The Relationship Between *IL8/CXCL8* Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19
- The Relationship of Lymphocyte/Monocyte Ratio with Clinical and Radiological Parameters and Its Effect of Short-Term Results in Stroke Patients
- Awareness Level of Caregivers in Pressure Sores
- The Relationship Between Recurrent Cerebrovascular Stroke and Erythrocyte Distribution Width in Atrial Fibrillation Patients with Cerebrovascular Stroke
- Frontal QRS-T Angle in Predicting Short-Term Mortality in Patients with SARS-CoV 2 Infection in Emergency Service: An Analytical Study
- Examining Facial Anthropometry for Appropriate Mask Making
- The Effects of Different Types of Surface Conditioning Methods on Enamel Demineralization: An In-vitro Rebanded Bracket Study
- Effect of Playdoh Activity on Elimination of Dental Anxiety in Children
- Efficacy and Safety of Prostate Radiofrequency Thermotherapy in Elderly Patients with BPO and Nocturia Resistant to Alpha-Blocker Therapy: An Observational Study
- Evaluation of Factors Associated with Fall History and Fear of Falling in Geriatric Female Patients with Osteoporosis
- Diagnostic Accuracy of the Carbon Dioxide Gap (ΔCO_2) in Predicting the Return of Spontaneous Circulation: A Prospective Single Center Study
- Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Severely Obstructive Sleep Apnea Syndrome
- Melatonin Improves Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats: Relevance of Oxidative Stress, PSD95 and Ca^{2+} /Calmoduline Dependent Protein Kinase
- Urinary Tract Infections in Children: Clinical and Antibiotic Susceptibility Data from a Tertiary Care Hospital
- Myopia in the COVID-19 Pandemic Period in Young Adults: The Sample of Turkey-Zonguldak
- Effects of COVID-19 Lockdown on Age-Related Macular Degeneration Treatment
- Examination of Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Levels in Judokas
- A Rare Case Seen in a Patient with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Intolerance: Autoimmune Myopathy
- Surgical Treatment of Stent Occlusion in Celiac Artery; A Rare Case Report ‘Aorto-Hepatic Bypass’
- Measuring Public Health Effect of Coronavirus Disease 2019: A Novel Perspective in Healthcare in Pandemic Times

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

Özçmak, Hale Sayan, Prof., MD.
The Editor of 2023 August's Issue

Bayraktaroglu, Taner, Prof., MD.
Chief Editor
August 2023

İÇİNDEKİLER

Derleme / Review

103

Kompleman Sistemi ve Hastalıkları
Complement System and Disorders
Öner ÖZDEMİR



Özgün Araştırmalar / Original Researchs

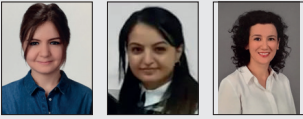
112

Asymmetric Dimethyl Arginine and Oxidant/Antioxidant Level in Preeclamptic Mothers and Their Babies
Preeklampitik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin ve Oksidan/Antioksidan Düzeyi
Sedef NARİN TONGAL, İ. Etem PİŞKİN, Cumhur AYDEMİR, İnan İlker ARIKAN, Murat CAN



120

Clinico-Epidemiological Profile of Immunocompetent Patients Diagnosed with Herpes Zoster: A Single-Center Retrospective Cohort Study from Sinop
Herpes Zoster Tanısı Alan İmmünkompetan Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: Sinop İlinden Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışma
Zeynep KESKİNKAYA, Ayna SARIYEVA İSMAYİLOV, Özge AYDIN GÜÇLÜ



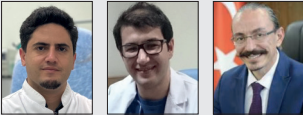
128

Hidradenitis Suppurativa Hastalarda İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Vaka-Kontrol Çalışması
Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Single Center Case-Control Study
Özge KAYA, Havva Yasemin ÇİNPOLAT



137

Prognostic Clue in Papillary Thyroid Carcinoma: Neutrophil Lymphocyte Ratio
Papiller Tiroid Karsinomada Tümör Büyüklüğü ve Metastazın Belirticisi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı
Zeynel Abidin SAYINER, Osman Hakan DEMİR, Mesut ÖZKAYA

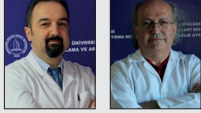


142

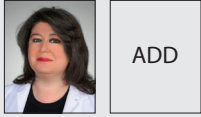
IL8/CXCL8 Gen Polimorfizminin COVID-19 Şiddeti ile İlişkisi
The Relationship Between IL8/CXCL8 Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19
Güneş ÇAKMAK GENÇ, Begüm Beril YALÇIN, Emre HORUZ, Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Ahmet DURSUN



- 148** **İnme Hastalarında Lenfosit/Monosit Oranının Klinik ve Radyolojik Parametrelerle İlişkisi ve Kısa Süreli Sonuçlara Etkisi**
The Relationship of Lymphocyte/Monocyte Ratio with Clinical and Radiological Parameters and Its Effect of Short-Term Results in Stroke Patients
Mustafa AÇIKGÖZ, Hüseyin Tuğrul ATASOY



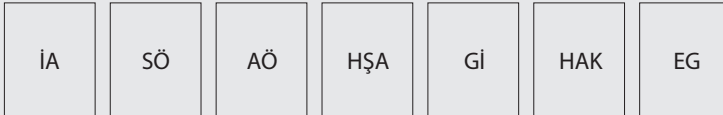
- 156** **Bası Yaralarında Bakım Verenlerin Hastalıkla İlgili Farkındalık Düzeyi**
Awareness Level of Caregivers in Pressure Sores
Nevra SEYHAN, Ali Doğan DURSUN



- 161** **Atrial Fibrilasyonu Olan İskemik Serebrovasküler İnme Geçirmiş Hastalarda Rekürren Serebrovasküler İnme ile Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği Arasındaki İlişki**
The Relationship Between Recurrent Cerebrovascular Stroke and Erythrocyte Distribution Width in Atrial Fibrillation Patients with Cerebrovascular Stroke
Mustafa Ozan ÇAKIR



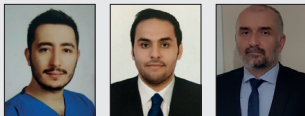
- 167** **Frontal QRS-T Angle in Predicting Short-Term Mortality in Patients with SARS-CoV 2 Infection in Emergency Service: An Analytical Study**
SARS-CoV 2 Enfeksiyonlu Hastalarda Kısa Dönem Mortaliteyi Tahmin Etmede Frontal QRS-T Açısı: Bir Analitik Çalışma
İbrahim ALTUNOK, Serdar ÖZDEMİR, Abuzer ÖZKAN, Hatice Şeyma AKÇA, Gökhan İŞAT, Hande AKBAL KAHRAMAN, Ercan GÜRLEVIK



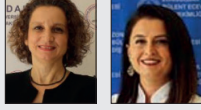
- 174** **Uygun Tıbbi Maske Yapımı İçin Yüz Antropometrisinin İncelenmesi**
Examining Facial Anthropometry for Appropriate Mask Making
Büşra UYAR, Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Cenk Murat ÖZER



- 180** **The Effects of Different Types of Surface Conditioning Methods on Enamel Demineralization: An In-vitro Rebanded Bracket Study**
Farklı Mine Yüzey Hazırlık İşlemlerinin Mine Demineralizasyonu Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir In-vitro Rebanded Braket Çalışması
Kemal Can ACIR, Orhan ÇİÇEK, Nurhat ÖZKALAYCI



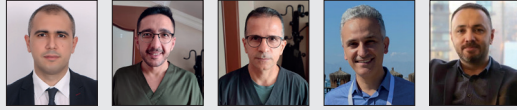
188 Oyun Hamuru Etkinliğinin Çocuklarda Dental Kaygının Giderilmesine Etkisi
Effect of Playdoh Activity on Elimination of Dental Anxiety in Children



196 Efficacy and Safety of Prostate Radiofrequency Thermotherapy in Elderly Patients with BPO and Nocturia Resistant to Alpha-Blocker Therapy: An Observational Study

Prostat Radyofrekans Termoterapinin Alfa Bloker Tedaviye Dirençli Noktürisi Olan BPO' lu Yaşlı Hastalarda Etkinliği ve Güvenliği: Gözlemsel Çalışma

Ahmet YUCE, Ibrahim YAZICI, Erdal BENLİ, Abdullah CIRAKOĞLU, İsmail NALBANT



202 Evaluation of Factors Associated with Fall History and Fear of Falling in Geriatric Female Patients with Osteoporosis
Osteoporozu Olan Geriatrik Kadın Hastalarda Düşme Öyküsü ve Düşme Korkusu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi



211 Diagnostic Accuracy of the Carbon Dioxide Gap (ΔCO_2) in Predicting the Return of Spontaneous Circulation: A Prospective Single Center Study

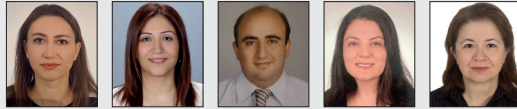
Spontan Dolaşımın Geri Dönüşünü Tahmin Etmede Delta Karbondioksitin (ΔCO_2) Tanısal Değerinin İncelenmesi: Prospektif Tek Merkezli Çalışma

Mehmet Muzaffer İSLAM, Gökhan AKSEL, Serkan Emre EROĞLU, Hayrullah YÖNAK



219 Ağır Derecede Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi
Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Severely Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ, Fatma GENÇ, Ömer Tarık SELÇUK, Ruhsen ÖCAL, Aylin YAMAN



225 Melatonin Improves Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats: Relevance of Oxidative Stress, PSD95 and Ca²⁺/Calmoduline Dependent Protein Kinase

Melatonin Yaşlı Sıçanlarda Postoperatif Kognitif Disfonksiyonu İyileştirir: Oksidatif Stres, PSD95 ve Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinazın Önemi

İnci TURAN, Veyssel Haktan ÖZAÇMAK, Hale SAYAN ÖZAÇMAK



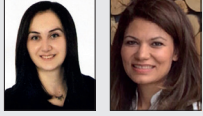
234 Urinary Tract Infections in Children: Clinical and Antibiotic Susceptibility Data from a Tertiary Care Hospital

Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik ve Antibiyotik Duyarlılık Verileri

Esra Nagehan AKYOL ONDER, Selçuk TÜRKEL, Cengizhan KILICASLAN



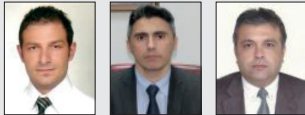
- 241** **Myopia in the COVID-19 Pandemic Period in Young Adults: The Sample of Turkey-Zonguldak**
Genç Yetişkinlerde COVID-19 Pandemisi Dönemi Miyopi: Türkiye-Zonguldak İli Örneği
Pınar KAYA, Cemile ÜÇGÜL ATILGAN



- 247** **COVID-19 Kapanmasının Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisine Etkileri**
Effects of COVID-19 Lockdown on Age-Related Macular Degeneration Treatment
Serdar BİLİCİ, Kardelen Ezgi ŞAHİN-ELARSLAN



- 252** **Judocuların Serum BDNF (Beyin-Derived Nörotrofik Faktör) Seviyelerinin İncelenmesi**
Examination of Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Levels in Judokas
Geylan BOSTAN, Murat CAN, Mustafa GÜMÜŞ



Olgu Sunumları / Case Reports

- 258** **A Rare Case Seen in a Patient with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Intolerance: Autoimmune Myopathy**
İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) İntoleransı Gelişmiş Hastada Nadir Bir Olgu: Otoimmün Miyopati
Gökhan ÇEKER, Bülent AKDUMAN

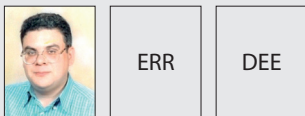


- 262** **Çölyak Arter Stent Oklüzyonunun Cerrahi Tedavisi; Nadir Bir Olgu Sunumu 'Aorto-Hepatik Baypas'**
Surgical Treatment of Stent Occlusion in Celiac Artery; A Rare Case Report 'Aorto-Hepatic Bypass'
Yüksel DERELİ, Mehmet İŞİK, Ömer TANYELİ, Özgür ALTINBAŞ



Editöre Mektup / Letter to Editor

- 266** **Measuring Public Health Effect of Coronavirus Disease 2019: A Novel Perspective in Healthcare in Pandemic Times**
Coronavirüs Hastalığının Halk Sağlığı Etkisinin Ölçülmesi 2019: Pandemi Zamanlarında Sağlık Hizmetlerinde Yeni Bir Perspektif
Mostafa Essam EISSA, Engy Refaat RASHED, Dalia Essam EISSA





YAYIN POLİTİKASI

Makale Kaydı

Editör, Alan Editörü,
Yardımcı Editör,
Sekreteryaya

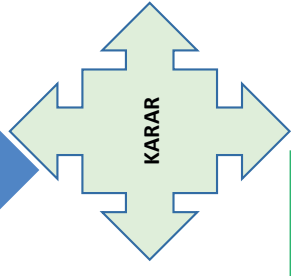
Değerlendirme
süreci

HAKEM A/B/C..

BIYOİSTATİSTİK

ALAN EDITÖRÜ

EDITÖR



RET

KABUL

TR/ENG DİL EDITÖRLERİ + REVİZYONLAR + BENZERLİK + ALAN EDITÖRÜ + SAYI EDITÖRÜ
KARAR SÜRECİ

YAZILARIN SIRALANIMASI
DOI
SAYI
YAYIN

MİZANPAJ VE YAYIN
EDITÖRLÜĞÜ



SON ÜRÜN- ÇIKIŞ





Kompleman Sistemi ve Hastalıkları

Complement System and Disorders

Öner ÖZDEMİR 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Öner Özdemir 0000-0002-5338-9561

Bu makaleye yapılacak atıf: Özdemir Ö. Kompleman sistemi ve hastalıkları. Med J West Black Sea. 2023;7(2):103-111.

Sorumlu Yazar

Öner Özdemir

E-posta

ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi

13.02.2023

Revizyon Tarihi

06.06.2023

Kabul Tarihi

05.07.2023

ÖZ

Kompleman sistemi immün sistemin çok eskiden beri bilinen bir parçası olup, son yıllarda artan yeni literatür verileri ışığında gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır. İlk olarak, kompleman sistem biyolojisi ve kompleman elementlerinin işlevlerinden bahsedilecektir. Bu sisteme ait bilinen 3 yolağın işleme mekanizması ve bu sistemin regülatör proteinleri anlatılacaktır. Kompleman hastalıklarının tanımı, toplumdaki sıklığı, nasıl klinikte tanımlanabileceklerinden bahsedildikten sonra, eskiden beri bilinen ve yeni yeni öğrendiğimiz bazı kompleman hastalıklardan bahsedilecektir. Son olarak, kompleman hastalıklarının laboratuvar testlerinden bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: İmmünyetmezlik, kompleman, AH50, CH50, properdin, MBL

ABSTRACT

The complement system is a part of the immune system that has been known for a long time, and it needs to be reviewed in the light of new literature data that has increased in recent years. Firstly, complement system biology and functions of complement elements will be discussed. The mechanism of the three known pathways of this system and the regulatory proteins of this system will be explained. After defining the complement disorders, their frequency in the community, and how we recognize in the clinic setting, some of the complement diseases that have been known for a long time and the diseases have just learned will be mentioned. Finally, we will discuss laboratory tests of complement diseases.

Keywords: Immunodeficiency, complement, AH50, CH50, properdin, MBL



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

GİRİŞ

Kompleman sistemi immün sistemin çok eskiden beri bilinen bir parçası olup, son yıllarda artan yeni literatür verileri ışığında gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır.

TARİHÇE

Jules Bordet 1800'lü yılların sonuna doğru, ilk defa kompleman sistemini fark etmiş ve serumdaki 'ısıya dayanıksız litik unsur' olarak tanımlamıştır. 1899 yılında, Paul Ehrlich bu litik unsurları "complement: kompleman" olarak isimlendirmiştir (1). 1919' da kompleman defekti kobaylarda (guinea pigs) ilk primer immün yetmezlik (PIY) hastalığı olarak tanımlanmıştır. Komplemanın ikinci (C2) alt tipinin eksikliğinin insanda tanımlanan ilk kompleman defekti olması da yıllar sonra olmuştur. 1920 yılı ortalarında C1 - C4 arası sadece dört kompleman alt grubu biliniyordu. 1940 başında bu dört kompleman proteini (C1-C4) serumdan izole edilmiştir. 1960 başında ise, makromoleküler C1 kompleks -C1qC1rC1s- yapısı çözümlenmiştir (2-4).

Kompleman Sistem Biyolojisi

Kompleman sistemi 50'den fazla solubl ve membran yüzeyinde eksprese olan (membrana bağlı) proteinden oluşur. Bunlar vücutta ilk üretildiğinde, zimojen (parçalanıp aktif olan) tabiatında olup, parçalandıktan sonra aktif hale gelir ve işlev görürler. Kompleman elemanlarının küçük moleküller ağırlıkta olan parçalanma ürünleri 'a' (e.g., C3a), komp-

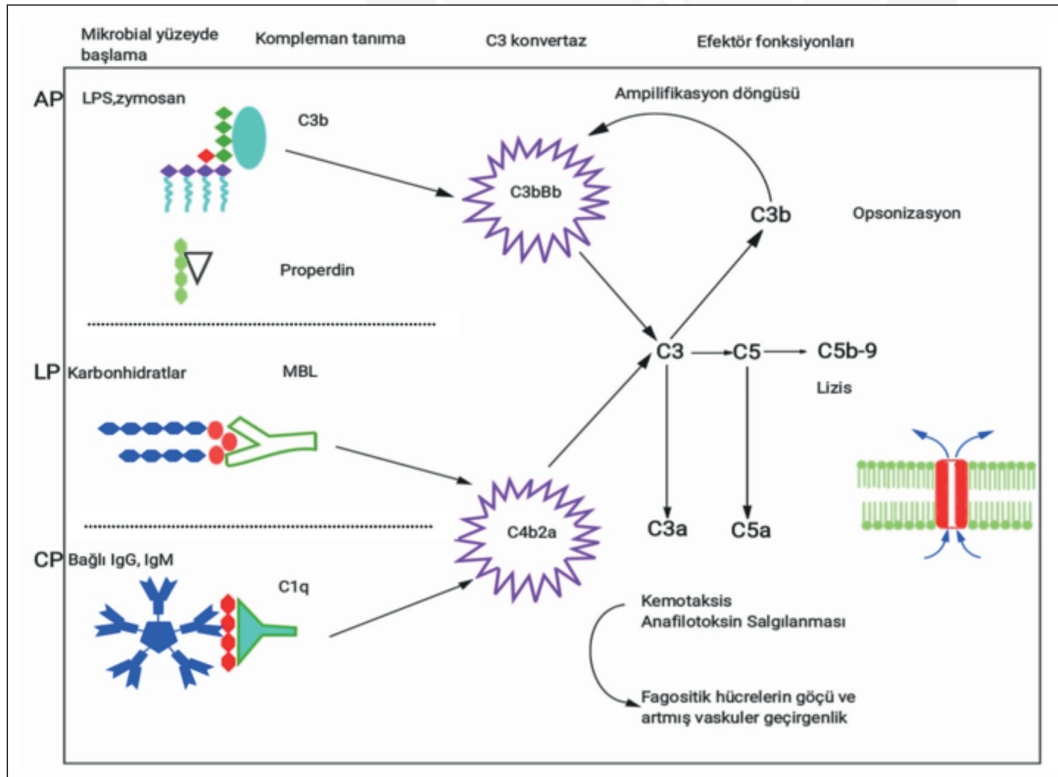
lemanı gösteren C harfi, grubunu gösteren sayıdan sonraki küçük harf 'a' (C3a) olarak gösterilir. Daha büyük moleküler ağırlıkta olanlar ise, 'b' (C3b) şeklinde gösterilir. Bir kere aktive olduğunda, spesifik enzimler sürekli substratlarını parçalamaya devam eder ve kendi kendini amplifiye eden bir kaskad oluşur (5,6).

Kompleman Fonksiyonları

- 1- Anti-mikrobiyal etki: bakteriyel hücre duvarlarının sitolitik membran atak kompleks (MAK) atağı ile parçalanması sonucu meydana gelir.
- 2- Apoptotik hücre ve debris (hücre artıklarının) atılımı: antijenleri opsonize ederek fagositozu hızlandırması yoluyla oluşur.
- 3- Proinflamatuvar özellik: kemoatraksiyon ve özellikle makrofaj ve nötrofiller gibi lökositlerin aktivasyonunu sağlar.
- 4- İnnat (doğal) / adaptif (kazanılmış) immün cevabın artırılması: C3d gibi kompleman yıkım ürünlerinin ko-stimülator olarak B-hücreleri aktive etmesi ve antikor üretimi sonucu oluşur (3).

Kompleman Yolakları ve Tetikleyiciler

Bu sistemde üç ana yolak olduğu bilinmektedir (Şekil 1). İlk ve en iyi bilinen klasik yolak denilen ve C1-C9 arasında kompleman unsurlarını içeren birinci yolaktır. Bu yolak, IgG ve IgM 'nin içinde olduğu immünkompleksler ile C1q' nun karşılaşması sonrası tetiklenir. İkincisi ise, Lektin yolağı



da denilen, klasik yola benzer şekilde çalışan, C1q yerine antijen tanımayı mannoz bağlayan lektin (MBL)'in yaptığı yolak. MBL yerine bazen fikolin ve kollektin gibi proteinler de yabancı antijenin tanınmasında rol alır. Alternatif yolak da denilen üçüncü yolak, diğer iki yolağın aktifleşmesiyle ortaya çıkan C3b gibi proteinlerle ya da C3'ün spontan hidrolizi ile aktifleşen yolak (3,7-9).

Mikrobiyal yüzeylere bağlanan immünkompleks, mannoz gibi karbonhidratlar ve alternatif yolak için bakterilerdeki lipopolisakkarit ya da maya mantarlarında bulunan zimosan gibi maddeler bu yolakların tetiklenerek aktiflenmesine neden olur (7).

Kompleman Yolakları, C3 / C5 Konvertazlar ve MAK Oluşumu

Klasik ve Lektin yolağı aktive edildikten sonra C4 ve C2' nin de parçalanmasına yol açarak ortak C3 konvertazlarını (C4b2a) oluşturur. Alternatif yolakta ise, C3b unsuru faktör Bb ile temas halinde, C3 konvertazını (C3bBb) oluşturur.

Klasik ve Lektin yolağının aktivasyonu sonrası kaskadın devam etmesi sonucunda, C5 konvertaz C4b2a3b oluşup bu da C5-C9 arası komplement unsurlarının hep beraber MAK (Membran Atak Kompleks) oluşumuna yol açmasını sağlar. Alternatif yolakta ise, C5 konvertaz C3 konvertazın (C3bBb) tekrar C3b ile kompleks oluşturup MAK oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 1).

Tüm kompleman yolağı pozitif feed-back ile amplifiye edilir ve fakat kendi solubl ve membran regülatörleriyle de inaktive edilerek sistem bir denge halinde tutulur (3,7-9).

Kompleman Unsurları ve Effektör Hücrelerin İletişimi

Membran üzerindeki değişik kompleman resptörleri (CR1, CR2, CR3, CR4, CR1g-Vitronectin) üzerinden İnrate (doğal) immünitedeki NK, makrofaj/Kupffer, dendritik, polimorfonükleer hücreler, γδ hücreleri ile iletişime geçip bu hücreleri aktive edip işlev kazandırır (8).

Kompleman unsurlarının aktivasyonu vücutta inflamasyonun artmasına, yabancı / patojen hücrelerin lizis/fagositozuna ve diğer immün hücrelerle kurulan iletişim üzerinden immünoregulasyona yol açar (8).

Kompleman Sisteminin Regülatör Proteinleri

Bunları serumda dolaşan ve membrana bağlı olanlar şeklinde iki gruba ayırabiliriz. Bu regülatör proteinler membranda diğer kompleman unsurlarının disosiyasyonuna (ayrışmasına ve kaskat oluşturamamasına) ve/veya özellikle sıvı fazda proteolitik inaktivasyonuna yol açarlar.

Solubl (sıvı faz) Regülatörler

C1 inhibitör (C1-INH), C4 bağlayan protein (C4BP), protein S, faktör H, faktör I, ve anafilatoksin inhibitörü (3) olarak bilinmektedir.

Membran-Bağımlı Regülatörler

En bilinenleri CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), CD46: membran kofaktör protein (MCP), CD55: decay accelerating faktör (DAF), CD59: (MAK-inhibitör protein: MAC-IP / protectin), ve CR1g (immunoglobulin superfamiliyasına ait kompleman reseptörü)-Vitronectin (3) olarak sayabiliriz.

Kompleman Regülatörlerinin Fonksiyonu

CD55 (DAF) membran üzerinde diğer kompleman unsurlarının birleşmesini ve C3 konvertazların oluşumunu durdurmaktadır. CD59 ise membran üzerinde terminal komponentlerin birleşip MAK oluşturmasını engeller. Faktör H ve faktör I ise kompleman unsurlarının membranda tutunmasını ve kaskadın ilerlemesini engelleyip inaktif hale getirir. Faktör I özellikle MCP/CD46 birbirine kofaktör etkileyle örneğin C3b' yi inaktif hale getirir. C1-INH, C1q' nun immünkompleks ile bağlandıktan sonra C1r ve C1s ile irreverzibl olarak birleşmesini engeller. Aynı şekilde, MBL'nin MASP-1/2 ile de irreverzibl olarak birleşmesini engeller (10,11).

Solubl ve membran-bağımlı regülatörler kompleman faktör H (CFH), kompleman faktör I (CFI), MCP, CR1, trombomodulin gibi genelde her 3 yolakta (klasik+lektin+alternatif) da etkin olmalarına rağmen; C1-INH, Clusterin ve CD59 gibi bazıları sırasıyla klasik+lektin ve terminal yolağa özgüdür (11).

KOMPLEMAN SİSTEM HASTALIKLARI (KOMPLEMENTOPATİ) SPEKTRUMU

Komplementopati'lerde 2 kriterden en az biri tespit edilmelidir: i- hastalığın patofizyolojisinde kompleman sisteminin aktivasyonu ana unsurdur ve/veya ii- kompleman sisteminin inhibisyonu hastalığın patogenezinde duraksama ya da durmaya yol açar (2).

Kompleman Eksikliklerinin Genetiği

Akkiz (sonradan edinilmiş) olabileceği gibi herediter (kalıtsal) de olabilir. Konjenital hastalıkların çoğu otosomal resessif geçmektedir. Fakat, C1-INH, faktör B, MCP/CD46 eksiklikleri otosomal dominant geçmektedir. MBL ve faktör I eksiklikleri ise, otosomal ko-dominant geçmektedir. Properdin eksikliği ise, X'e bağlı resessif geçmektedir (7).

Sıklık (Prevalans)

Kompleman sistem hastalıklarının PİY'lerin içinde sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle beraber %1-30 arasındadır (12). Konjenital kompleman eksikliğinin sıklığının %0.03 olduğu tahmin edilmektedir. Fakat en sık görülen MBL eksikliğinin genel popülasyonun %5-10 arasında olduğu bilinmektedir. MBL dışında, en sık kompleman unsuru eksikliklerinden ve ilk tanımlanan C2 eksikliğinin sıklığı ise 1:10.000'dir. Romatizmal hastalığı olan beyaz ırkta ise, C2 eksikliği %1 düzeyindedir (2,5). SLE hastalarının %30' unda kompleman (C4, C2, C1) eksiklikleri mevcuttur. Dissemine Neisseria enfek-

siyonu olanların %20' sinde C5-C9 ve properdin eksikliği saptanmıştır.

Parsiyel C4 (C4A) eksikliği toplumda 1:250 kişidir. Literatürde, tam bir C4 eksikliği olan 30 kadar vaka bildirilmiştir. Günümüze kadar, C1r/C1s eksikliği 20 vaka ve C1q eksikliği 40 vaka olarak bildirilmiştir (13).

1. LEKTİN YOLAĞI KUSURLARI / HASTALIKLARI

Konjenital MBL Eksikliği

MBL-2 geninin ekzon 1' inde 3 tekil nokta mutasyonuna bağlı gelişen insanlarda en sık rastlanan immün yetmezliktir. MBL 6 -18 ay arasında savunmanın ilk basamağıdır. Bakteriyel (*S. pneumoniae*) veya mantar enfeksiyonları veya hücre içi mikroorganizmalara karşı koruyucudur.

Düşük MBL düzeyi (MBL eksikliği) serumda <500 ng/ml olarak saptanmasıyla konulur. MBL eksikliği yenidoğan döneminde (ilk 28 günde) hastalanan süt çocuklarında öncelikle düşünülmelidir. Doğumda MBL eksikliği, MBL2 genotipi ile değil, azalan serum MBL konsantrasyonları ile tanımlanmalıdır. (Yetişkinlerde ise, haplotiplerdeki değişkenlik nedeniyle MBL eksikliğini genellikle MBL2 genotipine göre tanımlamak zorunludur.) (2,14).

MBL eksikliğine bazı eşlik eden immün sistem eksiklikleri de bildirilmiştir. (i) SLE'li hastalarda MBL eksikliği + komplet C4 eksikliği (ii) MBL eksikliği + IgG alt sınıf eksiklikleri ile görülebilir (2,14).

Yine bu hastalarda, Influenza A virüsüne yatkınlık görülmektedir. HIV' li hastalarda da eksiklik bildirilmiştir. Kistik fibrozlu MBL eksikliği olan hastalarda progressif olarak bozulan solunum işlevi ve *Pseudomonas aeruginosa* ile artan enfeksiyon sıklığına rastlanır. Semptomatik hepatit B enfeksiyonunda sirozun gelişimini hızlandırır. MBL eksikliği, hepatit C' li hastalarda interferon tedavisinin yararlı/başarılı olup olmayacağını belirleyen unsurlardan biridir. Tedavisinde plazmadan elde edilmiş MBL (pdMBL) veya rekombinant MBL (rMBL) kullanılmıştır (2,14).

Kompleman Lektin Yolak Eksikliği ve Malformasyon Beraberliği

Malpuech-Michels-Mingarelli-Carnevale (3MC) sendromu otosomal resesif geçen ve dismorfik yüz (yarık damak dudak), hipertelorizm, postnatal büyüme geriliği, mental gerilik ve işitme kaybı gibi bazı klinik özellikleri ile karakterizedir. Üç tipi vardır. Birinci tip MASP1 genindeki, ikinci ve üçüncü tip ise COLEC genlerindeki mutasyonlarla oluşmaktadır (5,15).

2. KLASİK YOLAK KUSURLARI

C1' den C9'a kadar olan komponentleri içeren bu yolaktaki bazı örnek kompleman proteinlerinin eksikliğinden bahsedilecektir.

C1q Eksikliği

Bu eksikliğin görülme yaşı 6 ay-42 yaş arasındadır. Literatürde sadece 80 kadar vaka bildirilmiştir. Bu kişilerde, SLE veya lupus-benzeri hastalık belirtileri hastaların %88'inde, fotosensitivite %84'ünde, %41'inde rekürrent bakteriyel enfeksiyonlar, %30' unda glomerülonefrit ve % 19' unda nörolojik hastalık bulguları görülmüştür.

Plazmaferez veya taze donmuş plazma (TDP) C1q aktivitesini yerine koyar ve lupus-benzeri hastalık belirtilerini düzeltir. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ve CRISPR/cas9 teknolojisi ile gen edisyon çalışmaları devam etmektedir (2,5,7).

C2 Eksikliği

İlk tanımlanan ve toplumda en sık rastlandığı kabul edilen kompleman eksikliğidir. Beyaz ırkta sıklığı 1 / 20.000 (10.000) olarak bildirilmektedir. SLE hastalarının <%1'inden azında saptanır. C1 kompleks eksiklikleri gibi, C2' nin tamamen yokluğu da SLE veya SLE - benzeri hastalık ve daha düşük bir oranda bakteriyel (özellikle kapsüllü bakterilerin neden olduğu invaziv) enfeksiyonlara yol açar (9,12).

Diğer Kompleman Element Eksiklikleri

Afro-Amerikalılarda C6 eksikliği 1:2.000 oranında, C9 eksikliği Japonya'da 1:1.000'lik bir insidansa sahiptir. C9 eksikliğinde meningokokkal enfeksiyon riski artar, ancak diğer geç bileşen eksikliklerine göre daha azdır. C9 yokluğunda bile, C5b-C8 kompleksinin oluşumunun belli bir koruyucu etkisi olup, sistemin çalışması çok etkilenmeyebilir. C9 eksikliği olan bireylerden alınan serumların, reaksiyon normalden 100 kat daha yavaş olmasına rağmen, antikor kaplı koyun eritrositlerinin parçalanmasını destekleyebildiği gösterilmiştir (2,5,7,9,12).

3. ALTERNATİF YOLAK KUSURLARI

Faktör B, D ve Properdin'i içeren bu yolakta en sık görülmesi nedeniyle Properdin eksikliğinden bahsedilecektir.

Properdin Eksikliği

Bir alternatif yolak faktörünün ilk tanımlanan tam eksikliği, fulminan meningokok enfeksiyonu olan bir ailede saptanmıştır. Diğer organizmaların neden olduğu tekrarlayan otitis media ve pnömoni de bildirilmiştir.

Properdin eksikliği, üç tipte rastlanan X'e bağlı bir hastalıktır. Tip 1, proteinin tamamen yokluğuna işaret eder ve 250 kat artmış ölümcül meningokok enfeksiyonları riski ile ilişkilidir. Tip 2 çok düşük seviyeleri (normalin %1-10'u) göstermektedir. Düşük properdin konsantrasyonu, muhtemelen anormal properdin moleküllerinin hızlı hücre dışı yıkımından kaynaklanmaktadır. Tip 3 ise, plazma seviyeleri normal olmasına rağmen, C3b'yi bağlama ve alternatif yolağı düzenleme yeteneğinde bozulma ile karakterize olan disfonksiyonel

properdin seviyelerine sahip olan kişilerde görülür. Tip2, tip 3 gibi properdin eksikliklerinde de rekurrent pyojenik enfeksiyonlar ve meningokoksemiler meydana gelebilir (16).

MEMBRAN VEYA SOLUBL (SIVI FAZ) REGÜLATÖR PROTEİN KUSURLARI

Burada sık görülen bazı örnek hastalıklardan bahsedilecektir.

Atipik Hemolitik Üremik Sendromu

Hemolitik üremik sendromu (HÜS) vakalarının ~%10'u, shiga toksin ile tetiklenen HÜS'e kıyasla daha kötü prognoza sahip olan atipik HÜS (aHÜS) olarak sınıflandırılır.

Trombotik mikroanjiyopatilerden olan aHÜS, diare olmadan ve bir ADAMTS13 kusuru olmaksızın gelişen HÜS, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği üçlüsü ile karakterize olan bir klinik tablodur (2,3).

Literatürde aHÜS oluşumunda; kompleman faktör H (KFH) eksikliği (vakaların %20-30'u), MCP (CD46) eksikliği (%10-15), kompleman faktörü I (KFI) eksikliği: %5-10, fonksiyon kazandırıcı (GOF: gain of function) mutasyonu sonucu C3 eksikliği %2-10, trombomodulin eksikliği %3-5 ve fonksiyon kazandırıcı mutasyonu sonucu kompleman faktör B (KFB) bozukluğu %1-4 oranında rastlanmıştır. Yine KFHR1/3 [KFH ile ilişkili sözde genler 1/3] veya KFHR1'e karşı otoantikör oluşumu da aHÜS ile sonuçlanabilmektedir (12).

KFHR plazma proteinlerinin eksikliği ve otoantikör pozitif HÜS'ün gelişimi 'DEAP HUS' kısaltması ile adlandırılmıştır. KFHR1/KFHR3 ve KFHR1/KFHR4'ün homozigot delesyonu, KFH oto-antikörlerinin gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. KFHR3/KFHR1 delesyonu Asya ülkeleri, İspanya, Fransa, Almanya'da %2; Kuzey Afrikalılar, Tunus'un normal popülasyonun %20'si ve hatta Nijerya'da %33'e varan oranda tanımlanmıştır (17,18).

Diasilgliserol protein kinaz ε (DGKE) gen mutasyonlarının da süt çocuklarında görülen aHUS tablosu ile karşımıza çıkabileceği bildirilmektedir. Bu gen mutasyonu hedef hücrelerde artan protrombotik aktivite ve sonrasında artan kompleman aktivasyonuna yol açabilir (19).

C3 Glomerulopati ve Dense Deposit Hastalığı (MPGN tip 2)

C3 glomerulopati geliştirmiş hastalarda alternatif yolun düzenleyicilerinin mutasyonları özellikle de bulunur. Bu hastalarda kompleman C3, kompleman faktörleri KFB, KFH, KFI ve KFHR1-5 genlerindeki mutasyonlar suçlanmıştır. İzole C3 birikintileri ile glomerülo nefrit tablosunun oluşabileceği bilinmektedir. KFHR5 glomerulopatisi de literatürde bildirilmiştir. Ayrıca, membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) tip 2 hastalığında otoantikör C3 nefritik faktör (C3NeF) aracılığıyla kompleman C3 konvertaz düzensizliğinin değerlendirilmesi gerekir. Düşük serum C3, ancak normal C4

seviyeleri yaygın bir bulgudur (2,5). C3NeF aktivitesi, dense deposit hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inde ve C3 glomerulopati hastaların %45'inde bulunur.

Ecuzumab (anti-Complement C5 antikor) tedavisi ile hastalığın kısmen düzelmesi mümkün olmaktadır. Fakat C3 aktivasyonunun genellikle devam ettiği görülür (C3 azalması, C3a/C3d'nin yükselmesi, vb.) ve özellikle C3NeF varlığı da bu tedaviden etkilenmez (10,20).

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (AMD)

Retina ve bitişik yapıların genetik olarak karmaşık ve çok faktörlü bir hastalığıdır. Birçok ülkede yaşlılıkta körlüğün önde gelen nedeni olarak kabul edilir. Drusen oluşumu, belirgin bir merkezi görme kaybına yol açar. Kompleman genlerinden KFH, KFI, C2/CFB, C3, C9 ve vitronektin, artmış AMD geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir. Kompleman faktör H (KFH) geni (Y402H polimorfizmi), etkilenen birey için önemli ölçüde artan bir hastalık riski oluşturur (2). AMD, yalnızca ara sıra rutin kompleman analizinde değişikliklerle ilişkilendirilir, ancak vitreus sıvısındaki kompleman aktivasyon ürünlerinin artan seviyeleri, lokal bir inflamatuvar süreç lehine değerlendirilebilir.

CHAPLE Sendromu

[CD55 (Bozunma Hızlandırıcı Faktör, DAF) Eksikliği]

Hematopoietik, stromal, endotelial ve epitelial hücrelerde geniş ölçüde eksprese edilen CD55, konakçı hücrelerde kompleman aktivasyonuna, C3 ve C5 konvertaz gelişimi ve kaskadın ilerlemesine karşı koruma sağlar.

CD55 geninin homozigot LOF (fonksiyon kaybı) mutasyonlarına bağlı CD55 eksikliği, kompleman hiperaktivasyonu, anjiyopatik tromboz ve erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati (CHAPLE sendromu) ile karakterize nadir bir otosomal resesif geçen sendromun moleküler nedeni olarak 2017 yılında tanımlanmıştır (21). C3d ve terminal kompleman yolağı elemanlarının sırasıyla periferik kan lökositleri ve submukozal arteriyoller üzerinde artan birikimi ile gösterildiği gibi aşırı bir kompleman aktivasyonu mevcuttur. Protein kaybettiren enteropati muhtemelen primer lenfanjiektaziden kaynaklanır ve - bazı hastalarda - mukozal inflamasyonla bağlantılıdır. Protein kaybettiren enteropati 'nin klinik semptomları arasında gastrointestinal hastalık (ishal, karın ağrısı, kusma, vb.), hipoalbuminemiye bağlı ödem ve ayrıca büyüme geriliği ve anemi gibi malabsorpsiyonun sonuçları yer alır. Ayrıca, hastalar çok sayıda şiddetli trombotik olaydan etkilenebilir (5). Ecuzumab, klinik semptomların ve laboratuvar parametrelerinin iyileşmesine yol açar (22).

Konjenital İzole CD59 Eksikliği

CD59'u kodlayan gen dizisinde birkaç değişik mutasyon sonucu klinik tablonun meydana geldiği nadir görülen bir hastalıktır. Erken bebeklik döneminden itibaren, hastalar kronik hemoliz, tekrarlayan inmeler ve kronik enflamatuvar

demiyelinizan poliradikülönöropatiye işaret eden Guillain-Barré sendromu benzeri hastalık epizodlarından muzdariptir. Komplikasyonlar, muhtemelen intravasküler hemolizin aracılık ettiği akut böbrek yetmezliği ve tromboembolik olayları içerir. Eculizumab tedavisi bazı vakalarda başarılı olmuştur (5).

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (Kombine CD55 ve CD59 Eksikliği)

Düzenleyici kompleman proteinleri CD55 ve CD59'un birleşik eksikliği bu hastalığa yol açmaktadır. Klinik olarak anemi, tromboz, dispne, göğüs ve karın ağrısı, kronik böbrek hastalığı ve kemik iliği yetmezliği ile ilişkili nadir hemolitik bozukluktur. İnsidansı Dünya çapında milyon kişi başına 1-1,5 vaka olarak tahmin edilmektedir. Esas olarak 30-59 yaş arasındaki bireyleri etkiler. Bir veya daha fazla HSC klonunda fosfatidilinositol glikan ankor biyosentezi sınıf A (PIGA) genindeki somatik mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. PIGA, membran kompleman inhibitörleri olan CD55 ve CD59 dahil olmak üzere çeşitli moleküllerin ankoraj yapısı olan glikosilfosfatidilinositolün (GPI) biyosentezinde yer alır (5,10,12).

Allojenik HSCT tedavide etkindir. Eculizumab veya yakın zamanda FDA onaylı Ravulizumab (anti-Complement C5 antikor)'ın faydalı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, anti-C5 inhibitörleri tarafından önlenemeyen C3'e bağlı ekstrasvasküler hemoliz nedeniyle, tüm hastaların yaklaşık %25'i transfüzyona bağlı kalmaktadır.

(PLAZMA) REPLASMAN TEDAVİSİ

Hereditör anjioödem dışında rutin bir tedavi değildir. Bu tedavi MBL, KFH, C2, C5, C1q eksikliğinde denenmiştir. Kompleman proteinleri hızlı metabolize olduğundan uzun süreli tedavi ya da profilaksi tedavisinde ise rolü yoktur.

Tedavide yenilikler olarak; kompleman inhibisyonuna yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirilme aşamasındadır (23,24).

KOMPLEMAN SİSTEMİ HASTALIKLARINDA TANISAL YAKLAŞIM

Her hastalıkta olduğu gibi bu bozukluklarda da öncelikle anamnez ve fizik muayene bulguları ışığında, laboratuvar testlerinin yardımıyla teşhis kesinleştirilmelidir.

Kompleman Eksikliğini Düşündüren Klinik Bulgular

En sık kompleman eksiklikleri (C2 ve MBL, vb.), sıklıkla klinikte sessiz seyreder. Kompleman eksikliği olan hastaların hikayesini sorguladığımızda; asemptomatikten romatizmal hastalık (SLE) ve şiddetli invaziv enfeksiyona kadar değişen spektrumda klinik bulgulara rastlanabilir. Hastanın özgeçmiş sorgulamasında birden fazla nesilde otoimmün (nefrit, lupus benzeri lezyonlar, alopesi, fotosensitivite, vb.) hastalık, virüs ya da kapsüllü bakteriyel (*S. pneumoniae* ve

N. meningitides) enfeksiyona artmış duyarlılık, atipik HÜS ve izole anjioödem gibi değişen spektrumda hastalıklara ait şikayetlere ve fizik muayene bulgularına rastlayabiliriz (2,25).

Kompleman Eksikliğini Düşündüren Uyarıcı İşaretler

Bu işaretleri 5 grupta toplayabiliriz.

- Meningokokkal menenjit (>5 yaş);
- Rekurrent kapsüllü (pnömokok) bakterilerle enfeksiyon;
- Otoimmün bulgular;
- İzole anjioödem;
- Renal ve oftalmik inflammatuar hastalıklar (2,25)

LABORATUVAR TESTLERİ

Vücut dışında alternatif yolla spontan hidrolizi (tick-over) sınırlandırmak için kuru buz üzerinde taşınan altın, mor veya kırmızı kapaklı tüplerde alınan serum numuneleri üzerinde kompleman analizleri yapılır. Daha da önemlisi, kompleman aktivasyonunu önlemek için başka bir önlem olarak, serum ve EDTA-plazma tam kandan olabildiğince hızlı bir şekilde ayrılmalıdır. Oda sıcaklığında uygun olmayan kullanım ve/veya uzun taşıma süresi, antijenik ve fonksiyonel analizlerin yorumlanmasını etkileyebilir. Alındıktan sonra, kan numunesi santrifüjlenir ve serum bölünür ve -70°C'de saklanır (2,3).

Örnek Materyal Alımı ve Saklama

Serum, otoantikörlerin yanı sıra kompleman proteinlerinin ve regülatörlerinin toplam fonksiyonunun analizi için yeterlidir ve hatta kullanımı zorunludur (örneğin, C3NeF için fonksiyonel test). Kompleman sistemi düşük bir pH (<7.1) tarafından aktive edildiğinden serumun pH'sına dikkat edilmelidir. Alınan kan /serumu mekanik stresten (şiddetli sallama veya vortekslemeden) de uzak tutmalıdır.

Uzun süreli depolama gerekiyorsa, kompleman analizi için tüm numuneler (-) 70°C veya daha düşük bir sıcaklıkta hızlıca dondurulmalıdır. Ayrıca (-) 20°C'ye kadar dondurulması önerilmez, çünkü bu daha uzun bir donma süresine neden olarak kompleman aktivasyonunun latent bir şekilde devam etmesine olanak tanır. Her döngü kompleman aktivasyonunu artırabileceğinden, tekrarlanan çözme-dondurma döngülerinden kaçınılmalıdır. Dondurulmuş numunelerin nakliyesi kuru buz üzerinde yapılmalıdır (2,26,27). Kompleman sistemi aktivasyon derecesini etkileyen faktörler, numunenin kendisinden kaynaklanan sıcaklık, zaman ve diğer çevre koşullarıdır (3,8,25).

Kompleman yolaklarının aktivasyon ürünlerinin kantitasyonu, EDTA plazma (≥ 10 mM) kullanımını gerektirir. Kompleman bileşenlerinin değerlendirilmesi için heparin-/sitrat içeren plazmadan kaçınılmalıdır. Hirudin (veya Lepirudin;

rekombinant Hirudin)-plazma, pıhtılaşmayı bloke ettiğinden ancak kompleman aktivasyonuna izin verdiği için (düşük konsantrasyonda kullanıldığında: 0,2 IU/mL ve 2 IU/mL) kompleman fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir. Klasik ve Lektin yolak aktivasyonunu değerlendirmek için hem Ca^{++} hem de Mg^{++} içeren tamponlar içeren tüpler kullanılmalıdır. Örneğin, 0,15 mM Ca^{++} ve 0,5 mM Mg^{++} içeren geleneksel kompleman sistemini çalışma tamponu GVB++ (jelatin veronal tampon) gibi. Alternatif yolak aktivasyonunu incelemek için; klasik ve lektin yolak aktivitesi, Ca^{++} şelatlamak için etilen glikol tetraasetik asit (EGTA) eklenerek bloke edilmelidir. Yine ficolin 2, silika içeren tüplerden alınan serumda tüketildiğinden yanlış sonuç elde edilebilir (2,26-28).

KOMPLEMAN TEST YÖNTEMLERİ

Kompleman Hemolitik 50 (CH50) Testi

Klasik yol aktivasyonunu değerlendirmek için numunenin seri dilüsyonları yapılır ve antikora duyarlı koyun eritrositleri ile inkübe edilir. CH50, %50 hemolizin görüldüğü seyreltmenin karşılığıdır.

Klasik yol aktivasyonunun kantitasyonu, otomatikleştirilebilen daha az zaman alan bir tahlil olan neoantijen -MAK kompleksinin oluşumu için nefelometrik, türbidimetrik veya enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) tabanlı tahliller kullanılarak gerçekleştirilebilir ve CH50 test ile mükemmel uyumu kanıtlanmıştır (3).

Normal bir CH50 (150-250 U/mL) vermek için 9 kompleman bileşenin tümü gereklidir. CH50'yi etkilemek için kompleman aktivitesi yarıdan fazla azaltılmalıdır.

Alternatif Hemolitik Kompleman 50 (AH50/AP50) Testi

Alternatif yol aktivasyonu, azalan siyalik asit içeriği nedeniyle alternatif yolu spesifik olarak etkinleştiren tavşan (tavuk veya kobay) eritrositleri kullanılarak değerlendirilebilir. AH50, %50 hemolizin görüldüğü karşılıklı seyreltmedir (3).

CH50 ve AH50 (AP50) Testlerine Göre Kompleman Hastalıklarına Yaklaşım

CH50 ve AH50 normal: Lektin yolak kusurları araştırılmaktadır.

CH50 ve AH50 düşük: C3, C5-C9, faktör H, faktör I eksiklikleri aranmalıdır.

CH50 normal ve AH50'nin düşük: faktör B, faktör D, properdin eksikliklerine bakılmalıdır.

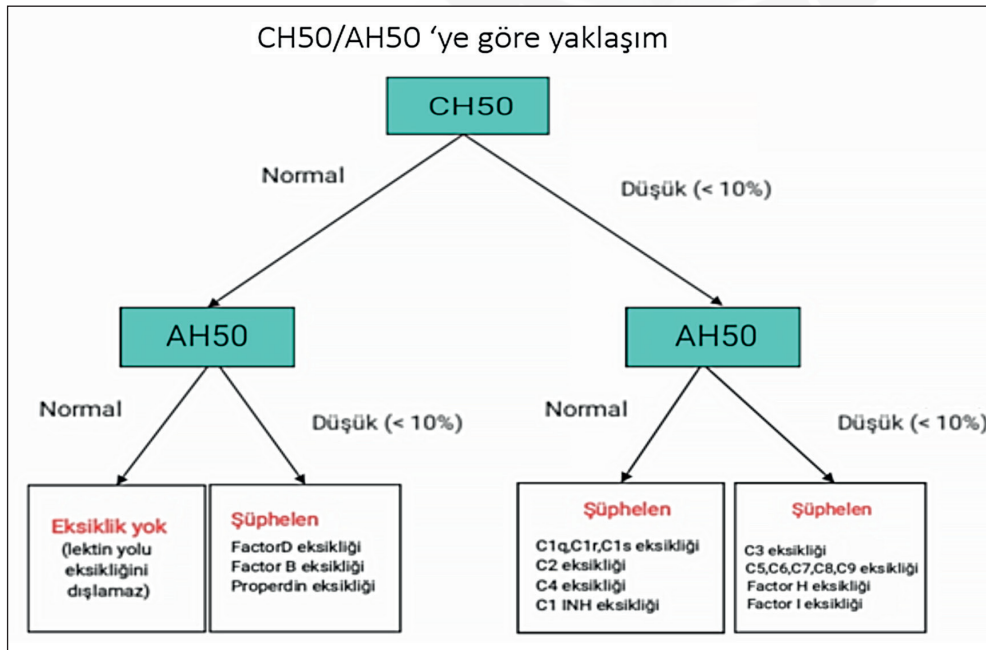
CH50 düşük ve AH50'nin normal: C1q/r/s, C2, C4, C1-INH eksikliklerine bakılmalıdır (3). Bu testlere göre, kompleman hastalıklarına yaklaşım Şekil 2' de gösterilmiştir.

Serum C3 ve C4 Düzeylerine Göre Kompleman Hastalıklarına Yaklaşım

C3, C4 normal ve CH50 düşük: C1, C2, C4-C9, faktör B, faktör D, properdin eksiklikleri

C3 normal, C4 düşük: C1-INH eksikliği ve kriyoglobulinemi araştırılmalıdır.

C3 düşük, C4 normal: C3NeF, anti-CFH, CFH, CFI vb. de ölçülmelidir. Sekonder C3 düşüklüğüne yol açan C3 glomerulonefrit, aHUS ve IgA nefropatisi açısından değerlendirme yapılmalıdır.



Şekil 2: Kompleman eksikliğinde kullanılan laboratuvar testleri için algoritma. Bir kompleman bozukluğundan şüphelenildiğinde, CH50 ve AH50'nin ölçülmesi önerilen ilk aşama testlerdir. Antijenik veya fonksiyonel kompleman eksikliği, ayrı ayrı saflaştırılmış bileşenlerin eklenmesi sonucu CH50 veya AH50 düzelmesinin görülmesi ile doğrulanabilir. (3 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)
CH50: Total hemolitik kompleman 50 testi,
AH50: alternatif hemolitik kompleman 50 testi

C3 düşük, C4 düşük ise; enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar açısından hasta araştırılmalıdır (3,24).

ELISA vb. Alternatif Fonksiyonel Testler

Bu yolların her biri için spesifik hedef moleküller (IgG-klasik, mannan-Lektin, LPS-alternatif yolak için), mikrotitre plaka kuyucuklarının yüzeyine kaplanmıştır. Kompleman aktivitesinin ölçülmesi için, üretilen terminal kompleman kompleksi C5b-C9 miktarı, bir neoepitopa özgü monoklonal antikor kullanılarak belirlenir. Daha doğru, tekrarlanabilir ve varyasyona daha az eğilimlidir. Çapraz yolların girişimini önlemek için yüksek örnek dilüsyonu gerektirir. Çok seyreltme gerektiğinden, yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (13,27).

Lipozom İmmunoassay

Hemolitik testlerde kullanılan eritrosit kalitesi ile değişik sıklıklardan dolayı, bu tip tahlil, (dinitrofenil (DNP)) antijenleri ile kaplanmış ve bir haberci molekül (sinyal üreten moleküller) içeren lipozomlardan oluşur. Serum, lipozomlar ve bir antikor içeren reaktif (bu durumda anti-DNP) ile karıştırıldığında, oluşan immünkompleksler, lipozomların bozulmasına ve parçalanmış veziküllerden hapsedilmiş haberci molekülün salınmasına neden olacak şekilde kompleman aktivasyonunu tetikleyecektir. Haberci molekülün salınımı, kompleman aktivasyon derecesine karşılık gelir ve kolayca ölçülebilir. Özellikle klasik yol için ticari kitler mevcut olup, tekrarlanabilirliği iyi ve otomasyona uygun bir yöntemdir (27).

Serum Kompleman Düzeyini Etkileyen Diğer Unsurlar

Kompleman unsur C3, akut faz reaktanı gibi davranabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Erkeklerde, kadınlara göre, hafifçe daha yüksek serum C3 / C4 seviyeleri görülebilir. C3/ C4 düzeyi vücut kütle indeksi ile korele olup, artmış düzeyler metabolik sendrom ile ilişkilidir. Azalmış glomerüller filtrasyon hızı ile faktör D konsantrasyonu artmaktadır. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda izole C1q düşüklüğüne rastlanmıştır. Karaciğer yetmezliği (C1q, properdin, faktör D, vb. dışında) kompleman unsurlarının üretimini azaltır. Hipokomplementemi düşünülmeden, kriyoglobulinemi ve protein kaybı sendromları ekarte edilmelidir (26-30).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kompleman sistem hastalıkları gerçekte nadir hastalıklar değildir (2). Bakış açımızı değiştirip multi-disipliner (hematoloji, romatoloji ve nefroloji, vb.) yaklaşımda bulunup, birçok otoimmün hastalıkta ve rekürrent enfeksiyonda diğer PİY nedenleri gibi düşünülüp, her yerde yapılamayan ve çoğu zaman istenilmesi düşünülmemen bu tetkikler rutin istekler içine alınmalı ve bu hastalıklar taranmalıdır (29,30).

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Yazının her aşaması **Öner Özdemir** tarafından tamamlanmıştır

Çıkar Çatışması

Çalışmayla ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğundan Etik Kurul oluru gerekmemiştir

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. *Mol Immunol* 2014;61(2):56-58.
2. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014;61(2):110-117.
3. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. *Clin Lab Med* 2019;39(4):579-590.
4. Thielens NM, Tedesco F, Bohlsón SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. *Mol Immunol* 2017;89:73-83.
5. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol* 2019;114:299-311.
6. Coss SL, Zhou D, Chua GT, Aziz RA, Hoffman RP, Wu YL, Ardoin SP, Atkinson JP, Yu CY. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2022:102979.
7. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48(14):1643-1655.
8. Lung T, Risch L, Risch M, Sakem B, Würzner R, Nydegger U. The utility of complement assays in clinical immunology: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2018;95:191-200.
9. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell* 2012;3(7):487-496.
10. Mathern DR, Heeger PS. Molecules great and small: The complement system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(9):1636-1650.
11. Ekdahl KN, Persson B, Mohlin C, Sandholm K, Skattum L, Nilsson B. Interpretation of serological complement biomarkers in disease. *Front Immunol* 2018;9:2237.

12. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, Sohani M, Shirmast P, Chavoshzadeh Z, Mahdavian SA, Kalantari A, Tavakol M, Jabbari-Azad F, Ahanchian H, Momen T, Sherkat R, Sadeghi-Shabestari M, Aleyasin S, Esmaeilzadeh H, Al-Herz W, Bousfiha AA, Condino-Neto A, Seppänen M, Sullivan KE, Hammarström L, Modell V, Modell F, Quinn J, Orange JS, Aghamohammadi A. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(7):717-732.
13. Frazer-Abel A, Kirschfink M, Prohászka Z. Expanding horizons in complement analysis and quality control. *Front Immunol* 2021;12:697313
14. Keizer MP, Wouters D, Schlapbach LJ, Kuijpers TW. Restoration of MBL-deficiency: Redefining the safety, efficacy and viability of MBL-substitution therapy. *Mol Immunol* 2014;61(2):174-184.
15. Urquhart J, Roberts R, de Silva D, Shalev S, Chervinsky E, Nampoothiri S, Sznajder Y, Revencu N, Gunasekera R, Suri M, Ellingford J, Williams S, Bhaskar S, Clayton-Smith J. Exploring the genetic basis of 3MC syndrome: Findings in 12 further families. *Am J Med Genet A* 2016;170A(5):1216-1224.
16. Chen JY, Cortes C, Ferreira VP. Properdin: A multifaceted molecule involved in inflammation and diseases. *Mol Immunol* 2018;102:58-72.
17. Józsi M, Zipfel PF. Factor H family proteins and human diseases. *Trends Immunol* 2008; 29(8):380-387.
18. Zipfel PF, Mache C, Müller D, Licht C, Wigger M, Skerka C; European DEAP-HUS Study Group. DEAP-HUS: Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2009-2019.
19. Raina R, Vijayvargiya N, Khooblal A, Melachuri M, Deshpande S, Sharma D, Mathur K, Arora M, Sethi SK, Sandhu S. Pediatric atypical hemolytic uremic syndrome advances. *Cells* 2021;10(12):3580.
20. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation - an overview. *Semin Immunopathol* 2018;40(1):49-64.
21. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Domínguez Conde C, Dalgic B, Beser ÖF, Morawski AR, Karakoc-Aydiner E, Tutar E, Baris S, Ozcay F, Serwas NK, Zhang Y, Matthews HF, Pittaluga S, Folio LR, Unlusoy Aksu A, McElwee JJ, Krolo A, Kiykim A, Baris Z, Gulsan M, Ogulur I, Snapper SB, Houwen RHJ, Leavis HL, Ertem D, Kain R, Sari S, Erkan T, Su HC, Boztug K, Lenardo MJ. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(1):52-61.
22. Ozen A, Kasap N, Vujkovic-Cvijin I, Apps R, Cheung F, Karakoc-Aydiner E, Akkelle B, Sari S, Tutar E, Ozcay F, Uygun DK, Islek A, Akgun G, Selcuk M, Sezer OB, Zhang Y, Kutluk G, Topal E, Sayar E, Celikel C, Houwen RHJ, Bingol A, Ogulur I, Eitan SB, Snow AL, Lake C, Fantoni G, Alba C, Sellers B, Chauvin SD, Dalgard CL, Harari O, Ni YG, Wang MD, Devalaraja-Narashimha K, Subramanian P, Ergelen R, Artan R, Guner SN, Dalgic B, Tsang J, Belkaid Y, Ertem D, Baris S, Lenardo MJ. Broadly effective metabolic and immune recovery with C5 inhibition in CHAPLE disease. *Nat Immunol* 2021;22(2):128-139.
23. Gialeli C, Gungor B, Blom AM. Novel potential inhibitors of complement system and their roles in complement regulation and beyond. *Mol Immunol* 2018;102:73-83.
24. Lappegård KT, Bjerre A, Tjønnfjord GE, Mollnes TE. Therapeutic complement inhibition - from experimental to clinical medicine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2015;135(19):1745-1749.
25. Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology* 2016; 221(11):1247-1258.
26. Skattum L. Clinical Complement Analysis-An Overview. *Transfus Med Rev* 2019; 33(4):207-216.
27. Brandwijk RJMGE, Michels MAHM, van Rossum M, de Nooijer AH, Nilsson PH, de Bruin WCC, Toonen EJM. Pitfalls in complement analysis: A systematic literature review of assessing complement activation. *Front Immunol* 2022;13:1007102.
28. Ricklin D, Barratt-Due A, Mollnes TE. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol Immunol* 2017;89:10-21.
29. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009;46(14):2774-2783.
30. López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol* 2019;85:86-97.



Asymmetric Dimethyl Arginine and Oxidant/Antioxidant Level in Preeclamptic Mothers and Their Babies

Preeklamptik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin ve Oksidan/Antioksidan Düzeyi

Sedef NARİN TONGAL¹ , İ. Etem PİŞKİN² , Cumhuri AYDEMİR² , İnan İlker ARIKAN³ ,
Murat CAN⁴ 

¹Celal Bayar University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Department of Pediatric Chest Diseases, Manisa, Turkey

²Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Zonguldak, Turkey

³İstanbul Beykent University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

⁴Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Department of Medical Biochemistry, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Sedef Narin Tongal 0000-0002-4937-4949, İ.Etem Pişkin 0000-0002-1561-6639, Cumhuri Aydemir 0000-0001-5178-7403, İnan İlker Arıkan 0000-0001-6574-9977, Murat Can 0000-0002-1539-3973

Cite this article as: Narin Tongal S et al. Asymmetric dimethyl arginine and oxidant/antioxidant level in preeclamptic mothers and their babies. Med J West Black Sea. 2023;7(2):112-119.

Corresponding Author

Sedef Narin Tongal

E-mail

sedefnarin@hotmail.com

Received

30.12.2022

Revision

07.03.2023

Accepted

13.03.2023

ABSTRACT

Aim: It is thought that asymmetric dimethyl arginine(ADMA) level is significantly higher in pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant women, ADMA elevation develops before the clinical signs of preeclampsia, and ADMA plays a role in the pathogenesis of preeclampsia. In this study, it was aimed to investigate whether serum ADMA, total nitrite and nitrate (NOx), arginine and total antioxidant capacity (TAC) and levels in placenta samples taken from healthy and preeclamptic pregnant women and their babies are associated with preeclampsia, whether preeclampsia can be detected beforehand with these markers, and whether possible problems that may develop in the mother and baby can be prevented as a result.

Material and Methods: 62 pregnant women and their babies who were followed up in Zonguldak Bülent Ecevit University obstetrics service are divided two groups; 31 preeclamptic pregnant and babies (Group I), formed Patient group; 31 pregnant and babies without preeclampsia (Group II), formed Control Group. Blood samples were obtained from mothers before birth, from the cord during birth, from babies in first 24 hours after birth and placenta samples were obtained from each pregnant to evaluate in the study. Age, weight, initial pregnancy state, pregnancy period, systolic and diastolic blood pressure levels of mothers with and without pre-eclampsia diagnosis, while birth weights, genders, problems and complications during treatment process, clinic and laboratory properties, prognosis, ADMA, arginine, NOx and TAC levels of babies were examined in this study.

Results: There was no significant difference between two groups about antenatal factors that effect on prognosis. In the comparison of blood values, ADMA level of preeclamptic group was significantly higher ($p<0.001$) while arginine value was significantly lower ($p=0.001$) than control group, there was no significant difference in NOx level and TAC between two groups. In the evaluation of cord ADMA level of preeclamptic group was significantly higher ($p=0.001$) while nitric oxide value was significantly lower ($p=0.017$) than control group and there was no significant difference in arginine and TAC. Values which are studied in placenta samples showed that ADMA and arginine values were significantly high ($p<0.001$) total antioxidant capacity level was low ($p=0.004$) in placenta of preeclamptic group. There was no difference in NOx value of two groups. In the consideration of data of babies, mean pregnancy weeks and genders were similar. Against the values of samples from mother, cord and placenta, when baby blood was compared, ADMA value of control group was significantly high ($p=0.009$) while arginine value of preeclamptic group was significantly high ($p=0.041$) and there was no difference between two groups about their NOx and TAC.



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

Conclusion: In this study, it is determined that serum ADMA level of preeclamptic mother group increases in accordance with literature values. This study does not support the decrease of nitric oxide synthesis thesis in preeclamptic patients as mentioned in literature. To determine the women with the high risk in the early period, the asymmetric dimethyl arginine may be used as the new risk decisive.

Keywords: Preeclampsia, asymmetric dimethyl arginine, total nitrite and nitrate (NOx), arginine, total antioxidant system

ÖZ

Amaç: Preeklampsili gebelerde asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeyinin sağlıklı gebelere göre anlamlı oranda yüksek olduğu, ADMA yüksekliğinin preeklampsinin klinik işaretlerinden daha önce geliştiği ve ADMA'nın preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, sağlıklı ve preeklampitik gebeler ve bebeklerinden alınan serum ADMA, nitrik oksit metaboliti total nitrit ve nitrat (NOx), arjinin ve total antioksidan kapasite (TAK) ve plasenta örneklerindeki düzeylerinin preeklampsisi ile ilişkili olup olmadığı, bu belirteçlerle preeklampsinin önceden tespit edilip edilemeyeceği ve bunun sonucunda anne ve bebekte gelişebilecek olası sorunların önlenip önlenemeyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Kadın Doğum Servisinde takip edilen 62 gebe ve bebeği çalışmaya alınarak preeklampsisi olan 31 gebe ve bebeği Grup I, hasta grubunu; preeklampitik olmayan 31 gebe ve bebeği ise Grup II, kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada değerlendirilmek üzere annelerden doğumdan önce, korddan doğum sırasında, bebeklerden doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde kan örnekleri ve her gebeden plasenta örneği alındı. Preeklampsisi tanısı olan ve olmayan annelerin yaşı, kilosu, ilk gebelik durumu, gebelik süreleri, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, bebeklerin ise doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, tedavisi süresince gelişen problem ve komplikasyonları, klinik ve laboratuvar özellikleri, prognozları, ADMA, arjinin, NOx ve TAK düzeyleri incelendi.

Bulgular: İki grup karşılaştırıldığında prognozu etkileyebilecek antenatal faktörler açısından anlamlı fark yoktu. Preeklampitik anne grubunda ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$), arjinin değerinin anlamlı olarak düşük olduğu ($p=0.001$), NOx düzeyi ve TAK arasında ise fark olmadığı saptandı. Kord kanı değerlendirildiğinde preeklampitik grupta ADMA düzeyinin anlamlı olarak yüksek ($p=0.001$), NOx değerinin anlamlı olarak düşük olduğu ($p=0.017$), arjinin düzeyleri ve total antioksidan kapasite arasında fark olmadığı saptandı. Preeklampitik grup plasentasında ADMA ve arjinin değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0.001$), total antioksidan kapasite düzeyinin düşük olduğu görüldü ($p=0.004$). NOx değerinin iki grup arasında farklı olmadığı saptandı. Bebek kanları karşılaştırıldığında anne, kord kanı ve plasenta örneklerinin aksine kontrol grubunda ADMA değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0.009$), preeklampitik grupta arjininin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p=0.041$), iki grup arasında NOx ve TAK açısından fark olmadığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada preeklampitik anne grubunda serum ADMA düzeyinin literatür ile uyumlu olarak arttığı saptandı. Çalışma literatürdeki preeklampitik hastalarda nitrik oksit sentezinin azaldığı tezini desteklemektedir. Yüksek risk altındaki kadınların erken dönemde belirlenmesinde ADMA yeni bir risk belirleyicisi olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsisi, asimetrik dimetilarjinin, total nitrit ve nitrat (NOx), arjinin, total antioksidan kapasite

INTRODUCTION

Preeclampsia is a multisystemic disease of pregnancy that presents with hypertension and proteinuria after the twentieth week of gestation. It is among the important causes of maternal and perinatal morbidity and mortality (1,2). Although the etiology of preeclampsia is still unknown, studies have suggested that conditions such as increased pressor responses, prostaglandins, nitric oxide, endothelins, genetic predisposition, immunologic factors, inflammatory factors and endothelial cell activation may play a role.

Nitric oxide (NO) is one of the most important vasoactive mediators released from the endothelium, which has a role in maintaining vascular tone and structure. NO is important in the regulation of fetoplacental circulation as a potent vasodilator in pregnancy, as well as in the inhibition of platelet activation and limitation of leukocyte adhesion to the endothelium. Studies have demonstrated the presence of nitric oxide synthase (NOS) in placental villi. Placental NOS is of the endothelial type and syncytiotrophoblasts are the main source of placental endothelial NOS (eNOS). It is known that both NO production and response to NO is increased in normal pregnancy (3). This increase is thought

to play a role in many physiologic mechanisms that maintain pregnancy (4). Therefore, it has been thought that a dysfunction in the NO system may be involved in the pathogenesis of preeclampsia and many studies with conflicting results have been conducted on this subject (5). These observations suggest that the status of NO biosynthesis in women during normal pregnancy and pre-eclampsia is not yet clearly defined.

ADMA is a methylated arginine derivative formed by the post-synthesis addition of methyl groups to arginine residues in nucleoproteins by the protein arginine methyl transferase (PRMT) enzyme and the degradation of these proteins. The main determinant of ADMA level is the enzyme dimethyl arginine dimethyl aminohydrolase (DDAH). DDAH is a cytosolic enzyme. Overproduction of DDAH has been shown to increase nitric oxide synthase (NOS) activity and NO production. Studies show that the increase in ADMA is important in the regulation of signal transduction of the NO system. ADMA is a marker for endothelial dysfunction in renal diseases, cardiovascular system, hypertension and ischemic stroke and inhibits the endogenous NO enzyme. Studies have shown that ADMA levels increase before the findings of preeclampsia. Endothelial dysfunction is associ-

ated with elevated ADMA levels in early pregnancy (6). Lipid peroxidation increases and antioxidant activities decrease in women with preeclampsia or those who were hypertensive before pregnancy. As a result, oxidative stress negatively affects the fetus in the intrauterine environment (7,8).

Identifying the pregnant women at risk before detecting the clinical signs of preeclampsia is very important in the improvement of treatment to reduce the morbidity and mortality of mother and infant. Currently, there is no gold standard test or method for early diagnosis. In this study, we aimed to determine whether the levels of ADMA, NOx, arginine and total antioxidant capacity in blood and placenta samples obtained from healthy and preeclamptic pregnant women and their infants are associated with preeclampsia. In addition, it was also aimed to investigate whether preeclampsia could be detected in advance with these markers and whether possible problems that may develop in the mother and baby could be prevented as a result.

MATERIAL and METHODS

Our study was conducted prospectively by determining 31 pregnant women with preeclampsia and their infants as Group I (patient group) and 31 non-preeclamptic pregnant women and their infants as Group II (control group). Approval for our study was obtained from Bülent Ecevit University Ethics Committee.

The data related to the age, weight, first pregnancy status, gestational duration, systolic and diastolic blood pressure values of mothers, and birth weight, gender, complications during treatment, clinical and laboratory characteristics, and prognosis of infants were analyzed. After the twentieth week of pregnancy, patients with a blood pressure of 140-159/90-109 mmHg at least twice at four-hour intervals or >160/110 mmHg a few minutes apart, spot urine $\geq +1$ or proteinuria >300 mg in 24 hours were considered to be pre-eclamptic. Information about the pregnancy was obtained from the hospital records and detailed information was obtained from the mothers. Infants with major congenital anomalies and pathology requiring surgery were excluded from the study. ADMA, NO, arginine and total antioxidant capacity were determined from maternal blood, cord blood, 2 milliliters (ml) of blood obtained from the infant and placenta samples from 2 groups.

Blood samples and tissues were stored in a deep freezer (-80°C) until analysis. Nitric oxide metabolite total nitrite and nitrate (NOx) levels in serum and tissue were measured by Griess reaction. In this reaction, sulfanilamide solution was added and after waiting, N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride solution was added and then its absorbance was measured with a microsensor at a wavelength of 540 nm (9). Nitrite concentrations of the samples were determined by comparison with the nitrite standard refer-

ence curve. Total antioxidant capacity (TAC) levels were determined using a Shimadzu UV 1601 spectrophotometer (Shimadzu Corporation Kyoto, Japan) using a commercial kit (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) based on the colorimetric method; serum and tissue ADMA concentrations were measured using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) in combination with immunoquantification, and serum and tissue arginine levels were measured using ELISA kits (Cusabio Wuhan, China).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the study was performed in SPSS 19.0 package program. Descriptive statistics of categorical variables were given as frequency and percentage and descriptive statistics of continuous variables were given as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. The compatibility of continuous variables with normal distribution was analyzed by Shapiro-Wilk test. Independent sample t test was used for 2 group comparisons of normally distributed variables and Mann Whitney U test was used for 2 group comparisons of variables that did not show normal distribution. The relationships between continuous variables were analyzed by Spearman correlation analysis. Yates chi-square and Fisher exact chi-square tests were used for group comparisons of categorical variables. In all statistical analyses in the study, comparisons with p values below 0.05 were considered statistically significant.

Since there was no prediction about the parameters to be used in calculating sample sizes or a reference study in the literature that could be used to obtain these parameters, the effect size defined by Cohen* was used. The minimum sample size required for the study is 60 for the independent sample t-test, with an effect size = 0.70, which will provide 75% test power at 95% confidence level. This sample size also includes the sample sizes required for other analysis methods to be used in the study. The relevant calculation was made in the G-Power 3.1.9.2 package program.

RESULTS

There was no difference between the groups in terms of maternal age, nulliparity and mean gestational week. The difference between mean systolic and diastolic blood pressure in the preeclamptic group was statistically significant ($p < 0.001$). Birth weight was lower in the preeclamptic mother group ($p = 0.001$). There was no significant difference between other demographic and laboratory parameters of mothers and infants (Table 1,2).

Hospitalizations due to respiratory distress were significantly higher in preeclamptic infants ($p = 0.008$). The rate of antibiotic initiation after hospitalization was also higher in the preeclamptic group ($p = 0.026$).

ADMA levels in maternal blood, cord blood and placenta were found to be significantly higher in the preeclamptic group, whereas in infant blood, these levels were found to be higher in healthy infants. The values of ADMA, arginine, NOx and TAC in the maternal blood, cord blood, infant blood and placenta in the preeclamptic and non-preeclamptic groups are shown in Table 3. In addition, no correlation was found between maternal blood pressure and maternal level of ADMA, arginine, NOx and TAC. In the preeclamptic group, ADMA value of the infant increased as the systolic blood pressure value has increased and there was a weak correlation between these values ($p=0.048$, $r=0.359$). No correlation was found between blood pressure and ADMA level of the infant in the control group. In the preeclamptic group, infant NOx level was increased with increasing infant weight and a moderate correlation was found ($p=0.002$, $r=0.543$). No correlation was found in other parameters. In the control group, there was no correlation between infant weight and the parameters in infant serum. In the preeclamptic group, infant NOx levels increased with increasing gestational week and there was a weak correlation ($p=0.023$, $r=0.407$). No correlation was found between gestational week and ADMA, arginine, and TAC level of the

infant. No correlation was found between gestational week and ADMA, arginine, NOx, and TAC level in the control group. There was no correlation between gestational week and maternal level of ADMA, arginine, NOx, TAC in both groups.

DISCUSSION

Fickling et al. demonstrated the relationship between preeclampsia and ADMA for the first time and found that the level of ADMA was significantly higher in pregnant women with preeclampsia compared to healthy pregnant women (10). In a normal pregnancy, the level of ADMA generally decreases compared to the non-pregnant group and increases with gestational age in the second and third trimesters. The decrease in ADMA and the concomitant increase in NO in early pregnancy are thought to be related to hemodynamic adaptation, high organ perfusion requirement and uterine relaxation. The increase in ADMA with advancing pregnancy helps to prepare uterine muscle fibers for higher contractile activity. In preeclamptic pregnant women, the level of ADMA is significantly higher than both normotensive pregnant women and non-pregnant controls. Higher level of ADMA even in early-onset preeclamptic patients

Table 1-2: Demographic and laboratory characteristics of mothers and infants.

	Group I (n=31)	Group II (n=31)	p
Age of Mother	28.9 ± 5.9 (18-42)	28.8 ± 4.9 (21-37)	0.945 ^a
Mother Weight	85.7 ± 19.2 (54-130)	74.5 ± 10.7 (50-93)	0.007 ^a
Gestation Period (week)	36.4 ± 2.9 (30-40)	36.8 ± 2.9 (33-38)	0.980 ^b
Systolic Blood Pressure (mmHg)	153.4 ± 14.6 (140-190)	111.1 ± 8.8 (90-126)	<0.001 ^b
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	91.7 ± 11.0 (60-110)	68.5 ± 6.2 (55-82)	<0.001 ^b
Heart Peak Beat (/min)	84.61 ± 8.76 (72-102)	81.45 ± 13.53 (66-136)	0.039 ^b
Maternal White Sphere Count (/mm) ³	12780.64 ± 3223.6 (5400-17400)	11887.09 ± 2975.2 (5700-20300)	0.261 ^a
Maternal Haemoglobin (g/dl)	11.05 ± 1.37 (8.8-13.7)	10.72 ± 1.21 (8.1-13.4)	0.313 ^a
Maternal Platelet Count (/mm) ³	201677.4 ± 65587.8 (90000-355000)	203064.5 ± 58525.17 (111000-384000)	0.933 ^b
Birth Weight (gram)	2493.87 ± 972.24 (850-3900)	3262.90 ± 629.83 (1910-4050)	0.001 ^a
Kord Ph	7.31 ± 0.05 (7.15-7.41)	7.31 ± 0.37 (7.26-7.39)	0.865 ^b
1 st min. APGAR	8.03 ± 1.07 (5-9)	8.22 ± 1.23 (4-9)	0.244 ^b
5 th min. APGAR	9.32 ± 0.70 (8-10)	9.45 ± 0.88 (7-10)	0.226 ^b
Number of Infant White Spheres (/mm) ³	10229.03 ± 4071.13 (5100-25900)	10806.45 ± 1972.29 (7800-15100)	0.197 ^b
Infant Haemoglobin (g/dl)	15.2 ± 1.04 (12.7-18.1)	14.72 ± 1.31 (12-17.1)	0.108 ^b
Infant Platelet Count (/mm) ³	285387 ± 111939.2 (170000-659000)	273700.0 ± 77608.72 (115000-461000)	0.724 ^b
^a Independent Sample t test, ^b Mann Whitney U test			
	Group I (n=31) n (%)	Group II (n=31) n (%)	p
Nulliparity (%)	14 (45.1)	9 (29.0)	0.293 ^a
Baby Gender (Male)	14 (45.2)	17 (54.8)	0.611 ^a
Low Birth Weight	18 (58.1)	4 (12.9)	0.001 ^b

^a Yates Chi-square Test, ^b Fisher Chi-square test

Table 3: ADMA, NO, Arginine, TAC Levels*.

	Parameters*	Group I (n=31)	Group II (n=31)	p
Mother Blood	ADMA (umol/L)	0.92 ± 0.288 (0.46-1.8) 0.84	0.652 ± 0.146 (0.22-1.02) 0.65	<0.001**
	NOx (umol/L)	26.74 ± 12.82 (8.1-60.9) 24.1	25.80 ± 13.03 (7.5-58.4) 22.9	0.735
	ARGININE (umol/L)	35.17 ± 17.50 (22.8-89.9) 30.2	41.27 ± 15.67 (20.9-103.2) 37.5	0.001**
	TAK (umolTroloxEquivalent/L)	289.43 ± 72.44 (132.8-408.2) 285.1	291.82 ± 70.00 (181.4-435.8) 264.1	0.972
Cord Blood	ADMA (umol/L)	0.887 ± 0.05 (0.74-1.02) 0.89	0.589 ± 0.17 (0.27-0.97) 0.55	0.001**
	NOx (umol/L)	14.92 ± 8.64 (8.9-49.2) 12	20.077 ± 14.11 (9.3-57.6) 13.5	0.017**
	ARGININE (umol/L)	40.16 ± 21.52 (21.5-107.5) 32.7	40.57 ± 25.70 (9.8-133.9) 31.7	0.693
	TAK (umolTroloxEquivalent/L)	284.24 ± 49.67 (191.3-412.3) 282.3	289.96 ± 54.28 (173.7-381.7) 302.9	0.349
Baby Blood	ADMA (umol/L)	0.723 ± 0.48 (0.61-0.85) 0.73	0.759 ± 0.48 (0.65-0.84) 0.77	0.009**
	NOx (umol/L)	25.90 ± 12.83 (6.6-52.7) 24.9	27.49 ± 8.78 (7.6-41.6) 29.4	0.571
	ARGININE (umol/L)	45.11 ± 13.83 (22.9-86.5) 40.8	38.45 ± 9.93 (26.1-70.8) 36.2	0.041**
	TAK (umolTroloxEquivalent/L)	297.17 ± 83.34 (105.3-413.1) 306.2	326.67 ± 71.52 (178.2-445.5) 332.1	0.140
Plasenta	ADMA (umol/g prot)	0.466 ± 0.36 (0.4-0.63) 0.47	0.433 ± 0.014 (0.39-0.45) 0.43	<0.001**
	NOx (umol/g prot)	6.40 ± 4.11 (2-19.2) 5	4.20 ± 1.50 (0.7-6.6) 4.5	0.065
	ARGININE (umol/g prot)	29.31 ± 18.89 (12.1-72.8) 20.7	15.60 ± 6.26 (7.6-43.6) 14.4	<0.001**
	TAK (umolTroloxEquivalent/mg protein)	0.35 ± 0.15 (0.17-375.8) 0.31	0.50 ± 0.21 (0.18-0.98) 0.47	0.004**

*Parameters are shown with minimum-maximum and median values. **Mann-Whitney U test

may suggest a relationship between disease severity and timing of clinical manifestations of preeclampsia. Savvidou et al. found that the level of ADMA is elevated with abnormal uterine artery Doppler waves before the development

of clinical signs of preeclampsia (11). Speer et al. found that in preeclampsia, the level of ADMA begins to elevate in the mid-gestation period and remains elevated until delivery (12). Kim YJ et al. found that the level of L-Arginine was

significantly lower in preeclamptic pregnancies compared to normal pregnancies, but no significant difference was found in ADMA levels (13).

In our study, the level of ADMA measured in serum, infant cord blood and placenta samples of preeclamptic mothers were found to be significantly higher than the control group. These results support the thought that ADMA is effective in the pathogenesis of preeclampsia.

Tsukahara et al. found that the level of ADMA in cord blood of newborns was twice as high as in healthy children and adults, regardless of delivery method and preeclampsia (14). In our study, contrary to our expectations, serum level of ADMA was found to be higher in control group compared to preeclamptic infants during the postnatal period. There are limited number of pediatric studies conducted to demonstrate normal level of ADMA. Because of the small number of studies and lack of clear data, it was thought that more comprehensive studies should be performed in terms of ADMA elevation in control group infants.

It has been shown that plasma amino acid turnover is increased during the acute inflammatory response. This turnover may be explained by the inflammatory and hyper-metabolic state induced by endogenous mediators (15). As a result of increased body protein breakdown, endogenous amino acids pass into the plasma, the level of L-Arginine increases by being reduced from protein by proteolysis and by external food and drugs, while on the other hand, it may decrease as a result of the breakdown of L-Arginine by many metabolic pathways in which L-Arginine participates; therefore, it may cause unstable changes in plasma levels (16,17). Noris et al. found lower levels of L-Arginine in umbilical cord blood and villous tissues of pregnant women with preeclampsia (18). In our study, there was no difference in cord blood levels of arginine, whereas infant and placental levels were significantly increased in the preeclamptic group. Similar to the study by Kim YJ et al., the level of arginine was found to be significantly lower in the preeclamptic mother group compared to the control group. Increased level of ADMA in preeclamptic pregnant women may explain the low level of arginine since it is provided by arginine methylation and proteolysis. Theoretically, arginine could replace ADMA and restore NOS activity. Arginine can be used in treatment to eliminate the effects of increased ADMA or to reduce the level of ADMA (19). Arginine supplementation may improve endothelial dysfunction by preventing NOS inhibition by ADMA.

Studies have shown that endothelial nitric oxide plays an important role in maintaining vascular tone. It has been claimed that decreased nitric oxide synthesis increases vascular resistance in preeclamptic patients. However,

there are different opinions for NO production in preeclamptic patients. Although high concentrations of ADMA were found in the serum of preeclamptic mothers in our study, no difference was found between the two groups in terms of NO, similar to the study by Davidge et al (20). In addition to studies with different opinions, our study does not support the hypothesis that nitric oxide synthesis is suppressed in the pathogenesis of preeclampsia. Nitric oxide is a variable molecule and is synthesized in many tissues and cells. Therefore, plasma nitric oxide level alone may not indicate endothelium-derived nitric oxide. The reason for the absence of a difference between the two groups in maternal serum is that nitric oxide release is also affected by the presence of systemic diseases, nutrition, environmental factors, age, immunohistochemical method used and the location of the placenta sampling. However, a significant decrease was found in NOx levels in cord blood obtained from the preeclamptic group ($p=0.017$). In the placenta and infant blood studies, no significant difference was found in accordance with the maternal results ($p=0.065$, $p=0.57$). More detailed and large-scale studies should be performed to reveal the role of nitric oxide in the pathophysiology of preeclampsia and endothelial dysfunction.

Akyol et al. found that the level of ADMA and malondialdehyde (MDA) and the activity of antioxidant enzymes increased in the cord blood of patients with preeclampsia (21). Budak et al. found no statistical difference between normal and preeclamptic groups in terms of total antioxidant capacity (22). In the literature, there are contrary studies showing that total antioxidant capacity was increased (23) and decreased (24). Increased oxidative stress and inadequate antioxidant defense in pregnant women due to preeclampsia and placental dysfunction have been shown to affect both pregnant women and infants prenatally (25-27). In our study, there was no difference in total antioxidant capacity levels between two groups. It has been suggested that antioxidant systems are activated to eliminate endothelial cell damage due to increased free radicals in preeclamptic pregnant women. The low total antioxidant capacity in the placenta affected by preeclampsia due to utilization supported this thesis. Since the total antioxidant capacity found to be normal in both groups in maternal and infant blood reflects the whole body system, it can be said that antioxidant substances from other parts of the body cause this result. In the preeclamptic group, no significant correlation was found between maternal systolic and diastolic blood pressure values, maternal and infant serum ADMA, NOx, arginine and TAC values and the risk of SGA and respiratory distress in the infant. Although this result showed that elevated ADMA was associated with preeclampsia, ADMA was not associated with perinatal complications of preeclampsia such as SGA and respiratory distress.

In conclusion, it is extremely important to understand the pathogenesis of diseases and develop treatment protocols, and to identify risk factors in healthy people before diseases occur. ADMA, which is a frequently investigated molecule due to its inhibitory effect on NO, was found to be high in preeclamptic mothers in our study. It was concluded that ADMA can be used as a risk predictor in the early detection of preeclamptic mothers.

Acknowledgment

We would like to thank M. Çağatay Büyükuysal for his help in the statistical analysis of our study.

Author Contributions

Idea, design: **Sedef Narin Tongal, İ. Etem Pişkin, Cumhuriyet Aydemir**, Data and literature review: **Sedef Narin Tongal, İ. Etem Pişkin, Cumhuriyet Aydemir, İnan İlker Arkan**, Analysis and Comment: **Sedef Narin Tongal, İ. Etem Pişkin, Cumhuriyet Aydemir, Murat Can**, Article writing: **Sedef Narin Tongal, İ. Etem Pişkin, Cumhuriyet Aydemir**.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest.

Financial Support

This study was supported by Zonguldak Bülent Ecevit University Scientific Research Projects Coordinator Unit.

Ethical Approval

The study was conducted with the permission of the Clinical Research Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (Date: 22.01.2013, No: 2013/2)

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Pijnenborg R, Roberston WB, Brosens I, Dixon G. Trophoblastic invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981;2:71-91.
- Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod* 2004;19:206-209.
- Buhimschi IA, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. The nitric oxide pathway in preeclampsia: pathophysiological implications. *Hum Reprod Update* 1998;4(1):25-42.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998;4(1):3-24.
- Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide* 2000;4(4):441-458.
- Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003;4:61-65.
- Verit FF, Erel O, Sav M, Celik N, Cadirci D. Oxidative stress is associated with clinical severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perinatol* 2007;24(9):545-548.
- Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem* 2005;53:281-283.
- Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36(8 Pt 1):1440-1443.
- Fickling SA, Williams D, Vallance P, Nussey SS, Whitley GS. Plasma concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in normal pregnancy and preeclampsia. *Lancet* 1993;342:242-243.
- Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaidis KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant woman who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 2003;361:1511-1517.
- Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:112.
- Kim YJ, Park HS, Lee HY. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta* 2006;27(4-5):438-444.
- Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, Nishijima K, Kotsuji F, Kawakami H, Ohta N, Sekine K, Nagasaka H, Mayumi M. Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism* 2008;57(2):215-220.
- Carcillo JA, Cunnion RE. Septic shock. *Crit Care Clin* 1997;13:553.
- Argaman Z, Young VR, Noviski N, Castillo-Rosas L, Lu XM, Zurakowski D, Cooper M, Davison C, Tharakan JF, Ajami A, Castillo L. Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):591-597.
- Böger RH, Bode-Böger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:79.
- Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, Macconi D, Maucci R, Porrati F, Benigni A, Picciolo C, Remuzzi G. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension* 2004;43(3):614-622.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1557-1564.
- Sandra T. Davidge PhD. Christopher P. Stranko BS and James M. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1008-1013.
- Akyol S, Alici Ö, Altuntaş A, Pehlivan S, S. Kurşunlu F, Alaçam H. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) induces acute tubular necrosis in rats. *Yeni Tıp Dergisi* 2015;32:13-16.
- Budak Y, Işıtmangil G, İnal Ş. Preeklampitik hastalarda antioksidan aktivite ve lipid peroksidasyonu arasındaki dengenin irdelenmesi. *İst Tıp Fak Mecmuası* 2004;67:3.

23. Kharb S: Total free radical trapping antioxidant potential in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol* 2000;69:23.
24. Shaarawy M, Aref A, Salem ME, Sbeiba M: Radical scavenging antioxidants in pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60:123.
25. Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GHA, Van Bel F, Egberts J. Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev* 2003;71:111-116.
26. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
27. Moison RMW, De Beaufort AJ, Haasnoot AA, Dubbelman TMAR, Van Zoeren-Grobbe D, Berger HM. Uric acid and ascorbic acid redox ratios in plasma and tracheal aspirate of preterm babies with acute and chronic lung disease. *Free Radic Biol Med* 1997;23:226-234.





Clinico-Epidemiological Profile of Immunocompetent Patients Diagnosed with Herpes Zoster: A Single-Center Retrospective Cohort Study from Sinop

Herpes Zoster Tanısı Alan İmmünkompetan Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: Sinop İlinden Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışma

Zeynep KESKİNKAYA¹ , Ayna SARIYEVA İSMAYİLOV² , Özge AYDIN GÜÇLÜ³ 

¹Boyabat 75th Year State Hospital, Clinic for Dermatology and Venereology, Sinop, Türkiye

²Boyabat 75th Year State Hospital, Clinic for Ophthalmology, Sinop, Türkiye

³Boyabat 75th Year State Hospital, Clinic for Pulmonary Medicine, Sinop, Türkiye

ORCID ID: Zeynep Keskin kaya 0000-0002-2982-3823, Ayna Sariyeva Ismayilov 0000-0002-0304-491X, Özge Aydın Güçlü 0000-0003-1005-3205

Cite this article as: Keskin kaya Z et al. Clinico-epidemiological profile of immunocompetent patients diagnosed with herpes zoster: A single-center retrospective cohort study. Med J West Black Sea. 2023;7(2):120-127.

Corresponding Author
Zeynep Keskin kaya

E-mail
zeynepy.54@gmail.com

Received
20.03.2023

Revision
14.07.2023/26.07.2023

Accepted
06.08.2023

ABSTRACT

Aim: Herpes zoster (HZ) mainly occurs in immunocompetent individuals, even though immunosuppression is a well-known risk factor. The aim of this study was to evaluate the demographic and clinical features of immunocompetent HZ patients and HZ-related complications with a special focus on possible contributing factors.

Material and Methods: This single-center, retrospective cohort study included 98 patients with no known immunosuppressive condition out of 103 patients diagnosed with HZ between September 2019 and August 2020. The patients were evaluated in terms of age, sex, medical history, clinical features, triggering factors, seasonality, complications, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a marker of systemic inflammation.

Results: Ninetyeight immunocompetent patients (male:female ratio=1.1:1) were diagnosed with HZ, with a median age of 59 years (age range: 5-88). Thoracic dermatome was the leading dermatome (n=45). Trigeminal nerve was involved in 11 patients, eight of them presenting with ophthalmic HZ. HZ attacks were mainly detected in summer, while ophthalmic HZ cases were exclusively diagnosed during fall and winter. Two patients developed ophthalmic HZ following trauma. Eleven patients experienced postherpetic neuralgia (PHN) during follow-up with a male predominance (p=0.009). A higher mean NLR value was detected in PHN patients, although it was not statistically significant (p=0.136).

Conclusion: The findings of our study are compatible with the current literature regarding the main presentation pattern of HZ as unilateral thoracic dermatome involvement and the complications such as PHN and ophthalmic HZ occurring in a subgroup of patients. The high HZ incidence rate in our series is likely due to the high median age of the population in our region. The summer peak of HZ cases further supports the seasonal variability due to the ultraviolet effect, whereas mechanical trauma is another possible triggering factor. The predictive value of NLR for PHN should be evaluated in further studies.

Keywords: Herpes zoster, immunocompetent, postherpetic neuralgia, ophthalmic herpes zoster, neutrophil-to-lymphocyte ratio

ÖZ

Amaç: İmmünsupresyon herpes zoster (HZ) için iyi bilinen bir risk faktörü olsa da, bu tablo genellikle immünkompetan olgularda görülür. Bu çalışmada immünkompetan HZ olgularında demografik ve klinik özelliklerin, HZ gelişimine neden olan faktörlerin ve HZ ile ilişkili komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



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

Gereç ve Yöntemler: Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmaya, Eylül 2019 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında HZ tanısı alan 103 hasta arasından bilinen immünsupresif durumu olmayan 98 hasta dahil edilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş, klinik bulgular, tetikleyici faktörler, tanı aldıkları mevsim, komplikasyonlar ve sistemik inflamasyon göstergesi olarak nötrofil lenfosit oranı (NLO) açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortanca yaşı 59 olan (yaş aralığı: 5-88) 98 immünkompetan hasta (erkek:kadın oranı=1,1:1) HZ tanısı almıştı. En sık tutulan dermatom torakal dermatomdu (n=45). Trigeminal sinir tutulumu olan 11 hastanın sekizinde oftalmik HZ mevcuttu. HZ atakları sıklıkla yaz döneminde görülürken tüm oftalmik HZ olguları sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı almıştı. İki olguda travma sonrası oftalmik HZ görülmüştü. Takipte erkek cinsiyet baskın olmak üzere 11 hastada postherpetik nevralsi (PHN) gelişmişti (p=0,009). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p=0,136), PHN gelişen hastalarda ortalama NLO değeri daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgular, HZ'nin ana prezentasyon paterni olan tek taraflı torakal dermatom tutulumu ve bir grup hastada ortaya çıkan PHN ve oftalmik HZ gibi komplikasyonlar açısından mevcut literatür ile uyumludur. Serimizdeki yüksek HZ insidans oranı, muhtemelen bölgemizdeki popülasyonun ortanca yaşının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. HZ olgularının yaz döneminde artış göstermesi ultraviyole ışınlarına bağlı mevsimsel etkiyi desteklerken, mekanik travma başka bir olası tetikleyici faktördür. NLO'nun PHN açısından prediktif değeri ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Herpes zoster, immünkompetan, postherpetik nevralsi, oftalmik herpes zoster, nötrofil lenfosit oranı

INTRODUCTION

Herpes zoster (HZ) is a neurocutaneous disease presenting with painful vesicular eruption confined to specific dermatomes in a majority of patients (1,2). It appears as a result of the reactivation of latent varicella zoster virus (VZV) (1). The probable lifetime HZ risk was considered 30%, increasing with advancing age (3). Chronic debilitating pain, namely postherpetic neuralgia (PHN) and ocular involvement in the setting of ophthalmic HZ are among the major complications that might cause significant morbidity in affected individuals (4-6).

Immunosuppressive conditions and age-related immunosenescence are well-known risk factors for HZ (1,5,6). History of solid organ or bone marrow transplantation, hematological or solid organ malignancies, HIV infection and immunosuppressive medications such as biological agents, high dose corticosteroid or chemotherapy agents are the main immunosuppressive conditions (1,5).

Determinants facilitating HZ in immunocompetent patients are still a matter of debate. To date, several population-based studies have been conducted to elucidate these factors, target high-risk patient groups, and provide guidance for better vaccination and preventive strategies (5,7). Several chronic diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease, diabetes and mood disorders, were found to be associated with increased HZ risk (1,5,7). Autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and inflammatory bowel disease were likewise speculated to increase the risk of HZ (1,5). However, the latter may partly result from immunosuppressive medications employed during disease management (1).

Only a few studies are present in the literature regarding the demographic and clinical characteristics of HZ patients from different regions of Turkey (8-10). This study aimed to

investigate the epidemiological profile and clinical presentations of immunocompetent patients diagnosed with HZ, the predisposing factors and HZ complications.

MATERIAL and METHODS

In this single-center, retrospective cohort study, 103 patients were included who were diagnosed with HZ among 9215 patients (32.6% older than 50 years and 16.9% older than 65 years) admitted to the dermatology outpatient clinic for any dermatological complaint (1.1%) between September 2019 and August 2020 in a secondary healthcare center in Sinop, a city in Northern Turkey region. The study was approved by the Sinop University Ethics Committee (approval number: 2020/10) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

The HZ diagnosis was established based on clinical findings. In ophthalmic HZ cases, the patients were evaluated in terms of ocular involvement. Persistent pain for at least three months after the resolution of the lesions was evaluated as PHN.

Of these, 98 patients who had no known immunosuppressive medical condition (history of solid organ/bone marrow transplantation, hematological or solid organ malignancy, HIV infection or use of any immunosuppressive medication) comprised the main study group, while five patients on immunosuppressive therapy (methotrexate [n=3], adalimumab [n=2]) for rheumatoid arthritis were excluded. The medical files of patients were evaluated regarding the demographic variables [age, sex (male:female ratio)], medical history [comorbidities (hypertension, diabetes, COPD, hyperlipidemia, hypothyroidism, depression, other), immunization profile], habits (smoking status), lesion localization [distribution pattern (as single dermatome or involvement of non-contiguous dermatomes), affected dermatome (cranial nerve, cervical, thoracic, lumbar, sacral)], presence of trauma history related to involved dermatome, time of admis-

sion (month and season), HZ complications (presence of ophthalmic involvement and involvement pattern, occurrence of PHN) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a laboratory parameter for assessing inflammation. The presence of PHN was further evaluated with regard to age, sex, depression and NLR.

Statistical Analyses

IBM SPSS® Statistics Version 22 was used to store and analyze the data. Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of variable distribution. Descriptive statistics were calculated as mean \pm standard deviation and median [minimum-maximum] values for continuous variables, and as frequency and percentage for categorical variables. The differences in the distribution of categorical variables between independent groups were assessed by the Fisher's exact test. The Mann-Whitney U test was used for the comparison of non-normally distributed groups. The p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Ninetyeight immunocompetent patients were diagnosed with HZ. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Of these 98, 69.4% (n=68) were older than 50 years, while 42.9% (n=42) were older than 65 years. Ten patients comprised the pediatric age group with a median age of 11 years (age range: 5-17 years).

Various comorbidities were identified in 49% of the study group (n=48), with hypertension being the leading disorder (n=33) (Table 1). None of the COPD patients (n=6) were receiving long-term systemic corticosteroid therapy, but using inhaler corticosteroids. Five patients had been diagnosed with depression by a psychiatrist and were using antidepressant treatment. History for immunization against VZV was present in only three pediatric patients aged 5, 7, and 8 years old, respectively, while none of the patients in the study had received the HZ vaccine.

The main distribution pattern was the involvement of one or two adjacent dermatomes (96.9%, n=95). In three patients (3.1%), two non-contiguous dermatomes were involved (bilateral in one patient, unilateral in two patients). The most commonly affected dermatomes were thoracic dermatomes (45.9%, n=45), followed by cervical (20.4%, n=20) and lumbar dermatomes (15.3%, n=15). Similarly, thoracic dermatomes (n=5) were the most commonly involved dermatomes in pediatric patients, while concomitant involvement of ipsilateral sacral and contralateral lumbar dermatomes was observed in two of these cases who were aged 7 and 16 years old, respectively.

Among cranial nerves, the trigeminal nerve was exclusively affected in 11 cases (11.2%), eight of them presenting

Table 1: Demographic and clinical characteristics of immunocompetent herpes zoster patients.

	Immunocompetent patients diagnosed with herpes zoster (n=98)
Age, year	5-88 (median:59)
Sex, male:female (ratio)	52:46 (1.1:1)
Comorbidity (present), n (%)	48 (49.0)
Comorbidity, n (%)	
Hypertension	33 (33.7)
Diabetes	14 (14.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	6 (6.1)
Hyperlipidemia	6 (6.1)
Hypothyroidism	5 (5.1)
Depression	5 (5.1)
Other	5 (5.1)
Active smoker, n (%)	23 (23.5)
Distribution pattern, n (%)	
Single dermatome*	80 (81.6)
Single dermatome* crossing midline	15 (15.3)
Two non-contiguous dermatomes	3 (3.1)
Dermatome**, n (%)	
Cranial nerves***	11 (11.2)
Cervical	20 (20.4)
Thoracic	45 (45.9)
Lumbar	15 (15.3)
Sacral	10 (10.2)
Ophthalmic involvement (present), n (%)	8 (8.2)
Ophthalmic involvement pattern, n (%)	
Vesicular lesion on eyelid	7 (7.1)
Blepharitis	3 (3.1)
Follicular conjunctivitis	1 (1.0)
Dendritic ulcer	1 (1.0)
Marginal keratitis	1 (1.0)
Endothelitis	1 (1.0)
Iridocyclitis	1 (1.0)
Postherpetic neuralgia (present), n (%)	11 (11.2)
Season at admission, n (%)	
Summer	35 (35.7)
Fall	26 (26.5)
Winter	21 (21.4)
Spring	16 (16.3)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean\pmSD	2.73 \pm 2.13

SD: Standard deviation. *with/without adjacent dermatome. **The total number does not correspond to the number of patients, since more than one dermatome was involved in three patients. ***Eight patients presented with ophthalmic herpes zoster.

with ophthalmic HZ (8.2%). Vesicular lesions were present on the eyelid in seven patients. The leading ocular finding observed in ophthalmic HZ cases was blepharitis (n=3) (Table 1).

Two patients had a recent history of ophthalmic surgery (cataract surgery [n=1] and abscess drainage [n=1]) one month prior to HZ occurrence and both of them presented with ophthalmic HZ of the affected eye.

When the distribution of HZ occurrence was examined concerning seasons and months, the peak incidence was detected during summer (n=35, 35.7%) and August (n=23, 23.5%), respectively. On the contrary, all ophthalmic HZ cases were observed during the fall (n=6, 75%) and winter seasons (n=2, 25%) (Figure 1).

Eleven patients (11.2%) had persistent, debilitating pain due to PHN lasting more than three months, necessitating analgesic therapy. The median age of the patients presenting with PHN was 80 years (age range: 56 - 88), with ten patients being older than 65 years, while the median age of patients without PHN was 57 years. Thoracic dermatome

was involved in more than half of these cases (n=6), as only one patient had ophthalmic HZ. Males were found to experience PHN more frequently (P=0.009). The patients with PHN had a higher mean NLR value, although it was not statistically significant (P=0.136) (Table 2).

DISCUSSION

HZ poses a great health burden with its debilitating complications (5). Epidemiological research mainly belongs to specific geographical regions, while a scant number of reports is present in the literature from Asia, South America, and Africa (3). The incidence rate of HZ was reported between 3-5 per 1000 person-years in the general population based on the reports from North America, Europe, and Asia-Pacific, with an increased risk after the age of 50 (3). When the incidence rate was examined in terms of age groups, an increasing pattern was observed as 6-8 per 1000 person-years and 8-12 per 1000 person-years at 60 and 80 years of age, respectively (3). In our study, the incidence rate of HZ was calculated as 11 per 1000 person-years (1.1%). This relatively higher incidence rate

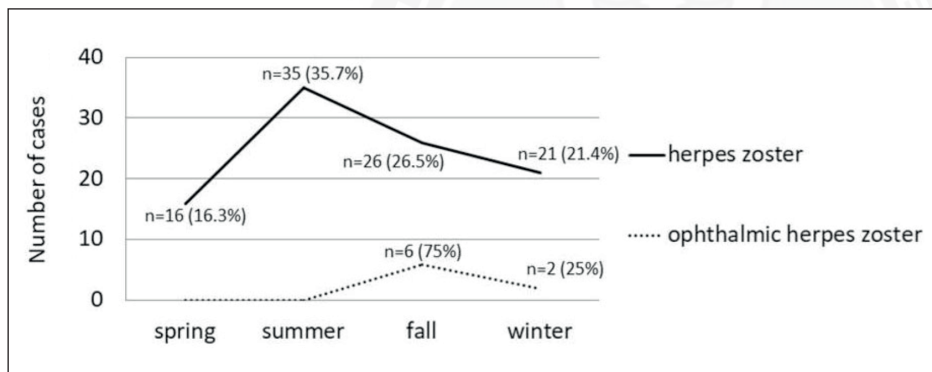


Figure 1:The distribution of herpes zoster (solid line) and ophthalmic herpes zoster (dotted line) cases with regard to seasons.

Table 2: Presence of postherpetic neuralgia with regard to demographic characteristics (age, sex), depression and neutrophil-to-lymphocyte ratio.

	Postherpetic neuralgia present	Postherpetic neuralgia not present	p-value*
Age groups, n (%)			
5-49 years	0 (0)	30 (34.5)	0.017**
50-88 years	11 (100)	57 (65.5)	
Gender, n (%)			
Male	10 (90.9)	42 (48.3)	0.009**
Female	1 (9.1)	45 (51.7)	
Depression, n (%)			
Yes	0 (0)	5 (5.7)	1.00**
No	11 (100)	82 (94.3)	
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean±SD	4.19 ± 4.18	2.55 ± 1.66	0.136***

SD: Standard deviation

*Statistically significant values are highlighted in bold. **p-value was calculated with Fisher’s exact test. ***p-value was calculated with Mann-Whitney U test.

compared to previous general population data could be attributed to the higher percentage of the elderly population in the rural geographical region in which our study had been conducted, with 32.6% of the patients admitted to dermatology outpatient clinic during the study period being older than 50 years and 16.9% older than 65 years. The rates of HZ reported from our country ranging between 0.43-0.68% were comparable with the literature (8-10), but lower than our series. This difference may likewise be attributed to the lower mean/median age of patients in these studies (8-10). Moreover, Sinop, the city where our study was conducted, was reported to have the highest median age of residents among all cities in Turkey, according to the latest population registration data (11).

In a recent systematic review, the female sex was found to be a risk factor for HZ attributed to possible immunologic, hormonal, and/or healthcare-seeking attitude differences (5). However, the numbers of female and male patients were similar in our study, in line with some former studies showing no statistically significant difference between females and males (12,13).

The immunocompromised individuals constitute only the minority of the HZ cases in the published literature (6), although the disease course is more severe in the presence of immunosuppression (14). Thus, several population-based studies were conducted on the additional possible risk factors for HZ (1,7,15) in addition to well-known ones, aging and immunosuppressive conditions (5). Forbes et al. reported various disorders associated with increased HZ risk in their case-control study, especially in younger age groups (1). In our study, diabetes was the second leading comorbidity, present in nearly 15% of the patients. Some previous studies demonstrated the relation between HZ and diabetes with a variable strength of association (5). However, the low number of our HZ patients diagnosed with diabetes could not be used to support this relationship. COPD diagnosis, present in six patients who were on inhaler steroid therapy, was also mentioned as a risk factor in former reports. On the other hand, the risk was increased, particularly in patients receiving oral corticosteroid therapy (5).

Patients with psychiatric disorders were found to have an elevated risk of HZ (16). Impaired immune response was observed in animal models due to stress and anxiety which made mice susceptible to infection (17). Moreover, reduced VZV-specific cellular immunity was detected in the peripheral blood of patients with major depression (18). In the case-control study by Forbes et al., depression was found to be associated with increased HZ risk (1). In our study, patients diagnosed with depression comprised less than 10% of the cases.

Interestingly, active smoking was demonstrated to be associated with reduced HZ risk, despite the possible negative

impact of smoking on cell-mediated immunity (5,6). The number of non-smokers was greater than the current smokers in our cohort, which further supported the existing data.

HZ mainly presents unilaterally in immunocompetent individuals, affecting a single dermatome (mainly thoracic) with/without adjacent dermatomes (2,19), which was also the main clinical scenario in the majority of our patients. Rarely, the lesions may involve two non-contiguous dermatomes unilaterally or bilaterally. These presentations, mainly encountered in immunocompromised or elderly patients, are named HZ duplex unilateralis and bilateralis, respectively (19,20). Surprisingly, two of the patients presenting with HZ duplex unilateralis/bilateralis were belonging to the pediatric age group in our series.

The epidemiological characteristics of the immunocompetent pediatric age group diagnosed with HZ have not been widely investigated compared to adults (21). The thoracic dermatome was the leading dermatome involved in pediatric patients in general, as seen in our study (21). VZV infection in early childhood, especially younger than the age of one year, was accused of increased incidence of HZ (21,22). The relationship between VZV vaccination and HZ incidence in children has been a popular topic in recent years. The vaccine was introduced in Turkey in 2013 for children aged 12 months (23). In the literature, there are conflicting results on whether vaccination has increased or decreased the incidence of HZ (21). The dermatomes corresponding to vaccination sites (cervical or lumbar) were reported to be more frequently involved in children who had received the VZV vaccine (22). In our series, only one previously vaccinated child presented with cervical involvement, while the other two with thoracic dermatome. However, due to the limited number of pediatric patients (n=10), most of whom were not vaccinated, no further comments could be made.

Ophthalmic HZ results from the involvement of the ophthalmic branch of the trigeminal nerve and constitutes 10-20% of HZ cases (24), while a quite lower rate of ophthalmic HZ (8.2%) was observed in our study. The ophthalmic branch is divided into the frontal, lacrimal, and nasociliary nerves. The innervation field of the nasociliary nerve involves the tip of the nose and ocular structures (eyelid, sclera, conjunctiva, cornea, iris, and choroid). Thus the involvement of this nerve may result in ocular complications (25). However, in most studies, the incidence rates were calculated without clearly identifying whether ocular involvement was present or not in ophthalmic HZ cases (26). Clinical manifestations of ophthalmic HZ include vesicular dermatitis, blepharitis, conjunctivitis, keratitis, corneal ulceration, uveitis, retinitis, and optic neuritis (26-28). Among our patients with ophthalmic HZ, more than 80% had vesicular dermatitis on eyelids, as expected. Keratitis, uveitis, and conjunctivitis were

reported to be the leading ocular findings of ophthalmic HZ (26,29,30), whereas the most common ocular involvement in our series was blepharitis (37.5%).

Recent mechanical trauma was held responsible for HZ episodes in the literature (31), similar to the reactivation seen in the context of herpes simplex virus (HSV) infection (32). In a case-control study, 14 immunocompetent adult patients were found to present with HZ lesions at the site of recent trauma within one month (31). Authors suggested that trauma served as a stimulant for viral reactivation (31). Later on, a more comprehensive case-control study further supported the previous findings (32). Moreover, a greater association between trauma and HZ was reported in the cranial region and especially in the first week after the trauma (32). Accordingly, we had two patients presenting with ophthalmic HZ following mechanical trauma by means of ophthalmic surgical intervention at the same site.

Seasonal variation as a contributing factor was discussed in the setting of HZ with no conclusion (28,33), while some reports revealed summer predominance (33,34). Increased ultraviolet exposure and intensity were suggested as triggering factors for HZ, similar to HSV reactivation (33). Similarly, a peak was detected during the summer months, especially in August, in our series. On the other hand, no common result was exhibited by previous studies from different regions of Turkey with variable peaks in different seasons (8-10). Seasonality of ophthalmic HZ was also evaluated previously (33), but no annual trend was observed. In contrast, all ophthalmic HZ patients presented in fall and winter in our study. In a former report, HSV-related ocular attacks were likewise found to exhibit an annual pattern with an increasing incidence rate in winter (35). The authors attributed this seasonality to the changes in the local and systemic immune responses in winter (35).

The rate of PHN evaluated in our patient group (11.2%) corresponded to the range reported in the literature, which was between 5 and 30% (3). The discrepancy between the PHN rates was attributed to the varying definitions of PHN in terms of pain duration and severity (3). In our study, PHN was defined as persistent pain lasting at least three months. The association between increased PHN risk and older age was supported by prospective studies (36). The age group (ranging from 56 to 88 years) experiencing PHN in our cohort was also compatible with these studies. Conflicting results were present about the effect of sex on PHN rates, while female sex was found to be a protective factor in studies in which the mean age of patients was ≥ 60 years (36). A significantly higher number of male patients presented with PHN, even though the median age of our patient group was 59 years.

An interesting finding was the higher mean NLR value in patients experiencing PHN, even though it was not sta-

tistically significant. The NLR has been widely used as a marker of systemic inflammation in various inflammatory conditions in the last few years (37). Higher levels of NLR have been reported to point out active disease in inflammatory disorders, worse prognosis in various malignancies, and higher mortality rates in cardiac events (37,38). In a recent study, the normal range of NLR has been reported in a healthy, adult population between 0.78 and 3.53 (38). In another study evaluating cost-effective inflammatory markers in terms of predictive value for PHN in HZ patients, no significant correlation between NLR and PHN has been observed (39). On the other hand, elevated NLR has been associated with a worse prognosis of facial palsy in Ramsay Hunt syndrome, another complication of HZ resulting from the reactivation of VZV in the geniculate ganglion (37). It has been recommended as a useful tool for determining the prognosis of the affected individuals (37). Based on our results, we think the role of NLR in the active phase of HZ for estimating the prognosis of PHN should be investigated in further large-scale studies.

The limited number of patients was the main limitation of this study. Moreover, statistical evaluation of the role of risk factors was not possible due to the absence of a control group. Likewise, the lack of a control group due to the study's design prevented the interpretation of the mean NLR in a healthy control group and the comparison of this value with the mean NLR of patients with HZ. The assessment of the patients by the same physicians was the main strength of this study compared to studies conducted with the information gathered from database systems.

In line with the literature, HZ was detected mainly as unilateral single thoracic dermatome involvement in patients with no immunosuppressive condition and resulting in complications such as PHN and ophthalmic HZ in a subgroup of patients. On the other hand, the higher HZ incidence rate compared to other series from different regions of Turkey and other countries might be due to the higher median age of the population in our region. Our data concerning seasonal variability further supported the reports showing an increased incidence rate of HZ during summer. Mechanical trauma was another triggering factor in our series, also highlighted in previous reports. Moreover, we believe that the predictive value of NLR for PHN should be evaluated in further studies.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Zeynep Keskinçaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**, Design: **Zeynep Keskinçaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**, Data Collection or Processing: **Zeynep Keskinçaya, Ayna Sariyeva İsmayilov**, Analysis or

Interpretation: **Zeynep Keskinaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**, Literature search: **Zeynep Keskinaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**, Writing: **Zeynep Keskinaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**, Approval: **Zeynep Keskinaya, Ayna Sariyeva İsmayilov, Özge Aydın Güçlü**.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Support

None.

Ethical Approval

The study has been approved by Sinop University Ethics Committee (approval number: 2020/10).

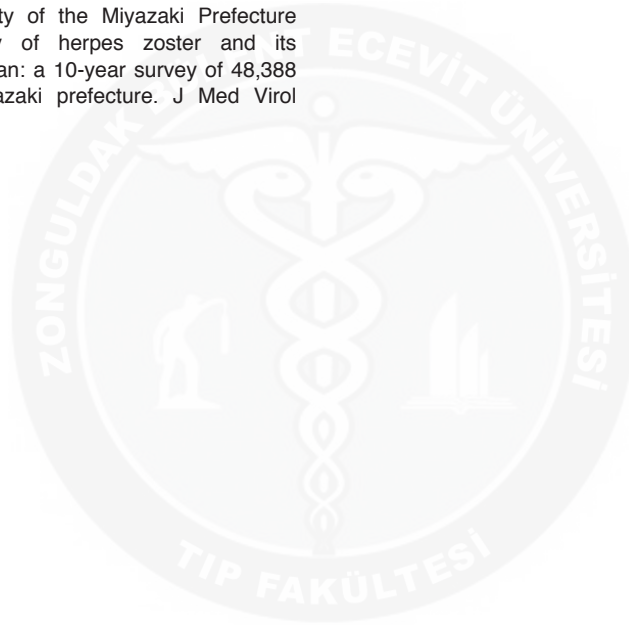
Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911.
- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol* 2003;26:277-289.
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833.
- Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. *Postgrad Med* 2017;129:567-571.
- Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1806-1821.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about the risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004;4:26-33.
- Schmidt SAJ, Langan SM, Pedersen HS, Schönheyder HC, Thomas SL, Smeeth L, Mansfield KE, Sørensen HT, Forbes HJ, Vestergaard M. Mood disorders and risk of herpes zoster in 2 population-based case-control studies in Denmark and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2018;187:1019-1028.
- Özkoç HU, Güneş Bilgili S, Karadağ AS, Altun F, Çalka Ö. The evaluation clinical and demographic characteristics of 115 patients diagnosed with herpes zoster in Eastern Turkey. *Turk J Dermatol* 2013;7:201-205.
- Küçükçakır O, Aliğaçoğlu C, Turan H, Yanık ME, Gürlevik Z, Acer E, Albayrak H, Gönen İ. Retrospective evaluation of patients with herpes zoster followed up in our department between 1999-2010. *Turkderm* 2012;46:186-190.
- Acer E, Kaya Erdoğan H, Bulur I, Acar EM. Evaluation of demographic and clinical characteristics of 166 patients with herpes zoster in the Kırşehir region. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2018;52:95-99.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2022-49685>. Access date: February 18 2023.
- Goh CL, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol* 1997;36:667-672.
- Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, El Hasnaoui A, de Labareyre C. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001;33:62-69.
- Cohen EJ, Kessler J. Persistent dilemmas in zoster eye disease. *Br J Ophthalmol* 2016;100:56-61.
- Jain A, van Hoek AJ, Walker JL, Forbes HJ, Langan SM, Root A, Smeeth L, Thomas SL. Inequalities in zoster disease burden: a population-based cohort study to identify social determinants using linked data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink. *Br J Dermatol* 2018;178:1324-1330.
- Yang YW, Chen YH, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with psychiatric diseases: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:447-453.
- Rammal H, Bouayed J, Falla J, Boujedaini N, Soulimani R. The impact of high anxiety level on cellular and humoral immunity in mice. *Neuroimmunomodulation* 2010;17:1-8.
- Irwin M, Costlow C, Williams H, Artin KH, Chan CY, Stinson DL, Levin MJ, Hayward AR, Oxman MN. Cellular immunity to varicella-zoster virus in patients with major depression. *J Infect Dis* 1998;178:104-108.
- Vijay A, Dalela G. Herpes zoster duplex bilateralis in immunocompetent patients: report of two cases. *J Clin Diagn Res* 2015;9:WR01-3.
- Zhang F, Zhou J. Zoster duplex: a clinical report and etiologic analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11020-11025.
- Hwang JH, Kim KH, Han SB, Kim HH, Kim JH, Lee SY, Choi UY, Kang JH. A clinico-epidemiological multicenter study of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hospitalized children. *Clin Exp Vaccine Res* 2019;8:116-123.
- Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, Bialek SR, Marin M. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis* 2013;208:1859-1868.
- Wolfson LJ, Daniels VJ, Pillsbury M, Kurugöl Z, Yardimci C, Kyle J, Dinleyici EC. Cost-effectiveness analysis of universal varicella vaccination in Turkey using a dynamic transmission model. *PLoS One* 2019;14:e0220921.
- Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus: natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;115:3-12.
- Butsch F, Greger D, Butsch C, von Stebut E. Prognostic value of Hutchinson's sign for ocular involvement in herpes zoster ophthalmicus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:563-564.
- Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc* 2013;88:562-570.
- Davies EC, Pavan-Langston D, Chodosh J. Herpes zoster ophthalmicus: declining age at presentation. *Br J Ophthalmol* 2016;100:312-314.

28. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84:251-262.
29. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-316.
30. Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101:42-45.
31. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. *BMJ* 2004;328:439.
32. Zhang JX, Joesoef RM, Bialek S, Wang C, Harpaz R. Association of physical trauma with risk of herpes zoster among Medicare beneficiaries in the United States. *J Infect Dis* 2013;207:1007-1011.
33. Berlinberg EJ, Kim E, Deiner MS, Patterson C, Porco TC, Acharya NR. Seasonality of herpes zoster and herpes zoster ophthalmicus. *J Clin Virol* 2020;126:104306.
34. Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: a 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81:2053-2058.
35. Gamus D, Romano A, Sucher E, Ashkenazi IE. Herpetic eye attacks: variability of circannual rhythms. *Br J Ophthalmol* 1995;79:50-53.
36. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain* 2016;157:30-54.
37. Soh Y, Lee JH, Jung J, Dong SH, Byun JY, Park MS, Kim SH, Yeo SG. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with recovery from Ramsay Hunt Syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019;81:130-137.
38. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10:12.
39. Kim YJ, Park GH, Kim MJ, Sim HB, Lee WJ, Lee SJ, Kim SW, Jeon YH, Jang YH, Kim DW. Usefulness of inflammatory markers for the prediction of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Ann Dermatol* 2018;30:158-163.



Hidradenitis Suppurativa Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Vaka-Kontrol Çalışması

Evaluation of Inflammatory Markers in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Single Center Case-Control Study

Özge KAYA¹ , Havva Yasemin ÇİNPOLAT² 

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ORCID ID: Özge Kaya 0000-0001-8062-1664, Havva Yasemin Çinpolat 0000-0002-7161-2907

Bu makaleye yapılacak atıf: Kaya Ö ve Çinpolat HY. Hidradenitis suppurativa hastalarda inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi: Tek merkezli vaka-kontrol çalışması. Med J West Black Sea. 2023;7(2):128-136.

Sorumlu Yazar

Özge Kaya

E-posta

ozgetrkz@hotmail.com

Geliş Tarihi

06.04.2023

Revizyon Tarihi

18.05.2023-12.06.2023

Kabul Tarihi

03.07.2023

ÖZ

Amaç: Hidradenitis suppurativa (HS), kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada hidradenitis suppurativada yeni inflamatuvar belirteçlerden olan monosit:HDL oranı (monosit:HDL ratio=MHR), nötrofil:lenfosit oranı (nötrofil:lenfosit ratio=NLR), monosit:lenfosit oranının (monosit:lenfosit ratio=MLR) değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012- Şubat 2023 tarihleri arasında HS tanısıyla takip edilen ve yaş-cinsiyet açısından eşleşmiş sağlıklı kontrol grubu sosyodemografik bulgular (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar bulguları [yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein=HDL), nötrofil sayısı, monosit sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), MHR, NLR, MLR] açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler hasta ve kontrol grubu arasında, ayrıca hasta grubunda hastalık şiddeti açısından (Hurley evre 1, 2 ve 3) ve metabolik sendrom varlığına göre karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunda inflamatuvar belirteçlerle korele olan bulgular değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 53 HS hastası (kadın:erkek oranı=0,6:1, yaş ort=33.32±11.37) ve 50 sağlıklı kontrol (kadın:erkek oranı=0,47:1, yaş ort=36.74±11.95) dahil edildi. Hasta grubunda ortalama HDL değeri istatistiksel olarak daha düşük saptanırken; ESH, nötrofil ve monosit sayıları, MHR ve NLR değerleri daha yüksekti ($p<0.05$). Hastalar Hurley evrelemesi açısından karşılaştırıldığında; CRP, ESH nötrofil ve monosit sayıları, MHR, NLR ve MLR değerleri evre ilerledikçe artmaktaydı, ancak bu artış sadece ESH'nda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.022$). Anatomik lokalizasyon tutulum sayısı; nötrofil sayısı, monosit sayısı, ESH, MHR, NLR, MLR ve Hurley evresiyle pozitif koreleliydi. Hastalık süresi ise MHR ile korelasyon göstermekteydi. Hastaların 11'inde (%20,8) metabolik sendrom mevcuttu. Metabolik sendromu olan hastalarda MLR değeri daha düşük saptanırken, diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: HS'te MHR, NLR ve MLR gibi maliyeti düşük ve kullanımı kolay olan yeni inflamatuvar belirteçler inflamatuvar yükü yansıtması açısından günlük pratikte kullanılabilecek parametrelerdir.

Anahtar Sözcükler: Hidradenitis suppurativa, inflamasyon, metabolik sendrom, monosit:HDL oranı, monosit:lenfosit oranı, nötrofil:lenfosit oranı

ABSTRACT

Aim: In this study, it is aimed to evaluate monocyte: HDL ratio (MHR), neutrophil: lymphocyte ratio (NLR), monocyte: lymphocyte ratio (MLR), which are new inflammatory markers, in HS.

Material and Methods: Patients followed up with the diagnosis of HS between January 2012 and February 2023 and age-sex-matched healthy control group will be evaluated retrospectively in terms of sociodemographic findings (age, gender), and laboratory findings [high-density lipoprotein (HDL),



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

neutrophil count, monocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), MHR, NLR, MLR]. The obtained data will be compared between the patient and control group. In addition, patients will be compared in terms of Hurley stage and the presence of metabolic syndrome.

Results: 53 HS patients (female: male ratio=0.6:1, age mean=33.32±11.37) and 50 healthy controls (female: male ratio=0.47:1, age mean=36.74±11.95) were included in the study. While the mean HDL value was statistically lower in the patient group; ESR, neutrophil and monocyte counts, MHR, and NLR values were higher ($p<0.05$). When the patients were compared in terms of Hurley staging; neutrophil count, CRP, ESR, MHR, NLR ve MLR values, increased as the stage progressed, but this increase was statistically significant only at ESR ($p=0.022$). The number of anatomical localization involvement was positively correlated with the neutrophil count, monocyte count, ESR, MHR, NLR, MLR, and Hurley stage. Disease duration was correlated with MHR. Metabolic syndrome was present in 11 (20.8 %) patients. While the MLR value was found to be lower in patients with metabolic syndrome, no statistical difference was found in other parameters.

Conclusion: New inflammatory parameters such as MHR, NLR, and MLR can be used in daily practice in terms of reflecting the inflammatory burden in HS patients.

Keywords: Hidradenitis suppurative, inflammation, metabolic syndrome, monocyte: HDL ratio, monocyte: lymphocyte ratio, neutrophil: lymphocyte ratio

GİRİŞ

Hidradenitis suppurativa (HS); başlıca aksilla, inguinal ve anogenital bölgede derin yerleşimli nodül, apse, fistül ve skar gelişimi ile seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Başta obezite olmak üzere hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi metabolik sendromla da ilişkili olan birçok inflamatuvar hastalıkla birlikte görülebilir (2). Hastalık şiddeti Hurley evreleme sistemi adı verilen bir sınıflandırma sistemi ile değerlendirilir (1,2). Hastalık evresine göre tedavide antiinflamatuvar özelliği olan bazı antibiyotikler ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (3).

Proinflamatuvar hücreler olan monositler oksidatif stresin ana kaynağıdır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (high density lipoprotein=HDL) ise inflamasyonu ve oksidatif stresi baskılayan önemli proteinlerden biridir (4). Bu bağlamda monosit: HDL oranı (monosit: HDL ratio=MHR) son yıllarda inflamatuvar hastalıkların bir belirteci olarak kabul edilen ve birçok dermatolojik hastalık da dahil olmak üzere özellikle metabolik sendrom ile ilişkili inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği gösterilen bir laboratuvar bulgusudur (5,6). MHR'nin yanı sıra nötrofil: lenfosit oranı (nötrofil: lenfosit ratio=NLR) ve monosit:lenfosit oranı (monosit:lenfosit ratio=MLR) da birçok inflamatuvar hastalıkta sistemik inflamasyon ve prognoz göstergeleri olarak tanımlanmıştır (5,7,8). İnflamasyon şiddetinin hastalık prognozu açısından önemli bir parametre olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu şiddeti pratik olarak gösteren düşük maliyetli belirteçler son yıllarda önem kazanmıştır.

Özellikle HS gibi hastalık şiddetinin daha çok klinik bulgularla değerlendirildiği hastalıklarda, takipte ve tedavi seçiminde objektif değerlendirme sağlayacak parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer klasik inflamatuvar belirteçlerinin ve kan sayımı parametrelerinin birçok durumdan etkileniyor olması da yeni inflamasyon parametrelerine ihtiyacı artırmaktadır. Bu çalışmada da HS tanısı ile takip edilen

hastalarda klasik inflamasyon belirteçlerinin yanı sıra yeni geliştirilen inflamasyon belirteçlerinin (MHR, NLR, MLR) klinik bulgularla ilişkisinin belirlenmesi ve bu parametrelerin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2012- Şubat 2023 tarihleri arasında HS tanısıyla takip edilen hastalar ve yaş-cinsiyet açısından eşleşmiş sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri hasta ve kontrol gruplarında şu şekilde belirlendi:

Hasta grubu:

- 18 yaş üstü hastalar
- Hidradenitis suppurativa tanısı olan ve hastane kayıt sisteminde çalışmada kullanılacak laboratuvar değerleri [monosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, HDL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP)] mevcut olan hastalar.

Kontrol grubu:

- 18 yaş üstü bireyler
- Hidradenitis suppurativa tanısı ve/veya başka kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan hastalar.
- Hastane kayıt sisteminde çalışmada kullanılacak laboratuvar değerleri (monosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, HDL, ESH, CRP) mevcut olan bireyler.
- Hidradenitis suppurativa ile ayırıcı tanıya girecek fleksural bölgeleri tutan (apse, fronkül, lenfadenit vb.) inflamatuvar deri lezyonu olmayan bireyler.

Onsekiz yaş altı bireyler ve hastane kayıt sisteminde yukarıda bahsedilen verileri eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bununla birlikte hasta grubunda HS tanısı kesin olmayanlar yine çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki bireyler sosyodemografik bulgular (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar bulguları (monosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, HDL, ESH, CRP) açısından retrospektif olarak değerlendirilerek, elde edilen veriler iki grup arasında karşılaştırıldı. Bununla birlikte tüm katılımcılarda MHR, NLR ve MLR değerleri mevcut laboratuvar sonuçlarına göre hesaplanarak elde edilen veriler yine iki grup arasında karşılaştırıldı.

Ayrıca hasta grubunda klinik bulgularla [hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti (Hurley evresi), anatomik lokalizasyon tutulum sayısı] korelasyon gösteren parametreler değerlendirildi. Bununla birlikte HS grubundaki hastalar metabolik sendromun eşlik edip etmemesine göre iki gruba ayrılarak klinik bulgular [hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti (Hurley evresi), anatomik lokalizasyon tutulum sayısı] ve laboratuvar bulguları (monosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, HDL, ESH, CRP, MHR, NLR, MLR) açısından karşılaştırıldı.

Hurley evreleme sistemi HS hastalarında hastalık şiddetini sınıflamak amacıyla kullanılır. Bu evreleme sisteminde; skar ve sinüs traktus oluşumunun varlığı ve derecesine göre hastalık şiddeti hafif (Hurley-1), orta (Hurley-2) ve şiddetli (Hurley-3) olarak sınıflandırılır (9).

Hastalarda aşağıdaki kriterlerden herhangi üçü varsa metabolik sendrom olarak kabul edildi: 1-Bozulmuş açlık glukozu: Serum açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ve/veya bu sebeple tedavi alıyor olmak ve/veya tip 2 diabetes mellitus tanısı almış olmak. 2-Hipertansiyon: Sistolik/diastolik kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg ve/veya bu sebeple tedavi alıyor olmak. 3-Hipertrigliseridemi: Serum trigliserid >150 mg/dl ve/veya bu sebeple tedavi alıyor olmak.

4-Düşük HDL kolesterol: Serum HDL'nin kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl, ve/veya bu sebeple tedavi alıyor olmak. 5-Bel çevresi: Kadınlarda ≥ 35 inç, erkeklerde ≥ 40 inç (10).

Çalışma "Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE))" kriterlerine göre dizayn edildi (11). Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12/04/2023 Tarih ve 2023/06-04 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analizler

SPSS versiyon 15 (IBM SPSS, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için gruplararası karşılaştırma Kikare ve Fisher Exact testleri kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, anormal dağılım gösteren değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren

bağımsız değişkenlerde iki grubun karşılaştırmasında student T testi; ikiden fazla grubun karşılaştırmasında Oneway ANOVA testi kullanılırken, anormal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerde iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası ikişerli karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirme yapıldı. En az biri anormal dağılım gösteren devamlı değişkenlerin veya en az biri ordinal olan değişkenlerde korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için toplam Tıp 1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. HS ile bağımsız ilişkili parametreleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Post-hoc güç analizi G-power (versiyon 3.1.9.7) programı ile değerlendirildi. 53 hasta 50 kontrol grubu örneklem büyüklüğü ve alfa=0,05 için iki grubun uygun şekilde Mann-Whitney U veya T- testi ile karşılaştırılmasına ait beta değerleri hesaplandı. Nötrofil, monosit, ESH, CRP, NLR ve MHR için güç değerleri %81 ile %99 arasında yer almaktadır.

BULGULAR

Hastane kayıt sistemindeki veriler retrospektif olarak değerlendirildiğinde dahil edilme kriterleri doğrultusunda toplam 53 HS hastası (kadın: erkek oranı=0,6:1, yaş ort=33.32 \pm 11.37) ve 50 sağlıklı kontrol (kadın: erkek oranı=0,47:1, yaş ort=36.74 \pm 11.95) çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda ortalama HDL değeri istatistiksel olarak daha düşük saptanırken nötrofil ve monosit sayıları, MHR, NLR ve ESH değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılan tüm parametreler dahil edilerek uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde azalan HDL değerlerinin yaş, cinsiyet ve diğer parametrelerden bağımsız olarak HS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR: 0.461, CI: 0.215-0.985, $p=0.046$).

Tablo 2'de belirtildiği üzere HS hastaları kendi aralarında Hurley evrelemesine Hurley 1, 2 ve 3 olmak üzere üç gruba ayrıldı. Üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında; CRP, ESH, nötrofil ve monosit sayıları, MHR, NLR ve MLR değerleri Hurley 1'den 3'e gittikçe ilerledikçe artmaktaydı, ancak bu artış sadece ESH'nda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.022$). ESH, Hurley evreleri arasında birebir karşılaştırıldığında ise sadece Hurley Evre-3 ile Evre-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.010$).

HS hastaları metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde toplam 11 (%20,8) hasta metabolik sendrom kriterlerini taşıyordu. Hastalar metabolik sendromun eşlik edip etmemesine göre iki gruba ayrıldı. İki grup kıyaslandığında sadece MLR değerinin metabolik sendrom grubunda daha düşük olduğu saptandı. Diğer tüm parametrelerde iki grup

Tablo 1: Hidradenitis suppurativa hastalarının kontrol grubuyla demografik bulgular ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması.

	HS (n=53)	Kontrol (n=50)	p
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	20 (37,7)	16 (32)	0,542
Erkek	33 (62,3)	34 (68)	
Yaş (yıl)	33,32±11,37	36,74±11,95	0,07
HDL (mg/dL)	44,13±11,02	58,72±17,14	*<0,001
ESH (mm/saat)	17,00 (2-88)	4,00 (1-56)	*<0,001
CRP (mg/dL)	5,00 (1-80)	3,00 (1-25)	0,059
Monosit sayısı (10 ³ /ml)	0,65±0,26	0,49±0,14	*<0,001
Lenfosit sayısı (10 ³ /ml)	2,70 (0,73-7,61)	2,31 (0,61-6,27)	0,160
Nötrofil sayısı (10 ³ /ml)	5,15 (0,23-14,0)	3,90 (0,14-7,74)	*<0,001
MHR	13,78 (5,77-39,44)	8,78 (3,88-17,0)	*<0,001
NLR	1,83 (0,45-7,00)	1,58 (0,50-4,52)	*0,023
MLR	0,23 (0,10-0,60)	0,20 (0,07-0,69)	0,053

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekanslar ve yüzdeler olarak sunuldu.

HS: Hidradenitis suppurativa, **HDL:** High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol), **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MHR:** Monosit: HDL ratio (monosit:HDL oranı), **NLR:** Nötrofil: lenfosit ratio (nötrofil:lenfosit oranı), **MLR:** monosit: lenfosit ratio (monosit:lenfosit oranı), * p < 0.05.

Tablo 2: Hidradenitis suppurativa hastalarının Hurley evrelemesi açısından demografik bulgular ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması.

	Hurley-1 (n=16)	Hurley-2 (n=23)	Hurley-3 (n=14)	p
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	6 (37,5)	11 (47,8)	3 (21,4)	0,275
Erkek	10 (62,5)	12 (52,2)	11 (78,6)	
Yaş (yıl)	34,88±12,55	32,91±10,44	32,21±12,08	0,800
Hastalık süresi (ay)	48 (1-276)	48 (12-300)	78 (4-396)	0,639
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	24 (13-56)	25 (15-41)	23 (12-40)	0,600
Anatomik lokalizasyon tutulum sayısı, n (%)*				0,077
1 bölge	8 (50)	8 (34,8)	1 (7,1)	
2 bölge	5 (31,3)	9 (39,1)	5 (35,7)	
≥3 bölge	3 (18,8)	6 (26,1)	8 (57,1)	
HDL (mg/dL)	46,38±14,44	45,09±9,81	40,00±7,54	0,251
ESH (mm/saat)	5,0 (2,0-18,0)	17 (3,0-65,0)	24,5 (4,0-88,0)	*0,022
CRP (mg/dL)	3,0 (1,0-10,0)	5,00 (5,00-29,00)	14,50 (1,00-80,00)	0,067
Monosit sayısı (10 ³ /ml)	0,61±0,22	0,64±0,22	0,73±0,35	0,406
Lenfosit sayısı (10 ³ /ml)	3,16±1,48	2,75±0,75	2,57±1,08	0,315
Nötrofil sayısı (10 ³ /ml)	4,91 (3,00-8,80)	5,10 (2,29-8,60)	6,45 (3,00-14,00)	0,095
MHR	12,15 (6,52-23,44)	14,10 (5,77-29,41)	15,00 (7,89-37,95)	0,303
NLR	1,82 (0,45-3,42)	1,70 (1,10-3,76)	2,58 (1,10-7,00)	0,065
MLR	0,19 (0,11-0,32)	0,24 (0,10-0,48)	0,27 (0,12-0,60)	0,063

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekanslar ve yüzdeler olarak sunuldu.*Hastalarda axillar, inguinal, perianal, gluteal ve intermammarial alanlarda tutulum mevcuttu.

HDL: High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol), **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MHR:** Monosit: HDL ratio (monosit:HDL oranı), **NLR:** Nötrofil:lenfosit ratio (nötrofil:lenfosit oranı), **MLR:** Monosit: lenfosit ratio (monosit:lenfosit oranı), * ESH gruplar arasında karşılaştırıldığında Evre 1-2 arasında ve Evre 2-3 (sırasıyla p=0.063 ve p=0.185) arasında anlamlı fark yokken, Evre 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.010).

Tablo 3: Hidradenitis suppurativa hastalarının metabolik sendrom varlığı açısından demografik bulgular ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

	MS (+) (n=11)	MS (-) (n=42)	p
Cinsiyet , n (%)			
Kadın	4 (36,4)	16 (38,1)	0,916
Erkek	7 (63,6)	26 (61,9)	
Yaş (yıl)	38,91±11,19	31,86±11,07	0,066
Hastalık süresi (ay)	48 (12-300)	60 (1-396)	0,636
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	27 (16-56)	24 (12-54)	0,398
Anatomik lokalizasyon tutulum sayısı, n (%)			0,357
1 bölge	5 (45,5)	12 (28,6)	
2 bölge	2 (18,2)	2 (4,5)	
≥3 bölge	4 (36,4)	13 (31)	
Hurley evresi, n (%)			0,385
Evre- 1	5 (45,5)	11 (26,2)	
Evre- 2	3 (27,3)	20 (47,6)	
Evre- 3	3 (27,3)	11 (26,2)	
HDL (mg/dL)	40,09±13,38	45,19±10,25	0,174
ESH (mm/saat)	19,5 (4-22)	15 (2-88)	0,874
CRP (mg/dL)	6 (4-11)	4 (1-80)	0,590
Monosit sayısı (10 ³ /ml)	0,55±0,29	0,68±0,25	0,158
Lenfosit sayısı (10 ³ /ml)	3,27±1,76	2,70±0,84	0,323
Nötrofil sayısı (10 ³ /ml)	4,7 (2,3-7,2)	5,2 (3,0-14,0)	0,273
MHR	11,97 (6,67-39,44)	14,05 (5,77-37,95)	0,313
NLR	1,57 (0,45-3,94)	1,83 (1,09-7,00)	0,130
MLR	0,17 (0,12-0,23)	0,25 (0,10-0,60)	*0,002

Sürekliliği değişkenler ortalaması±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekanslar ve yüzdeler olarak sunuldu. *Hastalarda axillar, inguinal, perianal, gluteal ve intermammarial alanlarda tutulum mevcuttu.

HS: Hidradenitis suppurativa, **MS:** Metabolik sendrom, **HDL:** high density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol), **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MHR:** Monosit: HDL ratio (monosit:HDL oranı), **NLR:** Nötrofil: lenfosit ratio (nötrofil:lenfosit oranı), **MLR:** Monosit: lenfosit ratio (monosit:lenfosit oranı), * p < 0.05.

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 4'te belirtildiği üzere, anatomik lokalizasyon tutulum sayısının; Hurley evresi, ESH, CRP, nötrofil ve monosit sayıları, MHR, NLR ve MLR ile pozitif korele olduğu saptandı. Hastalık süresi ise yaş ve MHR ile korelasyon göstermekteydi. Diğer hiçbir parametrede anlamlı korelasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

Akne inversa olarak da bilinen hidradenitis suppurativa, dünya nüfusunun ~%1'ini etkileyen kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Temel patogenezinde foliküller oklüzyon ve bunun sonucu oluşan folikül rüptürü yer alır. Rüptür sonucu çevre dokuya dağılan keratin artıkları ve bakteriyel atıklar inflamasyonun tetiklenmesine bunun sonucunda abse formasyonu ve sinüs traktı gibi pilosebace ünitenin yıkımı sonucu oluşan lezyonlara yol açmaktadır (1,12).

Tablo 4: Hidradenitis suppurativa hastalarında korelasyon gösteren parametreler

	Anatomik lokalizasyon tutulum sayısı		Hastalık süresi	
	r	p	R	p
Yaş			0.531	<0.001
Hastalık süresi	0.294	0.033		
Hurley evresi	0.374	0.006		
ESH	0.457	0.013		
CRP	0.341	0.048		
Nötrofil sayısı	0.354	0.009		
Monosit sayısı	0.294	0.033		
MHR	0.293	0.033	0.329	0.016
NLR	0.316	0.021		
MLR	0.274	0.047		

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MHR:** Monosit: HDL ratio (monosit:HDL oranı), **NLR:** Nötrofil: lenfosit ratio (nötrofil:lenfosit oranı), **MLR:** Monosit: lenfosit ratio (monosit:lenfosit oranı).

Hidradenitis suppurativa'da inflamasyonun başrol oyuncuları nötrofil, monosit ve makrofajlardır. Bu hücreler proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın üretimini uyararak T helper 17 (Th17) lenfositlerinin gelişimine katkıda bulunur (13). Bu durum Th17 ile düzenleyici T hücreleri arasındaki oranın bozulmasına sebep olarak HS immünopatogeneze katkıda bulunmaktadır (14,15).

Monosit ve makrofajlar ayrıca IL-23, IL-1 beta ve TNF-alfa gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin salgılayarak inflamasyonun artmasına yol açarlar (16). Bununla birlikte monositlerin in vitro artan C5a aktivitesi ortamında IL-6 ve TNF sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (17). Şiddetli HS'de artan C5a seviyeleri monositlerin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunun bir diğer göstergesidir (18, 19).

Patogeneze rol oynayan bir diğer sitokin olan IL-6, artmış akut faz proteinleri, immünooglobulinler, ateş, nötrofilinin önemli sebebidir (16). Bu bilgiler ışığında çalışmamız sonucunda nötrofil ve monosit sayılarının, bununla birlikte klasik bir akut faz reaktanı olan ESH'nin HS grubunda yüksek saptanmış olması şaşırtıcı değildir.

Bununla birlikte çalışmamızın esas amacı olan HS hastalarında yeni inflamatuvar belirteçler değerlendirildiğinde hem MHR hem de NLR yine HS grubunda yüksek saptanmıştır. Son yıllarda inflamasyonla seyreden atopik dermatit, ürtiker, vitiligo, Behçet Hastalığı gibi dermatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçlerin değerlendirildiği ve anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmektedir (19-26).

Dermatolojik hastalıklardan HS'e patogeneze açısından oldukça benzer olan psoriasis hastalarında NLR'nin psoriasis hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir (19-21). Aktaş ve ark. yaptığı benzer bir çalışma sonucunda da NLR, MLR, MHR'nin psoriasis hastalarında hastalık şiddetiyle korele olacak şekilde arttığı ve inflamatuvar yükün göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (6). Bununla birlikte Wang ve Jin yaptığı çalışmada psoriasis hastalarında NLR'nin biyolojik tedavilerle azalma gösterdiği bu sebeple hem tedavi takibinde hem de hastalık aktivitesini takipte kullanılabilecek bir parametre olduğu da belirtilmiştir (27). Nötrofiller sistemik inflamatuvar yanıtın primer sorumlu doğal bağışıklık sisteminin elemanlarıyken, lenfositler daha çok adaptif bağışıklık sisteminden sorumludur. Bu bağlamda, periferik kanda ölçülen nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki basit bir oran olarak hesaplanan NLR artmış sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kabul edilir ve birçok inflamatuvar hastalıkta inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (28). Hatta NLR'nin kardiyovasküler hastalıklarda ve genel popülasyonda mortalitenin belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (29, 30).

HS, primer olarak bakteriyel bir enfeksiyon hastalığı olmasa da doku harabiyetine bağlı olarak hastalarda bakteriyel

kolonizasyon görülebilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda bağışıklık sisteminde ilk yanıtın sorumlu olan nötrofillerdeki ve buna bağlı NLR'de saptanan artışa HS hastalarında sıklıkla eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonun da katkısı olmuş olabilir (31).

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu tüm parametreler dahil edilerek uygulanan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde azalan HDL değerlerinin yaş, cinsiyet ve diğer parametrelerden bağımsız olarak HS ile ilişkili olduğunun saptanmış olmasıdır. HDL'nin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi olduğu bilinmekte ve kardiyovasküler hastalıklarda HDL düşüklüğünün en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (4). Bu bağlamda HDL düşüklüğünün HS hastalarında inflamatuvar yükü artırdığı düşünülebilir. Ayrıca bu hastalarda kardiyovasküler hastalık risk artışını da açıklamaktadır.

Yukarıda bahsedildiği üzere monosit ve makrofajların nötrofiller gibi HS patogenezinde önemli rol oynamasından ötürü MLR artışının da NLR gibi inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (5,8). Öte yandan HDL'nin antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi göz önüne alındığında MHR artışının da yine özellikle koroner arter hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalıkta inflamasyonun biyobelirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (4-6, 32). Çalışmamızda da saptandığı üzere MHR, HS hastalarında da inflamasyonun belirleyicisi olabilir.

Çalışmamızda hem klasik inflamasyon belirteçleri olan CRP ve ESH, hem de yeni inflamatuvar belirteçler olarak tanımlanan MHR, NLR ve MLR Hurley evresi ilerledikçe artmaktaydı. Yine anatomik lokalizasyon tutulum sayısı ile MHR, NLR ve MLR'nin pozitif korele olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde birçok dermatolojik hastalıktan daha fazla inflamatuvar yükü olan HS'te bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların az sayıda ve sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Riis ve ark. (33) NLR açısından HS hasta grubunda artış gözlemlenirken, Miller ve ark. (34) ve Çetinarslan ve ark. (35) yaptıkları çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde NLR'nin HS grubunda artmış olduğunu göstermişlerdir. Çetinarslan ve ark. (35) çalışmalarında MHR'yi de değerlendirmiş ve çalışmamıza benzer şekilde HS grubunda hem arttığını hem de bu artışın hastalık süresiyle korele olduğunu belirtmişler ancak Hurley evreleme sistemine göre bu belirteçlerin hiçbirisi ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki saptamamışlardır. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada HS hastalarında NLR'nin hastalık şiddetiyle korele olduğu ancak hastalık şiddeti açısından en belirleyici inflamatuvar belirtecin 'nötrofiller (103/mm³) × trombositler (103/mm³) × monositler (103/mm³) / lenfositler (103/mm³)' formülüyle hesaplanan PIV (pan-immune-inflammation value= pan-immün-inflamasyon değeri) olduğu belirtilmiştir. (36).

Metabolik sendrom hiperinflamasyonla karakterize; insülin direnci, obezite, ateroskleroz ve hipertansiyon dahil olmak üzere bilinen önemli kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikte oluşmasını ifade eder (10). HS hastalarında metabolik sendrom ve komponentlerinin sıklığının arttığı bilinmektedir (1-3). Hem HS hem de metabolik sendrom için ortak olan önemli proinflamatuvar mediatörlerin varlığı hem de başta obezite ve insülin direnci olmak üzere ortak tetikleyiciler bu birlikteliği kısmen açıklasa da patogenetik mekanizma henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. Metabolik sendrom tarafından indüklenen inflamasyonun HS'nin başlamasına mı sebep olduğu yoksa HS'deki sistemik inflamasyonun doğrudan metabolik sendrom belirtilerine mi yol açtığı veya sistemik inflamasyonun her iki durum için altta yatan bir risk faktörü olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (37). Metabolik sendrom sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir metaanaliz sonucunda Türkiye'de metabolik sendrom sıklığının %32.9 olduğu ve kadınlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (38). Bununla birlikte ileri yaşta da metabolik sendrom sıklığının arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda da 11 HS hastasında (%20,8) metabolik sendrom eşlik ediyordu. Bu oran Türkiye ortalamasının altındadır. Bu durum çalışmamızdaki hastaların daha çok genç popülasyondan olması (yaş ort=33.32±11.37) ve kadın hasta sayısının erkeklere oranla daha az (kadın:erkek oranı=0.6:1) olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde metabolik sendrom ve komponentlerinde inflamatuvar belirteçlerin arttığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Gerek daha önce yapılmış çalışmalarda gerekse mevcut çalışmada HS'te saptanan yeni inflamatuvar belirteçlerdeki artışın eşlik eden metabolik sendroma bağlı olduğunu düşünebiliriz. Ancak çalışmamızda metabolik sendromu olan hastalarda inflamatuvar belirteçler de dahil olmak üzere hiçbir parametre metabolik sendromu olmayanlardan daha yüksek değildi, hatta MLR'nin metabolik sendromu olanlarda daha düşük olduğu görüldü. Hem bu durum hem de çalışmamızdaki HS hastalarında metabolik sendrom sıklığının normal popülasyonun altında olması, mevcut HS hastalarında metabolik sendromdan bağımsız olarak yani HS'in kendi inflamatuvar yükünden dolayı inflamatuvar belirteçlerin artmış olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olmasından dolayı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Ancak hem benzer çalışmalara göre farklı ve yeni sonuçlar saptanmış olması hem de HS hastalarında MLR'nin değerlendirildiği ilk çalışma olmasından dolayı literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Tüm bu sonuçlar HS hastalarında inflamatuvar yükün göstergesi olarak yeni inflamatuvar belirteçlerin kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu parametrelerde hâlâ sabit bir kesme değerlerinin olmaması kullanımlarını kısıtlasa da saptanan değişiklikler bağışıklık sistemi bozukluğunun bir işaretidir.

Daha ileri vaka kontrol çalışmaları, yaş kategorilerine göre ve/veya hastalık şiddetine dayalı aralık değerlerinin tanımlanmasına ve sabit kesme değerlerinin oluşturulmasına yardımcı olabilir.

Sonuç olarak; HS, kronik doğası ve sıklıkla ortaya çıkan nöksleri nedeniyle hastaların yaşam kalitesi üzerinde en büyük etkiye sahip dermatolojik hastalıklardan biridir. Ağrılı bir hastalık olması, özellikle ileri evrelerde hareket kısıtlılığına yol açması, hastaların uzun süre takip ve tedavi olma zorunluluğu gibi sebeplerden dolayı gerek sosyal, gerekse de çalışma hayatlarını psikolojik açıdan derinden etkiler (39). HS hastalarında yaşam kalitesinde gözlenen bu bozukluğun, kardiyovasküler hastalık, kanser, DM ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi mortalitesi yüksek hastalıklarla benzer olduğu saptanmıştır (40). Bu nedenle, bu damgalayıcı ve ağrılı hastalığın mümkün olan en iyi şekilde kontrolünü sağlamak amacıyla HS hastaları için erken teşhis ve hareket kısıtlılığı gibi kalıcı hasar olmadan yapılan erken tedaviler oldukça önemlidir. Bununla birlikte, çeşitli hastalık şiddeti değerlendirme araçları mevcut olsa da HS'in rutin klinik değerlendirmesinde, yalnızca klinik özelliklere dayalı hastalık şiddetinin kullanılıyor olması objektif değerlendirme ve tedavi kararı açısından zorlayıcı olabilmektedir. Bu bağlamda NLR, MHR ve MLR gibi yeni inflamatuvar parametreler HS hastalığında inflamasyon yükünün ve dolayısıyla şiddetinin öngörülmesinde katkı sağlayabilir. Yeni çalışmalarla desteklenirse günlük pratiğimizde daha erken dönemde agresif tedaviye geçişin, tedavi ve hastalık şiddeti takibinin ayrıca eşlik edebilecek kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid durumların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Teşekkür

Hasta verilerine ulaşma konusunda yardımlarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Selda Işık Mermutlu ve Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Keskinaya'ya; istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hakkı Kaya'ya teşekkür ediyorum.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım, verilerin toplanması ve incelenmesi, SPSS girişleri, istatistiksel tabloların oluşturulması, literatür incelenmesi, ana metnin yazılması ve son değerlendirme: **Özge Kaya**, Tasarım, verilerin incelenmesi, ana metnin yazılması ve son değerlendirme: **Havva Yasemin Çinpolat**.

Çıkar Çatışması

Yok

Finansal Destek

Yok.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12/04/2023 Tarih ve 2023/06-04 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

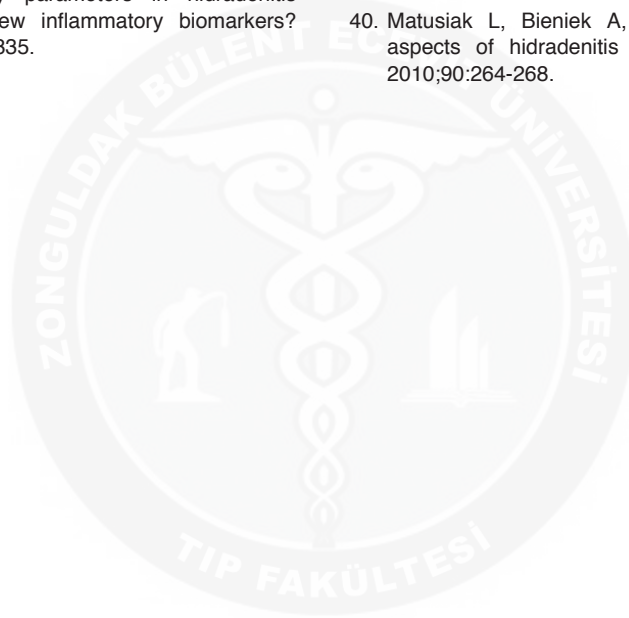
Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):343-351.
- Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(5):1045-1058.
- Vural S, Gündoğdu M, Akay BN, Boyvat A, Erdem C, Koçyiğit P, Bostancı S, Sanlı H, Kundakci N. Hidradenitis suppurativa: Clinical characteristics and determinants of treatment efficacy. *Dermatol Ther* 2019;32(5):e13003.
- Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, Sahebkar A. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol* 2018;233(12):9237-9246.
- Demirbaş A, Elmas ÖF, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Can monocyte to HDL cholesterol ratio and monocyte to lymphocyte ratio be markers for inflammation and oxidative stress in patients with vitiligo? A preliminary study. *Arch Dermatol Res* 2021;313(6):491-498.
- Aktaş Karabay E, Demir D, Aksu Çerman A. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio, lymphocytes, monocytes, and platelets in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2020;95(1):40-45.
- Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, Chen YD, Reaven GM. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern Med* 1992;232:267-272.
- Feng F, Tian Y, Liu S, Zheng G, Liu Z, Xu G. Combination of PLR, MLR MWR, and tumor size could significantly increase the prognostic value of for gastrointestinal stromal tumors. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3248.
- Zouboulis CC, del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology* 2015;231(2):184-190.
- Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens Rep* 2018;20:1-8.
- Babaoğlu AB, Tekindal M, Büyükuysal MÇ, Tözün M, Elmalı F, Bayraktaroğlu T, Tekindal MA. Epidemiyolojide gözlemsel çalışmaların raporlanması: STROBE Kriterlerinin Türkçe Uyarlanması. *Bati Karadeniz Tıp Dergisi* 2021;5(1):86-93.
- Von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol* 2011;164:367-371.
- Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol* 2016;64:1403-1415.
- Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, Lawlor C, Tobin AM, Sweeney CM, Kirby B. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015;173:1431-1439.
- Melnik BC, John SM, Chen W, Plewig G. T helper 17 cell/regulatory T-cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa: The link to hair follicle dissection, obesity, smoking and autoimmune comorbidities. *Br J Dermatol* 2018;179:260-272.
- Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, Volz T, Eyerich K, Fabbrocini G. Hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. *Cells* 2021;10(8):2094.
- Seow V, Lim J, Iyer A, Suen JY, Ariffin JK, Hohenhaus DM, Sweet MJ, Fairlie DP. Inflammatory responses induced by lipopolysaccharide are amplified in primary human monocytes but suppressed in macrophages by complement protein C5a. *J Immunol* 2013;191:4308-4316.
- Grand D, Navrazhina K, Frew JW. Integrating complement into the molecular pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2020;29:86-92.
- Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2016;43:305-310.
- Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;33:223-227.
- Polat M, Bugdaycı G, Kaya H, O guzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2017;26(4):97-100.
- Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2016;36:94-99.
- Rifaioglu EN, Bülbül Şen B, Ekiz Ö, Cigdem DA. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2014;23:65-67.
- Alan S, Tuna S, Türkoglu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31(12):626-631.
- Jiang Y, Ma W. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in atopic dermatitis patients. *Med Sci Monit* 2017;17(23):1340-1346.
- Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017;47(1):19-36.
- Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J Immunol Res* 2020;2020:3709749.
- Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3636.
- Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 2021;11:464.
- Turfan M, Erdoğan E, Tasal A, Vatankulu MA, Jafarov P, Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, Göktekin O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69(3):190-193.

31. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, Wang Y. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2019;37:1482-1489.
32. Liu HT, Jiang ZH, Yang ZB, Quan XQ. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predict long-term clinical outcomes in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of 9 studies. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(33):e30109.
33. Riis PT, Søbey K, Saunte DM, Jemec GB. Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatological patients. *Arch Dermatol Res* 2015;307(10):885-889.
34. Miller IM, Ring HC, Prens EP, Rytgaard H, Mogensen UB, Ellervik C, Jemec GB. Leukocyte profile in peripheral blood and neutrophil-lymphocyte ratio in hidradenitis suppurativa: A comparative cross-sectional study of 462 cases. *Dermatology* 2016;232(4):511-519.
35. Çetinarslan T, Türel Ermertcan A, Özyurt B, Gündüz K. Evaluation of the laboratory parameters in hidradenitis suppurativa: Can we use new inflammatory biomarkers? *Dermatol Ther* 2021;34(2):e14835.
36. Gambichler T, Hessam S, Cramer P, Abu Rached N, Bechara FG. Complete blood collection-based systemic inflammation biomarkers for patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(9):1593-1596.
37. Mintoff D, Benhadou F, Pace NP, Frew JW. Metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa: Epidemiological, molecular, and therapeutic aspects. *Int J Dermatol* 2022;61(10):1175-1186.
38. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, Özer N, Yılmaz MB, Şahin M, Tokgözoğlu L. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu [Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(7):591-601.
39. Alavi A, Anooshirvani N, Kim WB, Coutts P, Sibbald RG. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: A Canadian study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:61-65.
40. Matusiak L, Bieniek A, Szepletowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010;90:264-268.



Prognostic Clue in Papillary Thyroid Carcinoma: Neutrophil Lymphocyte Ratio

Papiller Tiroid Karsinomada Tümör Büyüklüğü ve Metastazın Belirticisi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı

Zeynel Abidin SAYINER¹ , Osman Hakan DEMİR² , Mesut ÖZKAYA³ 

¹Gaziantep University School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Gaziantep, Turkey

²Karapınar State Hospital, Department of Internal Medicine, Konya, Turkey

³Private Clinic, Department of Endocrinology and Metabolism, Gaziantep, Turkey

ORCID ID: Zeynel Abidin Sayiner 0000-0001-5105-0292, Osman Hakan Demir 0009-0002-3282-1527, Mesut Özkaya 0000-0003-2616-5885

Cite this article as: Sayiner ZA et al. Prognostic clue in papillary thyroid carcinoma: neutrophil lymphocyte ratio. Med J West Black Sea. 2023;7(2):137-141.

Corresponding Author

Zeynel Abidin Sayiner

E-mail

zeynelasayiner@hotmail.com

Received

08.01.2023

Revision

22.04.2023-13.08.2023

Accepted

15.08.2023

ABSTRACT

Aim: Inflammation plays a critical role in many cancer features such as tumor development and progression. Recently, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been evaluated as a simple and valid systematic marker of inflammatory response. The aim of this study was to investigate the prognostic value of the preoperative neutrophil / lymphocyte ratio.

Material and Methods: In this study, archive files of 259 adult cases were evaluated retrospectively. Kolmogorov Smirnov test, Mann Whitney U Test, Kruskal Wallis and Dunn multiple comparison tests were used in the statistical analysis.

Results: A statistical correlation was found between the neutrophil/lymphocyte ratio and T staging, lymph node and distant metastases ($p<0.001$). As the TNM stage increased, the neutrophil/lymphocyte ratio also increased ($p=0.001$). As a separate subgroup, a statistically significant correlation was found between papillary microcarcinomas and neutrophil/lymphocyte ratio ($p<0.001$). When the neutrophil/lymphocyte cut-off values were taken as $>1,644 >2.0906 >1,644$, the sensitivity to predict papillary thyroid cancers larger than 1 cm, lymph node metastasis and distant metastasis was found to be 85.4%, 73.8%, and 96% respectively.

Conclusion: Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with tumor size and presence of metastasis. The neutrophil/lymphocyte ratio may help us predict the size of the tumor, lymph node involvement, and distant metastasis when the right cut-off points are established.

Keywords: Thyroid cancer, neutrophil lymphocyte ratio, carcinogenesis

ÖZ

Amaç: Enflamasyon, tümör gelişimi ve ilerlemesi gibi birçok kanser özelliğinde kritik bir rol oynar. Son zamanlarda, nötrofil lenfosit oranı (NLR), inflamatuvar yanıtın basit ve geçerli bir sistematik belirteci olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranının prognostik değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 259 erişkin olgunun arşiv dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde Kolmogorov Smirnov testi, Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

Bulgular: Nötrofil/lenfosit oranı ile TNM evrelemesi, lenf nodu ve uzak metastazlar arasında istatistiksel korelasyon bulundu ($p<0.001$). TNM evresi arttıkça nötrofil/lenfosit oranı da artışı saptandı ($p=0,001$). Aynı bir alt grup olarak papiller mikrokarsinomlar ile nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($p<0,001$). Nötrofil/lenfosit kesim değerleri $>1.644 >2.0906 >1.644$ olarak alındığında 1 cm'den büyük papiller tiroid kanserlerini, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı öngörme duyarlılığı %85,4, %73,8 ve %96 olarak bulundu.

Sonuç: Nötrofil/lenfosit oranı tümör boyutu ve metastaz varlığı ile ilişkilidir. Nötrofil/lenfosit oranı, doğru kesme noktaları belirlendiğinde tümörün boyutunu, lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazı tahmin edilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid kanseri, nötrofil lenfosit oranı, karsinogenez



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

INTRODUCTION

Thyroid cancers are commonly well-differentiated tumors originating from follicular cells. Changes in the immune system are observed during tumor development. Ultrasonography (USG), thyroid function tests, and biopsies can be used to distinguish benign from malignant nodules. Rarely are malignant nodules neglected despite the fact that the majority of cases are benign. Localization in a posterior location (which is difficult to reach with a biopsy) and limited experience with pathologic evaluations contribute to the failure of detection (1). Although these obstacles frequently necessitate costly genetic analyses, they also encourage the search for inexpensive and readily accessible alternatives.

Early lesions such as premalignant foci are usually infiltrated by cells such as lymphocytes, macrophages and granulocytes. Leukocytes take part in the inflammatory process (2). This inflammatory state contributes to tumor growth, invasion, angiogenesis, and metastasis (3). Due to the significance of systemic inflammation in tumor growth and progression, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as an integrated indicator based on peripheral lymphocyte and neutrophil counts has received increased attention. NLR are readily quantifiable, reproducible, and inexpensive inflammatory markers that have been shown to accurately predict outcomes. Neutrophil-lymphocyte ratio is a simple indicator of systemic inflammatory response and plays a role as a prognostic factor in some types of cancer (4).

Thyroid cancer also exhibits a close relationship with inflammation. An increase in the number of neutrophils is an indicator of poor prognosis, as neutrophils indicate tumor development and tumor-related inflammation. While the neutrophil-lymphocyte ratio increases due to an increase in the neutrophil count and/or a decrease in the lymphocyte count, an increase in the neutrophil-lymphocyte ratio creates a protumoral condition and shows a poor prognosis, while a decrease in the neutrophil-lymphocyte ratio creates an antitumoral condition and shows a good prognosis (5).

Numerous investigations on the association between papillary thyroid carcinoma and NLR have been published. Nonetheless, this relationship is still unclear, and it is unknown at what numerical value this relationship becomes significant.

In this study, we sought to examine the association between age, gender, tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stages, which influence thyroid prognosis, and neutrophil/lymphocyte ratio. In addition, a secondary objective is to determine at what threshold value the presence of malignancy can be meaningful when using NLR.

MATERIAL and METHODS

The study was carried out after the approval of the ethics committee of Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee with protocol code 392 and decision no: 14/391.

In this study, archive files of 303 adult patients who were followed up with the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer in Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases were retrospectively evaluated.

Inclusion criterias include histopathological diagnosis of well-differentiated papillary thyroid cancer, and absence of active infection before the operation, hematological disease, second primary cancer, use of steroids within three months, operated due to acute myocardial infarction or coronary artery disease, chronic inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus.

Our study included 259 patients with papillary carcinoma of well-differentiated thyroid cancers. Papillary Carcinoma TNM classification was made as stated by the 2017 The American Joint Committee on Cancer. Papillary microcarcinoma was defined as carcinoma of 1 cm or less than 1 cm. Evaluated pathological parameters are: Tumor diameter (cm), lymph node invasion, vascular invasion, distant metastasis, extrathyroidal involvement, multifocal involvement, histopathological reports, PTC subtypes (AJCC 2017) (6).

Statistical Analysis

Kolmogorov Smirnov test was used to check the conformity of continuous variables with normal distribution. The Mann Whitney U Test was used for the comparison of the non-normally distributed variables in 2 independent groups, and the Kruskal Wallis and Dunn multiple comparison tests were used for the comparison of more than 2 independent groups. ROC curve analysis was performed to test the discrimination of the methods. Median (25%-75%) values are given as introductory statistics. SPSS for Windows version 22.0 package program was used for statistical analysis and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

After determining true positive, true negative, false positive and false negative values for the entire study group and each subgroup formed, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value values were determined using the formulas given below. Predictive value and accuracy values were calculated.

RESULTS

Clinical and demographic features of patients with papillary thyroid carcinoma are shown in Table 1.

Biochemical and Histopathological features of patients with papillary thyroid carcinoma are shown in Table 2.

A significant difference was observed in terms of NLR values according to TNM classification ($p=0.001$). A statistically significant difference was found between T1a-T3, T1a-T4, T1b-T4, T2-T4 in paired studies. A significant difference was found between the groups in terms of lymph node involvement ($p=0.001$). While the difference between N0-N1a ($p=0.001$) and N0-N1b ($p<0.001$) was statistically significant in paired comparisons, no statistical difference was found between N1a-N1b ($p=0.954$). Comparison of the neutrophil lymphocyte ratio according to the stages was found to be significantly different ($p=0.001$). In paired comparisons, a significant difference was found between stages 1-3 ($p=0.001$) and stages 1-4 ($p<0.001$). Comparison of

the neutrophil lymphocyte ratio according to the stages was found to be significantly different ($p=0.001$). In paired comparisons, a significant difference was found between stages 1-3 ($p=0.001$) and stages 1-4 ($p<0.001$).

For optimum sensitivity and specificity in determining the predictability of the lesion's microcarcinoma to 1 cm neutrophil lymphocyte ratio, the cut-off value was 85.4%, specificity 46.9% (AUC: 0.654, 95%CI: 0.593) when NLR was taken as 1.644 with the Receiver operating characteristic (ROC) - 0.712) (Figure 1).

When the cut-off value of NLR with Receiver operating characteristic (ROC) was accepted as 2.09 for predicting lymph node metastasis, the sensitivity was 73.8%, the specificity was 56.6% (AUC: 0.687 95% CI=0.626-0.743) (Figure 2).

Table 1: Clinical and demographic features of patients with papillary thyroid carcinom.

	Min-Max	Mean \pm SD
Age (Year)	16-82	45.6 \pm 14.2
	n	%
Gender		
Female	201	73.6
Male	58	22.4
Tumor Localization		
Unilateral	164	63.3
Bilateral	95	36.7

*Data are presented as minimum -maximum values with mean \pm Standard Deviation

Table 2: Biochemical and Histopathological features of patients with papillary thyroid carcinom.

	n	%
Tumor Diameter		
\leq 1 microcarcinoma	81	31.3
> 1 cm	178	68.7
	Min-Max	Mean \pm SD
Neutrophil count (10^3 /Microliter)	900-14300	5023 \pm 1727
Lymphocyte count (10^9 /Microliter)	900-5100	2391 \pm 676
Neutrophil lymphocyte ratio	0.64-5.42	2.20 \pm 0.79
Tumor diameter (milimeter)	0.05-9.2	2.09 \pm 1.64

*Data are presented as minimum -maximum values with mean \pm Standard Deviation

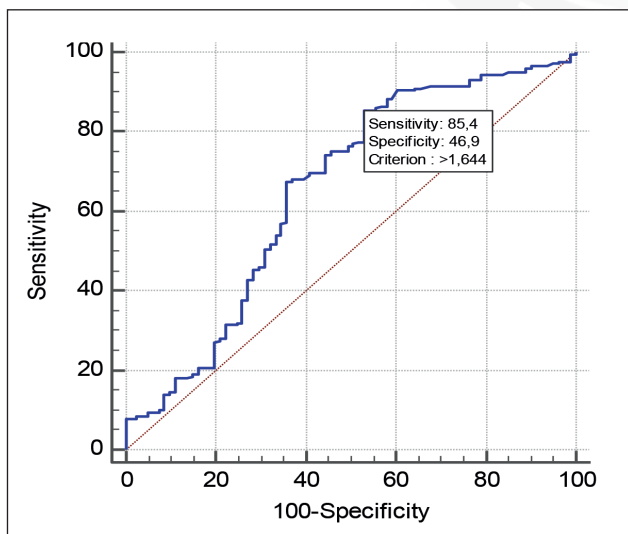


Figure 1: ROC curve of NLR in predicting microcarcinomas.

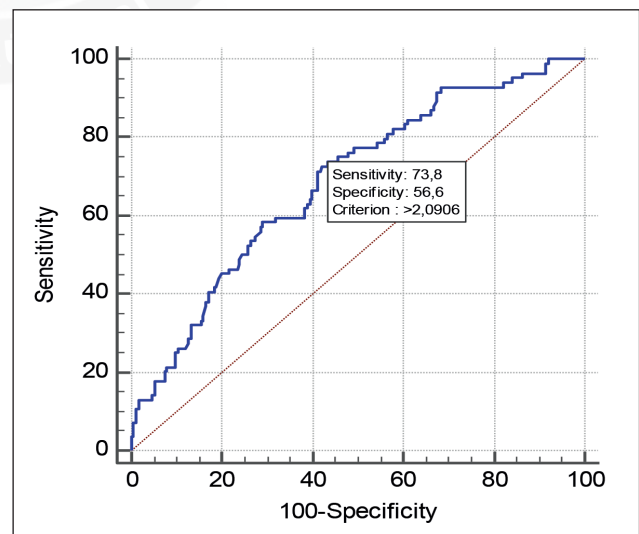


Figure 2: ROC curve of NLR in predicting lymph node metastasis.

Table 3: The predictive ability of NLR for papillary thyroid carcinoma larger than 1 cm, lymph node metastasis, distant metastasis.

Parameters	Sensitivity	Specificity	95% confidence interval
Tumor larger than 1cm*	85.4%	46.9%	0.593- 0.712
Lymph node metastasis**	73.8%	56.6%	0.626 -0.743
Distant metastasis***	96%	26.9%	0.579-0.699

Assuming cut-off values *>1.644, **>2.0906, ***>1.644

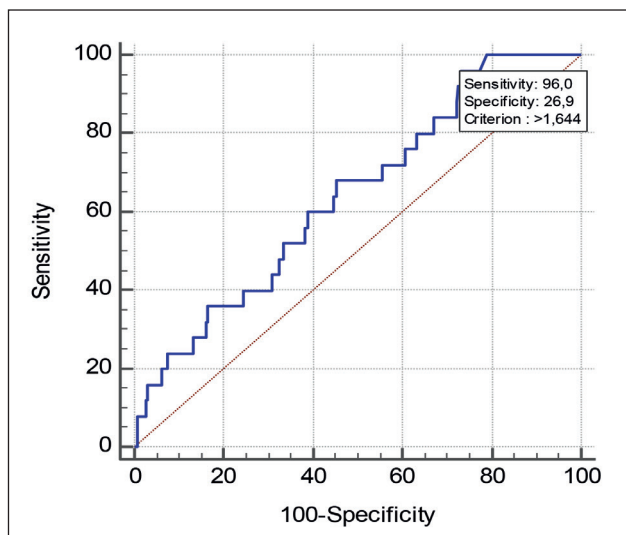


Figure 3: ROC curve of NLR in predicting distant metastasis.

When the Receiver operating characteristic (ROC) cut-off value of NLR was accepted as 1.644 to detect distant metastases, the sensitivity was 96% specificity 26.9% (AUC: 0.641 95% CI=(0.579-0.699)) (Figure 3).

The ability to predict NLR of papillary thyroid carcinoma larger than 1 cm, lymph node metastasis, distant metastasis is shown in Table 3.

DISCUSSION

The inflammatory response plays a role in the development of the tumor and enables us to make predictions about the prognosis of the tumor (7). Neutrophil and lymphocyte cells are the basis of the inflammatory response. Studies conducted by lymphopenia showed that it creates an immune-tolerant microenvironment around the tumor and has a poor prognosis effect (8).

The association of increased NLR with poor prognosis in cancer conditions has been shown in many studies (9-11). In the study of Seretis et al., a significant difference was found when the NLR of patients with incidental papillary thyroid cancer and thyroid cancer was compared with the

NLR of the control group and patients with benign thyroid pathologies. Incidental papillary thyroid cancer and thyroid cancer were detected in patients with NLRs above 2.5 (12).

In the study of Liu et al., a significant correlation was found with tumor size and recurrence according to ATA classification with the increase in NLR. The median NLR with thyroid cancer varied between 1.86 and 3.4 in studies (13). In our study, NLR was found to be 2.20 ± 0.79 . In our study, similar to previous studies, no significant difference was found according to age and gender as being bilateral. In our study, a significant difference was found when the NLR of 81 patients with papillary microcarcinoma (less than 1 cm and 1 cm) and 178 patients with papillary carcinoma larger than 1 cm were compared.

In the study of Liu et al., differentiated thyroid cancers are 1.2 (0.6-2) cm - 1.5(0.5-2.6) cm -2.2(1.1-3.2) cm according to size A significant difference was found when NLRs were compared by grouping them into groups ($p=0.004$) (14). When Cho et al. divided patients with advanced stage 3 or stage 4 thyroid tumors into two classes as high NLR and low NLR (30.4-26.5%, respectively), a significant difference was found (15). Cho et al. no significant difference was found according to distant metastasis in the study of all thyroid cancer patients (15). In our study, a significant difference was found when NLR was compared according to distant metastasis status.

There are many studies showing the relationship between NLR and cancer prognosis (16-18). While the cut-off value was 3.73 in the study of Xia An et al. the cut-off value was found as 3.2 in Aizawa et al.'s T4 gastric cancer (10,19). Determining the ideal NLR value for DTC prognosis is important for clinical applications. Therefore, it seems that current studies try to find the most appropriate value for prognosis by determining NLR threshold values. Although there is no clear data on this subject in the literature, many different cut-off point values have been determined.

There were no studies in the literature regarding the cut-off value in NLR and the predictability of tumor size or lymph node and metastasis in patients with thyroid papillary/carcinoma. In our study, when the cut-off value of NLR for predicting lesions larger than 1 cm was taken as 1.644, the sensitivity was 85.4%, the specificity was 46.9%. When the cut-off value of NLR to predict the presence of lymph node metastasis was accepted as 2.09, the sensitivity was 73.8%, the specificity was 56.6%. When the cut-off value for NLR to predict the presence of distant metastases was accepted as 1.644, the sensitivity was 96%, the specificity was 26.9%.

In summary, we evaluated the relationship between the patients' thyroid papillary carcinoma clinicopathological features and NLR in our study. A significant positive correlation was found between tumor size, lymph node, distant metastasis metastasis and NLR, When the neutrophil/lymphocyte

cut-off values were taken as $> 1,644 > 2.0906 > 1,644$, the sensitivity to predict papillary thyroid cancers larger than 1 cm, lymph node metastasis and distant metastasis was found to be 85.4%, 73.8%, and 96% respectively.

Acknowledgment

None

Author Contributions

Study conception and design: **Osman Hakan Demir, Mesut Özkaya**, Data collection: **Zeynel Abidin Sayiner, Osman Hakan Demir**, Analysis and interpretation of results: **Zeynel Abidin Sayiner, Osman Hakan Demir, Mesut Özkaya**, Manuscript preparation: **Zeynel Abidin Sayiner**.

Conflicts of Interest

There is no conflict of interest between the authors.

Financial Support

None.

Ethical Approval

The study was carried out after the approval of the ethics committee of Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee with protocol code 392 and decision no: 14/391.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Deniz MS. A novel proportional index to differentiate between demographically and clinically matched cases with papillary thyroid carcinoma or non-cancerous nodule: PLR-to-PDW ratio. *Am J Transl Res* 2023;15(4):2820-2827.
- Martin S, Mustata T, Enache O, Ion O, Chifulescu A, Sirbu A, Barbu C, Miron A, Giulea C, Andrei F, Fica S. Platelet activation and inflammation in patients with papillary thyroid cancer. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):1959.
- Zhang X, Li S, Wang J, Liu F, Zhao Y. Relationship between serum inflammatory factor levels and differentiated thyroid carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20:1533033821990055.
- Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H, Arslan A, Carlioglu A. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul* 2017;51(3):131-136.
- Chen W, Wei T, Li Z, Gong R, Lei J, Zhu J, Huang T. Association of the preoperative inflammation-based scores with tnm stage and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective, multicenter analysis. *Cancer Manag Res* 2020;12:1809-1818.
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. 2017. Updated American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? *Thyroid* 27:751-756
- Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010;6(1):149-163.
- Liu JF, Ba L, Lv H, Lv D, Du JT, Jing XM, Yang NJ, Wang SX, Li C, Li XX. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:38551.
- Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, Yoshioka K, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* 2012;79(5):1085-1091.
- Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Predictive value of baseline neutrophil/lymphocyte ratio for T4 disease in Wall-penetrating gastric cancer. *World J Surg* 2011;35:2717-2722.
- Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ, Lee JH. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17(3):216-222.
- He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, Zeng YX, Jia WH. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2012;34(12):1769-1776.
- Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg* 2013;205(6):691-696.
- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013;107(5):493-497.
- Cho JS, Park MH, Ryu YJ, Yoon JH. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer. *Ann Surg Treat Res* 2015;88(4):187-92.
- Çetinkaya Altuntaş S, Topaloğlu Ö. Comparison of mean platelet volume, platelet distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in patients with differentiated thyroid cancer according to tsh levels. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2022;6(3):302-310.
- Beştepe N, Başer H, Aksoy Altınboğa A, Yalçın A, Topaloğlu O, Ersoy R, Çakır B. Comparison of clinicopathological features in differentiated thyroid carcinomas at 55 age cut-off point: a single center experience. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2022;6(3):274-282.
- Topaloğlu Ö, Açıkgöz G, Tekin S, Malkoç B, Kaymaz E, Karadeniz Çakmak G, Bayraktaroğlu T. Difficulty in Follow-Up of Papillary Thyroid Cancer Co-Existent with Hypopituitarism: Case Report and Review of the Literature. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2022;6(3):410-416.
- An X, Ding PR, Wang FH, Jiang WQ, Li YH. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Tumor Biol* 2011;32:317-324.



IL8/CXCL8 Gen Polimorfizminin COVID-19 Şiddeti ile İlişkisi

The Relationship Between *IL8/CXCL8* Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19

Güneş ÇAKMAK GENÇ¹ , Begüm Beril YALÇIN¹ , Emre HORUZ² , Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹ ,
Ahmet DURSUN¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Güneş Çakmak Genç 0000-0001-7222-0377, Begüm Beril Yalçın 0000-0003-3182-8313, Emre Horuz 0000-0003-2059-8727, Sevim Karakaş Çelik 0000-0003-0505-7850, Ahmet Dursun 0000-0002-7625-837X

Bu makaleye yapılacak atıf: Çakmak Genç G ve ark. *IL8/CXCL8* gen polimorfizminin COVID-19 şiddeti ile ilişkisi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):142-147.

Sorumlu Yazar

Güneş Çakmak Genç

E-posta

gunes.cak@hotmail.com

Geliş Tarihi

08.08.2023

Revizyon Tarihi

18.08.2023

Kabul Tarihi

18.08.2023

ÖZ

Amaç: COVID-19, ilk olarak yüksek ateş ve nefes darlığı ile tanımlanan, damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinen, viral bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalığın klinik seyri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. COVID-19'un klinik seyirindeki farklılıklar komorbidite ve yaş gibi etkenlere bağlı olabilmekle birlikte, inflamatuvar yanıtta kişisel genetik farklılıklara da dayanabilir. Bu çalışmada COVID-19 hastalığının klinik şiddeti ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Klinik şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmış olan 150 COVID-19 hastasında, *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Sonuçlarımız *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi ile hastalık şiddeti arasında genotip ve alel sıklığı dağılımı açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde T allelinin, pnömoni bulgusu olan COVID-19 vakalarında daha sık görülmesi T allelinin COVID-19'da pnömoni riskini 1,7 kat artırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin erken tedavi ve takip sayesinde hastalarda pnömoninin ilerlemesini engellemede kullanılabilecek bir belirteç adayı olabileceğini göstermiştir. Bunun için daha fazla sayıda hasta içeren büyük popülasyonlarda yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SarsCOV-2, *IL8*, *CXCL8*, gen polimorfizmi, rs4073

ABSTRACT

Aim: COVID-19 is a viral respiratory disease primarily characterized by high fever and shortness of breath, known to be transmitted through droplets and contact. The clinical course of the disease varies from person to person. Differences in the clinical course of COVID-19 may be attributed to factors such as comorbidities, age, and could also be based on individual genetic variations in the inflammatory response. In this study, we aimed to investigate the relationship between the severity of clinical manifestations of COVID-19 and the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism.

Material and Methods: The *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gene polymorphism was determined using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method in 150 COVID-19 patients who were classified into three groups based on the severity of their clinical manifestations: mild, moderate, and severe.

Results: Our results demonstrated no significant difference in genotype and allele frequency distribution between the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism and disease severity. However, when evaluated in



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

terms of clinical findings, the T allele was found to be more common in COVID-19 cases with pneumonia symptoms, and it was determined that the T allele increased the risk of pneumonia in COVID-19 by 1.7 times.

Conclusion: The findings from this study suggest that the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism could serve as a potential marker that, through early treatment and monitoring, could help prevent the progression of pneumonia in patients. Further studies with larger populations, involving a greater number of patients, are needed to validate these findings.

Keywords: COVID-19, SarsCOV-2, IL8, CXCL8, gene polymorphism, rs4073

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiş ve hızla birçok ülkeye yayılarak tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemiye neden olmuştur. Sebep olduğu hastalık ise Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (1, 2). Hastalığı kontrol etmeye yönelik yeni terapötik hedefleri belirlemek için hastalığın şiddetindeki kişisel varyasyonları da göz önüne alan, enfeksiyonun patogenezi daha iyi anlamamızı sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır (3). Hastalığın prognoz göstergelerini bulmaya yönelik çalışmalar yapılsa da COVID-19 hastalarının prognozunu temsil eden biyobelirteçler de hâlâ sınırlıdır (4, 5). Hastalık farklı şiddette klinik bulgulara sebep olabilmektedir. Bazı hastalarda hastalık asemptomatik seyrederken bazı hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi klinik semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda şiddetli akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) yol açarak kardiyovasküler komplikasyonlar, çeşitli organ hasarları ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir (6). COVID-19 patogenezi, interlökinlerin de dâhil olduğu karmaşık bir inflamatuvar yanıt söz konusudur. Hastalığın seyri sırasında, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, hastalığın şiddetli ilerlemesine ve akut organ hasarında etkili olan bir sitokin fırtınasına neden olur (7).

İnterlökin-8 (IL-8), sistein- X amino asit- sistein (CXC) kemokin ailesinin bir üyesi olup, nötrofilleri enfekte olmuş bölgelere çeken ve ARDS patogenezi rolü olan, proinflamatuvar bir sitokindir (8, 9). Kromozom 4 (4q13.3) üzerinde bulunan *IL8/CXCL8* geni tarafından kodlanır (10). Genin promotör bölgesinde transkripsiyon başlangıç bölgesi yakınında bulunan rs4073 (-251A/T) tek nükleotid polimorfizminin genin transkripsiyonel aktivitedeki değişikliklerle ve IL-8 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 12). COVID-19 hastalarında IL-8 sitokin serum düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (13). Bu nedenle, IL-8'in COVID-19 hastalarında klinik bulguların şiddetinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (14).

Biz bu çalışmamızda patogenezi hâlâ net olarak aydınlatılmayan COVID-19 hastalığının klinik şiddeti ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta Grubu

Çalışmamızın kapsamını nazofarengeal sürüntü örnekleri ile gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinde pozitif sonuç ile doğrulanmış COVID-19 hastaları oluşturmaktadır (15). Tüm hastalar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından COVID-19 tanısı ile takip edilmekteydi. 50 hafif, 50 orta, 50 şiddetli olmak üzere toplam 150 COVID-19 hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların klinik özellikleri ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubumuzu hastalık şiddetine göre sınıflandırdık (16). Katılımcı sayısı ve dağılımı göz önünde bulundurarak COVID-19 vakalarını hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayırdık, asemptomatik hastaları hafif, kritik hastaları şiddetli gruba dahil ettik. COVID-19 şiddeti aşağıda belirtilen kriterlere göre gruplandırılmıştır:

Hafif grup: Anormal radyolojik bulgu olmaksızın ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi COVID-19'un klinik semptomlarından herhangi birini gösteren hastalar.

Orta grup: Düşmeyen ateş veya alt solunum yolu hastalığı (klinik veya görüntüleme) bulguları olan hastalar.

Şiddetli grup: Aşağıdaki semptomlardan en az biri olan hastalar;

- Solunum sıkıntısı: solunum hızı ≥ 30 /dk,
- Dinlenme durumunda oda havasında oksijen satürasyonu $\leq 93,0$ olması,

Tablo 1: Klinik bulguların hastalık şiddetine göre dağılımları.

	Hastalık Şiddeti n (%)		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Ateş	5 (13,5)	18 (48,6)	14 (37,8)
Göğüs Ağrısı	1 (20)	1 (20)	3 (60)
Solunum Sıkıntısı	0 (0)	17 (35,4)	31 (64,6)
Kas Ağrısı	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)
Pnömoni	0 (0)	15 (32,6)	31 (67,4)

- Arteriyel kandaki kısmi oksijen basıncı/ $FiO_2 \leq 300$ mmHg,
- Solunum yetmezliği olan ve mekanik ventilasyon gerektiren,
- Diğer herhangi bir organ işlev bozukluğu,
- Yoğun bakım ünitesi izleme ve tedavisi.

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2022/15) ve çalışmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalara araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme yapıldı ve onam formu okutulup imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların rutin kontrolleri sırasında verdikleri kandan 2 ml'si alınarak *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi çalışıldı. Çalışmalar Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı. Bu çalışma Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesi yönergelerine uygun olarak yapıldı.

Periferik Kandan DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirme

Periferik kandan genomik DNA izolasyonu E.Z.N.A® Blood DNA ekstraksiyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile belirlendi. rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi için amplifikasyon 5'-CCATCATGATAG-CATCTGTA-3'(F) ve 5'-CCACCATTTGGTGAATTATTAA-3'(R) primer çiftleri kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon primerlerden 1.5 pmol, MgCl₂ 1.0 mmol/L, dNTP miksi 2.4 mmol/μL, 1 unit Taq DNA polimeraz, Taq Buffer 1 mM 1X, ve DNA'dan 4 μL olmak üzere oluşan 25 μL hacim PCR miksi kullanılarak gerçekleştirildi. MWG primus thermal cycler-Primus 96 ısı döngüleyici cihazı kullanılarak polimerizasyon sağlandı. İlk denatürasyon 4 dakika 94°C'de, ardından 35 döngü; 60 saniye 94°C'de denatürasyon, 90 saniye 50°C'de bağlanma ve 60 saniye 72°C'de uzama şeklinde gerçekleş-

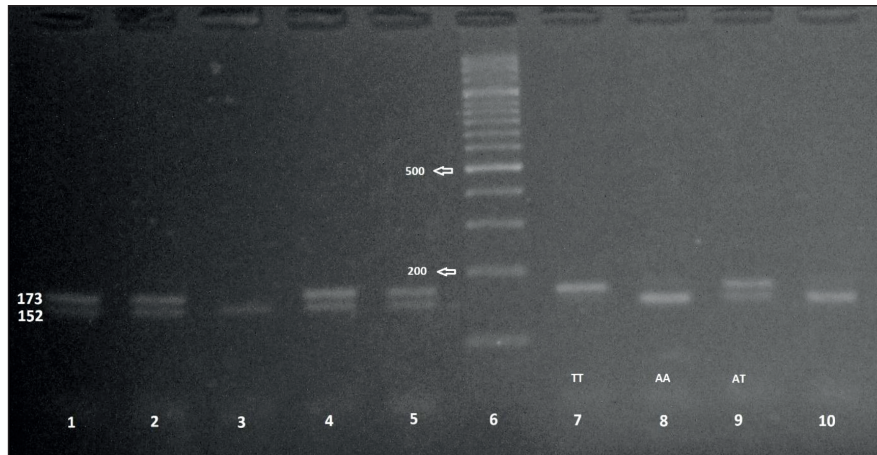
tirildi ve en sonunda da 7 dakika 72°C'de uzama sağlandı. Reaksiyon sonunda ; 173 bp uzunluğunda ürün elde edildi. Amplifikasyon sonrası ürünler elektroforezde %2,0'lik agaroz jel kullanılarak bant boyları görüntüledi. Amplifikasyon sonrası ürünler AseI restriksiyon enzimi kullanılarak 37°C sıcaklıkta 16 saat inkübe edildi. İnkübasyon için kuru etüv kullanıldı. Enzim kesimi sonrasında %3,5'lük agaroz jel kullanılarak elektroforezde yürütülen örnekler bant boylarına göre genotiplendirildi. A aleli için 152 ve 21 bp, T aleli için 173 bp boylarında bantlar elde edildi (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (sürüm 18.0; SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gen polimorfizmi ile klinik bulgulara ve şiddete göre genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Gen polimorfizminin klinik bulgulara göre riskinin belirlenmesinde Binary lojistik regresyon analizinden faydalanıldı ve tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna 50 hafif, 50 orta, 50 şiddetli olmak üzere toplam 150 COVID-19 hastası dâhil edilmiş olup yapılan bu çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin COVID-19 hastalığının şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı. Klinik bulguların hastalık şiddetine göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığının hastalığın şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$, sırasıyla $p = 0,520$, $p = 0,321$, Tablo 2). Ayrıca *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi de anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3; ateş $p = 0,205$, göğüs ağrısı $p = 0,738$, solunum sıkıntısı $p = 0,201$, pnömoni $p = 0,058$). Yapılan lojistik regresyon analizine göre, T alelinin A aleline göre pnömoni riskini 1,7 kat artırdığı belirlenmiştir (Tablo 4 ($p = 0,043$), OR; 95% CI: 1,709 (1,014-2,882)).



Şekil 1: rs4073 gen polimorfizmi restriksiyon ürünlerinin jel elektroforez görüntüsü. 6. kuyucuktaki 100 bp'lik DNA belirteci bulunmaktadır. 1, 2, 4, 5, 9 no'lu örnekler AT, 3, 8, 10 no'lu örnekler AA, 7 nolu örnek ise TT genotipindedir.

Tablo 2: *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının klinik şiddete göre karşılaştırılması.

SNP		Hafif n (%)	Orta n (%)	Şiddetli n (%)	p değeri	
rs4073	Genotip	TT	14 (28)	18 (36)	19 (8)	0,520
		AT	27 (4)	28 (56)	26 (52)	
		AA	9 (18)	4 (8)	5 (10)	
Alel	T	55 (55)	64 (64)	64 (64)	0,321	
	A	45 (45)	36 (36)	36 (36)		

Tablo 3: *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin genotip sıklığının klinik bulgulara göre karşılaştırılması.

Klinik Bulgular	Yok n (%)			Var n (%)			p değeri
	TT	AT	AA	TT	AT	AA	
Ateş	34 (30,1)	65 (57,5)	14 (12,4)	17 (45,9)	16 (43,2)	4 (10,8)	0,205
Göğüs Ağrısı	50 (34,5)	78 (53,8)	17 (11,7)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0,738
Solunum Sıkıntısı	31 (30,4)	56 (54,9)	15 (14,7)	20 (41,7)	25 (52,1)	3 (6,3)	0,201
Pnömoni	29 (27,9)	61 (58,7)	14 (13,5)	22 (47,8)	20 (43,5)	4 (8,7)	0,058

Tablo 4: Klinik bulgular ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki lojistik regresyon analizi.

Klinik Bulgular	Yok n (%)		Var n (%)		p değeri	OR (95% CI)
	T	A	T	A		
Ateş	133 (58,8)	93 (41,2)	50 (67,6)	24 (2,4)	0,182	1,457 (0,837-2,535)
Göğüs Ağrısı	178 (61,4)	112 (38,6)	5 (50)	5 (50)	0,468	0,629 (0,178-2,223)
Solunum Sıkıntısı	118 (57,8)	86 (42,2)	65 (67,7)	31 (32,3)	0,102	1,528 (0,918-2,545)
Pnömoni	119 (57,2)	89 (42,8)	64 (69,6)	28 (30,4)	0,043	1,709 (1,014-2,882)

TARTIŞMA

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin COVID-19'un klinik şiddeti ile olası ilişkisini araştırmak amacıyla, hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmış hasta gruplarında, bu polimorfizmin genotip ve allel sıklığı dağılımlarını karşılaştırdık. Ayrıca hastaların klinik bulgularını (göğüs ağrısı, nefes darlığı, pnömoni, ateş) da *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığı dağılımları açısından karşılaştırdık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu polimorfizmin başka etkenlerle oluşan pnömonilerle ve diğer pulmoner hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar olmakla birlikte, COVID-19 hastalarında *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız literatürde bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçları, *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığı dağılımları ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Fakat COVID-19 hastalarında pnömoni ile T aleli arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, T alelinin pnömoni riskini 1,7 kat artırdığını belirledik. Georgitsi ve ark. yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde rs4073 gen polimorfizmi TT

genotipinin toplum kökenli şiddetli pnömoni için riski artırdığını bildirmişlerdir (17).

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin COVID-19 hastalığının ateş, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı gibi diğer klinik bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgularla benzer bir şekilde Matheson ve ark. hava yolu hastalıklarında yaptıkları çalışmada, solunum semptomlarından hırıltı, gece göğüs sıkışması, sabah öksürüğü, kronik öksürük, sabah balgamı, kronik balgam ve dispne ile *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (18).

Hull ve ark. ile Lee ve ark. farklı hasta grupları ile yaptıkları fonksiyonel çalışmalarda genin promoter bölgesinde transkripsiyon başlangıç bölgesi yakınında bulunan rs4073 (-251A/T) tek nükleotid polimorfizminin, genin transkripsiyonel aktivitesinde etkili olarak IL-8 ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Hull ve ark. da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonunda hastalık şiddetini belirleyebileceğini saptamışlardır (11, 12).

IL-8, esas olarak nötrofillerin aktivasyonuna ve periferik kandan dokuya migrasyonuna aracılık eden, havayolu inf-

lamasyonunda rol oynayan önemli bir sitokindir (19). IL-8 ve diğer bazı sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin, inflamatuvar süreçteki etkileşimli rolleri nedeniyle, hava yolu inflamasyonu ve obstrüksiyonu riskini etkilemesi dolayısıyla pulmoner bulguların şiddetini etkilemesi mümkündür (18). Klinik ve deneysel çalışmalar, enfeksiyöz hasarın şiddeti, bireyler arasında değişen ve genetik düzeyde düzenlenebilen inflamatuvar yanıtın yoğunluğu ile belirlendiğini göstermiştir (20). Bu nedenle, sitokin gen polimorfizmleri, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla oluşan sistemik inflamatuvar yanıt üzerinde etkili olabilir. Ancak aşırı sistemik inflamasyon uzak organ hasarına yol açabilir. Aşırı sistemik inflamasyon sonucu ilk ve en sık hasar gören organın akciğer olduğu gösterilmiştir (21). Hildebrand ve ark. yaptıkları çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin IL-8 üretimi ile ilişki olduğunu, ARDS gelişimi riskini önemli düzeyde artırdığını bildirmiştir (22). Ayrıca Zhao ve ark. yenidoğanlarla yaptıkları bir çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi TT genotipinin sepsis için risk faktörlerinden biri olduğunu göstermişlerdir (23).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında sonuçlarımız değerlendirildiğinde, *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi T alleli IL-8 üretiminde artışa ve bu durum da artmış sitokin yanıtına neden olarak COVID-19 hastalarında pnömoni riskini artırıyor olabilir.

Yaptığımız bu çalışmada örneklemimizi 150 adet COVID-19 hastası oluşturmaktadır ve genetik ilişki çalışmaları için bu sayı bir sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak örneklem grubu COVID-19'un farklı varyantları ortaya çıkmadan oluşturulmaya başlandığı için ve farklı varyantların immün sistemdeki yanıt farklılıkları göz önüne alınarak sadece polimorfizmin bağımsız değişken olarak değerlendirilebilmesi için örnek sayısında bir artış yapılmamıştır. Daha geniş bir örneklem sayısı ile yapılacak benzer bir çalışma ile bu sonuç pekiştirilebilir.

Sonuç olarak, *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi T alleli COVID-19 hastalarında artmış pnömoni riski ile ilişkili bulunmuştur ve COVID-19 için bu gen polimorfizminin belirlenmesi erken takip ve tedavi ile pnömoni gelişmesinin önüne geçmede kullanılabilecek bir araç olabilir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Sevim Karakaş Çelik**, Tasarım: **Güneş Çakmak Genç, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**, Veri toplama veya işleme: **Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz**, Analiz veya Yorumlama: **Güneş Çakmak Genç, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**, Literatür taraması: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz**, Yazma: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın**, Onay: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**.

Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Tarih: 07.09.2022, Karar No: 2022/15) ve çalışma "Helsinki Bildirgesi"ne uygun şekilde yürütülmüştür.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-733.
2. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol* 2020;92(4):455-459.
3. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron* 2020;165:112454.
4. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, De Bels D. Inhibiting IL-6 in COVID-19: we are not sure. *Crit Care* 2020;24(1):463.
5. Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm* 2020;27(5):297-298.
6. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenetics* 2020;12(1):156.
7. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol* 2020;10(9):200160.
8. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Mantelli F, Allegretti M, Balk RA. The role of interleukin-8 in lung inflammation and injury: implications for the management of COVID-19 and hyperinflammatory acute respiratory distress syndrome. *Front Pharmacol* 2022;12:808797.
9. Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, Mohan V, Venkatesan R, Rai TS, Sud K, Singal PK. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One* 2009;4(4):e5168.
10. Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol* 1989;143(4):1366-1371.

11. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax* 2000;55(12):1023-1027.
12. Lee WP, Tai DI, Lan KH, Li AF, Hsu HC, Lin EJ, Lin YP, Sheu ML, Li CP, Chang FY, Chao Y, Yen SH, Lee SD. The -251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6431-6441.
13. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, Xu X, Chen C, Liu J, Kim J, Aliyari R, Zhang J, Jin Y, Li X, Ma F, Shi M, Cheng G, Yang H. Interleukin-8 as a biomarker for disease prognosis of coronavirus disease-2019 patients. *Front Immunol* 2021;11:602395.
14. Kashyap A, Sebastian SA, Krishnaiyer NarayanaSwamy SR, Raksha K, Krishnamurthy H, Krishna B, D'Souza G, Idiculla J, Vyas N. Molecular markers for early stratification of disease severity and progression in COVID-19. *Biol Methods Protoc* 2022;7(1):bpac028.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
16. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed at 03.04.2023).
17. Georgitsi MD, Vitoros V, Panou C, Tsangaris I, Aimoniotou E, Gatselis NK, Chasou E, Kouliatsis G, Leventogiannis K, Velissaris D, Belesiotou E, Dioritou-Aggaliadou O, Giannitsioti E, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannikopoulos G, Alexiou Z, Voloudakis N, Koutsoukou A; Hellenic Sepsis Study Group. Individualized significance of the -251 A/T single nucleotide polymorphism of interleukin-8 in severe infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(4):563-570.
18. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Association of IL8, CXCR2 and TNF-alpha polymorphisms and airway disease. *J Hum Genet* 2006;51(3):196-203.
19. Strieter RM. Interleukin-8: a very important chemokine of the human airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283(4):L688-689.
20. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31(1):3438.
21. Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg* 1996;20(4):422-429.
22. Hildebrand F, Stuhmann M, van Griensven M, Meier S, Hasenkamp S, Krettek C, Pape HC. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine* 2007;37(3):192-199.
23. Zhao XF, Zhu SY, Hu H, He CL, Zhang Y, Li YF, Wu YQ. Association between interleukin-8 rs4073 polymorphisms and susceptibility to neonatal sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020;22(4):323-327.

İnme Hastalarında Lenfosit/Monosit Oranının Klinik ve Radyolojik Parametrelerle İlişkisi ve Kısa Süreli Sonuçlara Etkisi

The Relationship of Lymphocyte/Monocyte Ratio with Clinical and Radiological Parameters and Its Effect of Short-Term Results in Stroke Patients

Mustafa AÇIKGÖZ , Hüseyin Tuğrul ATASOY 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Açıköz 0000-0002-0645-5765, Hüseyin Tuğrul Atasoy 0000-0003-1631-7400

Bu makaleye yapılacak atf: Açıköz M ve Atasoy HT. İnme hastalarında lenfosit/monosit oranının klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkisi ve kısa süreli sonuçlara etkisi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):148-155.

Sorumlu Yazar

Mustafa Açıköz

E-posta

mustafaacikgoz01@gmail.com

Geliş Tarihi

06.06.2023

Revizyon Tarihi

11.08.2023

Kabul Tarihi

15.08.2023

ÖZ

Amaç: İnme tanısı ve klinik sonuçları ile hematolojik tetkikler arasındaki ilişkiye olan ilgi son yıllarda artmaktadır. İmmün yanıtın göstergelerinden olan Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ve Eritrosit Dağılım Genişliğinin (EDG) inmede uzun dönem klinik sonuçlara etkileri araştırılmıştır ancak hastane yatışı sırasındaki kısa süreli klinik sonuçlara etkilerine dair çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada, bu hematolojik parametrelerin [Lenfosit/Monosit Oranı (LMO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ve Eritrosit Dağılım Genişliği (EDG)] hastalarda tanı sırasında ve yatıştan bir hafta sonraki klinik ve radyolojik parametrelerle ilişkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemize başvuran ve iskemik inme tanısı alan, 51-88 yaş arası, 78'i kadın (%52,0), 72'si erkek (%48,0) 150 hasta ile benzer demografik özelliklerde 100 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının ilk başvuruları sırasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların ilk başvuru sırasındaki ve yatışından bir hafta sonraki modifiye Rankin Skalası (mRS) ve Ulusal Sağlık İnme Skalası (USİS) puanları ile inme hacminin klinik bir belirteci olan Bamford sınıflandırmasına göre ait olduğu gruplar kaydedildi ve analizler yapıldı.

Bulgular: Hastalarda LMO ortalama $2,4 \pm 0,7$ iken kontrol grubunda $4,1 \pm 1,4$ idi ($p < 0,001$). Hasta grubunda NLO ortalama $4,5$ ($1,6-21,3$) iken kontrol grubunda $2,1$ ($1,1-4,6$) idi ($p < 0,001$). Hasta grubunda OTH ortalama $9,3 \pm 1,0$ fL idi ve bu oran kontrol grubunda $8,6 \pm 1,0$ fL idi ($p < 0,001$). EDG ortalama değeri hasta grubunda $14,2$ ($11,8-22,1$) idi ve kontrol grubunda $13,8$ ($12,2-20,2$) idi ($p = 0,015$). Hastaların başvuru sırasındaki ortalama mRS değeri $3,7 \pm 1,2$ iken ilk hafta sonundaki ortalama mRS değeri $3,2 \pm 1,5$ idi ($p < 0,001$). Ayrıca hastaların başvuru sırasındaki ortalama USİS skoru $8,3 \pm 4,8$ iken ilk hafta sonundaki ortalama USİS skoru $7,1 \pm 5,9$ idi ($p < 0,001$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r = -0,508$, $p < 0,001$; $r = 0,728$, $p < 0,001$; $r = 0,238$, $p = 0,003$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r = -0,432$, $p < 0,001$; $r = 0,718$, $p < 0,001$; $r = 0,225$, $p = 0,006$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki USİS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r = -0,373$, $p < 0,001$; $r = 0,655$, $p < 0,001$; $r = 0,182$, $p = 0,026$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r = -0,407$, $p < 0,001$; $r = 0,699$, $p < 0,001$; $r = 0,173$, $p = 0,035$). Hastalarda ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi (sırasıyla $r = 0,165$, $p = 0,044$; $r = -0,242$, $p = 0,003$). Ayrıca ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile korele idi (sırasıyla; $r = 0,333$, $p < 0,001$; $r = 0,309$, $p < 0,001$; $r = 0,304$, $p < 0,001$; $r = 0,300$, $p < 0,001$).

Sonuç: İnme esnasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri hastalığın tanısı sırasındaki ve bir hafta sonraki klinik şiddeti belirlemede önemli bilgiler verebilir.

Anahtar Sözcükler: İnme, lenfosit/monosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama platelet hacmi, eritrosit dağılım genişliği, klinik sonuçlar, inme şiddeti



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

ABSTRACT

Aim: Interest in the relationship between the diagnosis and clinical results of stroke and hematological parameters has been increasing in recent years. The effects of Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW), which are indicators of immune response, on long-term clinical results in stroke have been investigated, but there are few studies on the effects of short-term clinical results during hospitalization has been investigated. In this study, we aimed to evaluate the changes in these hematological parameters [Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Mean Platelet Volume (MPV) and Red Cell Distribution Width (RDW)] at the time of diagnosis and their relations with clinical and radiological parameters at the first admission and one week after hospitalization, retrospectively, and analyzed.

Material and Methods: A total of 150 patients, 78 female (52.0%) and 72 male (48.0%), between 51-88 years old, who applied to our hospital and were diagnosed with ischemic stroke and 100 healthy controls with similar demographic characteristics were included in the study. LMR, NLR, MPV and RDW values of the patient and control groups at the time of first admission were recorded. In addition, the modified Rankin Scale (mRS) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at first admission and one week after hospitalization, and the groups to which the patients belonged according to the Bamford classification were recorded.

Results: Mean LMR was 2.4 ± 0.7 in the patients, and it was 4.1 ± 1.4 in the control group ($p < 0.001$). Median NLR value was 4.5 (1.6-21.3) in the patient group, and it was 2.1 (1.1-4.6) in the control group ($p < 0.001$). Mean MPV was 9.3 ± 1.0 fL in the patient group and 8.6 ± 1.0 fL in the control group ($p < 0.001$). Median RDW value was 14.2% (11.8%-22.1%) in the patient group and 13.8% (12.2%-20.2%) in the control group ($p = 0.015$). Mean mRS value of the patients at admission was 3.7 ± 1.2 while the mean mRS value at the end of the first week was 3.2 ± 1.5 ($p < 0.001$). In addition, the mean NIHSS score of the patients at admission was 8.3 ± 4.8 while the mean NIHSS score at the end of the first week was 7.1 ± 5.9 ($p < 0.001$). It was observed that the mRS scores of the patients both at admission and at the end of the first week were correlated with LMR, NLR and RDW levels (values at admission were $r = -0.508$, $p < 0.001$; $r = 0.728$, $p < 0.001$; $r = 0.238$, $p = 0.003$, respectively; values at the end of the first week were $r = -0.432$, $p < 0.001$; $r = 0.718$, $p < 0.001$; $r = 0.225$, $p = 0.006$, respectively). It was observed that the NIHSS scores of the patients both at admission and at the end of the first week were also correlated with LMR, NLR and RDW levels (values at admission were $r = -0.373$, $p < 0.001$; $r = 0.655$, $p < 0.001$; $r = 0.182$, $p = 0.026$, respectively; values at the end of the first week were $r = -0.407$, $p < 0.001$; $r = 0.699$, $p < 0.001$; $r = 0.173$, $p = 0.035$, respectively). Advanced age was associated with higher NLR and lower LMO in patients ($r = 0.165$, $p = 0.044$; $r = -0.242$, $p = 0.003$, respectively). In addition, advanced age was correlated with mRS and NIHSS scores at admission and at the end of the first week ($r = 0.333$, $p < 0.001$; $r = 0.309$, $p < 0.001$; $r = 0.304$, $p < 0.001$; $r = 0.300$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: LMO, NLO, MPV and RDW values can provide important information in determining the clinical severity at the time of diagnosis of the disease and one week later.

Keywords: Stroke, lymphocyte/monocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width, clinical results, stroke severity

GİRİŞ

İnme ölüm ve engellilik nedenlerinde dünyada ilk sıralarda bulunmaktadır (1). Hastalığın erken tanınması ve tedavinin hızlı başlatılması hastaların mortalitesini ve morbiditesini azaltmaktadır. İnme başlangıcındaki hastalık şiddeti kısa ve uzun süreli sonuçlar için önemli bir belirteçtir. İnme sonrası ortaya çıkan birçok sistemik ve nörolojik komplikasyon hastanede kalış süresini uzatabilir ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olabilir. Erken dönem klinik sonuçlara etki eden çok sayıda belirleyici faktör bildirilmiştir ancak halen yeni bilgilere ihtiyaç vardır (2). İnme hastalarının kısa ve uzun süreli klinik sonuçlarının belirlenmesinde kolay uygulanabilir belirteçlerin olması hastaların tanı ve tedavisinde değerli bilgiler sağlayacaktır. Bazı hematolojik parametrelerin klinik sonuçlar açısından yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

İnflamatuvar olaylar iskemik inmenin patofizyolojisinde oldukça önemli yer tutmaktadır (3). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-Reaktif Protein (CRP) ve eritrosit dağılım genişliği (EDG) gibi belirteçlerin iskemik inme ile ilişkisi sıklıkla araştırılmıştır (4). Ayrıca artmış ortalama trombosit hacminin (OTH) kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğuna ilişkin çalışmalar olmakla birlikte, ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (5).

Bazı kanser türlerinde kötü klinik sonuçlar ile bağlantılı olduğu gösterilen düşük lenfosit/monosit oranının (LMO) akut iskemik inmede de klinik sonuçlara etki eden faktörlerden biri olduğu az sayıda çalışmada gösterilmiştir (4).

Hematolojik parametrelerin inme hastalarında ilk üç aylık klinik sonuçlar ile ilişkisine daha önce bakılmıştır (6) ancak hastanede yatış sırasındaki kısa süreli klinik sonuçlar ile ilişkisine ait çalışma sayısı azdır (7). Akut iskemik inmeli hastaların yaklaşık üçte biri erken nörolojik kötüleşme yaşamaktadır (8). LMO'nun düşük seviyelerinin iskemik inmenin erken döneminde kötü fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca LMO'nun akut iskemik inmeli hastalarda, özellikle geniş infarktli olanlarda, erken nörolojik kötüleşme için belirleyici olduğu gösterilmiştir (9). Az sayıda çalışma yüksek lökosit ve nötrofil sayılarını daha büyük infarkt hacmi ile ilişkilendirmiştir (10).

İskemik inmeli hastalarda erken dönem klinik sonuçlara etki eden faktörlere ait bilgiler edinmek oldukça değerlidir. Bu çalışmada, hastanemize başvuran inme hastalarında LMO'nun ve diğer hematolojik parametrelerin modifiye Rankin Skalası (mRS), Ulusal Sağlık İnme Ölçeği (USİS) ve Bamford Sınıflaması ile ilişkisini ve kısa süreli klinik sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisi veya Nöroloji Polikliniğine başvuran ve akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji servisi veya yoğun bakımına yatırılıp yapılan 18 yaş üstü 150 hasta dahil edildi. Bu araştırma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulunun 11.1.2023 tarihli onayı ile (onay numarası: 2023/01) yapılmıştır. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette olan, baş ağrısı, baş dönmesi veya polinöropati tanıları ile nöroloji polikliniğine başvurmuş 100 kişi dahil edildi. Daha önce inme öyküsü olanlar, hemogram parametrelerini etkileyebilecek ilaç (immünsupresanlar, kortikosteroid gibi) kullananlar veya hastalığı (malignite, otoimmün hastalıklar gibi) olanlar, enfeksiyon tablosu olanlar, şikayetleri başladıktan sonra hastaneye başvuru süresi 24 saati geçenler, immün sistem bozukluğu olanlar ve ciddi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. İnme tanısı aldıktan sonra bir haftadan daha kısa süreli hastane yatırılıp olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ilk başvuruları sırasında acil serviste veya nöroloji polikliniğinde uygun EDTA'lı tüplere alınarak çalışılmış kan örnekleri ile birinci haftadaki nöroloji servisi ve yoğun bakımlarında alınan kan örneklerinden elde edilen tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Ayrıca kontrol grubunun nöroloji polikliniğine başvurusu sırasında uygun EDTA'lı tüplere alınarak çalışılmış kan örneklerinden elde edilen tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların ilk başvuruları sırasındaki ve birinci haftadaki, kontrol grubunun ise başvuru sırasındaki LMO, NLO, OTH ve EDG değerleri retrospektif olarak kaydedildi. LMO mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. NLO ise mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. LMO ve NLO subklinik inflamasyonun birer belirteçidir ve inme ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (4). OTH trombositlerin ortalama boyutunun hesaplanması ile ortaya çıkan bir hematolojik değerdir. Tam kan sayımında kolaylıkla elde edilebilen, trombosit aktivitesi ile pozitif ilişkili olan, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteçtir. Referans olarak kabul edilen normal değerler 7,4-11,4 fL (femtolitre) arasındadır (5). EDG ise eritrosit hacim ve boyutlarındaki sapmanın ölçüsüdür. Eritrosit hacim eğrisinin dağılım genişliğini ifade eder. Referans olarak kabul edilen normal değerler %12,1-16,2 arasındadır (4). Hematolojik parametrelerin yanında hastaların başvuru sırasındaki ve birinci haftadaki mRS ve USIS puanları ile Bamford sınıflamasına göre olan grupları retrospektif olarak kaydedildi. Araştırmada inme sonrası inmenin klinik şiddetini değerlendirmek için mRS ve USIS kullanıldı. Ayrıca klinik bulgular ile radyolojik korelasyonun değerlendirilmesi için Bamford sınıflaması yapıldı:

- Modifiye Rankin Skalası (mRS): İnme sonrası dizabileyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kategorik olarak yedi farklı derece ile tanımlıdır: 0: Semptom yok, 1: Önemli dizabilite yok, 2: Hafif dizabilite, 3: Orta düzeyde dizabilite, 4: Orta-ağır düzeyde dizabilite, 5: Ağır dizabilite, 6: Ölüm (11).
- Ulusal Sağlık İnme Skalası (USIS): Akut iskemik inme şiddetini belirlemek için kullanılır, 15 başlık ve 11 kategoriden oluşur. Bilinç durumu, görme alanı, bakış kusurları, fasial paralizi, ekstremitelerde ataksi, kol ve bacaklarda motor fonksiyon kaybı, duyu muayenesi, konuşma, dizartri, ihmal, test kartları okutma ve tekrarlatma, gösterilen resmi anlatma başlıkları ile puanlar verilir. Hastanın aldığı puanlar toplanır ve yükseldikçe inme şiddeti ve ciddiyeti artmıştır (12).
- Bamford Sınıflaması: Bamford sınıflamasında iskemik inmeler dört ana gruba ayrılmıştır. 1.Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (TASİ): Hemiparezi veya hemipleji, yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları ve homonim hemianopsi olması. Afazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler de oluşabilir. İnfarkt alanı geniştir. Median serebral arterin proksimal oklüzyonu ya da internal karotid arterin oklüzyonu sonucu gelişir. 2.Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (PASİ): İnfarkt alanı daha sınırlı olan bir tablodur. TASİ komponentlerinden ikisinin olmasıdır. Median serebral arterin bir dalının ya da anterior serebral arterin oklüzyonuna işaret eder. 3.Laküner İnfarkt (Lİ): Hemianopsi veya kortikal bulgular yoktur, duysal/motor bulgular yüz, kol ve bacağın hepsini veya en az ikisini içerir. Penetran arterlerin beslediği alanlarda derin ve küçük infarktlardır. 4.Posterior Sirkülasyon İnfarktı (PSİ): Vertebrobaziler sistemin proksimal veya distal oklüzyonu sonucu beyin sapı bulgularının (bilateral motor/duysal defisit, kraniyal sinir bulguları, bakış kısıtlılıkları gibi), serebellum bulgularının ve izole hemianopsinin herhangi birinin ya da tamamının görülmesiyle tanınır (13).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (min-max), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sözel yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Pearson Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından dört grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise tek yönlü varyans analizi, sağlanmıyor ise Kruskal-Wallis varyans analizi

kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğunda grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlandığında Pearson korelasyon analizi ile, sağlanmadığında ise Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması $70,1 \pm 8,8$ yıl idi ve 119'u (%47,6) erkek, 131'i (%52,4) kadındı. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark yoktu (Tablo 1). Hastaların 124'ünde (%82,7) hipertansiyon (HT), 79'unda (%52,7) diyabetes mellitus (DM), 52'sinde (%34,7) koroner arter hastalığı, 48'inde (%32,0) hiperlipidemi ve 32'sinde (%21,3) atrial fibrilasyon vardı.

Hastaların başvuru sırasındaki hematolojik parametreleri ile kontrol grubunun hematolojik parametrelerinin sonuçları analiz edildi. Hasta grubunda LMO düzeyleri düşükken, NLO, OTH ve EDG düzeyleri yüksekti (Tablo 2).

Hastalarda ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi (sırasıyla $r=0,165$, $p=0,044$; $r=-0,242$, $p=0,003$). Ayrıca ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile korele idi (sırasıyla; $r=0,333$, $p<0,001$; $r=0,309$, $p<0,001$; $r=0,304$, $p<0,001$; $r=0,300$, $p<0,001$). Cinsiyetler arasında ölçekler açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların hastaneye başvuru süreleri ortalama $7,7 \pm 4,8$ saattir (1,5-22 saat). Hastaneye başvuru süresi ile başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametrelerin ilişkisi incelendi. Sadece başvuru süresi ile EDG

düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,173$, $p=0,034$).

Trombolitik tedavi 13 hastaya (%8,6) uygulandı. Trombolitik tedavi uygulanan hastalar ile uygulanmayanların ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametreleri karşılaştırıldı. İki grup arasında hematolojik parametreler ve USİS skorları açısından fark yoktu. Ancak trombolitik tedavi uygulananların mRS skorlarında ilk hafta sonunda anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0,027$).

Etkilenen arterlerin dağılımına bakıldığında; 96 hastada (%64,0) median serebral arter, altı hastada (%4,0) anterior serebral arter, yedi hastada (%4,7) internal karotid arter, 31 hastada (%20,7) posterior serebral arter infarktı izlendi. On bir hastada (%7,3) birden fazla arterin sulama alanında iskemi olduğu gözlemlendi. Bamford sınıflamasına göre yapılan dağılımda hastaların 35'inde (%23,3) TASİ, 50'sinde (%33,3) PASİ, 32'sinde (%21,3) Lİ ve 33'ünde (%22) PSİ saptandı.

Başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametreler ile Bamford sınıflamasına göre yapılan grupların ilişkisi analiz edildi. Bamford sınıflamasına göre yapılan gruplar arasında tüm hematolojik ve klinik parametreler açısından anlamlı fark mevcuttu (Tablo 3). Post-hoc analiz yapıldığında; LMO düzeylerinin TASİ, PASİ ve PSİ gruplarında Lİ grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Ayrıca LMO düzeyleri TASİ grubunda PASİ grubuna göre daha düşüktü. NLO düzeylerinin TASİ grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, PASİ ve PSİ gruplarında ise Lİ grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi. OTH düzeyleri TASİ grubunda PASİ grubuna göre yüksekti. EDG düzeyleri ise TASİ ve PASİ gruplarında Lİ grubuna göre düşüktü. mRS ve USİS skorları TASİ grubunda en yüksekti, PASİ ile PSİ grupları arasında fark yoktu ancak her iki grubun da skorları Lİ grubundan yüksekti.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerinin analizi.

Parametreler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol Grubu (n=100)	Toplam (n=250)	p	
Yaş (yıl \pm SS)	70 \pm 8,9	70,2 \pm 8,8	70,1 \pm 8,8	0,895	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	72 (48,0)	47 (47,0)	119 (47,6)	0,877
	Kadın	78 (52,0)	53 (53,0)	131 (52,4)	
	Toplam	150 (100)	100 (100)	250 (100)	

SS: Standart Sapma

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının başvuru sırasındaki hematolojik parametrelerinin analizi.

Parametreler	Hasta Grubu (n=150)	Kontrol Grubu (n=100)	p
Lenfosit/Monosit Oranı Ortalama \pm SS	2,4 \pm 0,7	4,1 \pm 1,4	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı Ortanca (Min-Maks)	4,5 (1,6-21,3)	2,1 (1,1-4,6)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL \pm SS)	9,3 \pm 1,0	8,6 \pm 1,0	<0,001
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	14,2 (11,8-22,1)	13,8 (12,2-20,2)	0,015

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastalarda başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametrelerin yanında ilk hafta sonundaki hematolojik ve klinik parametreler de kaydedildi. Ayrıca her parametre için ilk hafta sonunda ortaya çıkan farklar da hesaplandı. LMO, OTH ve EDG düzeylerinde ilk hafta sonunda artış gözlenirken NLO düzeylerinde düşme gözlemlendi. Ortalama mRS ve USİS skorlarında ilk hafta sonunda düşme gözlemlendi. Bu bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

Başvuru sırasındaki hematolojik parametrelerin başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki klinik parametrelere etkileri değerlendirildi. Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS skorlarının LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r=-0,508$, $p<0,001$; $r=0,728$, $p<0,001$; $r=0,238$, $p=0,003$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r=-0,432$, $p<0,001$; $r=0,718$, $p<0,001$; $r=0,225$, $p=0,006$). Hastalarda hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki USİS skorlarının da LMO, NLO ve EDG düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi (başvuru sırasındaki değerler sırasıyla $r=-0,373$, $p<0,001$; $r=0,655$, $p<0,001$; $r=0,182$, $p=0,026$; ilk hafta sonundaki değerler sırasıyla $r=-0,407$, $p<0,001$; $r=0,699$, $p<0,001$; $r=0,173$, $p=0,035$). Başvuru sırasındaki OTH düzeylerinin ise hem başvuru sırasındaki

hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkisi yoktu (sırasıyla mRS için $r=0,151$, $p=0,064$; $r=0,118$, $p=0,149$; sırasıyla USİS için $r=0,074$, $p=0,370$; $r=0,058$, $p=0,480$).

TARTIŞMA

İskemik inmede hematolojik parametrelerin kolay uygulanabilir ve ucuz olmaları nedeniyle klinik sonuçları öngörmeye kullanımı her geçen gün artmaktadır (14). İnmedeki patofizyolojik süreç, lökosit infiltrasyonu ve bazı inflamatuvar sitokinlerin salınması ile ilişkilidir. Bu olaylar kötü klinik gidiş ile sonuçlanan nöron ölümü ve apoptoza katkıda bulunur (15). İnmede lenfositlerin rolü tartışmalı olmakla birlikte, inme sonrası lenfosit sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (16). Bazı çalışmalar lenfositlerin inflamatuvar sitokinleri baskıladığını ve nöroprotektif etki gösterdiğini bildirmiştir (17). Birkaç klinik çalışma ise, iskemik inmeden sonra lenfositlerdeki azalmanın, hastalarda kötü sonuca katkıda bulunduğunu göstermiştir (18). Monositler sistemik inflamatuvar yanıtta çok önemli bir role sahiptir. Serebral iskemide monositler iskemik odağa giren ilk hücrelerdir (19). İnmeden sonra oranı artan monositler, üç aylık kötü sonucun bağımsız bir göstergesidir (20).

Tablo 3: Başvuru sırasındaki hematolojik ve klinik parametreler ile Bamford sınıflamasına göre yapılan grupların ilişkisinin analizi.

Parametreler	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı (n=35)	Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı (n=50)	Laküner İnfarkt (n=32)	Posterior Sirkülasyon İnfarktı (n=33)	p
Lenfosit/Monosit Oranı, Ortalama±SS	2,0±0,4	2,4±0,7	3,0±0,6	2,1±0,5	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı, Ortanca (Min-Maks)	8,3 (4,2-21,3)	4,5 (1,6-8,2)	3,1 (1,6-3,6)	4,6 (2,5-9,6)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL±SS)	9,8 ±1,0	9,1±1,0 fL	9,1±0,7 fL	9,5±1,0 fL	0,004
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	15,4 (11,8-19,6)	14,4 (13,1-22,1)	13,6 (11,9-17,3)	14,2 (11,9-16,0)	<0,001
Modifiye Rankin Skalası Ortanca (Min-Maks)	5 (5-5)	4 (3-5)	2 (1-3)	4 (2-5)	<0,001
Ulusal Sağlık İnme Skalası Ortanca (Min-Maks)	14 (10-21)	7,5 (4-13)	3 (1-8)	6 (2-16)	<0,001

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 4: Hastaların başvuru sırasındaki ve bir hafta sonraki hematolojik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Başvuru Sırası (n=150)	Bir Hafta Sonra (n=150)	p
Lenfosit/Monosit Oranı Ortalama±SS	2,4 ±0,7	3,3 ±0,8	<0,001
Nötrofil/Lenfosit Oranı Ortanca (Min-Maks)	4,5 (1,6-21,3)	3 (1-9,5)	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL±SS)	9,3 ±1,0	9,5 ±1,1	<0,001
Eritrosit Dağılım Genişliği, (%) Ortanca (Min-Maks)	14,2 (11,8-22,1)	14,2 (11,9-21,9)	<0,001
Modifiye Rankin Skalası Ortanca (Min-Maks)	4 (1-5)	3 (1-5)	<0,001
Ulusal Sağlık İnme Skalası Ortanca (Min-Maks)	7 (1-21)	5 (0-24)	<0,001

SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre LMO düzeyleri düşüktü. İskemik inmede erken dönem klinik sonuçları belirlemek için kullanılan parametrelerden olan LMO yeni bir belirleyicidir (15). Düşük LMO düzeyleri ile inme sonrası üç aylık kötü fonksiyonel iyileşmenin korele olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca düşük LMO, akut iskemik inmeli hastalarda daha yüksek hemorajik transformasyon riski ile de ilişkilendirilmiştir (21). Bunların dışında miyokard infarktüsü hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bulunmuş (22), demansın herhangi bir klinik tanısı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). İskemik inmede LMO'nun kısa dönem mortalite ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada LMO düzeyleri exitus olan kişilerde daha düşük saptanmıştır (24). Düşük LMO düzeyleri, iskemik inmeli hastalarda, özellikle geniş arter infarktlerinde erken nörolojik kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (9). Düşük LMO'nun yedinci günde akut iskemik inmeli hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren bir başka çalışma da mevcuttur (25). Monositler tarafından HLA-DR ekspresyonunun azalması ve monositlerin sayısal artışı yedinci günde en belirgindir (25). Bizim çalışmamızda da başvuru sırasındaki LMO düzeyleri hem başvuru sırasındaki hem de yedinci gündeki mRS ve USİS skorları ile ilişkilidi.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre NLO düzeyleri yüksekti. İnmenin başlamasından sonra, periferik kanda nötrofil sayısı kısa sürede artmaktadır (26). Yüksek NLO düzeyleri inme şiddeti, kısa dönemli ölüm oranı, kısa dönemli olumsuz fonksiyonel sonuçlar ve artmış tekrarlayan iskemik inme riski ile ilişkilendirilmiştir (7). Akut iskemik inmeli hastalarda kısa dönemli fonksiyonel sonuçların NLO ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, NLO düzeyi yüksek olanlarda daha yüksek USİS ile daha düşük Barthel indeksi ve kısa minimal durum muayenesi puanları elde edilmiştir (7). Çalışmamızda başvuru sırasındaki NLO düzeylerinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkili olduğu gözlemlendi. NLO nun ayrıca yaş, enfeksiyon gelişme riski ve hastanede yatış süreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda da ileri yaş daha yüksek NLO ve daha düşük LMO ile ilişkili idi. İleri yaşın nörolojik iyileşme için olumsuz bir risk faktörü olabileceği daha önce doğrulanmıştır (27). Bizim çalışmamızda da ileri yaş başvuru sırasındaki ve ilk hafta sonundaki yüksek mRS ve USİS skorları ile korele idi.

Trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu gösteren bir belirteç olan OTH'nin; DM, HT ve miyokard infarktüsünde yükseldiği gösterilmiştir. Akut iskemik inmede de OTH'nin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte OTH ile inme arasında anlamlı ilişkinin saptanamadığı çalışmalar da bulunmaktadır (5). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre OTH düzeyleri yüksekti. Bununla birlikte çalışmamızdaki inmeli hastalarda DM ve HT gibi OTH'yi etkileyebilecek hastalıkların bulunması karıştırıcı faktör olarak akılda tutulmalıdır. Başvuru sırasındaki OTH düzeyle-

rinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkisi yoktu. Literatürle uyumlu olarak OTH düzeyleri inme varlığı ile ilişkili idi ancak inme şiddeti ile ilişkili değildi (28). Sonuç olarak çalışmamızda inme hastalarında klinik şiddetten bağımsız olarak OTH'nin yükseldiği görülmüştür.

Eritrosit boyutlarının heterojenliğinin bir ölçütü olan EDG'nin kalp yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca inme ve miyokard infarktüsüyle ilgili de birçok çalışma vardır (5). Daha yüksek EDG'nin, inme hastalarında olumsuz sonuçları öngörebileceği belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre EDG düzeyleri yüksekti. Ayrıca başvuru sırasındaki EDG düzeylerinin hem başvuru sırasındaki hem de ilk hafta sonundaki mRS ve USİS skorları ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Önceki çalışmalar, lenfosit sayısının inmeden hemen sonra azaldığını, ancak ardından iki hafta boyunca kademeli olarak arttığını göstermiştir (30). İnme hastalarının izleminde OTH düzeylerinin olaydan sonra 3-6 ay içinde normale döndüğü de gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da birinci hafta sonunda LMO, OTH ve EDG düzeylerinde artış gözlenirken NLO düzeylerinde düşme gözlemlendi.

İskemik inmede erken dönemde lökosit ve nötrofil sayılarındaki artışın artmış infarkt hacmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu konudaki çalışma sayısı azdır (10). LMO ile infarkt büyüklüğünün ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Bamford sınıflandırması kullanılmış, TASI ve PSI gruplarında en düşük LMO düzeyleri elde edilmiştir (32). Bizim çalışmamızda LMO düzeylerinin; TASI ve PSI gruplarında PASI ve LI grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. NLO, OTH ve EDG düzeylerindeki yüksekliklerin en çok TASI grubunda, en az LI grubunda belirgin olduğu gözlemlendi. Bu bulgular LMO, NLO, OTH ve EDG'nin inme alt gruplarında da klinik bulguları belirlemede önemli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar vardır. İlk olarak, bu çalışma benzer bölgede yaşayan kişilerin tek merkezli olarak incelendiği bir çalışma idi. Bununla birlikte inme tanısı aldıktan sonra bir haftadan daha kısa süreli hastane yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için ve kısa süreli yatışı olan inme hastalarında minör inme olma olasılığı daha fazla olduğundan, tüm inmelerin dağılımına bakıldığında çalışmamızdaki Bamford sınıflandırmasına göre yaptığımız dağılım gerçek oranları yansıtmayabilir. Ayrıca çalışma retrospektif olarak yapıldığı için hastalarda alınan kan numunelerinin teknik olarak standardizasyonu sağlanamadı. Katılımcı sayısı ise nispeten az idi. Hastaların yatışı esnasında ilk hafta sonunda alınan kanlardan elde edilen hematolojik parametrelerin hasta dosyalarından bakılarak enfeksiyöz bir süreç tarafından etkilenmediği kanaatine varıldı. Kayıt altına alınmamış ateş veya subklinik enfek-

siyon tablosunun hematolojik parametreleri etkilemiş olma ihtimali göz ardı edildi. Çalışmamız hematolojik parametrelerin inme üzerindeki klinik sonuçlara etkisi konusunda çok sayıda fikir vermekle birlikte ileride yapılacak prospektif çalışmalar bu konuda daha net bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca yapılacak prospektif çalışmalar ile hematolojik parametrelerin uzun süreli seyri ve klinik sonuçlara etkisi konusunda da değerli bilgiler elde edilebilir.

Sonuç olarak, LMO akut iskemik inmeli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Bununla birlikte NLO, OTH ve EDG hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ayrıca LMO, NLO ve EDG'nin başvuru sırasında ve ilk hafta sonrasında hastanın klinik şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür. İnfarkt hacmi hakkında klinik bilgiler sağlayan Bamford sınıflaması ile incelediğimiz hematolojik parametreler arasındaki ilişkiler de önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu çalışma, başvuru sırasında hastalardan alınacak kandan hesaplanacak LMO, NLO, OTH ve EDG değerlerinin hastanın tanısını, klinik şiddetini ve kısa süreli sonuçları belirlemede önemli olabileceğini ortaya koymuştur.

Teşekkür

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Müzeyyen Arslaner Ak'a çalışmamıza yaptığı değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Mustafa Açıkgöz**, Tasarım: **Mustafa Açıkgöz, Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Veri Toplama: **Mustafa Açıkgöz, Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Analiz veya Yorumlama: **Mustafa Açıkgöz, Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Literatür Taraması: **Mustafa Açıkgöz**, Makalenin Yazımı: **Mustafa Açıkgöz, Hüseyin Tuğrul Atasoy**, Onay: **Mustafa Açıkgöz, Hüseyin Tuğrul Atasoy**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulunun 11.1.2023 tarihli onayı (onay numarası: 2023/01) alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Forouzanfar MH, Naghavi M, Connor M, Lawes CMM, Moran AE, Anderson LM, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL, Feigin VL. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD2010 study. *Glob Heart* 2014;9:107-112.
- Çomruk G, Ekmekyapar Fırat Y, Geyik S, Kılıçparlar Cengiz E, Neyal AM. Nötrofil-lenfosit oranı iskemik inme hastalarında prognozun erken bir göstergesi olabilir. *Turk J Neurol* 2022; 28(4):212-216.
- Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke* 2006;37:291-293.
- Kaşıkçı MT, Yıldırım S. Akut iskemik inmeli hastalarda hastane mortalitesi ile hematolojik parametrelerin ilişkisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2020;7(1):45-49.
- Demir T, Söğüt D, Peköz MT, Bıçakçı Ş. Orta serebral arter enfarktılarında nötrofil/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin kısa dönem prognoza etkisi. *Cukurova Medical Journal* 2020;45(4):1572-1579.
- Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017;26: 2595-2602.
- Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, Soh Y, Yoo MC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of short-term functional outcomes in acute ischemic stroke patients. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(2):898.
- Siegler JE, Martin-Schild S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition. *Int J Stroke* 2011;6(3):211-212.
- Mao X, Yu Q, Liao Y, Huang Q, Luo S, Li S, Qiu Y, Wu Y, Zhang J, Chen Q, Zhu M, Li H, Lin J, Hong D. Lymphocyte-to-monocyte ratio is independently associated with progressive infarction in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Res Int* 2022;2022:2290524.
- Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, Bang OY, Yun SW, Starkman S, Ali LK, Kim D, Villablanca JP, Salamon N, Razinia T, Ovbiagele B. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke* 2008;39:355-360.
- Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5:603-612.
- Hage V. The NIH Stroke Scale: A window into neurological status. *Nursing Spectrum* 2011;24:44-49.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
- Fan L, Gui L, Chai EQ, Wei CJ. Routine hematological parameters are associated with short-and long-term prognosis of patients with ischemic stroke. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22244
- Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: An overview. *Neurotherapeutics* 2016;13(4):661-670.
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010;87(5):779-789.

17. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S, Giese T, Veltkamp R. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med* 2009;15(2):192-199.
18. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Kim YD, Heo JH. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis* 2012;222(2):464-467.
19. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34(8):1411-1419.
20. Urra X, Villamor N, Amaro S, Gómez-Choco M, Obach V, Oleaga L, Planas AM, Chamorro A. Monocyte subtypes predict clinical course and prognosis in human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(5):994-1002.
21. Song Q, Pan R, Jin Y, Wang Y, Cheng Y, Liu J, Wu B, Liu M. Lymphocyte-to-monocyte ratio and risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2020;41(9):2511-2520.
22. Cai M, Liang D, Gao F, Hong X, Feng X, Yang Y, Wu S, Huang W. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the long-term outcome after hospital discharge in patients with ST-elevation myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Coron Artery Dis* 2020;31(3):248-254.
23. Lombardi G, Paganelli R, Abate M, Ireland A, Molino-Lova R, Sorbi S, Macchi C, Pellegrino R, Di Iorio A, Cecchi F. Leukocyte-derived ratios are associated with late-life any type dementia: a cross-sectional analysis of the Mugello study. *Geroscience* 2021;43(6):2785-2793.
24. Bolayır A. Akut iskemik inme hastalarında lenfosit/monosit oranının kısa dönem mortalite ile ilişkisi. *Cumhuriyet Medical Journal* 2018;40:128-134.
25. Park MG, Kim MK, Chae SH, Kim HK, Han J, Park KP. Lymphocyte-to-monocyte ratio on day 7 is associated with outcomes in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2018;39(2):243-249.
26. Cai W, Liu S, Hu M, Huang F, Zhu Q, Qiu W, Hu X, Colello J, Zheng SG, Lu Z. Functional dynamics of neutrophils after ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2020;11(1):108-121.
27. Gong P, Liu Y, Gong Y, Chen G, Zhang X, Wang S, Zhou F, Duan R, Chen W, Huang T, Wang M, Deng Q, Shi H, Zhou J, Jiang T, Zhang Y. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):51.
28. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Mean platelet volume in the early phase of acute ischemic stroke is not associated with severity or functional outcome. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(5):484-489.
29. Feng GH, Li HP, Li QL, Fu Y, Huang RB. Red blood cell distribution width and ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017;2(3):172-175.
30. Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Bröker BM, Kessler C, Dressel A. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke* 2008;39:237-241.
31. Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998;9:359-364.
32. Çaltekin İ, Gökçen E. Strok alt gruplarında lenfosit monosit oranı ve inflamatuvar belirteçlerdeki değişimin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Derg* 2020;10(1):190-195.



Bası Yaralarında Bakım Verenlerin Hastalıkla İlgili Farkındalık Düzeyi

Awareness Level of Caregivers in Pressure Sores

Nevra SEYHAN¹ , Ali Doğan DURSUN² 

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Atılım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Nevra Seyhan 0000-0002-2578-8733, Ali Doğan Dursun 0000-0001-9056-0025

Bu makaleye yapılacak atıf: Seyhan N ve Dursun AD. Bası yaralarında bakım verenlerin hastalıkla ilgili farkındalık düzeyi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):156-160.

Sorumlu Yazar

Nevra Seyhan

E-posta

drnevraseyhan@hotmail.com

Geliş Tarihi

05.07.2023

Revizyon Tarihi

08.08.2023

Kabul Tarihi

15.08.2023

ÖZ

Amaç: Bası yaralarında hastaların birebir bakımını üstlenen kişiler hastaya etkili ve kaliteli bakım sağlayabilmeleri için hastalıkla ilgili yeterli bilgi sahibi olmalıdır. Bu çalışmanın amacı bası yarası hastalarına bakım verenlerin hastalıkla ilgili bilgi seviyesini ve farkındalık derecesini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bakanlığı Evde sağlık hizmetleri birimi bünyesinde takip ve tedavisi yapılan 120 bası yarası hastasına birebir bakım verenler çalışmaya dahil edilmiştir. Bakım verme süresi 1 yıldan az olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bakım verenlere sosyo-demografik özelliklerini ve bası yaraları hakkındaki bilgi ve farkındalık düzeylerini belirlemeye yönelik 10 sorudan oluşan anket uygulandı.

Bulgular: Bası yarası bakımı yapan kişilerin yaş ortalaması 40,57 idi (min 19-maks 74). Bakım verenlerin %76,7'sinin (92 kişi) eğitim seviyesi ortaokul ve altındaydı. Bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgi düzeylerinin ortalaması 43,33±13,68 puan olarak belirlendi. Bası yarası bakımı yapan kişilerin bilgi ve farkındalık düzeyi ortalama puanı, toplam puan ortalamasının (50 puan) altındaydı. Anket sorularına verilen doğru cevap oranları düşüktü. Bası yarası bakımı yapan kişilerin cinsiyet ve yaşlarına göre bası yarasına ilişkin bilgi ve farkındalık düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$), ancak bakım verme süresi ile bilgi ve farkındalık düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada katılımcıların bası yarasına ilişkin bilgi ve farkındalık düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bakım verenlerin hastalık hakkındaki bilgi seviyesinin yeterli olması; dekubit ülseri oluşumunu önlemede ve tedavi süresince başarılı sonuçlar elde etmede etkili olduğu için, bu bakımı veren kişilerin eğitiminin önem arz ettiği değerlendirilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bası yarası, bakım veren, farkındalık

ABSTRACT

Aim: The caregivers of pressure ulcer patients should have enough knowledge about the illness for providing efficient and good quality care. The aim of this study is to determine the knowledge level and awareness degree of caregivers of pressure ulcer patients.

Material and Methods: Caregivers of 120 decubitus ulcer patients who were in the list of home health service unit of health ministry were included in the study. If caregiving duration was less than one year, those were not included in the study. A questionnaire including questions about socio-demographic characteristics and knowledge about pressure ulcers was administered.

Results: The average age of the caregivers was 40.57 (min19-max 74). It has been observed that 76.7% (92 people) of the caregivers had a secondary education level and below. The correct answers given to the questionnaire were examined, and the average score was found to be 43.33±13.68. The average score of knowledge and awareness level of the people who care for pressure sores was below the half (50) of the total score average. The rate of correct answers given to the questionnaire was low.



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

There was no significant difference between the knowledge and awareness levels of pressure ulcer caregivers according to gender and age ($p>0.05$) but the difference between the knowledge and awareness level of caregivers according to the duration of caregiving was statistically significant ($p<0.05$)

Conclusion: In this study, it was observed that the knowledge and awareness levels of the participants about pressure sores were low. Since adequate knowledge level is effective in preventing the formation of decubitus ulcer and achieving successful results during the treatment, it is considered that the education of the people who provide this care is important.

Keywords: Pressure ulcer, caregiver, awareness

GİRİŞ

Bası yaraları, uzun süreli ya da tekrarlayan basınçlara bağlı olarak o bölgede dolaşımın bozulması sonucu ortaya çıkan nekroz ve ülserasyonlardır (1). Yüzeysel deri kaybı gibi basit ya da deri altı yağ dokusu, kas, kemik ve eklem hasarının olduğu ilerleyici ve ciddi boyutta da olabilir. Ülkemizde halen önemli bir sağlık sorunudur.

Kemik çıkıntılarının üzerinde bulunan yumuşak dokular en fazla basınca maruz kalan bölgelerdir. Kas kitlesinin ve deri vaskülarizasyonunun azalması, derinin kuruması, kemik çıkıntıları üzerinde bası yaralarının oluşumuna zemin hazırlar.

Bası yarası, yatan hastalarda daha sık görülür. Spinal kord yaralanmasına bağlı paraplejsi olan, kırığı olan, yoğun bakım ünitelerinde yatan, kronik hastalık nedeniyle hastanede yatış süresi uzamış olan hastalar daha fazla risk altındadır. Bası yarası gelişiminde rol oynayan diğer faktörler; ileri yaş, paralizi, uzamış immobilizasyon, şiddetli malnütrisyon, albümin, hemoglobin düzeylerinin normalin altında olması, inkontinans ve enfeksiyondur (2). Basıncın şiddeti kadar süresi de bası yarası oluşumunda etkilidir.

Bası yaraları, hastaların yaşam kalitelerini azaltır. Hastanede yatış sürelerini uzatır. Sağlık sistemindeki maliyeti artırır. Bu nedenle hastalara bakım verenlerin yeterli bilgiye sahip olmaları hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde oldukça önemlidir. Sürekli bakım gerektiren bu hastalıkta hasta yakınlarının da hastalıkla ilgili bilgi sahibi olması beklenmektedir. Hastanede yatan hastalarda bası yaralarını önlemeye yönelik hemşirelerin bilgi düzeyini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (3) ancak hasta yakınlarının bilgi düzeyini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı bası yaraları hastalarına bakım veren hasta yakınlarının hastalıkla ilgili bilgi seviyesini ve farkındalık derecesini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, bası yaraları hastalarına bakım veren kişilerin bası yaralarına ilişkin bilgi ve farkındalık düzeyini belirlemek için nedensel betimsel tarama modeli kullanılmıştır.

Betimsel araştırmalar en çok anket ile gerçekleştirilir. Bir konuda belli bir işi yapan bir kesimin konu ile ilgili bilgisini

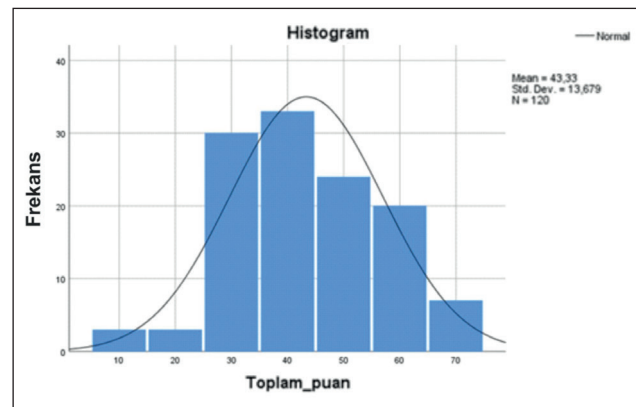
ölçmek için kullanılabilecek en uygun yöntem bilgi testleridir (4). Bu amaçla bası yaraları hastalarına bakım veren kişiler için bilgi testi hazırlanmıştır.

Çalışmaya, 1 Eylül-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Evde Sağlık Hizmetleri birimi bünyesinde takip ve tedavisi yapılan, bası yaraları hastalarına en az 1 yıl birebir bakım veren, 18 yaşından büyük 120 kişi katıldı. Katılımcıların tamamına onam formu imzalatılarak izin alınmış ve araştırma hakkında bilgi verilmiştir.

Anket soruları her birinin puan değeri 10 olan ve “evet”, “hayır”, “fikrim yok” seçeneklerini içeren toplam 10 maddeden oluşmaktaydı. M1, M5, M6, M7, M8 ve M10 maddelerine “Evet”; M2, M3, M4 ve M9 maddelerine ise “Hayır” cevapları verildiğinde doğru olarak kabul edilmiştir. Buna göre bilgi puanı 100 üzerinden hesaplandı. Minimum bilgi puanı 0, maksimum bilgi puanı 100 olarak değerlendirildi. Doğru cevap sayısı arttıkça bilgi puanı da artmaktaydı.

Verilerin Analizi

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics Paket Programı ile analiz edildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgisi puanlarının dağılımı Şekil 1’te verilmiştir. Bakım verenlerin demografik özellikleri ve bası yaralarını önleme ve tedaviye yönelik bilgileri sayı, yüzde, aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplamaları



Şekil 1: Bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgisi puanlarının dağılımı.

ile değerlendirildi. Cinsiyete göre farkın analizi için ilişkisiz örneklem t testi, süreye göre farkın analizi için ilişkisiz örneklem için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA), yaş ile bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgi seviyesi arasındaki ilişki için ise Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı testi yapıldı.

Maddelerin güçlük düzeyleri için ölçüt olarak; 0-%39 zor, %40-%60 orta güçlükte ve %61-%100 kolay olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bası yarası bakımı yapan kişilere ait sosyo-demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bası yarası bakımı yapan kişilerin %70,8' inin (85 kişi) kadın ve %29,2'sinin (35 kişi) erkek olduğu görülmüştür.

Bakım veren kişilerin yaş ortalaması 40,57 idi (min 19-maks 74). Bakım yapan kişilerin %28,3'ü (34 kişi) 18-29 yaş arası, %25'i (30 kişi) 30-39 yaş arası, %17,5'i (21 kişi) 40-49 yaş arası ve %29,2'si (35 kişi) 50 yaş ve üzerindedir. Bası yarası bakımı yapan kişilerin %76,7'sinin (92 kişi) eğitim seviyesi ortaokul ve altındaydı. %16,7'si (20 kişi) lise, %6,7'si (8 kişi) ise üniversite mezunuydu. Bakım verenlerin %60'ı (72 kişi) ev hanımı, %16,7'si (20 kişi) emekli ve %23,3'ü (28 kişi) çalışandı.

Bakım verenler genellikle hastaların kendi kızlarıydı ve bu oran %43,3 (52 kişi)'tü. İkinci sırada gelinleri %27,5 (33 kişi), üçüncü sırada ise hastaların eşlerinin %16,7 (20 kişi) bakımı üstlendiği görülmekteydi. Katılımcıların bası yaralarına yönelik bilgi düzeylerinin ortalaması 43,33±13,68 puan olarak belirlendi. Bası yarası ile ilgili bilgi düzeyini değerlendiren anket sorularına verilen cevapların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde M1, M4, M6, M10 maddelerinin kolay, M2, M3, M5, M7 maddelerinin zor, M8'in ise orta güçlükte olduğu ifade edilebilir. En kolay madde %77,5 oranında doğru cevap verilen M10, en zor madde

ise %12,5 oranında doğru cevap verilen M3'tü.

Bası yarası bakımını verenlerin %65,8'i dekübit ülseri teriminin, yatak yarası ve bası yarası ile eş anlamlı olduğunu, %72,5'i sık pozisyon değişiminin bası yaralarının önlenmesinde etkin olduğunu, %57,5'i enfeksiyon tedavisinin bası yaralarının temel ilkelerinden olduğunu, %77,5'i bası yaralarının bakımında yaranın idrar ve dışkı temasından korun-

Tablo 1: Bası yarası bakımı yapan kişilerin sosyo-demografik özelliklerine ait bulgular.

Bulgular	Sonuç (n=120)
Cinsiyet n (%)	Kadın 85 (70,8)
	Erkek 35 (29,2)
Yaş n (%)	18-29 yaş 34 (28,3)
	30-39 yaş 30 (25,0)
	40-49 yaş 21 (17,5)
	50 yaş ve üzeri 35 (29,2)
	Ort.±S.S (Min.-Max.) 40,57±13,84 (19-74)
Eğitim düzeyi n (%)	Eğitimsiz 12 (10,0)
	İlkokul 41 (34,2)
	Ortaokul 39 (32,5)
	Lise 20 (16,7)
	Üniversite 8 (6,7)
Meslek n (%)	Ev hanımı 72 (60,0)
	Emekli 20 (16,7)
	Çalışan 28 (23,3)
Yakınlık Derecesi n (%)	Kız çocuğu 52 (43,3)
	Gelin 33 (27,5)
	Eş 20 (16,7)
	Erkek çocuğu 7 (5,8)
Diğer 8 (6,7)	

Tablo 2: Bası yarası ile ilgili bilgi düzeyini değerlendiren anket sorularına verilen cevapların dağılımı.

Maddeler	Evet n (%)	Hayır n (%)	Fikrim yok n (%)
1. Dekübit ülseri, yatak yarası bası yarası ile eş anlamlı kullanılmaktadır	79 (65,8)	27 (22,5)	14 (11,6)
2. Bası yarası sadece yatalak hastalarda görülür	91 (75,8)	17 (14,1)	12 (10)
3. Cerrahi tedaviden sonra bası yaraları tekrarlamaz	100 (83,3)	15 (12,5)	5 (4,1)
4. Derinin nemli tutulmasının bası yaralarını önlemede etkinliği yoktur	38 (31,6)	78 (65)	4 (3,3)
5. Beslenme bozukluğu bası yarası oluşumunda bir risk faktörüdür	41 (34,1)	62 (51,6)	17 (14,1)
6. Sık pozisyon değişimi bası yaralarının önlenmesinde etkindir	87 (72,5)	24 (20)	9 (7,5)
7. Bası yaralarında yara bakım ürünlerinin kullanılması pansuman sıklığını azaltır	26 (21,6)	81 (67,5)	13 (10,8)
8. Enfeksiyon tedavisi bası yaralarının temel ilkelerindedir	69 (57,5)	27 (22,5)	24 (20)
9. Kemik çıkıntılarının üzerinde bası yarası oluşmaz	53 (44,1)	8 (6,6)	59 (49,1)
10. Bası yaralarının bakımında yara idrar ve dışkı temasından korunmalıdır	93 (77,5)	24 (20)	3 (2,5)

Not: M1, M5, M6, M7, M8 ve M10 sorularına evet, M2, M3, M4 ve M9 sorularına hayır cevapları verildiğinde doğru olarak kabul edilmiştir.

ması gerektiğini ve %65'i derinin nemli tutulmasının bası yaralarını önlemede etkili olduğunu doğru cevaplamıştı. Ancak bakım verenlerin % 75,8'i bası yarasının sadece yataklık hastalarda görüldüğünü, %83,3'ü cerrahi tedaviden sonra bası yaralarının tekrarlamayacağını, %51,6'sı beslenme bozukluğunun bası yarası oluşumunda bir risk faktörü olmadığını, %67,5'i bası yaralarında yara bakım ürünlerinin kullanılmasının pansuman sıklığını azaltmadığını ve %44,1'i ise kemik çıkıntılarının üzerinde bası yarası oluşmadığını yanlış cevaplamıştı.

Bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgisinin cinsiyete göre karşılaştırılması amacıyla ilişkisiz örneklem t testi yapılmıştır. Bası yaralarına yönelik bilgi puanları cinsiyetlerine göre anlamlı farklılık göstermiyordu ($p = 0.819$). Kadın ve erkek katılımcılar benzer bilgi düzeylerine sahipti. Bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgi puan ortalamalarının bakım verdikleri süreye göre farkını incelemek amacıyla ilişkisiz örneklem için tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) yapılmıştır.

Bakım verme sürelerine göre bilgi puan ortalamaları 32,73 ile 57,65 arasında değişmekteydi. Bakım verme süresine göre bakım verenlerin bası yaralarına yönelik bilgi puan ortalamalarının anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir, [$F(2-119) = 89.315, p < 0.05$].

Bası yaralarına yönelik bilgi puanları ile yaşları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Bakım verenlerin yaşları ile bası yaralarına yönelik bilgi puanları arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görülmüştür ($r = -.098, p > 0.05$). Buna göre bakım verenlerin yaşları bası yaraları konusundaki bilgi düzeyinde etkili değildir.

TARTIŞMA

Avrupa basınç ülserleri danışma paneli (EPUAP) tarafından bası yaraları; basınç ya da sürtünmenin neden olduğu genellikle kemik çıkıntılarının üzerinde gözlenen deri ve deri altı doku hasarı olarak tanımlanmaktadır (5). Ortalama 60-70 mmHg'lik bir basınç yaklaşık altı saat içinde bası yarası oluşturmak için yeterlidir.

Bası yaraları, özellikle yatağa bağımlı, mobilize olamayan hastalarda mortaliteyi artıran, hastanede kalış süresini uzatan ve maliyeti yüksek olan bir sağlık sorunudur (6). Ayrıca sosyal içe çekilme gibi psikolojik problemlere de neden olabilir.

Dekübit ülseri, bası yarası, yatak yarası eş anlamlıdır. En önemli fizyolojik etken basınç olduğundan bası yarası en iyi tanımlayıcı terimdir. Sakrum, topuklar, iskium ve trokanter gibi bölgelerde bası yaralarına sık rastlanır (7).

Bası yarası gelişimi yaşın ilerlemesiyle birlikte artmaktadır (8). Bası yaralarının yaklaşık %70'ini 65 yaşının üstünde

erişkin hastalar oluşturmaktadır (9). Paraplejik ve yoğun bakım hastalarında da oldukça sık görülmektedir. Paraplejik hastalarda bası yarası gelişme insidansı normal popülasyona göre 10 kat fazladır (10). Spinal kord yaralanması olan hastaların %90'ından fazlasında bası yarası gelişebilmektedir (11).

İlerleyen yaşla birlikte deri turgorunda ve serum albümin düzeyinde azalma, mental durumun bozulması, beslenme sorunları, hareket azlığı bası yarası gelişmesinde rol oynayan faktörler arasında sayılabilir.

Bası yarası için risk taşıyan hastaların bakımında öncelikle sistemik problemler düzeltilmelidir. Konservatif tedavide genel prensip, noktasal basınçları azaltmak, düzenli olarak hastaya pozisyon vermek, eklemleri düzenli hareket ettirmek, yaranın gayta ya da idrarla bulaşını engellemek ve enfeksiyonla mücadele etmektir. Yaşlı hastalarda idrar ve dışkı inkontinansı maserasyona neden olarak dekübit ülseri gelişimine neden olmaktadır. Katılımcılar %77,5 oranında bu bilgiyi değerlendiren soruya doğru cevap vermişlerdir.

Günümüzde yara bakımında kullanılan pek çok modern ürün bulunmaktadır. Temizleyici solüsyonlar, debride edici ajanlar ve yara örtüleri bunlardan bazılarıdır. Hasta için uygun yara bakım ürünü seçiminde; ürünün fazla eksudayı uzaklaştırabilecek, etkili drenaj sağlayabilecek ve kuvvetli absorban özellikte olmasına dikkat edilmelidir (12). İnkontinans ilişkili dermatit gelişme riski yüksek hastalarda bariyer kremler kullanılmalıdır. Yara örtülerinin kullanımı pansuman sıklığını azaltmakta özellikle evde bakımı yapılan hastalarda büyük kolaylık sağlamaktadır. Anket cevaplarının değerlendirmesine göre bakım verenlerin güncel yara bakım ürünleri hakkında pek fazla bilgiye sahip olmadıkları anlaşılmaktadır.

Bir kez geliştikten sonra bası yarasının tedavisi çok uzun ve masraflı bir süreçtir. Bu hastalarda öncelikle bası yarası gelişimini önlemeye yönelik uygulamalar yapılmalıdır. Bası yarası gelişimi, önleyici uygulamalarla ilgili ihmalin ve bakım kalitesinde yetersizliğin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (13). Korunma ve önlemenin en kolay ve en ucuz tedavi olduğu bir gerçektir.

Bası yaraları ülkemizde hâlâ yüksek oranlarda görülmektedir. Akut durumlarda yeni ülser gelişme potansiyelinin insidansı %4-%38 arasında değişir (14). Yoğun bakım ünitelerinde insidans %56'ya kadar çıkabilir (15). Bası yaralarının cerrahi tedavisinde nüks oranı % 95 olarak bildirilmiştir (16).

Bu nedenle risk altındaki hastalarda bası yarası gelişiminin önlenmesi önem arz etmektedir. Erken dönemde uygulanan önlemeye yönelik tedbirlerle basınç yarası gelişiminin önüne geçilebileceği ve bakım maliyetinin azaltılabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (17). Bu bağlamda bası yarası hastalarının bakımıyla ilgilenenlere büyük sorum-

luluk düşmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamız da bası yarası hastalarına bakım verenlerin hastalıkla ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık ve çalışmanın sonucunda bakım verenlerin bilgi düzeyinin ortalamasının altında olduğunu tespit ettik.

Bası yarası geliştiğinde yaranın iyileşmesini sağlamak ve tekrarlanmasını önlemek için hastaya bakım verenlerin bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların bakımında rol alan kişiler hastaya pozisyon verme ve yara bakımı konusunda eğitilmelidir. Bu kişilere önerilen eğitim içerikleri; vücut bölgelerinin değerlendirilmesi, ciltteki değişikliklerin saptanması ve bakımı ile bası azaltma yöntemlerinin uygulanmasını kapsamalıdır. Bu öğretiler doğrultusunda basınç yarasının oluşumunu engellemeye yönelik koruyucu önlemlerin uygulanabilmesi son derece önemlidir. Bilgi düzeyi ne kadar yüksek olursa verilen bakım da o kadar kaliteli olur. Riskli hastalarda sık aralıklarla derinin nemlendirilmesi; inkontinans, ter ya da yaradan sızan akıntıya bağlı ıslaklığın giderilmesi, hastaya sık pozisyon değişikliği yapılması, hastanın iyi beslenmesi, basıncın etkilerini azaltan ürünlerin kullanılması gerekmektedir. Bu hususlara dikkat edilmesi ve hasta yakınlarına bu konular hakkında eğitim verilmesi halinde bası yarası sıklığı giderek azalacaktır.

Sonuç olarak; bası yaralarının önlenmesi için hastalara bakım verenlerin hastalık hakkında bilinçlendirilmesi ve farkındalığın artırılması son derece önemlidir. Bakım verenlerin eğitilmesiyle hastalığın tedavisi ve önlenmesinde daha başarılı sonuçlar elde edileceği kanısındayız.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Makalenin planlanması, literatür taraması, verilerin toplanması, makalenin yazılması: **Nevra Seyhan**, Son gözden geçirme: **Ali Doğan Dursun**.

Çıkar Çatışması

Çalışmayla ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışma sırasında herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Atılım Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik kurulundan; Tarih: 20.05.2021,9054 karar sayılı etik onay alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bozbaş G.T, Gürer G. Current treatment approaches in Pressure ulcers. Sakarya Medical Journal 2011;4: 118-125
2. Esen O, Öncül S, Yılmaz, M. Retrospective evaluation of pressure sores of patients in intensive care. South Clin Ist Euras 2016;27(2):111-115.
3. Gunningberg L,Lindholm C, Carlson M,Sjoden PO.Risk prevention and treatment of pressure ulcers-nursing staff knowledge and documentation. J Caring Sci 2001;15:257-263.
4. Baykul Y. Eğitimde ve psikolojide ölçme: Klasik test teorisi ve uygulaması. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık, 2015.
5. Clark M, Bours G, Defloor T. Summary report on prevalence of pressure ulcers. EPUAP Review 2002;4: 49-57.
6. Turgut N, Ak A, Ak E, Yakar N, Yılmaz B, Cora B, et al. Yoğun bakım hastalarında basınç ülseri sıklığı, önlenmesi ve tedavisi. J Turk Soc Intensive Care 2017;15:72-76.
7. Beğen T. Yoğun bakımda dekübit ülserleri: Risk faktörleri ve önlenmesi. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2006;13:72-80.
8. Tel H, Özden D, Çetin P. Yatağa bağımlı hastalarda basınç yararı gelişme riski ve hemşirelerin bu hastalara uyguladıkları önleyici bakım. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2006;1: 35-45.
9. Terekeci H, Kucukardali Y, Top C, Onem Y, Celik S, Oktenli C. Risk assessment study of the pressure in intensive care unit patients. Eur J Intern Med 2009;20: 394-397.
10. Terzioğlu A, Ateş L, Tuncalı D, Aslan G. Bası Yaraları. Fiziksel Tıp 2002;5(2):117-121.
11. Irmak F, Baş S, Sızmaç M, Akbulut A, Karşıdağ S. Bası yaralarına yaklaşım ve tedavi seçenekleri: Klinik Tecrübelerimiz. Med Bull Şişli Etfal Hosp 2019;53(1):37-41.
12. Şahin S, Akçiçek F. Yaşlı hastada bası yaraları önleme, tanı ve tedavisi. Akad Geriatri 2009;1:139-146.
13. Shea JD. Pressure sores: Classification and management. Clin Orthop Relat Res 1975;112: 89-100.
14. Stotts NA, Wu HS. Hospital recovery is facilitated by prevention of pressure ulcers in older adults.Crit Care Nurs Clin North Am 2007;19:269-275.
15. De Laat EH, Pickkers P, Schoonhoven L, Verbeek AL, Feuth T, van Achterberg T. Guideline implementation results in a decrease of pressure ulcer incidence in critically ill patients. Crit Care Med 2007;35: 815-820.
16. Uzun Ö. Cerrahi hastalarda basınç ülserlerinin önlenmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilim Tıp Dergisi 2010;5(15):114-127.
17. Carlsson ME, Gunningberg L. Predictors for development of pressure ulcer in end-of-life care: National quality register study. J Palliat Med 2017;20:53-58.



Atrial Fibrilasyonu Olan İskemik Serebrovasküler İnme Geçirmiş Hastalarda Rekürren Serebrovasküler İnme ile Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği Arasındaki İlişki

The Relationship Between Recurrent Cerebrovascular Stroke and Erythrocyte Distribution Width in Atrial Fibrillation Patients with Cerebrovascular Stroke

Mustafa Ozan ÇAKIR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Ozan Çakır 0000-0002-0941-1928

Bu makaleye yapılacak atf: Çakır MO. Atrial fibrilasyonu olan iskemik serebrovasküler inme geçirmiş hastalarda rekürren serebrovasküler inme ile kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği arasındaki ilişki. Med J West Black Sea. 2023;7(2):161-166.

Sorumlu Yazar

Mustafa Ozan Çakır

E-posta

mozancakir@yahoo.com

Geliş Tarihi

12.08.2023

Revizyon Tarihi

18.08.2023

Kabul Tarihi

18.08.2023

ÖZ

Amaç: Atriyal fibrilasyon tromboembolik olaylara sebep olan bir sık görülen bir aritmi türüdür. Kardiyembolik inme önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (KDG, 'Red blood cell distribution width':RDW), kronik inflamasyon ve yüksek oksidatif stres durumunda artabilen bir belirteçtir. Çalışmamızda akut iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyi ile tekrarlayan erken serebrovasküler inme sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: İskemik inme tanısı alarak nöroloji servisine yatış yapılan, kardiyoloji konsültasyonu esnasında elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kronik hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, yatış sırasında rutin yapılmış olan kan tetkikleri, ekokardiyografi bulguları kayıt altına alındı. Hastalar 3 ay süresince takip edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 164 hastanın yaş ortalaması $73,6 \pm 9,3$ idi. Hastaların 97'si (%59,1) kadın, 67'si (%40,9) erkek cinsiyette idi. Doksan günlük takip sonucunda 31(%18,9) hastanın tekrarlayan iskemik inme geçirdiği saptandı. Tekrarlayan inme geçirenler ile geçirmeyenler arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık, dislipidemi, sigara kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu, CHA2DS2-VASc skoru, NIHSS Skoru düzeyleri, serum CRP düzeyleri, kan trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; KDG düzeyleri ($14,6 \pm 1,4$ vs $13,3 \pm 0,8$) tekrarlayan inme geçiren hastalarda daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). İskemik inme risk faktörlerinin dahil edilerek uygulandığı çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelinde; KDG seviyelerinin (OR: 3,125; %95 GA: 2,088–5,5603; $P < 0,001$) bağımsız olarak tekrarlayan inme riskini artırdığı görüldü.

Sonuç: KDG serebrovasküler inme geçirmiş atriyal fibrilasyon hastalarında 90 gün içinde tekrarlayan serebrovasküler inme görülmesini öngörmede önemli biyobelirteçlerden biri olarak kullanılabilir. Benzer hastalarda sıklıkla bakılan kan KDG düzeyinin prognoz açısından değerlendirilmesi önerilir.

Anahtar Sözcükler: Atriyal fibrilasyon, inme, eritrosit indeksleri

ABSTRACT

Aim: Atrial fibrillation is a common type of arrhythmia that causes thromboembolic events. Cardioembolic stroke is an important cause of morbidity and mortality. Red blood cell distribution width (RDW) is a marker that can increase in chronic inflammation and high oxidative stress. In our study, we aimed to examine the relationship between the RDW level and the frequency of recurrent early cerebrovascular stroke in atrial fibrillation patients who had acute ischemic stroke.

Material and Methods: Patients who were admitted to the neurology service with the diagnosis of ischemic stroke and had atrial fibrillation in their electrocardiography during the cardiology consultation



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

were included in the study. The patients' chronic disease status, medications used, routine blood tests during hospitalization, and echocardiographic findings were recorded. The patients were followed for 3 months.

Results: The mean age of 164 patients included in the study was 73.6 ± 9.3 years. Ninetyseven (59,1%) of the patients were female and 67 (40,9%) were male. As a result of the 90-day follow-up, 31 patients (18,9%) had recurrent ischemic stroke. While there was no statistically significant difference between age, gender, chronic disease, dyslipidemia, smoking, ejection fraction, CHA2DS2-VASc score, NIHSS score levels, serum CRP levels, blood platelet count between those who had recurrent stroke and those who did not; RDW levels (14.6 ± 1.4 vs 13.3 ± 0.8) were found to be higher in patients with recurrent stroke ($p < 0.001$). In the multivariate logistic regression analysis model, in which ischemic stroke risk factors are included; RDW levels (OR: OR: 3.125 ; 95% GA: 2.088 –5.5603; $p < 0.001$) were found to independently increase the risk of recurrent stroke.

Conclusion: RDW can be used as one of the important biomarkers in predicting recurrent cerebrovascular stroke within 90 days in atrial fibrillation patients who have had a cerebrovascular stroke. It is recommended to evaluate the blood RDW level, which is frequently checked in similar patients, in terms of prognosis.

Keywords: Atrial fibrillation, stroke, erythrocyte indices

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında 33 milyon kişiyi etkileyen bir kalp ritmi bozukluğu olup 3 ile 5 kat artmış inme riski oluşturmaktadır (1). AF prevalansı, <55 yaşındaki yetişkinler arasında %0,1 iken, 80 yaş üstü popülasyonda %10'a yükselmektedir (2).

İnme, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Amerikan Kardiyoloji Derneği'ne göre inme sonrası ölüm oranı 30 günde %10,5, 1 yılda %21,2, 5 yılda %39,8 ve yaşamın sonunda %58,4'e kadar değişmektedir (3,4).

İskemik inme, serebral dolaşımın ateroskleroza, serebral küçük damarların tıkanması ve kardiyak emboli gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (5). Bu nedenler arasında kardiyolojik inme özellikle önemlidir. Kardiyak emboli, diğer iskemik inme alt tiplerinden daha şiddetli felçlere sebep olur (6). Genel inme insidansındaki azalmaya rağmen, kardiyolojik inmeler gelişmiş ülkelerde son yıllarda üç kat artış göstermiştir (7). Demografik değişiklikler ve artan yaşam beklentisi göz önüne alındığında da kardiyak emboli riskinin düşük ve orta gelirli ülkelerde de daha yaygın hale gelmesi olasıdır. İskemik inme geçiren hastalarda rekürren inme sıklığının arttığı görülmüştür (8).

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (KDG), yaklaşık 115 günlük ömrü boyunca dolaşan aynı hücre için ve bir hücreden diğerine değişen bireysel kırmızı kan hücresi hacimlerindeki değişimi ölçer. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği rutin bir tam kan sayımı testinin standart bir bileşenidir. Vasküler hastalıklarda inflamasyon süreci, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunda potansiyel olarak yer alan biyobelirteçlerden biridir ve dolaşımdaki eritrositteki boyut değişimini gösterir. Uzun yıllardır KDG, klinik ortamda anemi tanısında ayırt edici bir parametre olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda KDG, vasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (9). Ayrıca beyin dokusu nekrozuna yanıt olarak kullanılabilen bir inflamasyon biyobelirteci olması açısından ilgi uyandırmaktadır.

Birkaç potansiyel mekanizma ile KDG ile inme sonrası prognoz arasındaki ilişki açıklanabilir. İlk olarak inflamasyon ve oksidatif stres durumunda, artan KDG düzeyleri kötü prognoz ilişkili saptanmıştır (10). İkincisi, artan KDG düzeylerinin, kanın oksijen doygunluğu ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Artan KDG değerinin, beyindeki oksijenizasyon kısıtlılığını indirekt olarak gösterebildiği; felç gelişimi ve kötüleşmesi açısından biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur (2,11,12).

Bu nedenlerle akut iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyi ile tekrarlayan erken serebrovasküler inme sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (protokol no: 2017-99-20/09) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamıza 2017 ve 2018 yılları arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi acil kliniğine başvurarak iskemik inme tanısı alan, kardiyoloji konsültasyonu esnasında elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon saptanan, non-vitamin K oral antikoagulan tedavisi alan (yeni tanı atriyal fibrilasyon tanısı konulanlarda taburculuk öncesi başlanan), erişkin, non-valvüler atriyal fibrilasyon hastaları dahil edildi. Yazılı ve sözlü olarak kendisinden veya varisinden çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Akut iskemik inme, görüntüleme metodları ile akut infarktüs kanıtı olan fokal beyin iskemisinin neden olduğu ani nörolojik disfonksiyon olarak tanımlandı. Atriyal fibrilasyon, bir EKG kaydında belgelenen, 30 saniyeden uzun süren, düzensiz, p dalgalarının izlenmediği supraventriküler ritm olarak tanımlandı.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise:

1. Paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanması,
2. Hastane yatışı süresince hematolojik hastalık saptanması veya geçmişte hematolojik hastalık öyküsü, hastane yatışı esnasında akut hemoraji gelişmesi,

3. Aktif kanser öyküsü veya başvuru esnasında saptanması,
4. Bağ dokusu hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı veya son 2 aydır kan transfüzyonu veya antienflamatuvar ilaç (sistemik steroidler, immünsüpresif ilaçlar) ile tedavi öyküsü,
5. Ciddi renal veya hepatik disfonksiyonu olarak kabul edildi.

Tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme VIVID 7 Kardiyovasküler Ultrason Sistemi (Vingmed-General Electric, Horten, Norveç) ile yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler sol yana yatar pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun ve kısa eksen, apikal açı gibi standart görüntüleme pencereleri kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle ölçüldü. Tüm ekokardiyografik görüntüler deneyimli tek bir kardiyolog tarafından değerlendirildi ve ekokardiyografi raporları kayıt altına alındı.

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere yerleştirildi. Kan hücre çeşitleri otomatik kan sayım cihazı olan Beckman Coulter AU 2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japonya) ile tespit edildi.

Hastane kayıtlarından veya hastalardan anamnez alınarak kronik hastalık durumu(özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık -kardiyoembolik risk faktörleri), kullanılan ilaçlar, yatış sırasında rutin yapılmış olan kan tetkikleri ve hastaların iletişim bilgileri kayıt altına alındı. Hastalar tedavileri standart kardiyoloji ve nöroloji uluslararası tedavi kılavuz tavsiyelerine uygun olarak düzenlendi.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma boyunca taburcu olabilen tüm hastalar rutin kardiyolojik kontrollere çağrılarak veya telefon ziyaretleri ile 3 ay süresince takip edildi. Geçici iskemik atak veya iskemik inme çalışmanın sonlanım noktası olarak kabul edilerek tekrarlayan iskemik inme başlığı altında sınıflandırıldı.

Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylanmış, her hasta için yerel uygulamaya göre sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelere uygun yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler, Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare testi ve Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

Çalışma grupları, tekrarlayan iskemik inme varlığına veya yokluğuna göre tanımlandı. Ana amaç olarak tekrarlayan iskemik inme oluşumunu artırdığı kendi çalışmamızda görülmüş olan veya daha önce uluslararası kabul görmüş, geniş kohort çalışmaları ile rekürren iskemik veya kardiyovasküler risk artışına yol açtığı kanıtlanmış olan risk faktörleri incelendi. Tekrarlayan iskemik inme oluşumu için olası risk faktörlerinin oranını tahmin etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Çalışmamızda RDW düzeyi dışında tek değişkenli bir modelde $p < 0.20$ 'de saptanan bir klinik parametre saptanmaması üzerine tekrarlayan iskemik inme oluşumu ile ilgili bağımsız risk faktörleri modele eklenerek çoklu lojistik regresyon analizleri uygulandı. En uygun modeli seçmek için backward stepwise yöntemi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve tüm karşılaştırmalar için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler, Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 164 hasta dahil edildi. Hastaların 97'si (%59,1) kadın, 67'si (%40,9) erkek cinsiyette idi. Yaş ortalamasının $73,6 \pm 9,3$ olduğu idi. Hastaların 143'ünün (%87) kadın, hipertansiyon, 76'sının (%46) diyabetes mellitus, 10'unun kalp yetersizliği, 55'inin ($p=33$) hiperlipidemi tanısı mevcuttu. %40'ında ($n=66$) sigara öyküsü vardı. Hastaların ortalama KDG düzeyleri $13,6 \pm 1,07$, trombosit ölçümü $233.376 (190.000-480.000)$ olarak saptandı.

Hastaların 90 günlük takipleri sonucunda 31 hastanın (%18,9) tekrarlayan iskemik inme geçirdiği görüldü. Hastalar rekürren inme geçirip geçirmeyenler olarak sınıflandırıldığında; rekürren inme geçirenlerle geçirmeyenler arasında yaş ($p=0,787$), cinsiyet ($p=0,841$), hipertansiyon ($p=0,988$), konjestif kalp yetersizliği (0,402), ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,430$), diyabetes mellitus ($p=0,344$), kronik obstruktif akciğer hastalığı ($p=0,402$), koroner arter hastalığı ($p=0,813$), CHA₂DS₂-VASc skoru ($p=0,704$), sigara kullanım alışkanlığı ($p=0,535$), dislipidemi ($p=0,704$), NIHHS Skoru düzeyleri ($p=0,693$), serum CRP düzeyleri ($p=0,312$), kan trombosit sayısı ($p=0,322$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RDW düzeyleri ($14,6 \pm 1,4$ vs $13,3 \pm 0,8$) rekürren inme geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Rekürren inme geçirme riski açısından olası risk faktörlerinin oranını tahmin etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Olası risk faktörlerinin tek değişkenli regresyon analizinde sadece KDG düzeyinin tekrarlayan inme riski ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak tıp literatüründe çok kez kanıtlanmış (diyabetes mellitus, koroner arter

hastalığı gibi) tromboemboli ve rekürren iskemik inme risk faktörleri, univariate analizde anlamlı olmamasına rağmen çoklu lojistik regresyon regresyon analizine tekrar dahil edilerek analiz tekrarlandı. Regresyon analizinde kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi klinik tablolar, CHA₂DS₂-VASc skoru içerisindeki skorlamaya büyük etki gösterdiğinden; istatistiksel anlamda multicollinearity hatasına yol açmasının engellenmesi amacıyla çok değişkenli analize dahil edilmedi.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, KDG düzeylerini içeren çoklu lojistik regresyon analizi modelinde; KDG seviyelerinin (OR: 3.125 ; %95 GA: 2,088 –5,5603; p< 0,001) bağımsız olarak tekrarlayan inme riskini artırdığı görüldü (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda serberovasküler inme geçirmiş atriyal fibrilasyon hastalarında, hastane başvurusunda ölçülen artmış bazal KDG düzeylerinin diğer iskemik inme risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk 90 günde tekrarlayıcı inme riskini artırdığı görüldü. Çalışmamız atriyal fibrilasyon gibi tromboemboli oluşturma riski yüksek bir hasta grubunda yapılmıştır. Atriyal fibrilasyon sık görülen bir aritmidir. Tromboembolik olaylar AF'nin sebep olduğu morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. İskemik inme ve ölüm riskini artırır (13). AF'li hastalarda iskemik inme riski 5-7 kat daha fazladır (14). Çalışmamızda erken dönemde tekrarlayan iskemik inme sıklığının literatüre oranla fazla olmasının, atriyal fibrilasyon gibi özel bir hasta grubunu içermesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Tablo 1: Tekrarlayan İnme geçiren ve geçirmeyen atriyal fibrilasyon hastalarının temel özellikleri.

Parametreler	90 gün içinde tekrarlayan inme geçirmeyenler (n=133)	90 gün içinde tekrarlayan inme geçirenler (n=31)	p
Yaş,* [yıl, medyan (Min.-Maks.)]	74 (45-89)	78 (56-95)	0,787
Kadın cinsiyet	78 (%58,6)	19 (%61,3)	0,841
Hipertansiyon	116 (%87,2)	27 (%87,1)	9,000
Konjestif kalp yetersizliği	7 (%5,3)	3 (%9,7)	0,402
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	54,6 ± 8,5	55,0 ± 10,2	0,430
Diyabetes mellitus	64 (%48,1)	12 (%38,7)	0,344
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	7 (%5,3)	3 (%9,7)	0,402
Koroner arter hastalığı	30 (%22,6)	6 (%19,4)	0,813
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	5,43 ± 1,2	5,32 ± 1,4	0,704
Sigara alışkanlığı	52 (%39,1)	14 (%45,2)	0,535
Dislipidemi	41 (%30,8)	14 (%45,2)	0,704
Sol ventrikül hipertofisi	75 (%56,4)	16 (%51,6)	0,630
NIHHS Skoru	6,20 ± 4,2	5,90 ± 4,6	0,693
C-reaktif protein (mg/dl)	1,57 ± 3,8	0,88 ± 1,2	0,312
Trombosit sayısı	236,3 ± 78,8	220,8 ± 75,0	0,322
Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği	13,3 ± 0,8	14,6 ± 1,4	<0,001

* Medyan (Minimum-Maksimum), **NIHHS Skoru:** National Institutes of Health İnme Ölçeği, **CHA₂DS₂-VASc skoru:** konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabetes mellitus, inme, vasküler hastalık, cinsiyet kısaltmalarından oluşan skorlama sistemi), Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan olarak sunuldu ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak tanımlandı.

Tablo 2: Tekrarlayan inme bağımsız belirleyicilerini gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.

Parametreler	Tek Değişkenli Regresyon Analizleri		Çok Değişkenli Regresyon Analizleri	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Hipertansiyon	1,011 (1,315–3,247)	0,985	1,086 (0,257–4,589)	0,910
Diabetes Mellitus	1,469 (0,661–3,264)	0,346	1,212 (0,475–3,095)	0,687
Kalp yetersizliği	1,186 (0,321–4,381)	0,798	1,506 (0,281–8,057)	0,632
Koroner Arter Hastalığı	1,214 (0,456–3,232)	0,692	1,226 (0,335–4,484)	0,758
Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği	3,449 (2,103–5,658)	<0,001	3,125 (2,088–5,603)	<0,001

CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

AF gelişiminin inflamasyon ile bağlantılı olduğuna yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Çeşitli inflamatuvar markerlar atriyal fibrilasyon ile ilişkili saptanmıştır (15). AF'de kronik inflamatuvar değişiklikler sonucu ortaya çıkan inefektif eritropoez yüksek KDG seviyelerine sebep olur (16).

Tam kan sayımı günlük pratikte sıklıkla kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir testtir. KDG tam kan sayımı testi içerisinde incelenmekte olup kan hastalıkları, anemi ve inflamatuvar durumları göstermede kullanılır(17). KDG dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki farklılıkları gösterir. KDG seviyesindeki artış, kronik inflamasyon ve yüksek oksidatif stres bulgusudur (18). Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KDG ve nörona özgü enolaz serum seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.275$, %95 CI: 0.187-0.359, $p<0.001$), bu da akut iskemik inme bireylerde KDG ile nöronal hasar arasında önemli bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (19).

Son yıllarda artmış KDG seviyeleri ile komplike serebrovas-küler inme ilişkisine dair giderek artan çalışma sonuçları ilgi uyandırmaktadır. 3.487.896 hastayla yapılan 31 çalışmanın kapsamlı bir meta-analizinde, artmış KDG düzeylerinin iskemik inme için anlamlı bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (OR/RR 1.528; %95 GA = 1.372-1.703) (20). Tromsø Çalışmasının dördüncü fazına katılan 25.992 deneğe ilişkin yapılan çalışmada KDG 'de %1'lik bir artışın %13 daha yüksek inme riskine yol açtığı bulunmuştur (21). Ayrıca retrospektif bir kohort çalışması, KDG değerleri %14,5'in üzerinde olan hastalarda 1 yıllık mortalite ve daha kısa sağkalım riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (2).

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında erken dönem rekürren inme sıklığının KDG düzeyleri ile ilişkisini inceleyen ilk prospektif çalışmadır. Shen ve arkadaşlarının, henüz yayınlanan, 2007 ve 2017 yıllarını kapsayan, median takip süresi 61 ay olan 6402 iskemik inme hastasının dahil edildiği popülasyon tabanlı kohort çalışması; literatürde görülen ve rekürren iskemik inme sıklığını araştıran tek çalışmadır. Bu çalışmada uluslararası kılavuzlara göre oral antiagregan veya anti-koagülan tedavi almalarına rağmen, inme geçiren hastalar, tekrarlayan iskemik inme açısından yüksek risk altında olduğu görülmüştür. Ek olarak, başlangıçta daha yüksek bir KDG'nin artmış tekrarlayan iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızla Shen ve arkadaşlarının çalışması arasındaki temel fark, çalışmamızın sadece atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılmış olması, takip süresinin daha kısa olması, sayısal olarak daha kısıtlı bir hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Ancak bizim çalışmamızdaki temel bulgular da, bu çalışmayla benzer şekilde; artan bazal KDG değerlerinin tekrarlayan iskemik inme riskini bağımsız olarak artırdığıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle çalışma tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen

hasta grubu kısıtlı düzeydedir. Çalışmamızda takip süresince hastalarda gelişen kanama veya kardiyovasküler komplikasyon verileri kaydedilememiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise tüm laboratuvar testlerinin aynı laboratuvarında, aynı cihazda standardize edilmiş olarak yapılmış olması ve prospektif bir çalışma olmasıdır. Atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyleri ve tekrarlayan iskemik emboli riski açısından geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Emeklerinden dolayı inme tanı ve tedavisinde katkısı olan Dr. Şenol Yavuz'a ve kan testlerini yapan ve yorumlayan Dr. Metin Gezici'ye teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım, veri ve literatür taraması, kaynak araştırması, makale yazımı, analiz, yorum: **Mustafa Ozan Çakır**.

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (protokol no: 2017-99-20/09) alındı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22(8):983-988.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-2375.
3. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.

4. Turcato G, Cappellari M, Follador L, Dilda A, Bonora A, Zannoni M, Bovo C, Ricci G, Bovi P, Lippi G. Red blood cell distribution width is an independent predictor of outcome in patients undergoing thrombolysis for ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(1):30-35.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
6. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-1764.
7. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke* 2014;45(11):3208-3213.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837-847.
9. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis* 2015;7(10):E402-411.
10. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52(2):86-105.
11. Tomkiewicz-Pajak L, Plazak W, Kolcz J, Pajak J, Kopec G, Dluzniewska N, Olszowska M, Moryl-Bujakowska A, Podolec P. Iron deficiency and hematological changes in adult patients after Fontan operation. *J Cardiol* 2014;64(5):384-389.
12. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkin JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Adv Exp Med Biol* 2013;765:211-216.
13. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Röther J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(1):9-16.
14. Rao MP, Pokorney SD, Granger CB. Atrial fibrillation: a review of recent studies with a focus on those from the duke clinical research institute. *Scientifica (Cairo)* 2014;2014:901586.
15. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(22):2263-2270.
16. Güngör B, Özcan KS, Erdinler İ, Ekmekçi A, Alper AT, Osmonov D, Çalık N, Akyuz S, Toprak E, Yılmaz H, Yıldırım A, Bolca O. Elevated levels of RDW is associated with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37(4):404-410.
17. Yümün G, Kahraman N, Kağan AS, Çayır M, Rodoplu O, Derih AY. The predictive value of preoperative red cell distribution width on clinical outcomes in patients underwent coronary artery bypass grafting operation. *Anatolian Journal of Clinical Investigation* 2014;8(3):116-120.
18. Sarıkaya S, Şahin Ş, Akyol L, Börekçi E, Yılmaz YK, Altunbaş F, Karaman K. Is there any relationship between RDW levels and atrial fibrillation in hypertensive patient? *Afr Health Sci* 2014;14(1):267-272.
19. Hong RH, Zhu J, Li ZZ, Yuan J, Zhao P, Ding J, Fan QL, Yang J, Liu BG, Cai J, Zhu DS, Guan YT. Red blood cell distribution width is associated with neuronal damage in acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)* 2020;12(10):9855-9867.
20. Song SY, Hua C, Dornbors D 3rd, Kang RJ, Zhao XX, Du X, He W, Ding YC, Meng R. Baseline red blood cell distribution width as a predictor of stroke occurrence and outcome: a comprehensive meta-analysis of 31 studies. *front Neurol* 2019;10:1237.
21. Lappegård J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Brox J, Brækkan SK, Hansen JB. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromsø Study. *Thromb Haemost* 2016;115(1):126-134.
22. Shen Z, Huang Y, Zhou Y, Jia J, Zhang X, Shen T, Li S, Wang S, Song Y, Cheng J. Association between red blood cell distribution width and ischemic stroke recurrence in patients with acute ischemic stroke: a 10-years retrospective cohort analysis. *Aging (Albany NY)* 2023;15(8):3052-3063.

Frontal QRS-T Angle in Predicting Short-Term Mortality in Patients with SARS-CoV 2 Infection in Emergency Service: An Analytical Study

SARS-CoV 2 Enfeksiyonlu Hastalarda Kısa Dönem Mortaliteyi Tahmin Etmede Frontal QRS-T Açısı: Bir Analitik Çalışma

İbrahim ALTUNOK¹ , Serdar ÖZDEMİR¹ , Abuzer ÖZKAN² , Hatice Şeyma AKÇA³ ,
Gökhan İŞAT¹ , Hande AKBAL KAHRAMAN⁴ , Ercan GÜRLEVIK⁴ 

¹University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

²University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

³Karamanoğlu Mehmet Bey University, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

⁴University of Health Sciences Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

ORCID ID: İbrahim Altunok 0000-0002-9312-1025, Serdar Özdemir 0000-0002-6186-6110, Abuzer Özkan 0000-0003-4284-0086, Hatice Şeyma Akça 0000-0003-2823-9577, Gökhan İşat 0000-0002-3790-288x, Hande Akbal Kahraman 0000-0002-8013-4898, Ercan Gürlevik 0000-0001-8891-2562

Cite this article as: Altunok İ et al. Frontal QRS-T angle in predicting short-term mortality in patients with SARS-CoV 2 infection in emergency service-an analytical study. Med J West Black Sea. 2023;7(2):167-173.

Corresponding Author

Serdar Özdemir

E-mail

dr.serdar55@hotmail.com

Received

12.08.2023

Revision

24.08.2023

Accepted

26.08.2023



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

ABSTRACT

Aim: Current study sought to examine relationship of frontal QRS-T angle with mortality and its ability to predict mortality.

Material and Methods: This retrospective study was made in an education hospital with SARS-CoV 2 infected patients admitted to emergency service between 01/01/2021 and 07/01/2021. Patients were grouped as survivor and died according to 30-day all-cause mortality data. Groups were matched in footings of comorbidities, demographics, laboratory parameters and ECG findings. Receiver operating characteristic examination was used for evaluation of the ability of frontal QRS-T angle to predict short-term mortality.

Results: The frontal QRS-T angle was greater in died group compared to the survivors (53 (25.5-115.5) vs 28 (13-52) $p<0.001$). According to the receiver operating characteristic analysis, the cut-off and area under the curve were determined as 41.5 (sensitivity: 62.2%, specificity: 64.7%) and 0.659 (95% confidence interval: 0.606-0.713), respectively for frontal QRS-T angle for 30-day mortality. The odds ratio of frontal QRS-T angle (≥ 41.5) was determined as 3.03 (95% confidence interval: 2.08-4.42).

Conclusion: Frontal QRS-T angle is a predictor with high specificity for short-term mortality in the emergency department in with patients SARS-CoV 2 infection.

Keywords: COVID -19, SARS -CoV-2, electrocardiogram, frontal QRS-T angle, mortality, emergency services

ÖZ

Amaç: Çalışmada frontal QRS-T açısının mortalite ile ilişkisi ve mortaliteyi tahmin etme yeteneği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, bir eğitim hastanesinde 01/01/2021 ile 07/01/2021 tarihleri arasında acil servise başvuran SARS-CoV 2 enfekte hastaları ile yapılmıştır. Hastalar 30 günlük

tüm nedenlere bağlı ölüm verilerine göre hayatta kalanlar ve ölenler olarak gruplandırıldı. Gruplar, komorbiditeler, demografik özellikler, laboratuvar parametreleri ve EKG bulguları temelinde eşleştirildi. Frontal QRS-T açısının kısa dönem mortaliteyi tahmin etme yeteneğinin değerlendirilmesinde alıcı işletim karakteristik incelemesi kullanıldı.

Bulgular: Frontal QRS-T açısı ölen grupta yaşayanlara göre daha büyüktü (53 (25,5-115,5) ve 28 (13-52) $p < 0,001$). Alıcı işletim karakteristik analizine göre frontal QRS- için kesme değeri ve eğri altında kalan alan sırasıyla 41,5 (duyarlılık: %62,2, özgüllük: %64,7) ve 0,659 (%95 güven aralığı: 0,606-0,713) olarak belirlendi. Otuz günlük mortalite için frontal QRS-T açısı ($\geq 41,5$) olasılık oranı 3,03 olarak belirlendi (%95 güven aralığı: 2,08-4,42).

Sonuç: Frontal QRS-T açısı, acil serviste SARS-CoV 2 enfeksiyonu olan hastalarda kısa dönem mortalite için yüksek özgüllüğe sahip bir belirleyicidir.

Anahtar Sözcükler: COVID -19, SARS -CoV-2, elektrokardiyogram, frontal QRS-T açısı, mortalite, acil servisler

INTRODUCTION

An increased spatial QRS-T angle was revealed to be related with increased mortality. Calculation of spatial QRS-T angle cannot be computed in standard 12 -lead electrocardiography (ECG) and requires specialized software (1). Frontal QRS-T angle is an electrocardiographic finding showing distribution of cardiac depolarization and repolarization. Frontal QRS-T angle can be easily computed with regular 12 -lead ECGs (2). Studies have shown a strong correlation between the frontal QRS-T angle and spatial QRS-T angle (3). Whether the QRS-T angle is measured frontal or spatial, it differs according to age and gender. Generally, this angle is smaller in women than in men and increases with age in both sexes. The normal frontal angle is usually smaller than the normal spatial angle. Frontal QRS-T angle is calculated by finding the difference between the QRS axis and the T axis on a standard 12 -lead ECG. If this difference exceeds 180, this value can be deducted from 360 to determine the QRS-T axis difference (4). The enlarged QRS-T angle is strongly related with a greater frequency of all-cause death and major adverse cardiac events in all populations, as well as general population heart failure patients (4). In a study of non-ST-elevation myocardial infarction patients, they concluded that the QRS-T angle was a prognosticator of coronary artery disease intensity (5).

With the increase in the burden on the health system with the pandemic, many parameters have been studied for the prognosis in order to use the resources effectively. Vital parameters, routine hematological and biochemical parameters, some specific biomarkers and scores generated by machine learning are some of them (6,7). In current study, we sought to examine the association of frontal QRS-T angle with mortality and its ability to forecast mortality in patients with SARS-CoV 2 infection in emergency department.

MATERIAL and METHODS

The study was accompanied retrospectively in the emergency service of a teaching hospital with 1237 emergency service admissions per day during study period.

Ethics committee consent was obtained from the Ümraniye Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee for our current study. It has been reported to the ethics board that the retrospective design of my study and personal information will not be used. Consent was not obtained from the cases within the knowledge of the ethics committee.

The study included rt-PCR-confirmed in patients with SARS-CoV 2 infection admitted to the Ümraniye Training and Research Hospital emergency service between January 1, 2021, and July 1, 2021. Patients whose recorded ECGs could not be reached and whose mortality data could not be reached were excluded from study (Figure 1).

Demographic data of patients, emergency department outcomes, comorbidities, laboratory parameters, and ECG images were obtained from the computer-based health data system of hospital. Short-term all-cause mortality information (30 days) was obtained using the national death notification request. Comorbidities were noted as hyperlipidemia, chronic obstructive lung disease, cerebro vascular disease history, heart failure, diabetes mellitus, malignancy history, hypertension, and coronar artery disease.

Electrocardiographic Examination

Twelve lead ECG by a paper speed of 25mm/second, the stature of 10 mm/ mV and the strainer assortment of 0.16 -100 Hz, within 5 minutes at the latest, after resting in supine position later resting for at least 10 minutes, by marking the ECG point binding points of all patients at the time of admission to our service. Shiller Cordiovit AT-102 plus was used for ECG.

ECG evaluation was performed by four investigators blinded to patient data. To reduce calculation errors, ECGs were visualized on a digital platform. QRS duration was computed from the beginning of QR S complex to the end of QR S complex, the QT interval was computed from the beginning of the QRS complex to end of T wave, and corrected QT interval (QT c) was computed due to Bazett' s (formula: $QT c = QT / \sqrt{RR}$). Tp-e/ QT and Tp-e/ QTc were obtained from these measurements. QT dispersion was found by meas-

uring the QT duration in 12 leads and calculating the difference between longest and shortest QT durations. Frontal plane QRS-T angle was analyzed as the total change between the T wave axis, and the QRS axis obtained from the automatic report part of the ECG expedient. Calculated

by subtracting from 360° if the angle exceeds 180°. The QRS axis and T axis obtained from the programmed report section of the 12-lead ECG expedient and the computation method of the frontal plane QRS-T angle since these data are shown in Figure 2.

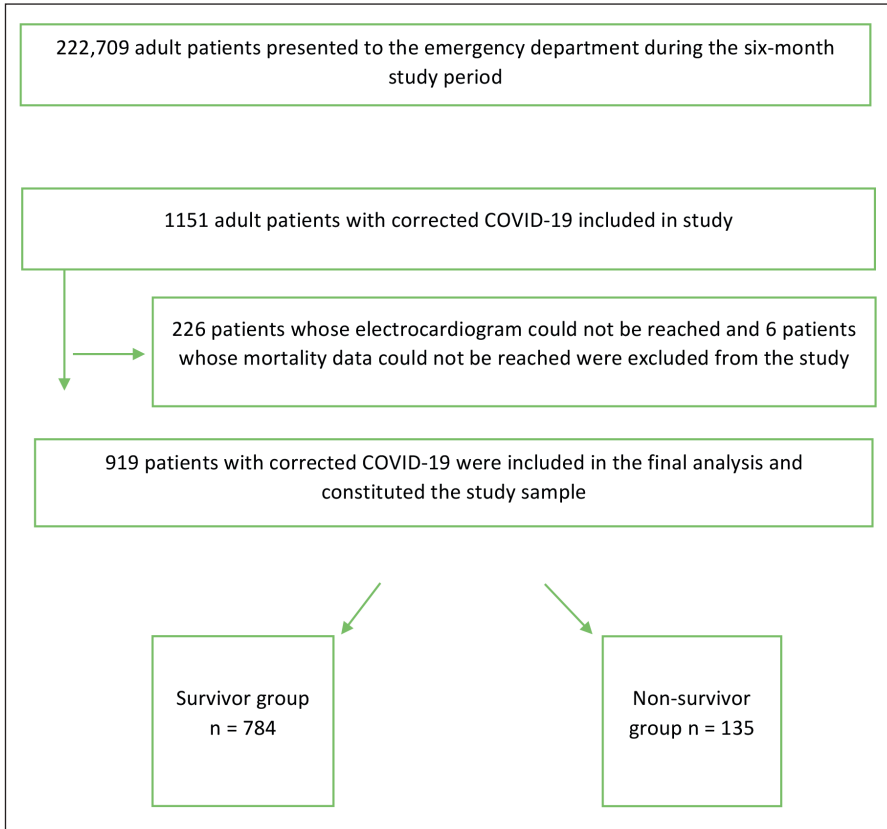


Figure 1: Flowchart of the study.

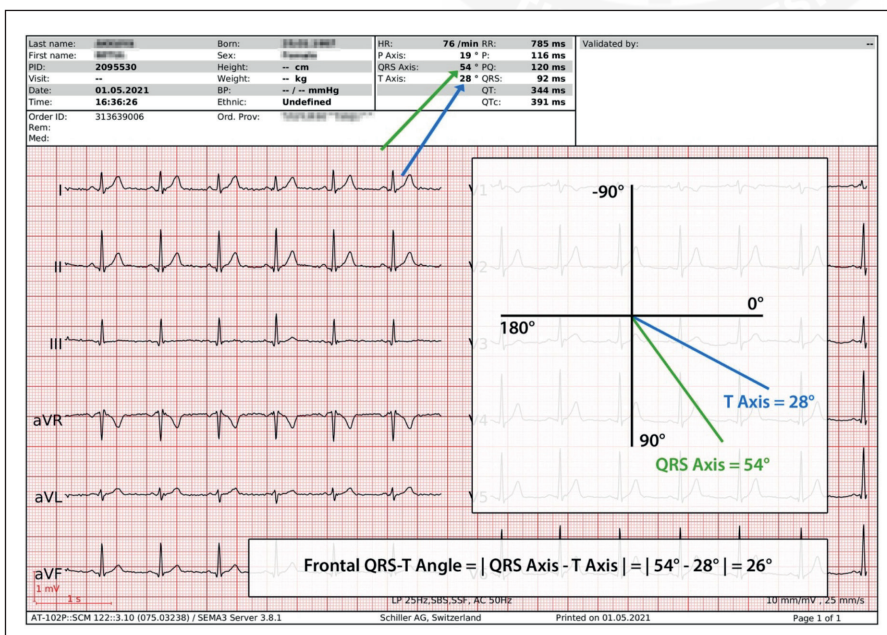


Figure 2: Calculation of frontal QRS-T angle.

Statistical Analysis

Imaginative statistics were used on behalf of the continuous variables and mean standard deviation data and frequency and percentages (%) of categorical variables were calculated. The conformity of the data to the normal distribution was evaluated with the Shapiro Wilk test. Since the data were not normally distributed, descriptive data were expressed as median and 25th and 75th percentile values, and categorical variables as numbers and percentages. T-test and test of Mann–Whitney U were made for corporation of continuous variables between the 2 groups. Test of Pearson Chi-square was used to compare continuous variables belonging to more than two groups. Pearson Chi-square test was used to compare qualitative data in patient groups. ROC analysis was used to determine the ability of parameters to predict mortality. Statistical Package for Social Sciences software (version 21.0, IBM SPSS) used for analysis. A statistically meaningful alteration was deliberated when p value was less than 0.05.

RESULTS

Of the 919 patients with SARS-CoV 2 infection presented to the emergency service included in the study, 473 (51.5%) were female. Median age of simple was 57 (25th -75th percentiles: 46-69) years. One hundred thirty-five patients died within 30 -day of emergency service presentation. Mortality rate of all-cause 30 -day mortality was 14.6% for our simple. Five hundred and eighty-nine (64.1%) of the patients were discharged from the emergency department, 276 (30%) of them were hospitalized to the ward, 54 (5.9%) of them were hospitalized to the intensive care unit. The Table 1 shows demographics, comorbid diseases, and laboratory parameters and the assessment of these variables among the survivor and died groups. The Table 2 shows the ECG parameters and the assessment of these variables between the survivor and died groups.

The ROC curve examination was accomplished to determine the discriminative ability of frontal QRS-T angle for 30-day mortality. Figure 3 presents ROC examination of frontal QRS-T angle for short term mortality. Due to best Youden's index, AUC values and the cut -off were determined as 0.659 (95% confidence interval: 0.606-0.713), and 41.5 (sensitivity: 62.2%, specificity: 64.7%) respectively for frontal QRS-T angle for 30-day mortality ($p < 0.001$). The likelihood ratio negative was 0.58 and likelihood ratio positive was 1.77. The odds ratio of frontal QRS-T angle (≥ 41.5) was determined as 3.03 (95% confidence interval: 2.08-4.42).

DISCUSSION

It will be a great convenience that mortality can be predicted in SARS-CoV 2 infection with the parameters of the repolarization indicator calculated on the ECG, that is an easy

to access and interpret test. Current study sought to test the association of frontal QRS-T angle with mortality and its ability to predict mortality. According to the outcomes of the current study, the frontal QRS-T angle can be used to predict mortality in the emergency service in patients with SARS-CoV 2 infection. As far as we know our study is the first to test the ability of frontal QRS-T angle prediction of 30-day all-cause death in SARS-CoV 2 infection in the emergency service. In addition, it is the study with the largest sample evaluating the frontal QRS-T angle in SARS-CoV 2 infection.

Researchers sought the answer to the question of which parameters should be used in the management of SARS-CoV 2 infected patients due to the additional burden that the pandemic has placed on the health system. For this, the ability of many parameters to predict poor outcome, such as vital parameters, laboratory parameters, early warning systems, radiologic findings, and pneumonia severity scores, was tested (8-12). Some of these studies were conducted on electrocardiographic findings (13-20). In their study, Bergamaschi et al. investigated relationship between the ECG changes at the initial ECG and ECG in the seventh day of hospitalization and poor outcome. As a secondary outcome they tested relationship between abnormal ECG findings (such as ST-T segment alterations, left ventricular hypertrophy, arrhythmias and any new AV, bundle blocks or significant morphology alterations) at admission and poor outcome. Results of Bergamaschi et al.'s study showed that ECG changes within seven days and abnormal ECG findings at admission could predict poor outcome (13). In a study conducted at the New York University School of Medicine, Chorin et al. reported that ECG repolarization abnormalities might be related to disease severity (14). In a study

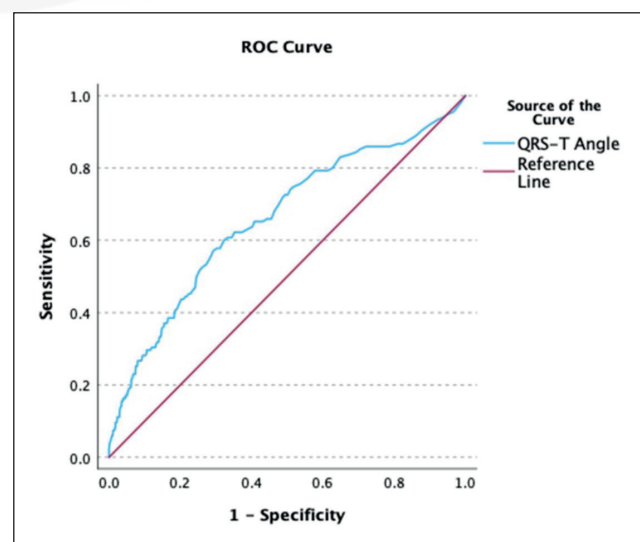


Figure 3: The ROC curve examination.

Table 1: Baseline characteristics and laboratory parameters of the enrolled patients and their comparison between the survivor and non-survivor groups.

Variables	Total (n=919)	Survivor (n=784)	Non-survivor (n=135)	p
Age, n (%)	57 (46-69)	55 (45-66.5)	72 (61-83)	<0.001 ^a
Gender, n (%)				
Female	473 (51.5)	411 (86.9)	62 (13.1)	
Male	446 (48.5)	373 (83.6)	73 (16.4)	0.163 ^b
Comorbidities, n (%)				
Chronic obstructive pulmonary disease	42 (4.6)	27 (64.3)	15 (35.7)	0.001 ^b
Hypertension	167 (18.2)	121 (72.5)	46 (27.5)	<0.001 ^b
Diabetes mellitus	90 (9.8)	69 (76.7)	21 (23.3)	0.015 ^b
Coronary artery disease	91 (9.9)	70 (76.9)	21 (23.1)	0.017 ^b
Congestive heart failure	33 (3.6)	21 (63.6)	12 (36.4)	<0.001 ^b
History of malignancy	25 (2.7)	16 (64.0)	9 (36.0)	0.002 ^b
Hyperlipidemia	103 (11.2)	77 (74.8)	26 (25.2)	0.001 ^b
History of cerebrovascular disease	29 (3.2)	17 (58.6)	12 (41.4)	<0.001 ^b
Laboratory parameters*				
White blood cell count (/μL)	6.23 (4.78-8.11)	6.11 (4.7-7.82)	7.38 (5.37-10.6)	<0.001 ^a
Neutrophil count (/μL)	4.34 (3.15-6.18)	4.21 (3.01-5.83)	5.76 (3.94-8.95)	<0.001 ^a
Lymphocyte count (/μL)	1.17 (0.81-1.62)	1.23 (0.86-1.65)	0.95 (0.57-1.45)	<0.001 ^a
Hemoglobin (gr/dL)	13.0 (11.8-14.25)	13.1 (12-14.3)	12.2 (10.9-13.8)	<0.001 ^a
Hematocrit (%)	39.6 (36.3-43.3)	39.9 (36.9-43.5)	37.75 (34.4-42.1)	<0.001 ^a
Platelet count (10 ³ /μL)	199 (156-259)	200 (156-259)	189.5 (157-260)	0.747 ^a
Mean platelet volume (fL)	9.8 (9.0-10.5)	9.75 (9-10.5)	9.8 (9.1-10.7)	0.302 ^a
Blood urea nitrogen (mg/dL)	31.3 (22.2-44.9)	28.9 (21.4-39.9)	51.9 (36.1-84)	<0.001 ^a
Creatinine (mg/dL)	0.88 (0.69-1.12)	0.85 (0.68-1.05)	1.17 (0.84-1.75)	<0.001 ^a
C-reactive protein. (mg/L)	12.83 (40.33-101.47)	34.01 (10.16-79.94)	109.01 (39.71-161.99)	<0.001 ^a
Albumin (g/dL)	35.0 (38.3-41.4)	39 (36-42)	35 (32-38)	<0.001 ^a
Lactate (mmol/L)	1.7 (1.3-2.3)	1.6 (1.2-2.1)	2.2 (1.5-3)	<0.001 ^a
Sodium (mEq/L)	136.0 (133.7-138.6)	136.1 (134-138.4)	135.1 (131.2-139.1)	0.079 ^a
Potassium (mEq/L)	4.3 (4.0-4.6)	4.27 (3.99-4.52)	4.41 (4.1-4.82)	0.003 ^a
Calcium (mEq/L)	8.3 (8.0-8.7)	8.37 (8.1-8.72)	8.07 (7.78-8.48)	<0.001 ^a

* Median (25th-75th percentiles), ^a Mann–Whitney U test, ^b Chi-square test.

Table 2: Electrocardiographic findings of patients with SARS CoV 2.

Variables*	Total (n=919)	Survivor (n=784)	Non-survivor (n=135)	p
Heart Rate /min.	92 (80-103)	91 (79-101)	100 (86-112)	<0.001 ^a
RR Interval (ms)	655 (583-748)	662 (593-756)	602 (534-700)	<0.001 ^a
P Interval (ms)	102 (88-112)	104 (90-114)	92 (0-108)	<0.001 ^a
PQ Interval (ms)	142 (124-158)	142 (126-160)	130 (0-156)	<0.001 ^a
QRS Interval (ms)	86 (78-96)	86 (78-94)	90 (82-108)	<0.001 ^a
QT Interval (ms)	352 (328-378)	352 (328-378)	352 (318-378)	0.302 ^a
QTc Interval (ms)	433 (414-459)	430 (413-455)	454 (429-483)	<0.001 ^a
P Axis (°)	33 (1-47)	34 (14-47)	2 (0-39)	<0.001 ^a
QRS Axis (°)	11 (-14 – 36)	13 (-12-37)	-1 (-24-31)	0.010 ^a
T Axis (°)	29 (14-53)	28 (13-49)	47 (24-84)	<0.001 ^a
QRS-T Angle	31 (14-60)	28 (13-52)	53 (25-117)	<0.001 ^a

* Median (25th-75th percentiles), ^a Mann–Whitney U test

conducted in Iran, a non-sinus rhythm in the admission ECG was shown to be a predictor of mortality. As a result of the Iran study, the authors recommended SARS-CoV 2 infected patients be continuously monitored for ECG alterations, as this might provide crucial prognostic data (15).

There are a few studies in the literature evaluating the association among SARS-CoV 2 infection and frontal QRS-T angle. For the first time, Ocağ et al. investigated this association in a study of 130 patients with SARS-CoV 2 infection. They showed rise in frontal QRS-T angle values in patients with SARS-CoV 2 infection when matched with the control group. Additionally, they reported that frontal QRS-T angle values increased in patients with severe SARS-CoV 2 infection due to CURB-65 when matched with non-severe group and suggested 44.5° as the cutoff point (16). Gündüz et al. investigated the association among SARS-CoV 2 infection and frontal QRS-T angle with 329 hospitalized patients. In the study of Gündüz et al., the primary endpoints were the need for mechanical ventilation and in-hospital mortality. They reported that patients with increased frontal QRS-T angle (>90°) values required 60 mechanical ventilator positions and in-hospital mortality (17). Taştan and İnci analyzed data from 532 hospitalized SARS-CoV 2 infected patients. In the study of Taştan and İnci, the primary endpoint was in-hospital mortality. They found a larger frontal QRS-T angle in the in-hospital mortality group, but the odds ratio they reported was 1.01 (95% confidence interval: 1.01-1.02) (18). Tassone et al. from Italy emphasized the relationship with 30-day mortality in their study using the data of 309 residents with SARS-CoV 2 infection in Long-Term Care Facility. On the other hand, in their subgroup analysis, they reported that this relationship was very weak above the age of 75, contrary to the general information in the literature (19). A logical explanation for this relationship in the literature regarding frontal QRS-T angle in SARS-CoV 2 infection may be as follows. In patients with SARS-CoV 2 infection, especially in patients with severe infection, normal ventricular repolarization is affected due to hypoxic damage, cytokine storm, direct myocardial damage of the virus, and micro thrombus (20-22). Thus, it may cause an increase in the angle between depolarization and repolarization and, consequently, an increase in frontal QRS-T angle.

There are several important limitations of our study. First, the retrospective design is the most important limitation. As in other retrospective studies, confounding factors could not be controlled (23). Coronary artery disease and heart failure, which were important confounding factors for this study, were different between the two groups. Therefore, our results may have been affected by this difference. Although our sample size is large, the single-center nature of our study is an important factor affecting the generalizability of our results.

In conclusion, according to analysis of the present study, frontal QRS-T angle is a predictor with high specificity for short-term mortality in the emergency service in patients with SARS-CoV-2 infection.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: İbrahim Altunok, Serdar Özdemir, Abuzer Özkan, Hatice Şeyma Akça, Gökhan İştat, Hande Akbal Kahraman, Ercan Gürlevik, Design: İbrahim Altunok, Serdar Özdemir, Abuzer Özkan, Data Collection or Processing: Serdar Özdemir, Abuzer Özkan, Hatice Şeyma Akça, Gökhan İştat, Hande Akbal Kahraman, Analysis or Interpretation: Abuzer Özkan, Hatice Şeyma Akça, Gökhan İştat, Hande Akbal Kahraman, Literature search: İbrahim Altunok, Serdar Özdemir, Abuzer Özkan, Hatice Şeyma Akça, Gökhan İştat, Writing: İbrahim Altunok, Serdar Özdemir, Abuzer Özkan, Hatice Şeyma Akça, Gökhan İştat, Hande Akbal Kahraman, Ercan Gürlevik.

Conflicts of Interest

The authors of this article declare no conflicts of interest.

Financial Support

No financial support was used for this study.

Ethical Approval and Informed Consent

Prior to the study, approval was obtained from the Ümraniye Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 06.23.2022, Decision No: 214) and the study was conducted in accordance with the "Helsinki Declaration". Consent was not obtained from the cases within the knowledge of the ethics committee.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Mahinrad S, Ferguson I, Macfarlane PW, Clark EN, Stott DJ, Ford I, Mooijaart SP, Trompet S, van Heemst D, Jukema JW, Sabayan B. Spatial QRS-T angle and cognitive decline in older subjects. *J Alzheimers Dis* 2019;67(1):279-289.
- Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2020;58:155-159.
- Hayiroglu Mİ, Asarcikli LD, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Unal S. Frontal QRS-T angle may predict reverse dipping pattern in masked hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2022;44(4):2043892.
- Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T angle: a review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(6):534-542.
- Zadeh B, Wambach JM, Lambers M, Nassenstein K, Jensen CJ, Bruder O. QRS-T-angle in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) - a Comparison with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Int J Med Sci* 2020;17(15):2264-2268.

6. Özkan A. Evaluation of short-term mortality prediction using initial lactate and NEWS+L at admission in COVID-19 patients. *Disaster Med Public Health Prep* 2023;17:e333.
7. Özdemir S, Algın A, Akça HŞ, Altunok İ, Kokulu K, Eroğlu SE, Aksel G. Predictive ability of the MEWS, REMS, and RAPS in geriatric patients with SARS-CoV-2 infection in the emergency department. *Disaster Med Public Health Prep* 2022;17:e174.
8. Özkan A. Diagnostic accuracy of clinical gestalt of doctors with different experiences in COVID-19 suspected patients. *J Exp Clin Med* 2022;39(3):738-742.
9. Aslaner Ak M, Sahip B, Çelebi G, Horuz E, Ertop Ş. Abnormalities of peripheral blood parameters in hospitalized patients with COVID-19: a temporal change analysis in relation to survival. *Med J West Black Sea* 2021;5(3):391-400.
10. Akça HŞ, Algın A, Özdemir S, Sevimli H, Kokulu K, Eroğlu SE. Comparison of the efficacy of PSI, CURB-65, CALL and BCRSS in predicting prognosis and mortality in COVID-19 patients. *J Exp Clin Med* 2021;38(4):434-443.
11. Yılmam İ, Gegin S. Evaluation of patient characteristics and pandemic management in the first three months of the COVID-19 Pandemic at the. *Med J West Black Sea* 2021;5(3):386-390.
12. Algın A, Özdemir S. Evaluation of the predictability of platelet mass index for short-term mortality in patients with COVID 19: a retrospective cohort study. *J Contemp Med* 2021;11(5):728-733.
13. Bergamaschi L, D'Angelo EC, Paolisso P, Toniolo S, Fabrizio M, Angeli F, Donati F, Magnani I, Rinaldi A, Bartoli L, Chiti C, Biffi M, Pizzi C, Viale P, Galié N. The value of ECG changes in risk stratification of COVID-19 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021;26(3):e12815.
14. Chorin E, Dai M, Kogan E, Wadhwani L, Shulman E, Nadeau-Routhier C, Knotts R, Bar-Cohen R, Barbhaya C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Spinelli M, Park D, Chinitz L, Jankelson L. Electrocardiographic risk stratification in COVID-19 patients. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:636073.
15. Jabbari L, Hayati S, Azizkhani L, Tavakol J. Association of electrocardiographic abnormalities and COVID-19 clinical outcomes. *J Electrocardiol* 2023;78:76-79.
16. Ocak M, Tascanov MB, Yurt NŞ, Yurt YC. A new predictor for indicating clinical severity and prognosis in COVID-19 patients: Frontal QRS-T angle. *Am J Emerg Med* 2021;50:631-635.
17. Gunduz R, Yildiz BS, Ozgur S, Ozen MB, Bakir EO, Ozdemir IH, Cetin N, Usalp S, Duman S. Frontal QRS/T angle can predict mortality in COVID-19 patients. *Am J Emerg Med* 2022;58:66-72.
18. Tastan E, İnci Ü. The relationship between in-hospital mortality and frontal QRS-T angle in patients with COVID-19. *Cureus* 2022;14(8):e28506.
19. Tassone B, Ricchio M, Serapide F, Lionello R, Treçarichi EM, Torti C. Predictivity of frontal QRS-T angle for death in COVID-19 patients may differ by age. *Am J Emerg Med* 2022;57:230-233.
20. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells* 2020;9(11):2508.
21. Salameh A, Zöbisch H, Schröder B, Vigelahn J, Jahn M, Abraham G, Seeger J, Dähnert I, Dhein S. Effects of hypoxia and acidosis on cardiac electrophysiology and hemodynamics. Is NHE-inhibition by cariporide still advantageous? *Front Physiol* 2020;11:224.
22. Kuyumcu MS, Özbay MB, Özen Y, Yayla Ç. Evaluation of frontal plane QRS-T angle in patients with slow coronary flow. *Scand Cardiovasc J* 2020;54(1):20-25.
23. Westgren M, Divon M, Greenspoon J, Paul R. Missing hospital records: a confounding variable in retrospective studies. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(2):269-271.



Uygun Tıbbi Maske Yapımı İçin Yüz Antropometrisinin İncelenmesi

Examining Facial Anthropometry for Appropriate Mask Making

Büşra UYAR¹ , Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN² , Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL³ ,
Cenk Murat ÖZER¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Büşra Uyar 0000-0001-6639-0740, Ayşe Zeynep Yılmaz Kayatekin 0000-0003-1144-382X, Mustafa Çağatay Büyükuysal 0000-0001-9810-5633, Cenk Murat Özer 0000-0002-7813-723X

Bu makaleye yapılacak atıf: Uyar B ve ark. Uygun tıbbi maske yapımı için yüz antropometrisinin incelenmesi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):174-179.

Sorumlu Yazar

Cenk Murat Özer

E-posta

ozercenkMurat@hotmail.com

Geliş Tarihi

02.02.2023

Revizyon Tarihi

28.04.2023

Kabul Tarihi

31.05.2023

ÖZ

Amaç: Yapılan bu çalışmayla yüzde bazı antropometrik noktalar üzerinde ölçümler yapıp yüze daha uyumlu maskeler üretimine katkı sağlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli nedenlerle baş Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesi yapılmış 18-60 yaş aralığında 25'i kadın ve 25'i erkek olmak üzere toplam 50 kişiye ait BT görüntüleri incelendi. Belirlenen parametreler ölçüldü. Bilateral ölçülen parametreler kendi aralarında ve tüm parametreler kadın-erkek olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Kemik üzerindeki tüm parametreler erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde yüzün sağ ve sol tarafında ölçülen parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$). Kadınlarda ise yüzün sağ tarafında bulunan condylion-rhinion arası uzunluk ($8,83\pm 0,42$ cm) yüzün sol tarafında bulunan condylion-rhinion arası uzunluktan ($8,75\pm 0,46$ cm) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$). Kadınlarda ve erkeklerde yaşın artmasıyla beraber zygion-zygion uzunluğu ile rhinion-menton uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Antropometrik ölçümler sonucunda elde edilen verilerin maske yapımına ve Anatomik literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Anatomi, BT, Maske, Üç boyutlu rekonstrüksiyon

ABSTRACT

Aim: With this planned study, It was aimed to make measurements on some anthropometric points on the face and to contribute to the production of masks that are more compatible with the face.

Material and Methods: Computed Tomography (CT) images of 50 people, including 25 women and 25 men between the ages of 18 and 60, CT images of patients who carried out CT examinations at Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Hospital for any reason were evaluated retrospectively. The determined parameters were measured. All parameters were compared as right-left and female-male.

Results: All parameters was found significantly longer male than female on bone ($p<0.05$). There weren't statistically significant differences between the right and left sides of the face in men ($p>0.05$). In women, the length the right side condylion-rhinion (8.83 ± 0.42 cm) was found to be statistically significantly longer than the left side condylion-rhinion length (8.75 ± 0.46 cm) ($p<0.05$). A statistically significant increase was found in zygion-zygion length and rhinion-menton length with increasing age in women and men ($p<0.05$).

Conclusion: It is aimed that the data obtained as a result of anthropometric measurements contribute to mask making and Anatomical literature.

Keywords: 3D Reconstruction, anatomy, CT, mask



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

GİRİŞ

Antropometri; insan vücudundaki bileşimin, orantıların ve görünüşün ortaya konulduğu, risksiz ve pahalı olmayan evrensel bir tekniktir. Antropometrinin bir dalı olan kraniyofasiyal antropometri canlı, kadavra ve radyolojik görüntülerde baş ve yüz üzerindeki ölçümleri incelemektedir (1). Yapılan çalışmalara göre kraniyofasiyal ölçümler cinsiyete, yaşa ve topluma göre farklılık gösterir (1, 2). Bu ölçümler yüzün karakteristik özelliklerini ortaya çıkarmaktadır (3). İrklara göre baktığımızda Avrupalı insanların çene yapısı Afrikalı insanlara göre daha belirgindir. Aynı zamanda Avrupalı insanların orbita yapısı Afrikalı insanlara göre daha yuvarlaktır. Yaşla beraber gonial açı önce azalmakta sonra artmaktadır. Kadınlardaki gonial açı erkeklere göre daha fazladır. Kadınlarda processus zygomaticus daha küçük, corpus mandibulae daha yuvarlaktır (4).

Son dönemlerde salgın hastalıkların artışıyla birlikte salgını önlemek amacıyla tıbbi maske kullanımı artmış ve standart tıbbi maske üretiminden ziyade antropometrik özelliklere göre tıbbi maske üretiminin gerekliliği gündeme gelmiştir (5). Özellikle Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde β -koronavirüs sebebiyle pnömoni vakalarının görülmesiyle ortaya çıkan COVID-19 ile bu durum daha da önemli bir konu olmuştur (5,6). COVID-19'un bir kişiden diğerine kişisel temas ve solunum yoluyla bulaşabileceği ifade edilmektedir. Bu durum yüz maskelerinin solunum damlacıklarının dış ortama yayılımını azaltarak enfeksiyon riskini en aza indirmesiyle toplum tarafından kullanımını arttırmıştır (7,8). Alman Robert Koch-Hijyen Enstitüsü'ne (RKI) göre piyasadaki cerrahi yüz maskelerinin kapalı alanda bulaşı azalttığı görülmektedir (8). Ancak mevcut maskelerin yanlış tasarımı, yüze tam uyumunun bulunmamasıyla birlikte yeterli filtre performansı göstermemesi virüsün bulaşmasına neden olmaktadır (9).

COVID19, enfeksiyon ve bunun gibi hastalıkların yayılımının azaltılması için maske kullanımı önemlidir. Maske

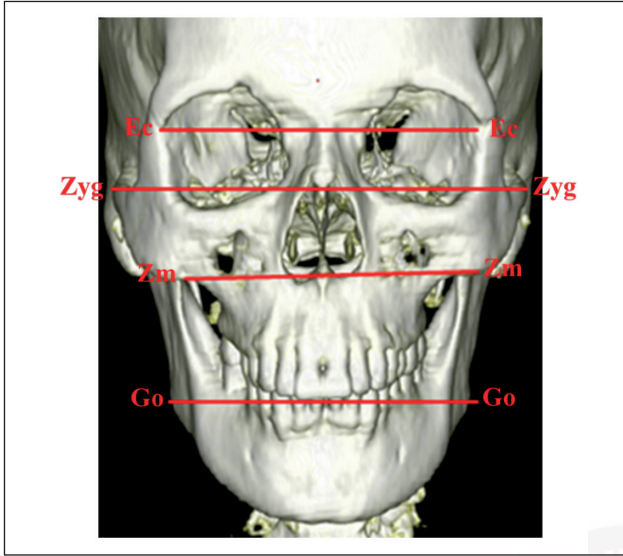
kullanımında maskenin filtre özelliği kadar maskenin yüzle uyumluluğu da büyük önem arz etmektedir. Yüze daha uyumlu bir maske daha sızdırmaz olacaktır. Aynı zamanda da yüze daha az rahatsız edici olacaktır. Bu sayede gün boyu maske takmak zorunda olan insanlar daha konforlu bir gün geçirebilecektir. Bu çalışmayla yüzde bazı antropometrik noktalar üzerinde ölçümler yapıp yüze daha uyumlu maskeler üretimine katkı sağlaması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

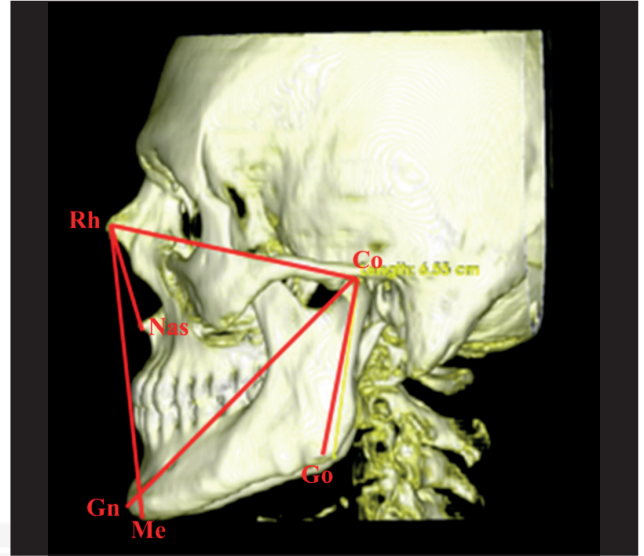
Çalışmada yüz üzerinde cerrahi işlem geçmişi ve görüntülerinde patolojik bulgusu bulunmayan 18 yaş üstü 25'i kadın ve 25'i erkek olmak üzere toplam 50 kişiye ait BT görüntüleri kullanıldı. Bu BT görüntüleri DICOM formatında OsiriX MD v.10.0.4 programına aktararak üç boyutlu hale getirilip 25'i kadın ve 25'i erkek olmak üzere toplam 50 kişiye ait BT görüntüleri incelendi. Radyoloji sistemi üzerinden kişilerin yaş ve cinsiyet parametreleri not edildi. Ardından BT görüntülerinde kemik üzerinden; ectoconchion-ectoconchion (Ec-Ec), zygion-zygion (Zyg-Zyg), zygomaxillare-zygomaxillare (Zm-Zm), gonion-gonion (Go-Go), rhinion-nasospinale (Rh-Nas), rhinion-menton (Rh-Me) antropometrik noktaları arasındaki uzaklıklar ile yüzün hem sağ hem de sol tarafında bulunan condylion-gnathion (Co-Gn), condylion-gonion (Co-Go), condylion-rhinion (Co-Rh) antropometrik noktaları arasındaki uzaklıklar ölçüldü. Yumuşak doku üzerinden; alare-alare (al-al), zygion-zygion (zy-zy) antropometrik noktaları arasındaki uzaklıklar ile yüzün hem sağ hem de sol tarafında bulunan otobasion superior-otobasion inferior (obs-obi) arasına çizilen kavsın uzunluğu ölçüldü. Ortalama değerler belirlendi. Bilateral ölçülen parametreler kendi aralarında ve tüm parametreler kadın-erkek olarak karşılaştırıldı. Kemik üzerinde ölçüm yapılan antropometrik noktaların tanımlamaları Tablo 1'de, yumuşak doku üzerinde ölçüm yapılan antropometrik noktaların tanımlamaları ise Tablo 2'de ifade edildi. Şekil 1 ve Şekil 2'de kemik üzerinde yapılan ölçümler gösterilirken Şekil 3'te ise yumuşak doku üzerindeki ölçümler gösterildi.

Tablo 1: Kemik üzerindeki antropometrik noktalar.

Noktalar	Tanımı
Ectoconchion (Ec)	Her iki taraf göz küresinin yan duvarlarındaki maksimum genişlikte bulunan noktadır (10).
Zygion (Zyg)	Her iki arcus zygomaticus üzerindeki en dışta kalan noktadır (10).
Zygomaxillare (Zm)	Her iki tarafta bulunan sutura zygomaxillare üzerindeki en alt noktadır (10).
Gonion (Go)	Her iki tarafta bulunan corpus mandibulae ile ramus mandibulae arasındaki en alt ve en arka noktadır (10).
Condylion (Co)	Her iki tarafta bulunan condylus mandibulae üzerindeki en üst- orta noktadır (10).
Gnathion (Gn)	Mandibula ve yüz düzlemleri tarafından oluşturulan açığı ikiye bölerek belirlenen noktadır (10).
Rhinion (Rh)	Norma lateralis'ten bakıldığında burun üzerinde görülen en ön-alt noktadır (10).
Nasospinale (Nas)	Apertura piriformis'in alt kenarında bulunan spina nasalis anterior noktadır (10).
Menton (Me)	Symphysis mandibulae'nin orta hattaki alt sınırında bulunan noktadır (10).



Şekil 1: Kemik üzerinde toplam gruptaki parametre uzunlukları.



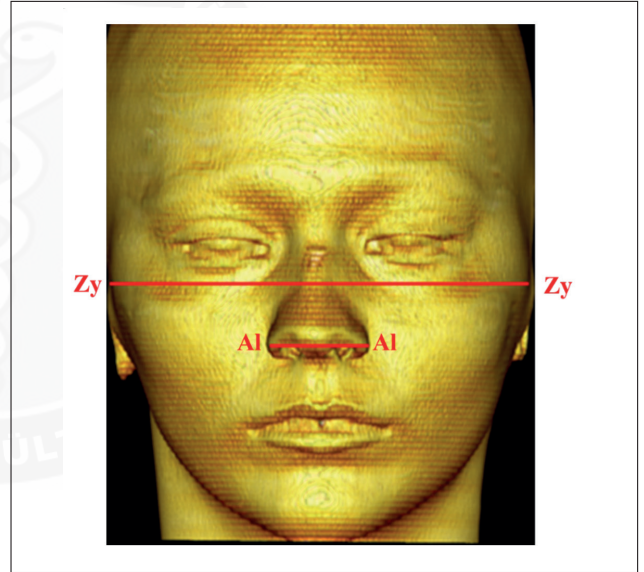
Şekil 2: Kemik üzerinde toplam gruptaki parametre uzunlukları.

Tablo 2: Yumuşak doku üzerindeki antropometrik noktalar.

Noktalar	Tanımları
zy	Her iki arcus zygomaticus'un en çıkıntılı noktasıdır (10).
al	Her iki burun kanadının en dışta kalan noktasıdır (10).
obs	Her iki helix'in temporal bölgeye tutunduğu noktadır (11).
obi	Her iki kulak memesinin yanağa yapıştığı noktadır (11).

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 4.0.3. programında yapıldı. Çalışmada yer alan nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi; bağımlı 2 grup karşılaştırmalarında bağımlı örneklem t testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Pearson korelasyon testinde; $r=0-300$ düşük derecede ilişki, $r=300-700$ orta derecede ilişki, $r=700$ ve üstü kuvvetli ilişki olarak değerlendirildi. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için gerekli örnek genişliği bağımlı örneklem t testi için etki büyüklüğü =0,40 olmak üzere %85 test gücünün, %95 güven düzeyinde sağlayacak minimum kişi sayısı 50'dir.

Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Araştırma öncesinde Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik



Şekil 3: Yumuşak doku üzerinde toplam gruptaki parametre uzunlukları.

Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.03.2021 tarih ve 2021/05 no'lu çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı.

BULGULAR

Kemik üzerinde kadın, erkek ve toplam grupta yüze ait parametreler ile ilgili istatistiksel değerlendirmelerin sonuçları Tablo 3'de verilerek, bu sonuçlar kadınlar ve erkekler arasındaki değerleri karşılaştırıldı. Bu tabloya göre Ec-Ec, Zyg-Zyg, Go-Go, sağ ve sol Co-Gn, sağ ve sol Co-Go, sağ ve sol Co-Rh, Rh-Nas ve Rh-Me arası uzunluk erkeklerde

kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$). Yüze ait diğer parametrelerde ise kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$).

Yumuşak doku üzerinde kadın, erkek ve toplam grupta yüze ait parametreler ile ilgili istatistiksel değerlendirmelerin sonuçları Tablo 4'de verilmektedir. Bu sonuçlar kadınlar ve erkekler arasındaki değerleri karşılaştırıldı. Bu tabloya göre al-al arası uzunluk erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0,05$). Yüze ait diğer parametrelerde ise kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$).

Erkeklerde yüze ait sağ ve sol taraf parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 5). Bu tabloya göre sağ ve sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$).

Kadınlarda yüze ait sağ ve sol taraf parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 6). Bu tabloya göre Co-Rh arası uzunluk istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. ($p=0,26$). Kadınlarda sağ tarafa ait Co-Rh arası uzunluk sol tarafa ait Co-Rh arası uzunluktan istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu. Diğer parametrelerde ise sağ ve sol taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3: Kemik üzerindeki; kadın, erkek ve toplam grup parametrelerinin değerlendirilmesi.

Parametre	Erkek (n=25)	Kadın (n=25)	Toplam (n=50)	p
Yaş (yıl+SS)	30,68±7,72	33,04±11,23	31,86±9,61	0,391
Ec-Ec (cm+SS)	10,00±0,40	9,5±0,34	9,76±0,44	<0,001
Zyg-Zyg (cm+SS)	13,43±43	12,60±0,35	13,01±0,61	<0,001
Zm-Zm (cm+SS)	8,93±0,57	8,81±0,57	8,87±0,57	0,482
Go-Go (cm+SS)	10,08±0,42	9,34±0,46	9,71±0,57	<0,001
Sağ Co-Gn (cm+SS)	11,46±0,55	10,64±0,59	11,05±0,70	<0,001
Sol Co-Gn (cm+SS)	11,45±0,48	10,65±0,56	11,05±0,65	<0,001
Sağ Co-Go (cm+SS)	6,20±0,43	5,45±0,53	5,83±0,61	<0,001
Sol Co-Go (cm+SS)	6,23±0,40	5,51±0,49	5,87±0,57	<0,001
Sağ Co-Rh (cm+SS)	9,48±0,55	8,83±0,42	9,16±0,58	<0,001
Sol Co-Rh (cm+SS)	9,42±0,52	8,75±0,46	9,09±0,59	<0,001
Rh-Nas (cm+SS)	3,38±0,28	3,13±0,30	3,26±0,31	0,005
Rh-Me (cm+SS)	10,49±0,75	10,01±0,48	10,25±0,67	0,012

Bağımsız Örneklem T-Testi, **SS:** Standart sapma

Tablo 4: Yumuşak doku üzerindeki; kadın, erkek ve toplam grup parametrelerinin değerlendirilmesi.

Parametre	Erkek (n=25)	Kadın (n=25)	Toplam (n=50)	p
al-al (cm+SS)	3,56±0,38	3,13±0,28	3,35±0,39	<0,001
zy-zy (cm+SS)	15,01±0,83	14,69±0,64	14,85±0,75	0,140
Sağ obs-obi (cm+SS)	6,16±1,08	5,84±0,57	6±0,86	0,203
Sol obs-obi (cm+SS)	6,17±0,98	5,94±0,52	6,05±0,79	0,300

Bağımsız Örneklem T-Testi, **SS:** Standart sapma

Tablo 5: Erkeklerde sağ ve sol taraf parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesi (n=25).

	Sağ taraf (n=25)	Sol taraf (n=25)	p
Co-Gn (cm)	11,46±0,55	11,45±0,48	0,780
Co-Go (cm)	6,20±0,43	6,23±0,40	0,589
Co-Rh (cm)	9,48±0,55	9,42±0,52	0,165
obs-obi (cm)	6,16±1,08	6,17±0,98	0,930

Bağımlı Örneklem T-Testi, **SS:** Standart sapma

Tablo 6: Kadınlarda sağ ve sol taraf parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesi (n=25).

	Sağ taraf (n=25)	Sol taraf (n=25)	p
Co-Gn (cm)	10,64±0,59	10,65±0,56	0,789
Co-Go (cm)	5,45±0,53	5,51±0,49	0,397
Co-Rh (cm)	8,83±0,42	8,75±0,46	0,026
obs-obi (cm)	5,84±0,57	5,94±0,52	0,459

Bağımlı Örneklem T-Testi

Erkeklerde yaş ile diğer parametrelerin kolerasyon ilişkisine baktığımızda; Yaş ile Ec-Ec, Zyg-Zyg ve Rh-Me uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta derecede ilişki belirlendi ($p<0,05$; $r:0,3-0,7$). Kadınlarda yaş ile diğer parametrelerin kolerasyon ilişkisine baktığımızda; Yaş ile Zyg-Zyg ve Rh-Me uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta derecede ilişki belirlendi ($p<0,05$; $r:0,3-0,7$). Toplam grupta yaş ile diğer parametrelerin kolerasyon ilişkisine baktığımızda; Yaş ile Rh-Me uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta derecede ilişki belirlendi ($p<0,05$; $r:0,3-0,7$). Yaş ile Zyg-Zyg uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf derecede ilişki belirlendi ($p<0,05$; $r:0-0,3$).

TARTIŞMA

İnsan vücudunda birçok antropometrik nokta vardır. Özellikle yüzde bulunan antropometrik noktalar kullanılarak çok sayıda doğrusal ve açısal parametreler oluşturulup ölçümler yapılabilir. Birçok toplum kendi antropometrik özelliklerini ortaya koymak için çok sayıda çalışmalar yapmışlardır (12). Yaptığımız bu çalışmayla Türk toplumu örneğinde yüzde belirlemiş olduğumuz parametreleri ölçerek kadın ve erkeklerdeki ortalama değerleri bulmak amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz antropometrik verilerle yüze daha uyumlu cerrahi maskeler üretimine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yeo ve ark., 674 kadın ve 376 erkek olmak üzere toplam 1050 orta yaşlı Koreli üzerinde yaptıkları bir çalışmada Zyg-Zyg ve Go-Go arası uzunlukları ölçmüşlerdir. Bu ölçümler kadın ve erkeklerde sırasıyla Zyg-Zyg 13,7-14,4 cm, Go-Go 11,6-12,1 cm olarak ölçmüşlerdir (13). Çalışmamız her ne kadar daha küçük bir popülasyonda yapılmış olsa da cinsiyetler arası fark ve zygonlar arası mesafe açısından benzer sonuçlar elde edildi. Kranioti ve ark., 90 erkek ve 88 kadın olmak üzere toplam 178 Giritli kafatası üzerinde Ec-Ec ve arası uzunlukları ölçmüşlerdir (14). Kranioti ve ark.nın çalışması ile çalışmamız karşılaştırıldığında bulgular birbirine çok yakın çıkmıştır ve her iki çalışmadaki Ec-Ec, Zyg-Zyg arası uzunluklar istatistiksel olarak erkeklerde kadınlardan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Gillet ve ark., yaşları 23 ile 84 arası değişen 57 kadın ve 63 erkek olmak üzere toplam 120 hastanın kranial BT görüntüleri üzerinde Zyg-Zyg ve Go-Go arası uzunlukları ölçmüşlerdir. İki çalışmada da erkeklerdeki Zyg-Zyg ve Go-Go arası uzunlukları istatistiksel olarak kadınlardan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$) (15). Gillet ve ark.nın çalışması ile çalışmamız karşılaştırıldığında Zyg-Zyg uzunlukları benzer, Go-Go arası uzunluk ise bizim çalışmamızda daha uzun bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi ırkların, örneklem sayılarının ve yaş aralıklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Pelin ve ark., 8 ile 18 yaşları arası değişen henüz tedavi görmemiş 84 kadın ve 56 erkek Türk hastaya ait sefalometrik

görüntülerden Co-Gn ve Co-Go arası uzunlukların ortalama değerlerini ölçmüşlerdir. Co-Gn arası uzunluk istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$) (16). Co-Go arası uzunluk ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Pelin ve ark.nın çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki değerlerin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu farklılığın sebebi yaş aralıklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. İki çalışmada da erkeklerdeki Co-Gn ve Co-Go arası uzunluklar istatistiksel olarak kadınlardan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$).

Nadazdyova ve ark., yaşları 18 ile 32 arası değişen yüz bölgesinde herhangi otogenetik problemi olmayan 50 kadın ve 50 erkek olmak üzere toplam 100 hasta üzerinde al-al ve zy-zy arası uzunlukları ölçmüşlerdir. Erkeklerdeki zy-zy arası uzunluk istatistiksel olarak kadınlardan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$) ve al-al uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p<0,05$) (17). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda zy-zy arası uzunluk istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$) al-al arası uzunluk istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$). Bu farklılık örneklem sayısının ve ırkların farklı olmasından kaynaklanabilir.

Kasif, yaşları 17 ile 25 arası değişen 75 kadın ve 75 erkek öğrenci fotoğrafı üzerinde al-al ve zy-zy arası uzunlukları ölçmüştür. Erkeklerdeki al-al arası uzunluk ve zy-zy arası uzunluk istatistiksel olarak kadınlardan daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$) (18). Kasif ve ark.nın çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki al-al arası uzunluk ve zy-zy arası uzunluğun daha kısa olduğu görülmüştür. Bu farklılığın sebebi bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının daha yüksek olmasından ve örneklem sayılarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Maske ölçüleri için ortalama bir değere ulaşıp standardize etmek yerine çalışmaya katılan yaş grubunu genişletip çocuklar, yetişkinler ve yaşlılar olacak şekilde üç farklı ortalama değer bularak maskelerde beden oluşturabiliriz. Böylece hem çocuklara hem yetişkinlere hem de yaşlılara daha uyumlu maske ölçülerine ulaşabiliriz fakat bunun için yeterli sayıda veri elde edilemediği için gerçekleştirilemedi.

Maske yapımına katkı sağlamak için ortalama değerler belirlendi. Bu ortalama değerler kemik üzerinde kadın ve erkekte sırasıyla; Ec-Ec arası uzunluk 9,5-10 cm, Zyg-Zyg arası uzunluk 12,60-13,43 cm, Zm-Zm arası uzunluk 8,81-8,93 cm, Go-Go arası uzunluk 9,34-10,08 cm, Co-Gn arası uzunluk 10,64-11,46 cm, Co-Go arası uzunluk 5,48-6,21 cm, Co-Rh arası uzunluk 8,79-9,45 cm, Rh-Nas arası uzunluk 3,13-3,38 cm ve Rh-Me arası uzunluk 10,01-10,49 cm'dir. Yumuşak doku üzerinde kadın ve erkekte sırasıyla; al-al arası uzunluk 3,13-3,56 cm, zy-zy arası uzunluk 14,69-15,01 cm obs-obi arası uzunluk ise 5,89-6,16 cm'dir.

Solunum yolu ile bulaşan hastalıklarda bulaşın azaltılması için cerrahi maske kullanımı önemlidir. Cerrahi maskele-

rin hiçbirisi yeterli filtre performansı göstermemektedir. Aynı zamanda da yüze tam uyumlu bulunmamaktadır (8). Bu çalışma ile antropometrik ölçümler sonucunda elde edilen verilerin yüze daha uyumlu cerrahi maske yapımına ve literatüre katkı sağlaması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz antropometrik verilerin Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi, diş hekimliği, antropoloji ve adli tıp birimleri gibi alanlarda da kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Cenk Murat Özer**, Tasarım: **Mustafa Çağatay Büyükuysal**, Veri toplama: **Büşra Uyar**, Analiz ve yorumlama: **Mustafa Çağatay Büyükuysal**, **Cenk Murat Özer**, **Ayşe Zeynep Yılmaz Kayatekin**, **Büşra Uyar**, Literatür taraması: **Büşra Uyar**, Yazım: **Büşra Uyar**, **Cenk Murat Özer**, **Ayşe Zeynep Yılmaz Kayatekin**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 2021/05).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ulcay T, Kamaşak B. Tıp fakültesi öğrencilerinde kraniyofasiyal antropometrik ölçümlerin cinsiyete bağlı karşılaştırmalı incelenmesi. *Antropoloji* 2020;39:66-73.
2. Özkoçak V, Özdemir F. Adli antropolojide yüz ölçümünün kullanımı. *Sociology & Anthropology* 2017;10(1):371.
3. Direk FK, Deniz M, Uslu AI, Doğru S. Anthropometric analysis of orbital region and age-related changes in adult women. *J Craniofac Surg* 2016;27(6):1579-1582.
4. Grinberga L, Keire P. Skeleton, exonicus, Zarins U (editor), *Anatomy of Facial Expression*, 2017:26-28.
5. Ficarella E, Natalicchio A, Spina R, Galantucci LM. Technological scouting of bi-material face masks: Simulation of adherence using 3D Facial Norms. *Procedia CIRP* 2022;110:259-264.
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(11): 3-10.
7. Bodur F, Şenol D, Şencan D, Özer CM. Analysis of body composition and dynamic and static balance in individuals previously infected with COVID-19. *J Acad Res Med* 2023;13(1):23-29.
8. Matuschek C, Moll F, Fangerau H, Fischer JC, Zänker K, van Griensven M, Schneider M, Kindgen-Milles D, Knoefel WT, Lichtenberg A, Tamaskovics B, Djepmo-Njanang FJ, Budach W, Corradini S, Häussinger D, Feldt T, Jensen B, Pelka R, Orth K, Peiper M, Grebe O, Maas K, Bölke E, Haussmann J. The history and value of face masks. *Eur J Med Res* 2020; 25(23):1-6.
9. İpaki B, Merrikhpour Z, Taheri Rizi MS, Torkashvand S. A study on usability and design parameters in face mask: Concept design of UVW face mask for COVID-19 protection. *Hum Factors Ergon Manuf* 2021;31(6):664-678.
10. Phulari BS. An atlas on cephalometric landmarks. 1st ed. New Delhi, Jaypee Brothers Medical, 2013.1-200.
11. Kaya C. Sağlıklı Genç Bireylerin Auricula'sından Elde Edilen Antropometrik Ölçümler İle Somatotipin İlişkisinin İncelenmesi. Karabük Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kasım 2022. <http://acikerisim.karabuk.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2347/10510766.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Erişim Tarihi: 14/01/2023
12. Özdemir F. Yüzün antropometrik ölçümlerinin kullanım alanları. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilim Enstitüsü Dergisi* 2018;11(2): 1079-1091.
13. Yeo IS, Park JA, Lee HI, Koh KS, Song WC. Anthropometric analysis of the growth proportions of the head and face in Koreans. *J Craniofac Surg* 2022;33(1):333-336.
14. Kranioti EF, Işcan MY, Michalodimitrakis M. Craniometric analysis of the modern Cretan population. *Forensic Sci Int* 2008;180(2-3):110.e1-110.e5.
15. Gillet C, Costa-Mendes L, Rérolle C, Telmon N, Maret D, Savall F. Sex estimation in the cranium and mandible: A multislice computed tomography (MSCT) study using anthropometric and geometric morphometry methods. *Int J Legal Med* 2020;134(2):823-832.
16. Pelin C, Pamukçu H, Zengin Y, Öktem H, Kürkçüoğlu A. Age estimation using mandibular dimensions: A preliminary study. *Eurasian Journal of Anthropology* 2018;9(2):41-48.
17. Nadazdyova A, Samohyl M, Stefankova E, Pintesova S, Stanko P. Human race as indicator of 3D planning of soft tissue of face and multidisciplinary approach. *Bratisl Med Journal* 2017; 7(118):431-436.
18. Kasif R. Kişilik özellikleri ile yüz anatomisi arasındaki ilişkinin araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2019;20(3):137-141.



The Effects of Different Types of Surface Conditioning Methods on Enamel Demineralization: An In-vitro Rebonded Bracket Study

Farklı Mine Yüzey Hazırlık İşlemlerinin Mine Demineralizasyonu Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir İn-vitro Rebonded Braket Çalışması

Kemal Can ACIR¹ , Orhan ÇİÇEK¹ , Nurhat ÖZKALAYCI² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, Zonguldak, Turkey

²Sinop University, Boyabat Faculty of Economics and Administrative Sciences, Department of Health Management, Sinop, Turkey

ORCID ID: Kemal Can Acır 0000-0002-3071-6574, Orhan Çiçek 0000-0002-8172-6043, Nurhat Özkalaycı 0000-0002-5538-6233

Cite this article as: Acır KC et al. The effects of different types of surface conditioning methods on enamel demineralization: An in-vitro rebonded bracket study. Med J West Black Sea. 2023;7(2):180-187.

Corresponding Author

Kemal Can Acır

E-mail

kemalcanacir@gmail.com

Received

15.03.2023

Revision

22.05.2023

Accepted

07.06.2023

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the effects of the conventional etching and primer (CEP) method and the self-etching primer (SEP) method on demineralization while rebonding the brackets.

Material and Methods: Sixty extracted maxillary first premolar teeth were divided into 4 groups, each containing 15 teeth. The teeth in Groups 1 and 2 were bonded using CEP, and those in Groups 3 and 4 were bonded using SEP. After the first bonding, adjacent surfaces of the brackets were measured using DIAGNOdent pen, and demineralization values were recorded (T0). The teeth were kept in a demineralization solution for 15 days in a 37°C incubator. Then, all brackets were debonded. The teeth in Groups 1 and 3 were rebonded using CEP, and those in Groups 2 and 4 were rebonded using SEP. In this way, via the enamel surface conditioning prior the first bonding and rebonding, the groups were constructed as; Group 1 (CEP-CEP), Group 2 (CEP-SEP), Group 3 (SEP-CEP) and Group 4 (SEP-SEP). The teeth were kept in the same solutions by same way (T1). The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether or not the data were normally distributed, the Wilcoxon test was used for comparisons within groups, and the Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for comparisons between groups. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: At T1, the demineralization values in Group 1 obtained from all surfaces were found to be significantly higher than those in Groups 3 and 4 ($p < 0.05$). The amount of increase in demineralization between T0 and T1 was observed to be the greatest on the gingival surfaces and the smallest on occlusal surfaces in all groups. Regardless of the enamel surface measured, the mean increase in values on all surfaces was the highest in Group 1 and the lowest in Group 4.

Conclusion: Considering the effects of orthodontic bracket rebonding on the enamel surface, the self-etching primer method produces less enamel demineralization than the conventional etching and primer method.

Keywords: Demineralization, rebonded bracket, diagnodent

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, yeniden yapıştırılan braketlerde geleneksel asitle pürüzlendirme yöntemi ile self-etching primer yönteminin demineralizasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: 60 adet çekilmiş maksiller birinci premolar diş, her biri 15'er diş içeren 4 gruba ayrıldı. Braketler, Grup 1 ve 2'de asit ile pürüzlendirme ile, Grup 3 ve 4'te self-etching ile yapıştırıldı. İlk yapıştırma işleminden sonra braketlerin komşu yüzeyleri DIAGNOdent pen kullanılarak ölçüldü ve demineralizasyon değerleri kaydedildi (T0). Dişler 37°C inkübatörde 15 gün demineralizasyon solüsyonunda bekletildi. Daha sonra tüm braketler koparıldı. Braketler, Grup 1 ve 3'teki dişlerde asitle



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

pürüzlendirme ile, Grup 2 ve 4'teki dişlerde ise self-etching primer ile tekrar yapıştırıldı. Böylece, ilk yapıştırma ve tekrar yapıştırma öncesi mine yüzey hazırlığı ile gruplar şu şekilde oluşturuldu; Grup 1 (asitle pürüzlendirme/asitle pürüzlendirme), Grup 2 (asitle pürüzlendirme/self-etching), Grup 3 (self-etching/asitle pürüzlendirme) ve Grup 4 (self-etching/self-etching). Dişler aynı solüsyonlarda aynı şekilde bekletildi (T1). Verilerin homojen dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: T1 döneminde Grup 1'de tüm yüzeylerden elde edilen demineralizasyon değerleri Grup 3 ve 4'e göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Tüm gruplarda T0 ve T1 arasındaki demineralizasyon artış miktarının en fazla gingival yüzeylerde, en az oklüzal yüzeylerde olduğu görüldü. Ölçülen mine yüzeyinden bağımsız olarak, tüm yüzeylerdeki değerlerin artış ortalaması Grup 1'de en yüksek, Grup 4'te en düşüktü.

Sonuç: Ortodontik braketlerin yeniden yapıştırılmasının mine yüzeyine etkileri göz önüne alındığında, self-etching primer yöntemi geleneksel asitle pürüzlendirme yöntemine göre daha az mine demineralizasyonu oluşturur.

Anahtar Sözcükler: Demineralizasyon, rebonded braket, diagnodent

INTRODUCTION

The detachment of brackets due to breaks or misposition during orthodontic treatment is common and undesirable. The breaking of the brackets is usually caused by excessive chewing forces generated by the patient, but they may also be due to an improper bonding method or contamination during bonding (1,2). Bracket failure is more common especially in molars and second premolars (3,4). Mandibular teeth are also more affected by bracket breaks than maxillary teeth because there is a higher probability of contamination with saliva during bracket positioning (5,6).

Two main techniques are used for the direct bonding of brackets. These are the conventional etching and primer (CEP) method and the self-etching primer (SEP) method (7). SEP combines etching, rinsing, and priming in a single step, simplifying the clinical usage of adhesive systems and saving time (8).

It is accepted that etching the enamel surface with orthophosphoric acid before the application of the adhesive system is the most important step in bonding the brackets to the enamel surface (9). However, it is reported that shallow depressions and pits formed by acid etching of the enamel are still present on the enamel surface after debonding the brackets and removing all visible adhesive remnants (10). CEP causes the inorganic structure of the enamel to change and leads to the formation of a weak enamel surface against acid attacks. As a consequence, the formation of demineralized areas can be observed, especially in patients who cannot follow ideal oral hygiene habits (9,11).

Debonded brackets are mostly adhered to the tooth using the same protocols. However, since these processes require enamel surface re-conditioning, they may cause more mineral loss in the enamel (12). This causes increased demineralization and the development of white spot lesions when it is not balanced by remineralization (13).

Most studies so far have focused on the bond strength or adhesive remnant values of rebonded brackets. Unlike this,

in our study, it is aimed to compare and evaluate developments in enamel demineralization on the occlusal, gingival, and proximal surfaces of brackets rebonded to extracted human maxillary first premolars, which were subjected to CEP or SEP methods before rebonding, by measuring them with the laser fluorescence device called DIAGNOdent pen.

The null hypothesis was that no difference exists between demineralization around brackets rebonded with different enamel surface conditioning methods in the pH cycle.

MATERIAL and METHODS

Ethical Approval and Preparation of Samples

Ethics committee approval was obtained for the study from Zonguldak Bulent Ecevit University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2020/22, Date: 18/11/2020). Sixty maxillary first premolars were used for orthodontic treatment. Care was taken to ensure that the teeth were free of cavities, fillings, restorations, cracks, fractures, and fluorosis on the enamel (14). The teeth were stored in a 0.1% thymol solution, which was renewed once a month, in the dark and at room temperature. The buccal enamel surfaces of the teeth were cleaned with a pumice-water mixture with rubber bands. Afterwards, all surfaces of the samples, except the crown parts, were coated with an acid-resistant nail varnish to imitate the oral environment. The buccal enamel surfaces of the teeth to be included in the study were checked for demineralization by measurements made with a DIAGNOdent pen. Teeth with values between 0 and 3, which were considered healthy, were included in the study.

Preparation of Groups and Bonding Methods

The sample size of the study, in which the effect size was calculated using the means of the groups and standard deviation was performed by the G*Power program (version 3.1.9.7; Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany). With the α error = 0.05 and the power (1 - α error prob) set to 0.85, the actual power of the study calculated as 87%, and

total sample size should have been 56. Sixty maxillary first premolar teeth were randomly divided into 4 groups of 15 samples in each group. Gemini metal brackets (3M Unitek, Monrovia, CA) were used to bond the teeth.

The bonding agents that were used in the CEP method in Groups 1 and 2 were as follows: 35% phosphoric acid (3M Unitek Etching Gel System, Monrovia, CA), Transbond XT Primer (3M Unitek, Monrovia, CA), Transbond XT Light Cure Adhesive Paste (3M Unitek, Monrovia, CA).

The bonding agents that were used in the SEP method in Groups 3 and 4 were as follows: Transbond Plus Self Etching Primer (3M Unitek, Monrovia, CA), Transbond XT Light Cure Adhesive Paste (3M Unitek, Monrovia, CA).

3M ESPE Elipar S10 (3M ESPE Dental Products, Monrovia, CA) curing light source with a light intensity of 1200 mW/cm² and wavelength of 430-480 nm used for adhesive paste polymerization. During the polymerization, a total of 20 s of light was applied from the mesial and distal sides of brackets for 10 s.

First Bonding

The teeth in Group 1 and Group 2 were bonded with the CEP method. The enamel surface was etched with 35% phosphoric acid for 30 s. It was then washed and dried for 15 s, respectively. Transbond XT Primer was applied as a thin layer. Then, brackets loaded with sufficient adhesive paste were placed on the teeth in the correct position. The excess adhesive was removed with a thin probe, and a total of 20 s of curing light was applied from the mesial and distal for 10 s each for polymerization.

The teeth in Group 3 and Group 4 were bonded with the SEP method. Transbond Plus Self Etching Primer was applied as a thin layer on the clean enamel surfaces without plaque on which the brackets would be positioned. Then, the brackets loaded with sufficient adhesive paste were carefully placed on the teeth in the correct position. The excess adhesive was removed with a thin probe and a total of 20 s of curing light was applied from the mesial and distal for 10 s each for polymerization.

Initial Measurement of Samples with DIAGNOdent (T0)

Demineralization values on the gingival, occlusal, and proximal enamel surfaces adjacent to the bracket in the groups were measured using the tip number 2 of the DIAGNOdent pen (KaVo, Biberach, Germany). A single proximal demineralization value was recorded for each tooth by averaging the measurement performed on the mesial and distal proximal surfaces. Measurements were repeated three times, and all measurements were made by the same researcher (KC. A.) without knowing which bonding methods the groups belong to. The values were recorded as T0 values.

pH Cycle

A demineralization-remineralization cycle was applied to create demineralized areas on all enamel surfaces of the samples except the acid-fast nail polish area and imitate the oral environment. The demineralization solution used in the study contained 2.0 mmol/L calcium, 2.0 mmol/L phosphate, and 50 mmol/L acetate, at a pH value of 4.3, and an environment simulating the acidic environment created by plaque bacteria was created (15). The remineralization solution, on the other hand, contained 1.5 mmol/L calcium, 0.9 mmol/L phosphate, and 150 mmol/L potassium chloride, at a pH value of 7.0, and an environment in which the buffering effect of saliva was simulated in the oral environment against acids (15). The applied pH cycle consisted of a 6-hour demineralization cycle and then a 17-hour remineralization cycle. For the demineralization to take place, the samples were first kept in the demineralization solution in a 37°C oven for 6 hours to imitate body temperature, and the teeth in each group were kept in separate containers. Afterwards, the teeth that were removed from the demineralization solution were washed with deionized water, dried slightly, and then, kept in the remineralization solution for the next 17 hours. The samples were then removed from this solution, washed with deionized water, dried slightly, and again placed in the demineralization solution. The solutions were changed daily. The pH cycle was continued for 15 days.

Debonding and Cleaning of Debonded Brackets

After the 15 days pH cycle, the samples were removed from the experimental containers and the brackets were carefully debonded mechanically using an orthodontic bracket remover plier (Dentaurum, Ispringen, Germany). Adhesive residues remaining on the enamel surface were removed with conical tungsten carbide burs (American Orthodontics, Wisconsin, USA). A new tungsten carbide bur was used after every 5 enamel surface cleaning procedures to avoid any procedural errors. For the brackets to be rebonded, the adhesive residues on the bracket base were removed by sandblasting. 50 µm Al₂O₃ particles were used for the sandblasting process.

Second Bonding (Rebonding)

The enamel surface conditioning processes in each group prior to the rebonding of the brackets to the cleaned tooth surfaces are shown in Table 1.

In this way, via the enamel surface conditioning prior the first bonding and rebonding, the groups were constructed as; Group 1 (CEP-CEP), Group 2 (CEP-SEP), Group 3 (SEP-CEP) and Group 4 (SEP-SEP).

End of pH Cycle and Final Measurement of Samples (T1)

The samples to which the brackets were rebonded were again subjected to the pH cycle described above. With the second 15 days pH cycle, the total duration of the pH cycle was 30 days. The samples that completed the 30 days pH cycle were removed from the solutions. Then, enamel demineralization results on the occlusal, gingival, and proximal surfaces of the brackets were measured with the DIAGNOdent pen and recorded as T1 values.

Statistical Analysis

The SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 28.0 (IBM SPSS, Chicago, USA) program was used for the statistical analyses of the data obtained in the study. Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency, and percentage values were used as descriptive statistics. Whether the data were normally distributed or not was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. The Wilcoxon test was used for the intragroup comparisons, whereas the Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for the intergroup comparisons. The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

Table 1: Enamel surface conditioning prior to bonding applied according to the groups in the study.

Groups	Enamel surface conditioning	
	Prior the first bonding	Prior the second bonding (rebonding)
Group 1 (n=15)	CEP	CEP
Group 2 (n=15)	CEP	SEP
Group 3 (n=15)	SEP	CEP
Group 4 (n=15)	SEP	SEP

CEP: Conventional etching and primer, SEP: Self-etching primer.

RESULTS

T0 and T1 Measurement Values

The DIAGNOdent measurement values at T0 and T1 are shown in Table 2. At T0, no significantly difference was found among the demineralization values obtained from the occlusal, gingival, and proximal surfaces of the samples belonging to the groups. However, at T1, there was a significantly difference among the demineralization values obtained from the occlusal and proximal surfaces of the samples in the groups, but no significantly difference was found among the values obtained from the gingival surface. Moreover, a significantly difference was found in the demineralization values obtained from all surfaces of the samples in all groups between the T0 and T1 measurements.

At the T1, there was no significantly difference between the demineralization values obtained from all surfaces of the samples in Group 1 and Group 2, while the values of the samples in Group 1 were found to be significantly higher than those of the samples in Groups 3 and 4. At T1, there was no significantly difference between the demineralization values obtained from the gingival and proximal surfaces of the samples in Group 2 and Group 3, while the values of the samples in Group 2 on the occlusal surface were found to be significantly higher than those of the samples in Group 3. Again, at T1, there was no significantly difference between the demineralization values of the samples in Group 2 and Group 4 obtained from the gingival surface, while the values obtained from the occlusal and proximal surfaces of the samples in Group 2 were significantly higher than those of the samples in Group 4. Furthermore, at T1, no significantly difference was found between the demineralization values obtained from all surfaces of the samples in Groups 3 and 4 (Table 2).

Table 2: T0 and T1 demineralization results obtained from the occlusal, gingival, and proximal surfaces of the groups.

Surfaces		Groups				p
		Group 1 (n=15)	Group 2 (n=15)	Group 3 (n=15)	Group 4 (n=15)	
Occlusal	T0	2.27±0.46	2.33±0.62	2.27±0.70	2.00±0.93	0.962
	T1	4.93±1.49	4.60±1.06	3.53±1.24 ¹²	3.67±0.97 ¹²	0.008
	p	0.001	0.002	0.002	0.004	
Gingival	T0	2.93±0.88	3.00±1.07	2.87±0.99	2.93±1.03	0.998
	T1	7.87±2.67	7.13±0.88	6.53±1.41 ¹	5.67±1.05 ¹	0.051
	p	0.001	0.001	0.001	0.001	
Proximal	T0	2.66±0.19	2.73±0.17	2.66±0.18	2.63±0.17	0.969
	T1	7.23±0.48	6.33±0.35	5.63±0.32 ¹	4.86±0.20 ¹²	0.001
	p	0.001	0.001	0.001	0.002	

Measurement values are given as mean ± standard deviation. ¹ Difference with Group 1 $p < 0.05$ / ² Difference with Group 2 $p < 0.05$.

T0: Initial Measurement of Samples with DIAGNOdent pen, T1: Final Measurement of Samples with DIAGNOdent pen.

Demineralization Increases in DIAGNOdent Measurements

The degrees of increase in the DIAGNOdent values obtained for each group (the difference between the T0 and T1 values) are seen in Table 3 and Figure 1. While there was no significantly difference among the amounts of increase in the values obtained from the gingival surfaces of the samples in the groups, between the T0 and T1 measurement, there were a significantly differences among the amounts

Table 3: Results on the degrees of increase in the demineralization values between T0 and T1 obtained from the occlusal, gingival, and proximal surfaces of the groups.

Groups	Surfaces		
	Occlusal	Gingival	Proximal
Group 1 (n=15)	2.67±1.45	4.93±3.08	4.56±0.57
Group 2 (n=15)	2.27±1.39	4.13±2.07	3.60±0.43
Group 3 (n=15)	1.27±0.88 ¹²	3.67±1.68	2.96±0.38
Group 4 (n=15)	1.67±1.45	2.73±1.67	2.23±0.25 ¹²
p	0.025	0.114	0.009

Measurement values are given as mean ± standard deviation. ¹Difference with Group 1 p<0.05 / ²Difference with Group 2 p<0.05

of increase in the values obtained from the occlusal and proximal surfaces. While the degrees of increase in the values obtained from the occlusal surfaces of the samples in Group 3 between the T0 and T1 measurements were significantly lower than those in Groups 1 and 2, no significantly differences were found among the other groups. While the degrees of increase in the values obtained from the proximal surfaces of the samples in Group 4 between the T0 and T1 measurements were significantly lower than those in Groups 1 and 2, no significantly difference was found among the other groups (Table 3).

Between T0 and T1, the degrees of increase in the values obtained from the occlusal, gingival, and proximal surfaces were the highest in Group 1, the lowest in Group 3 on the occlusal surface, and the lowest in Group 4 on the gingival and proximal surfaces. Between T0 and T1, the degrees of increase in the values of all groups were observed to be the highest on the gingival surfaces and the lowest on the occlusal surfaces (Figure 1).

The mean degree of increase in demineralization values obtained from three different surfaces, independent of the enamel surfaces measured, is shown in Figure 2. Between T0 and T1, the lowest increase in demineralization values

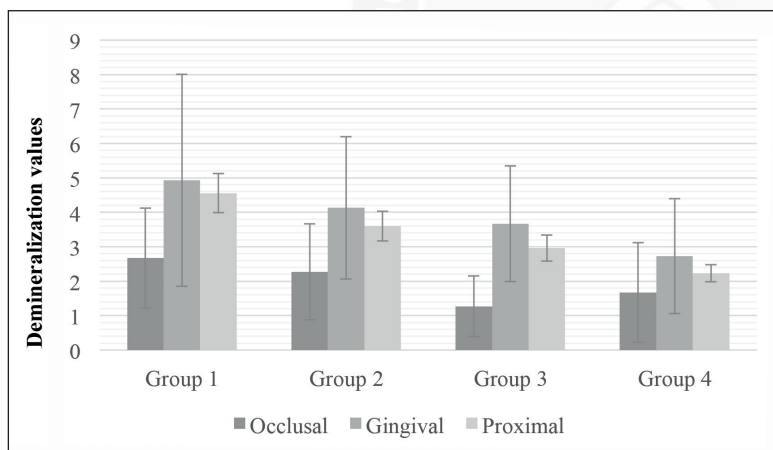


Figure 1: Plot of the degree of increase in the demineralization values between T0 and T1 obtained from the occlusal, gingival, and proximal surfaces of the groups.

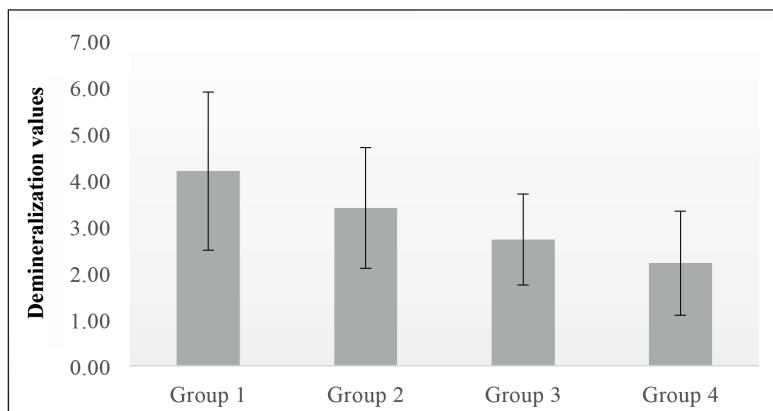


Figure 2: Plot of the mean increase in demineralization values in the groups independent of the enamel surfaces measured.

was observed in Group 4, while the highest increase was observed in Group 1 (Figure 2).

DISCUSSION

In fixed orthodontic treatments, the incidence of white spot lesions increases as a consequence of insufficient oral hygiene, the formation of retentive areas for bacterial colonization by orthodontic attachments, and the release of acid that predisposes the enamel to demineralization and bacterial plaque, especially around the brackets (16-18). Increasing acidic activity, especially during orthodontic treatment, due to the inability to clean the bacterial plaque effectively, causes rapid initial caries formation in the enamel that is etched with acid before bonding (19). It was reported that the incidence of at least one white spot lesion was 50% in patients treated with fixed orthodontic appliances, and only 24% in untreated controls (16). Additionally, it was reported that 72.9% of patients receiving orthodontic treatment developed at least one white spot lesion during treatment, and 2.3% of them showed cavitation (20).

Bracket failure during orthodontic treatment is undesirable and increases the duration and cost of the treatment. Although these bracket failures can be caused by the patient, they can also be caused by an improper bonding method and contamination during bonding (1,2). Lovius et al. (21) stated that bracket failures can occur in 16% to 23% of patients.

In the literature review, it is seen that most of the studies on rebonded brackets focus on bond strength and adhesive remnant values (1,10,12,22). This study focused on the effect of different types of surface conditioning methods on enamel demineralization while rebonded the brackets.

Researchers have performed various pH cycle models to simulate demineralization and remineralization events in the oral environment (22-26). In this study, the content of the demineralization solution used was the same as that used by several researchers. The demineralization solution used for the demineralization phase of the samples had a low pH of 4.4, imitating clinical conditions similar to the acidic environment produced by plaque bacteria. Many researchers used similar remineralization solution contents (25-27). The remineralization solution was prepared in such a way to preserve the levels of calcium and phosphate found in natural saliva. Under laboratory conditions, it was aimed to imitate demineralization with bacterial plaque and remineralization with saliva by using this pH cycle model.

In their study in which the demineralization around brackets bonded to cattle teeth was investigated, Baysal et al. (28) formed and compared groups as Transbond XT adhesive primer used on acid etched surfaces, Pro Seal adhesive primer, Opal Seal adhesive primer, and Transbond Plus SEP used on the non-etched surface. They reported that

no significant difference was observed between the Transbond XT group and the Opal Seal group in terms of demineralization after the acidic solution they applied, and more demineralization was observed in the Pro Seal and Transbond Plus SEP groups compared to the Transbond XT group. They stated that the highest calcium ion release was in the self-etching group. Ghiz et al. (29) observed in their study that evaluated the effects of CEP and SEP on enamel demineralization under in-vivo conditions that, patients with moderate or poor oral hygiene in the SEP group had higher demineralization scores and more white spot lesions. They explained this situation with the low pH in the SEP group, and therefore, the continuous exposure of the enamel surface to the acidic environment. In this study, the highest degree of demineralization around the brackets belonging to Group 1, which was applied CEP during rebonding, and the lowest degree of demineralization around the brackets in Group 4, which was applied SEP during rebonding, contradicted the results of these studies in the literature. Based on these findings, the null hypothesis was rejected.

Paschos et al. (30) reported that Transbond Plus SEP can release fluorine that may affect demineralization in their study, in which they compared the effects of different enamel surface conditioning methods on demineralization around brackets. Visel et al. (31) compared the enamel demineralization effects of two different methods, namely SEP and CEP, around brackets using the quantitative laser-effect fluorescence in their in-vivo study. They stated that the lowest degree of fluorescence loss was in the SEP groups, and the SEP group with in Transbond Plus, which can release fluorine, exhibited the highest degree of remineralization in the enamel. In their in-vitro study, Hess et al. (32) exposed teeth to the threat of caries for 42 days to evaluate the effects of acid etching. They used the DIAGNOdent laser fluorescence device to examine decalcified areas and reported that acid etched teeth showed 34% more decalcification than unroughened teeth. Hosein et al. (33) reported that the CEP method caused more enamel loss than Transbond Plus SEP application, and the loss on the acid etched enamel surface was between 1.11 and 4.57 micrometers, while this loss was between 0.03 and 0.74 micrometers after the application of self-etching primer. In this study, lower demineralization values were observed in the groups in which the SEP method was applied, which was in line with many studies such as the studies mentioned above.

Tan and Çokakoğlu (34) reported that the highest degree of demineralization on enamel surfaces adjacent to brackets occurred on the gingival surface adjacent to brackets. Pakshir and Ajami (35) compared microleakage values around brackets created by SEP and CEP and stated that the highest degree of microleakage occurred on the gingival surface adjacent to brackets, regardless of what bonding system was used. In this study, the amount of increase

in demineralization values between the T0 and T1 measurements was observed to be the highest on the gingival surface adjacent to the bracket in all groups, regardless of the enamel surface conditioning method that was applied. This is thought to be due to the irregularity of the enamel prisms on the gingival surface, the anatomical variations of the cemento-enamel junction, the lower hard tissue capacity compared to other surfaces adjacent to the bracket, and the more porous structure of the gingival enamel surface.

In their in-vitro study with rebounded brackets, Zhang et al. (12) compared the CEP and SEP methods. They reported that CEP caused more enamel damage than SEP. In their in-vitro study, Alavi and Ehteshami (36) examined changes on the enamel surface during the rebonding of brackets and stated that CEP and SEP showed clear differences on the enamel surface, and CEP caused more enamel damage than SEP. They thought that the SEP method may be a suitable option, considering the decrease in the time spent at the patient's bedside, the technical sensitivity of the method, and the risk of enamel damage during the removal of adhesive residues after bonding or debonding.

In this study, higher demineralization values were observed in the CEP groups compared to the SEP groups in the processes of rebonding brackets, which supported the results of the aforementioned studies. Higher demineralization values were observed in the group in which CEP was used in first bonding, and SEP was used in rebonding compared to the group in which SEP was used in first bonding, and CEP was used in rebonding. However, the difference between these groups was not statistically significant.

The limitations of this study are the use of one type of bracket, the use of only two enamel conditioning methods and the inability of demineralization-remineralization solutions to fully simulate the oral environment. However, in our study shows that orthodontic brackets can be rebonded with the self-etching primer in order to reduce enamel loss in patients with poor oral hygiene. In order to eliminate the inadequacy of clinical trials about this topic, it would be beneficial to conduct further studies by considering the limitations of this study.

According to the results of this in-vitro study: The highest degree of demineralization occurred around the brackets in which the CEP method was used for bonding and rebonding, and the lowest degree of demineralization occurred around the brackets in which SEP was used. More demineralization occurred on the gingival enamel surfaces adjacent to the brackets in all groups. In this in-vitro study, it was seen that the SEP method protects the enamel surface to a higher extent in rebonding of orthodontic brackets, and orthodontic bracketing can be applied with SEP in patients with insufficient oral hygiene.

Acknowledgment

This study constitutes a specialty dissertation thesis by Kemal Can ACIR; Zonguldak Bulent Ecevit University, Department of Orthodontics, Türkiye. This study was presented as an oral presentation at the 2nd International Erciyes University Dentistry Congress (ERDİŞ 2023) on February 23-26, 2023, Türkiye.

Author Contributions

Concept: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Methodology: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek, Nurhat Özkalaycı**, Software: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Validation: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek, Nurhat Özkalaycı**, Formal analysis: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Investigation: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Resources: **Kemal Can Acır**, Data curation: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek, Nurhat Özkalaycı**, Writing—original draft preparation: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Writing—review and editing: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek, Nurhat Özkalaycı**, Visualization: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, Supervision: **Nurhat Özkalaycı**, Project administration: **Kemal Can Acır, Orhan Çiçek**, All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Financial Support

This research received no external funding.

Ethical Approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval for the study was given by the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee at Zonguldak Bulent Ecevit University (No: 18/11/2020:2020/22).

Data Availability Statement

All data supporting the results of this study are included within the article.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Endo T, Ozoe R, Shinkai K, Aoyagi M, Kurokawa H, Katoh Y, Shimooka S. Shear bond strength of brackets rebonded with a fluoride-releasing and -recharging adhesive system. *Angle Orthod* 2009;79(3):564-570.
2. Bishara SE, VonWald L, Laffoon JF, Warren JJ. The effect of repeated bonding on the shear bond strength of a composite resin orthodontic adhesive. *Angle Orthod* 2000;70(6):435-443.
3. Roelofs T, Merkens N, Roelofs J, Bronkhorst E, Breuning H. A retrospective survey of the causes of bracket-and tube-bonding failures. *Angle Orthod* 2017;87(1):111-117.
4. Stasinopoulos D, Papageorgiou SN, Kirsch F, Daratsianos N, Jäger A, Bourauel C. Failure patterns of different bracket systems and their influence on treatment duration: A retrospective cohort study. *Angle Orthod* 2018;88(3):338-347.

5. Knaup I, Böddeker A, Tempel K, Weber E, Bartz JR, Rückbeil MV, Craveiro RB, Wagner Y, Wolf M. Analysing the potential of hydrophilic adhesive systems to optimise orthodontic bracket rebonding. *Head Face Med* 2020;16(1):1-8.
6. Öztoprak MO, Isik F, Sayınsu K, Arun T, Aydemir B. Effect of blood and saliva contamination on shear bond strength of brackets bonded with 4 adhesives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;131(2):238-242.
7. Dominguez GC, Tortamano A, Lopes LV de M, Catharino PCC, Morea C. A comparative clinical study of the failure rate of orthodontic brackets bonded with two adhesive systems: Conventional and self-etching primer (SEP). *Dental Press J Orthod* 2013;18:55-60.
8. Ajlouni R, Bishara SE, Oonsombat C, Denehy GE. Evaluation of modifying the bonding protocol of a new acid-etch primer on the shear bond strength of orthodontic brackets. *Angle Orthod* 2004;74(3):410-413.
9. Berk N, Başaran G, Özer T. Comparison of sandblasting, laser irradiation, and conventional acid etching for orthodontic bonding of molar tubes. *Eur J Orthod* 2008;30(2):183-189.
10. Montasser MA, Drummond JL, Roth JR, Al-Turki L, Evans CA. Rebonding of orthodontic brackets: Part II, an XPS and SEM study. *Angle Orthod* 2008;78(3):537-544.
11. Gorton J, Featherstone JDB. In vivo inhibition of demineralization around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;123(1):10-14.
12. Zhang QF, Yao H, Li ZY, Jin L, Wang HM. Optimal enamel conditioning strategy for rebonding orthodontic brackets: A laboratory study. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(9):2705-2711.
13. Attin R, Stawarczyk B, Keçik D, Knösel M, Wiechmann D, Attin T. Shear bond strength of brackets to demineralize enamel after different pretreatment methods. *Angle Orthod* 2012;82(1):56-61.
14. Dirie AR, Hajeer MY, Dabbas J, Al-Ibrahim HM. Evaluation of sandblasting with acid etching versus acid etching alone in the preparation of enamel for rebonding orthodontic brackets: An in vitro study and a randomized controlled trial. *J World Fed Orthod* 2021;10(1):3-8.
15. Geraldo-Martins VR, Lepri CP, Palma-Dibb RG. Influence of Er, Cr: YSGG laser irradiation on enamel caries prevention. *Lasers Med Sci* 2013;28:33-39.
16. Gorelick L, Geiger AM, Gwinnett AJ. Incidence of white spot formation after bonding and banding. *Am J Orthod* 1982;81(2):93-98.
17. O'reilly MM, Featherstone JDB. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: An in vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;92(1):33-40.
18. Heymann GC, Grauer D. A contemporary review of white spot lesions in orthodontics. *J Esthet Restor Dent* 2013;25(2):85-95.
19. Øgaard B, Rølla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization: Part 1. Lesion development. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988;94(1):68-73.
20. Richter AE, Arruda AO, Peters MC, Sohn W. Incidence of caries lesions among patients treated with comprehensive orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(5):657-664.
21. Lovius BBJ, Pender N, Hewage S, O'Dowling I, Tomkins A. A clinical trial of a light activated bonding material over an 18 month period. *Br J Orthod* 1987;14(1):11-20.
22. Nalbantgil D, Oztoprak MO, Cakan DG, Bozkurt K, Arun T. Prevention of demineralization around orthodontic brackets using two different fluoride varnishes. *Eur J Dent* 2013;7(01):41-47.
23. Ahrari F, Poosti M, Motahari P. Enamel resistance to demineralization following Er: YAG laser etching for bonding orthodontic brackets. *J Dent Res* 2012;9(4):472-477.
24. Liu J fen, Liu Y, Stephen HCY. Optimal Er: YAG laser energy for preventing enamel demineralization. *J Dent* 2006;34(1):62-66.
25. Paschos E, Kleinschrodt T, Clementino-Luedemann T, Huth KC, Hicckel R, Kunzelmann KH, Rudzki-Janson I. Effect of different bonding agents on prevention of enamel demineralization around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135(5):603-612.
26. Demito CF, Vivaldi-Rodrigues G, Ramos AL, Bowman SJ. The efficacy of a fluoride varnish in reducing enamel demineralization adjacent to orthodontic brackets: An in vitro study. *Orthod Craniofacial Res* 2004;7(4):205-210.
27. Gillgrass TJ, Creanor SL, Foye RH, Millett DT. Varnish or polymeric coating for the prevention of demineralization? An ex vivo study. *J Orthod* 2001;28(4):291-295.
28. Baysal A, Yasa A, Sogut O, Ozturk MA, Uysal T. Effects of different orthodontic primers on enamel demineralization around orthodontic brackets. *J Orofac Orthop* 2015;76(5):421-430.
29. Ghiz MA, Ngan P, Kao E, Martin C, Gunel E. Effects of sealant and self-etching primer on enamel decalcification. Part II: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;135(2):206-213.
30. Paschos E, Galosi T, Huth KC, Rudzki I, Wichelhaus A, Kunzelmann KH. Do bonding agents protect the bracket-periphery?—Evaluation by consecutive μ CT scans and fluorescence measurements. *Clin Oral Investig* 2015;19(1):159-168.
31. Visel D, Jäcker T, Jost-Brinkmann PG, Präger TM. Demineralization adjacent to orthodontic brackets after application of conventional and self-etching primer systems. *J Orofac Orthop* 2014;5(75):358-373.
32. Hess E, Campbell PM, Honeyman AL, Buschang PH. Determinants of enamel decalcification during simulated orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2011;81(5):836-842.
33. Hosein I, Sherriff M, Ireland AJ. Enamel loss during bonding, debonding, and cleanup with use of a self-etching primer. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126(6):717-724.
34. Tan A, Çokakoğlu S. Effects of adhesive flash-free brackets on enamel demineralization and periodontal status. *Angle Orthod* 2020;90(3):339-346.
35. Pakshir H, Ajami S. Effect of enamel preparation and light curing methods on microleakage under orthodontic brackets. *J Dent* 2015;12(6):436-446.
36. Alavi S, Ehteshami A. Comparison of shear bond strength and enamel surface changing between the two-step etching and primer and self-etch primer methods in rebonding of orthodontic brackets: An in vitro study. *J Dent Res* 2019;16(4):239-244.



Oyun Hamuru Etkinliğinin Çocuklarda Dental Kaygının Giderilmesine Etkisi

Effect of Playdoh Activity on Elimination of Dental Anxiety in Children

Nazlı KARAKAŞ¹ , Tülay KUZLU AYYILDIZ¹ , Ebru HAZAR BODRUMLU² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Pedodonti Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Nazlı Karakaş 0000-0001-8801-0489, Tülay Kuzlu Ayyıldız 0000-0002-8924-5957, Ebru Hazar Bodrumlu 0000-0002-3474-5583

Bu makaleye yapılacak atıf: Karakaş N ve ark. Oyun hamuru etkinliğinin çocuklarda dental kaygının giderilmesine etkisi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):188-195.

Sorumlu Yazar

Tülay Kuzlu Ayyıldız

E-posta

tayyildiz67@hotmail.com

Geliş Tarihi

30.01.2023

Revizyon Tarihi

15.08.2023

Kabul Tarihi

15.08.2023

ÖZ

Amaç: Araştırma, dental muayene amacıyla ilk kez diş hekimine gelen 3-6 yaş grubu çocuklara muayene öncesinde, oyun hamuru setinin oynatılmasının çocuklardaki dental kaygı düzeyine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, 1-31 Ekim 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda 3-6 yaş arası 60 çocukla gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, çalışma grubu çocuklarla birlikte dental muayene öncesi diş oyun hamuru seti oynanmış olup kontrol grubuna herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araştırma verileri; Tanıtıcı Bilgi Formu ve Çocukların Duygusal Dışa Vurumunu Değerlendirme Ölçeği ile toplanmıştır. Veriler Statistical Package for the Social Sciences 16.0 paket programı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çocukların dental muayeneye geliş şikayetleri açısından her iki grupta çürük sebebiyle oluşan ağrının çoğunluğu oluşturduğu belirlenmiştir. Çalışma grubu çocukların ölçek puan ortalamasının 8.46 ± 3.17 , kontrol grubu çocukların ise 11.00 ± 5.24 olduğu ve aralarında anlamlı farklılık görüldüğü tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: İlk kez dental muayeneye gelen çocuklara muayene öncesinde dental kaygı düzeyini azaltmada oyun hamuru oynatılmasının etkili olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuklarda dental kaygı, oyun hamuru, çocuk hemşiresi

ABSTRACT

Aim: The research was carried out to evaluate the effect of playing the play dough set on the level of dental anxiety in children aged 3-6 years, who come to the dentist for the first time for dental examination.

Material and Methods: There search was carried ou twith 60 children between the ages of 3-6 in Zonguldak Bülent Ecevit University Department of Pedodontics between October 1-31, 2019. The study, the dental play dough set was played with the child before the dental examination, and the dental group was taken to the dental examination without being played in the control group. Research data; it was collected through the Introductory Information Form and the Children's Emotional Expression Scale. The data were evaluated with Statistical Package for the Social Sciences 16.0 package program.

Results: It was determined that the majority of the pain caused by caries in both groups in terms of the complaints of children at the dental examination. When the Emotional Expression of Children Scale score was evaluated in children evaluated during the procedure; it was determined that the intervention group children were 8.46 ± 3.17 and the control group children were 11.00 ± 5.24 and there was a significant difference between them ($p < 0.05$).

Conclusion: It was determined that playingdough was effective in decreasing the level of dental anxiety to the children who came to the dental examination before the examination.

Keywords: Dental anxiety in children, play dough, child nurse



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

GİRİŞ

Dental sağlığın, insan vücudunun gelişmesinde ve sağlıklı bir yaşam sürdürmesinde önemi büyüktür. Dental sağlık ile ilgili sorunlar, ülkemizde ve dünyada en yaygın görülen sağlık sorunları arasındadır. Ülkemizde, bireylerin ortalama %92'sinin çürük nedeniyle tedaviye gereksinimi olduğu görülmektedir (1). Ağız diş sağlığını koruyucu ve diş çürüğüne karşı önleyici uygulamaların bebeklik döneminden itibaren yapılması önerilmektedir. Çocuklarda üç yaşından itibaren diş fırçalamaya başlanması ve düzenli diş kontrollerinin yapılması gerekmektedir (2, 3).

Üç yaşında çocukların ağızında ortalama 20 adet süt dişi bulunmaktadır. Süt dişlerinin çene kemiğindeki varlıkları, çene kemiği büyümesi için önem taşıyor ve uyarıcı bir etki oluşturur. Süt dişleri, fizyolojik olarak düşünceye kadar altlarından gelecek olan kalıcı dişlerin yerlerini korurlar. Aynı zamanda dişler, konuşmada etkin rol oynamaktadır ve çocukta kendine güveni etkilemektedir. Bu nedenlerden dolayı süt dişlerinde meydana gelen sorunlar, çocukların büyüme sürecini olumsuz etkileyebilir (4).

Çocuklarda, çürük tedavisi öncesi ve sırasındaki kaygılar, tedaviyi engelleyen, geciktirebilen ve işbirliğini zorlaştıran davranışlara yol açabilir (5). Çocuk ya da ergenlerin diş tedavisine yönelik işbirlikçi olmayan davranışları 'Dental Davranış Yönetimi Sorunları (DBMP)' olarak bilinir (6). "Dental kaygı, özel diş kaynaklı uyarıcı ile ilişkili olmaksızın bireyin her türlü dental işleme karşı hissettiği korku ve endişe" olarak tanımlanmaktadır. Her yaşta görülmekle birlikte özellikle çocukluk ya da ergenlik döneminde daha çok ortaya çıkmaktadır. Farklı popülasyonlara ve yaş gruplarına yönelik olarak yapılan araştırmalarda, çocukluk dönemindeki dental kaygının %5-28 oranında görüldüğü bildirilmiştir (7-9).

Dental kaygı ile ilgili yapılan araştırmalarda, etiolojinin çok etmenli olduğu ortaya konulmuştur. Çocuklarda özellikle daha önce edindiği olumsuz dental tedavi deneyimleri dental kaygı gelişiminde önemlidir (8,9). Pozitif bir diş hekimi-hemşire-çocuk ilişkisi; çocuğun uyumu ve diş sağlığı kliniklerine gitme alışkanlığını etkileyebilmektedir. Ayrıca evde yapacağı koruyucu uygulamalar motivasyonunu olumlu yönde geliştirir. Bu nedenle çocukları ilk diş kontrol ya da tedavi ziyaretlerinde olumlu deneyimler yaşayabilmesi için ortamın düzenlenmesi, çocukların dikkatini çekebilecek etkinliklerin planlanması önemlidir (10).

Bu bağlamda çocuk hemşirelerinin; çocuğun hastaneye ve hastanede yapılan işlemlere uyum sağlaması, stres ve kaygısını giderilmesi, duygularını ifade etmesinin sağlanması, ağrısının azaltılması ve baş etme becerilerinin geliştirmesine yönelik önemli sorumlulukları bulunmaktadır (11). Çocuk hemşireleri, çocuklarda dental kaygının yönetiminde "çocuğun işi" olarak tanımlanan oyundan yararlanılabilir. Hasta-

nede oynanan oyun, çocuğun rahatlaması ve duygularını yansıtması yönünden önemli rol üstlenir. Oyunda sözel ve doğrudan bir iletişim olmasa da oyunun yardımıyla sözcükler simgesel olarak seslere, nesnelere, araç-gerece, yere ve zamana aktarılır (12).

Çocuk, iletişim kurmayı, duygu ve düşüncelerini ifade etmeyi oyun aracılığı ile öğrenir. Bu nedenle hemşire; anne-babalara, çocuğun oyununun gözlenmesi ve onun iç dünyasına ilişkin iç görüş kazanılması konularında danışmanlık yapar. Çocuklar için yaratıcılıklarını geliştirecek kağıt, boya kalemleri, makas, kil ve oyun hamurları gibi basit materyaller oyun için yeterlidir (13).

Bu araştırma, dental muayene amacıyla diş hekimine ilk kez gelen 3-6 yaş grubu çocuklara muayene öncesinde, oyun hamuru setinin oynatılmasının çocuklardaki dental kaygı düzeyine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma, randomize kontrollü tipte yapılmıştır.

Hipotez 0 (H_0): Dental muayene amacıyla ilk kez diş hekimine gelen çocuklara muayene öncesinde, oyun hamuru setinin oynatılmasının çocuklardaki dental kaygı düzeyine etkisi yoktur.

Hipotez 1 (H_1): Dental muayene amacıyla ilk kez diş hekimine gelen çocuklara muayene öncesinde, oyun hamuru setinin oynatılmasının çocuklardaki dental kaygı düzeyine etkisi vardır.

Araştırmanın uygulanabilmesi için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2019-117-17/10) ve ZBEÜ Ağız ve Diş Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden izin alınmıştır. Katılımcılara araştırma ile ilgili bilgi verildikten sonra çocuklarının araştırmaya katılmasını kabul eden ebeveynlerden Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile onam alınmıştır.

Çocuklar dental muayene için ebeveynleri ile birlikte bekleme alanında bulunmaktadır. Muayene sırası gelen çocuk ve ebeveyni muayene odasına alınmaktadır. Muayene odasında iki muayene koltuğu bulunmakta olup duvarlarda çocukların ilgisini çekebilecek çizgi film karakterlerinin resimleri bulunmaktadır. Dental muayenelerinin yapıldığı bu odaya çocuklar ebeveynleri ile birlikte alınmaktadır.

Çocuklar oyun hamuru seti ile ayrı bir bölümde oynatılmışlardır. Bu alan ortalama 15 m²'dir. Alan içerisinde bir masa ve etrafında araştırmacı, çocuğun ve ebeveynin oturduğu üç adet sandalye bulunmaktadır.

Araştırmanın evrenini, ZBEÜ Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'na 01.10.2019-31.10.2019 tarihleri arasında dental muayene amacıyla ilk kez gelen 605 çocuk oluşturmuştur. Veri toplama sürecinde 283 çocuk yaş krite-

rini sağlamadığı, 250 çocuk ilk dental muayenesi olmadığı, 2 çocuk fiziksel ve zihinsel sağlık sorunu olduğu, 10 çocuk ya da anne-baba araştırmaya katılmayı kabul etmediği ve 4 çocuk araştırmacının tüm basamaklarını tamamlamadığı için araştırma kapsamına alınamamıştır. Randomize kontrollü olarak atanan 30 kontrol ve 30 çalışma grubu olmak üzere toplam 60 çocuk ile araştırma tamamlanmıştır (Şekil 1). Çalışma ve kontrol grubu olmak üzere toplam 2 gruba randomize olarak atanmıştır. Çocukların gruplara atanması, gizliliği ve yanlılığın sağlanması açısından bilgisayar programı ile araştırmacı dışında bir istatistikçi tarafından yapılmıştır (Şekil 2).

Örnekleme Seçilme Kriterleri

- 3-6 yaş yaş grubunda çocuk olması
- Çocukların dental muayene amacıyla ilk kez başvurması
- Çocuğun fiziksel ya da zihinsel engelinin olmaması
- Sistemik bir rahatsızlığı olmayan ve herhangi bir tıbbi tedavi geçmişi olmayan sağlıklı çocuk olması
- Ebeveyn ve çocuğun Türkçe konuşabiliyor olması

- Ebeveynin okuryazar olması
- Ebeveyn ve çocuğun araştırmaya gönüllü olması

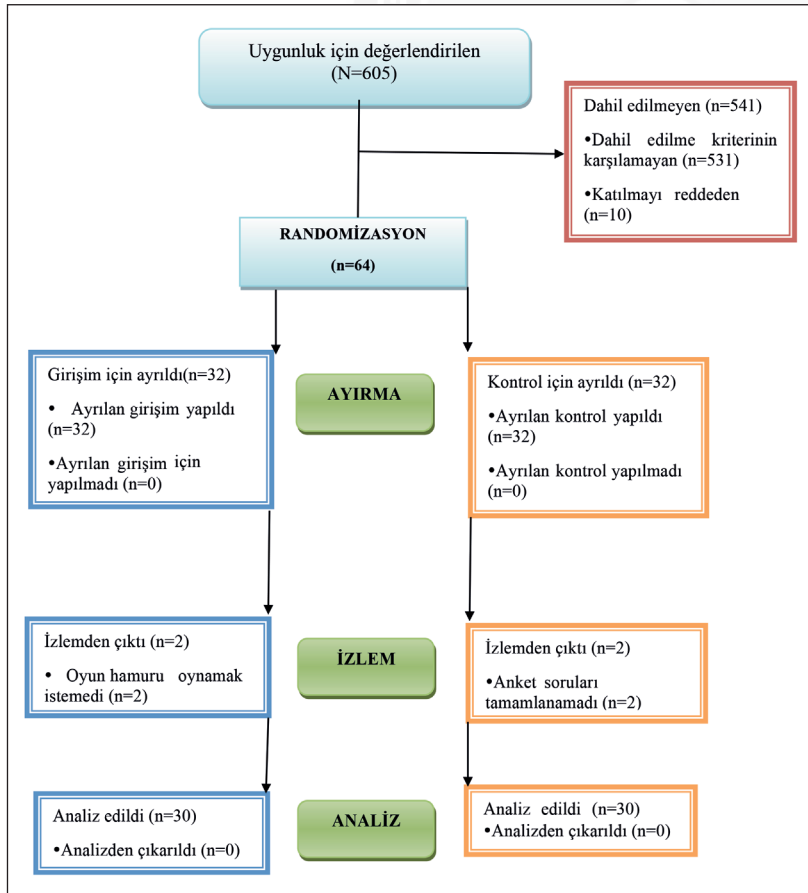
Veri Toplama Araçları

Tanıttıcı Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından çocuk ve ailesi hakkındaki araştırma ile ilgili genel bilgileri elde etmek amacı ile geliştirilmiştir. Formda çocuğun; yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, kaçınıcı çocuk olduğu, hastaneye geliş şikayeti, ebeveynlerinin; yaşı eğitim durumu, mesleği ve dental muayene öncesi çocuğun tepkisini değerlendirmeye yönelik 17 soru yer almaktadır.

Çocukların Duygusal Dışa Vurumunu Değerlendirme Ölçeği (ÇDDVDÖ)

Ho Cheung William Li tarafından (Children's Emotional Manifestation Scale-CEMS) çocukların tıbbi işlemler sırasında yaşadıkları anksiyeteyi değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (14). Ölçeğin 3-6 yaş grubu çocuklara yönelik Türkçeye geçerlilik ve güvenilirlik araştırması Yanık ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçek 5 farklı kategori ve 25 maddeden oluşmaktadır. Çocuğun yüz ifadesi, seslendirme, hareket, etkileşim ve işbirliği gözlenerek puanlama yapılır.



Şekil 1: Consort Akış Diyagramı.

Ölçekte, en düşük kaygılı puan 1, en yüksek kaygılı puan ise 5 olmak üzere toplam 5-25 puan arasında puan elde edilir. Ölçeğin orijinal araştırmasında Cronbach's alfa değeri 0.92, Türkçeye geçerlilik ve güvenilirlik araştırmasında 0.96 olarak hesaplanmıştır (15). Bu çalışmada Cronbach's Alfa değeri 0.83 olarak hesaplanmıştır.

Diş Hekimi Oyun Hamuru Seti

Diş Hekimi Oyun Hamuru Seti kutusunun (Dr Drill'n Fill Le dentist, Play-Doh, Çin) içinde; diş, ağız figürü, dolgu aleti, diş fırçası, diş teli yapmalarına yönelik aletler bulunmaktadır. Kutunun içinde; beyaz, kırmızı ve yeşil renkte olmak üzere beş tane oyun hamuru bulunmaktadır.

Çocuklar setin içindeki kalıplar ve renkli oyun hamurlarıyla diş şekilleri oluşturabilmektedirler. Oluşturdukları bu diş şekillerini temizlemede setin içinde bulunan diş fırçasını kullanabilir, diş telleri oluşturabilir ve dolgu aleti ile yaptıkları dişlere dolgu yapabilirler. Diş dolgu aleti 2 x 1,5V AA pil ile çalışmaktadır.

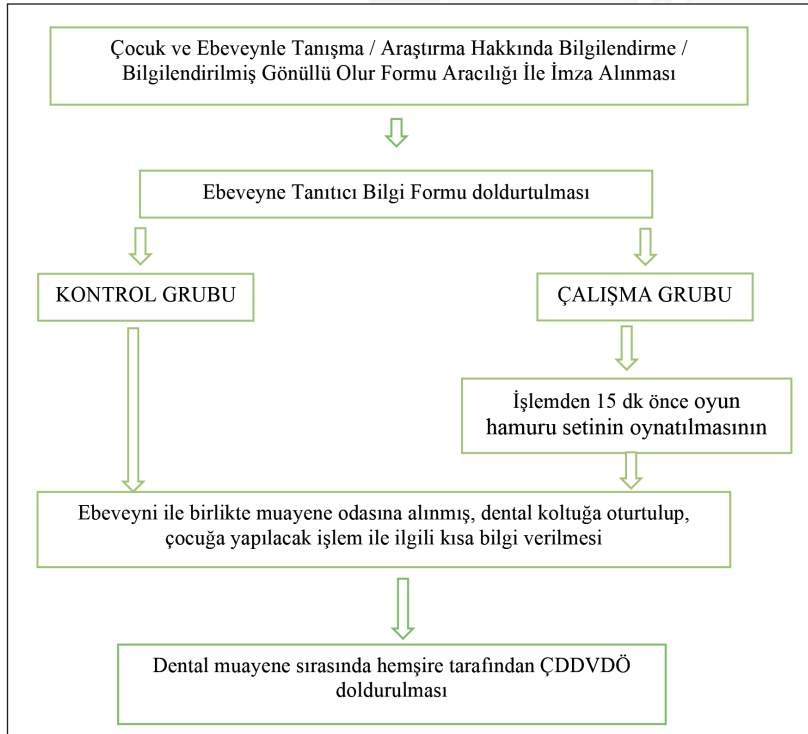
Diş Hekimi Oyun Hamuru Seti çocukların; el becerilerini, rol oynama yeteneklerini geliştirip yaratıcılık ve odaklanmalarını sağlamaktadır. Oyun hamuru ile yaptıkları dişlerle, çürük diş ve işlemleri yanında uyguladıkları dolgu, diş teli yapma işlemleri kendilerinin tedaviyi gerçekleştirmeleri ile özgüven kazanmalarına katkı sağlamakta olup, oyun hamuru ile yaptıkları dişlerle hayal güçlerinin gelişmesine yardımcı olmaktadır (16).

Verilerin Toplanması

Araştırmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ebeveynine bekleme alanında işlem öncesi "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ve "Tanıtıcı Bilgi Formu" doldurulmuştur.

Kontrol grubu; pedodonti kliniğine, dental muayene amacıyla ilk kez gelen çocuk ve ebeveyni hemşire tarafından muayene odasına alınmıştır. Muayene odasında çocuk dental koltuğa oturtulup, işlem hakkında kısa bilgi verilmiştir. Diş muayenesi sırasında hemşire tarafından Çocukların Duygusal Dışa Vurumunu Değerlendirme Ölçeği (ÇDDVDÖ) uygulanmıştır.

Çalışma grubu; pedodonti kliniğine dental muayene amacıyla ilk kez gelen çocuk ve ebeveyni, muayeneyeden 15 dakika önce hemşire tarafından oyun hamuru oynayacakları alana alınmışlardır. Etkinlik yapılacak alanda sadece çocuk, yakını ve hemşire bulunmuştur. Çocukla birlikte hemşire tarafından oyun hamuru oynanmıştır. Etkinlik ortalama 15 dakika sürmüştür. Bu etkinlik araştırmacının diş oyun setini çocuğa tanıttirmesinin ardından dental tedavileri oyun aracılığıyla göstermesi ve çocuğun uygulanmasının sağlanması şeklinde gerçekleştirilmiştir. Etkinlik sonrası çocuk, hemşire tarafından muayene odasına alınmış ve dental koltuğa oturtulmuş ve işlem hakkında kısa bilgi verilmiştir. Diş muayenesi sırasında hemşire tarafından ÇDDVDÖ uygulanmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda yer alan tüm çocukların dental muayenesi aynı diş hekimi tarafından yapılmıştır.



Şekil 2: Akış Şeması.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu araştırmada elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerinin değerlendirilmesinde Shapiro Wilk's testi kullanılmıştır. Araştırma verileri değerlendirilken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum sayı, yüzde) yararlanılmıştır. Nicel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermediği için değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanılmış olup; $p < 0.05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0.05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubu çocukların ve ebeveynlerinin tanımlayıcı özelliklerinin benzer olduğu ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 1, Tablo 2).

Çocukların dental muayeneye geliş şikayetleri açısından her iki grupta çürük sebebiyle oluşan ağrının çoğunluğu (çalışma =%76.7, $n=23$, kontrol=80.0, $n=24$) oluşturduğu ve aralarından anlamlı farklılığın olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Çocukların dental muayene öncesi verdiği tepkilere bakıldığında çalışma grubunda çocukların çoğunluğunun sakin, istekli, meraklı şeklinde olumlu tepki (%63.3 ($n=19$)) verdiği ancak kontrol grubundaki çocukların çoğunluğunun korku, çekingen, isteksiz, ağlama şeklinde olumsuz tepki verdiği (53.3 (16)) ancak aralarında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4).

İşlem sırasında değerlendirilen ÇDDVDÖ puanına bakıldığında; çalışma grubu çocukların puan ortalamasının 8.46 ± 3.17 kontrol grubu çocukların ise 11.00 ± 5.24 olduğu ve aralarında anlamlı farklılık görüldüğü belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

“Dental kaygı, özellikle dış kaynaklı uyarıcı ile ilişkili olmaksızın bireyin her türlü dental işleme karşı hissettiği korku ve endişe olarak” tanımlanmaktadır (17). Dental kaygı, çocuklarda dental ortamda davranış yönetimi sorunlarının ana kaynağı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, dental tedavi sağlanmasında önemli bir engel olduğu için yönetilmesi önemlidir. Dental kaygı çocukluk döneminde başarılı bir şekilde tanımlanır ve yönetilirse, dental kaygının yetişkinliğe ilerlemesi önenebilir (18-20).

Bu bölümde çocuklarda dental kaygının giderilmesinde oyun hamuru etkinliğinin değerlendirilmesiyle yapılan araştırmadan elde edilen bulguların tartışmasına yer verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu çocukların ve ebeveynlerin tanımlayıcı özelliklerinin benzer olduğu ve aralarında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p > 0.05$). Bu durum, grupların tanımlayıcı özellikler bakımından homojen dağıldığını göstermektedir. Girişimsel araştırmalarda tanımlayıcı özellikler açısından grupların benzer olması istenilen bir durumdur.

Çocukların hem çalışma hem kontrol grubunda en sık dental muayeneye geliş şikayetinin çürüğe bağlı ağrı olduğu belirlenmiştir ($p > 0.05$). Yapılan çalışmalarda da çocukların en sık diş tedavisine geliş nedeninin diş çürükleri olduğu görülmüştür (5,6). Dental kaygısı olan bir çocuk, diş hekimi ziyaretinde kötü bir şey olacağından korkar ve dental muayeneden kaçınabilir. Bu durum çocuğun ağız sağlığının

Tablo 1: Gruplara göre çocukların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı ($n=60$).

Özellik		Çalışma Grubu ($n=30$)	Kontrol Grubu ($n=30$)	Test değeri	
				U	p
Yaş	Ort±Ss	4.66±1.02	4.60±1.06	435.0	0.818 ^a
	Ortanca (Min-Max)	5.00 (3.00-6.00)	5.00 (3.00-6.00)		
Cinsiyet		n (%)	n (%)	0.067	0.796 ^b
	Kız	14 (46.7)	15 (50.0)		
	Erkek	16 (53.3)	15 (50.0)		
Eğitim		n (%)	n (%)	1.629	0.653 ^b
	Kreş	1 (6.7)	3 (15.8)		
	Anaokulu	6 (40.0)	8 (42.1)		
	İlkokul	8 (53.3)	8 (42.1)		
Kaçınıcı Çocuk	1.	11 (36.7)	14 (46.7)	1.847	0.605 ^b
	2.	14 (46.7)	9 (30.0)		
	3.	4 (13.3)	6 (20.0)		
	4.	1 (3.3)	1 (3.3)		

^a Mann Whitney U testi, ^b Ki Kare Testi

Tablo 2: Gruplara göre anne-babaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı (n=60).

Özellik		Çalışma Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Test değeri	
				U	p
Anne Yaş	Ort±Ss	31.80±3.99	33.90±4.75		
	Ortanca(Min-Max)	32 (23.00-39.00)	33.50 (25.00-43.00)	335.5	00.9 ^a
Baba Yaş	Ort±Ss	34.96±4.8632	36.10±4.97 32	418.5	0.63 ^a
	Ortanca(Min-Max)	35.50 (24.00-47.00)	33.50 (30.00-48.00)		
		n (%)	n (%)	x²	p
Anne Eğitim	İlkokul	10 (33.3)	7 (23.3)	3.469	0.628 ^b
	Ortaokul	8 (26.7)	6 (20.0)		
	Lise	8 (26.7)	10 (33.3)		
	Yüksek öğretim	4 (13.3)	7 (23.3)		
Baba Eğitim	İlkokul	8 (26.7)	5 (16.6)	4.085	0.395 ^b
	Ortaokul	5 (16.7)	7 (23.3)		
	Lise	10 (33.3)	7 (23.3)		
	Yüksek öğretim	7 (23.3)	11 (36.7)		
Anne Çalışma	Çalışıyor	3 (10.0)	8 (26.7)	0.181	0.09 ^b
	Çalışmıyor	27 (90.0)	22 (73.3)		
Baba Çalışma	Çalışıyor	28 (93.3)	27 (90.0)	0.215	0.500 ^b
	Çalışmıyor	2 (6.7)	3 (10.0)		
Toplam		30 (100)	30 (100)		

^aMann Whitney U testi, ^bKi Kare Testi

Tablo 3: Gruplara göre çocukların geliş şikayetlerinin dağılımı (n=60).

Şikayet	Çalışma Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Test değeri	
	n (%)	n (%)	x ²	p
Ağrı	23 (76.7)	24 (80.0)	0.098	0.754 ^b
Diğer*	7 (23.3)	6 (20.0)		
Toplam	30 (100)	30 (100)		

*Genel kontrol, diş kırığı, dişte renklenme, tartar, koku, süt dişi çıkmaması, okluzyon problemleri ^bKi Kare Testi

Tablo 4: Gruplara göre çocukların tepkilerinin dağılımı (n=60).

Tepki	Çalışma Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Test değeri	
	n (%)	n (%)	x ²	p
Olumlu*	19 (63.3)	14 (46.7)	1.684	0.194 ^b
Olumsuz**	11 (36.7)	16 (53.3)		
Toplam	30 (100)	30 (100)		

*Sakin, istekli, meraklı, **Korku, çekingen, isteksiz, ağlama,

^bKi Kare Testi

Tablo 5: Gruplara göre çocukların ÇDDVDÖ puanlarının dağılımı ve analiz sonucu (n=60).

Ölçek	Çalışma Grubu Ort±Ss	Kontrol Grubu Ort±Ss	Test değeri	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	U	p
ÇDDVDÖ	8.46±3.17 7.50 (5.00-23.00)	11.00±5.24 8.50 (6.00-24.00)	308.500	0.033 ^a

^aMann Whitney U testi

bozulmasına zemin hazırlayacaktır (21). Kötü ağız sağlığı çocuk için ısırma, çiğneme, rahatsız uyku, oral alımın azalması ve büyüme-gelişmenin gecikmesi gibi önemli fiziksel sonuçlara neden olabilir. Fiziksel sonuçların yanı sıra çocukların konsantrasyonlarını etkileyebilir, okulda düşük performansa, akranlarla sosyal etkileşimlerde olumsuzluk ve zorbalığa neden olabilir (21-23).

Soares ve ark. yaptıkları araştırmada, çürük dişi olan çocukların, olmayan çocuklara göre 1.8 kat daha fazla dental kaygı yaşadığını ve çürük bir dişin dental kaygı olasılığını 1.2 kat artırdığını ifade etmiştir. Çürük diş görülme sıklığı en fazla olan çocuklar, başlangıçta dental kaygısı olan ve den-

tal kaygı yaşamaya devam eden çocuklardır. Dental kaygısı olan çocuklar, dental kaygısı olmayan çocuklara göre daha kötü ağız sağlığı göstermiştir (21).

Çocuklar için ilk izlenim oldukça önemlidir. İlk diş muayenesi randevusu, çocuğun daha sonraki tedavileri hakkında nasıl bir tutum sergileyeceği konusunda önemli bir etkidir. Klinik ortamı ve profesyonel sağlık grubunun davranışları çocuğun rahat hissetmesi için önemlidir (10). İşlem öncesi oyun hamuru oynatılan çalışma grubu çocukların ÇDDVDÖ puan ortalamasının, kontrol grubu çocuklardan düşük ve aralarında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. Bu durum oyun hamuru etkinliğinin çocuklarda dental kaygının azaltılmasında etkili olduğunu ve araştırmanın "Dental muayene amacıyla ilk kez diş hekimine gelen çocuklara muayene öncesinde, oyun hamuru setinin oynatılmasının çocuklardaki dental kaygı düzeyine etkisi vardır." Hipotezinin desteklendiğini göstermektedir. Çocuklarda özellikle, görsel, işitsel, dokunsal ve aktif duygusal dikkat dağıtıcıların, klinikte endişeli ve işleme uyumsuz olan çocuklar için yararlı olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (24-26). Bu tip uyaranlar çocuğun tüm dikkatini çekerek dental kaygısını en aza indirebilir. Çocukların dental kaygısını azaltmada, uyumlu işbirliği davranışının etkili olduğu bildirilmektedir (26,27). Uygulanan oyun hamuru etkinliği çocuklar için görsel, dokunsal ve aktif duygusal dikkat dağıtıcı özellik taşımaktadır. Çalışma grubunda uygulanan oyun hamuru etkinliğinin çocuğun dikkatini dağıtarak, uyumlu işbirliği davranışı geliştirdiği ve çocukta dental kaygıyı azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir.

Çocuklarda dental kaygının azaltılmasına yönelik yapılan araştırmalarda farklı yaş gruplarına yönelik, farklı yöntemlerin kullanıldığı ve etkili olduğu görülmüştür (20,24-26,28-30). Sanal gerçeklik gözlüklerinin 4-6 yaş grubu çocuklarda dental tedavi sırasında kaygıyı başarılı bir şekilde azaltabildiği gösterilmiştir (25). Ghadimi ve ark, 4-5 yaş grubu çocuklarda, çizgi film izlemenin görsel dikkat dağınıklığının dental kaygıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (18). Literatür, müziğin de duygu üzerinde biyolojik ve psikolojik bir etkiye sahip olabileceğini ve sonuç olarak klinik ortamda orta derecede kaygı için etkili bir şekilde kullanıldığını göstermiştir. Çocukların dental kaygısını azaltmada müziğin etkili olduğunu gösteren birçok araştırmaya rastlanmıştır (22,29,30).

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde; Çocuklarda dental kaygının azaltılmasında oyun hamuru etkinliklerinden yararlanılabilir.

Teşekkür

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı çalışanlarına çalışma sırasındaki anlayışlarından dolayı teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Tüm yazarlar yazarlık kriterlerini karşılamıştır. Bu araştırma makalesi Nazlı Karakaş'ın yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik olmayan Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2019-117-17/10) onay alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kırbaş ZÖ, Özkan H. Ağız ve diş sağlığı merkezine başvuran 9-12 yaş grubu çocukların durumluk kaygı düzeylerinin belirlenmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2014;4(2):128-134.
2. Namal N, Vehid HE, Vehid S, Can G. Altı-on iki yaş grubu çocukların diş sağlığını etkileyen anneye ait faktörlerin araştırılması. Çocuk Dergisi 2009;9(3):123-126.
3. Kocaman GÜ, Çebi AT. Erken çocukluk çağı çürüklerinin önlenmesinde annelerin oral hijyen alışkanlıkları ve çocuk beslenmesi konusunda bilgi düzeyinin ve farkındalıklarının belirlenmesi. SDÜ Sağlık Bilim Dergisi 2019;10(3):268-272.
4. Özler CÖ. Altındağ ilçe Milli Eğitim Müdürlüğü'ne bağlı anaokullarındaki 3-6 yaş çocukların ağız-diş sağlığı durumunun belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, 2015.
5. Ma L, Wang M, Jing Q, Zhao J, Wan K, Xu Q. Reliability and validity of the Chinese version of the children's fear survey schedule-dental subscale. Int J Paediatr Dent 2015; 25(2):110-116.
6. Gustafsson A, Broberg A, Bodin L, Berggren U, Arnrup K. Dental behaviour management problems: The role of child personal characteristics. Int J Paediatr Dent 2010;20(4):242-253.
7. Bayrak Ş, Tunç EŞ, Eğilmez T, Tüloğlu N. Ebeveyn dental kaygısı ve sosyodemografik faktörlerin çocukların dental kaygısı üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2010;9(1):76-99.
8. Altın KT, Onur ŞG, Yurtseven BD, Altunok Ç, Sandallı N. Ebeveyn dental kaygısının çocukların dental kaygısı üzerine etkileri. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2018;15(2):146-151.
9. Önçağ Ö, Çoğulu D. Ailenin sosyoekonomik durumu ve eğitim düzeyinin çocuklarda dental kaygı üzerine etkisi. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2005;32(1):45-54.

10. Kocaman G, Ceylan Ş. Dental kaygıda aile tutumu, klinik düzenlenmesi ve kriz yönetimi hakkında pedodontistlerin görüşlerinin alınması. *İzlek Akademik Dergi* 2018;1(1):55-64.
11. İnci R, Günay U. Pediatri hemşirelerinin terapötik oyuna yönelik bilgi, görüş ve uygulamaları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;10(3):547-551.
12. Kıran B, Çalık C, Esenay FI. Terapotik oyun: hasta çocuk ile iletişimin anahtarı. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;2(1-3):1-10.
13. Sezici E, Ocakcı AF, Kadioglu H. Use of play therapy in nursing process: A prospective randomized controlled study. *J Nurs Scholarsh* 2017;49.2:162-169.
14. Li HCW, Lopez V. Children's emotional manifestation scale: Development and testing. *J Clin Nurs* 2003;14:223-229.
15. Yanık M, Kuzlu TA, Altıntaş HK. Çocukların duygusal dışa vurumunu değerlendirme ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;22(3):179-188.
16. Play doh dişçi seti. Habsro. Erişim adresi: <https://products.hasbro.com/tr-tr/product/play-doh-drill-n-fill-dentist-toy-for-kids-3-years-and-up-with-8-modeling-compound-cans-non-toxic-assorted-colors/8E3EA54B-E32A-4DB3-9682-3E878FF-9C9E7> Erişim tarihi: 26.07.2023.
17. Kothari S, Gurunathan D. Factors influencing anxiety levels in children undergoing dental treatment in an undergraduate clinic. *J Family Med Prim Care* 2017;6(2):169-170.
18. Ghadimi S, Estaki Z, Rahbar P, Shamshiri AR. Effect of visual distraction on children's anxiety during dental treatment: a crossover randomized clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent* 2018;19:239-244.
19. Alsadat FA, El-Housseiny AA, Alamoudi NM, Elderwi DA, Ainoso AM, Dardeer FM. Dental fear in primary school children and its relation to dental caries. *Niger J Clin Pract* 2018;21(11):1454-1460.
20. Uluışık A. Dental korkuyu azaltmada oyun hamuru ile oynatılarak bilgilendirmenin etkisi. *Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2019.* Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp> Erişim tarihi: 20.04.2021
21. Soares FC, Lima RA, Salvador DM, Barros MVG, Dahlöf G, Colares V. Reciprocal longitudinal relationship between dental fear and oral health in schoolchildren. *Int J Paediatr Dent* 2019;00:1-7.
22. Ainscough SL, Windsor L, Tahmassebi JF. A review of the effect of music on dental anxiety in children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2019;20:23-26.
23. Goettems ML, Costa FS, Costa VPP. The challenge of child management during dental care: Use of nonpharmacological approaches. *Acad Pediatr* 2019; 19(5):495-496.
24. Liu Y, Gu Z, Wang Y, Wu Q, Chen V, Xu X, Zhou X. Effect of audiovisual distraction on the management of dental anxiety in children: A systematic review. *Int J Paediatr Dent* 2019;29(1):14-21.
25. Aminabadi NA, Erfanparast L, Sohrabi A, Oskouei SG, Naghili A. The impact of virtual reality distraction on pain and anxiety during dental treatment in 4-6 year-old children: A randomized controlled clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2012;6(4):117-124.
26. Al-Khotani A, Bello LA, Christidis N. Effects of audiovisual distraction on children's behaviour during dental treatment: A randomized controlled clinical trial. *Acta Odontol Scand* 2016;74(6):494-501.
27. Aykam D, Hazar Bodrumlu E. Çocukların maruz kaldığı kötü muamele bulgularının diş hekimliği açısından değerlendirilmesi. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2022;6(2):129-136.
28. Singh D, Samadi F, Jaiswal JN, Tripathi AM. Stress reduction through audio distraction in anxious pediatric dental patients: An adjunctive clinical study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014;7(3):149-154.
29. Jindal R, Kaur R. Can we tune our pediatric patients? *Int J Clin Pediatr Dent* 2011;4(3):186-189.
30. Dixit UM, Jasanni RR. Comparison of the effectiveness of Bach flower therapy and music therapy on dental anxiety in pediatric patients: A randomized controlled study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2020;38:71-78.



Efficacy and Safety of Prostate Radiofrequency Thermotherapy in Elderly Patients with BPO and Nocturia Resistant to Alpha-Blocker Therapy: An Observational Study

Prostat Radyofrekans Termoterapinin Alfa Bloker Tedaviye Dirençli Noktürisi Olan BPO' lu Yaşlı Hastalarda Etkinliği ve Güvenliği: Gözlemsel Çalışma

Ahmet YUCE¹ , Ibrahim YAZICI¹ , Erdal BENLİ¹ , Abdullah CIRAKOGLU¹ , Ismail NALBANT² 

¹Ordu University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Ordu, Turkey

²Lokman Hekim University, Department of Urology, Ankara, Turkey

ORCID ID: Ahmet Yuce 0000-0003-2931-3927, Ibrahim Yazici 0000-0002-2859-6809, Erdal Benli 0000-0001-8485-1424, Abdullah Cirakoglu 0000-0002-8602-5836, Ismail Nalbant 0000-0002-8715-9932

Cite this article as: Yuce A et al. Efficacy and safety of prostate radiofrequency thermotherapy in elderly patients with BPO and nocturia resistant to alpha-blocker therapy: an observational study. Med J West Black Sea. 2023;7(2):196-201.

Corresponding Author

Ahmet Yuce

E-mail

ahmetyuce7@gmail.com

Received

03.02.2023

Revision

17.08.2023

Accepted

17.08.2023

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to investigate the effectiveness of the prostate bipolar radiofrequency thermotherapy method on the complaint of nocturia and its safety in elderly patients.

Material and Methods: The post-procedural results of 100 patients over the age of 65 with complaints of refractory nocturia were examined. The patients' pre-procedural Qmax values, prostate volumes, post-void residual amounts, IPSS scores, frequency of nocturia, and associated quality of life questionnaire scores were recorded and compared with the results at the 3rd month after the procedure.

Results: The pre-procedural and post-procedural nocturia frequencies of the patients were consecutively 4.1 (2-13) times and 2.1 (0-10)times (p=0.002). There were significant improvements in the N-QOL scores of the patients by 1.70±0.7 and in their discomfort caused by voiding at night (p<0.001). The mean QOL score of the patients before the procedure was 4.2 (1-4), whereas it was calculated as 2.5 (1-5) 3 months after the procedure.

Conclusion: It was observed that this treatment method provided a significant improvement in terms of nocturia in patients over the age of 65 and a positive effect on their quality of life. It is thought that it can be a more effective and safer method in comparison to treatments that can have side effects or are not suitable for elderly patients.

Keywords: Nocturia, elderly, radiofrequency, thermotherapy, prostate

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı yaşlı hastalarda bipolar radyofrekans prostat termoterapi yönteminin nokturi şikayeti üzerine etkinliğini ve güvenliğini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Altmış beş yaş üstü ve dirençli nokturi şikayeti olan 100 hastanın işlem sonrası sonuçları incelendi. Hastaların, işlem öncesi Qmax, prostat volümleri, işeme sonrası rezidü miktarı, IPSS skorları, nokturi frekansı ve Nocturia Quality of Life sorgulama formu kaydedilip işlem sonrası 3. ay sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Nokturi sıklığı ortalama 4,1 (2-13) kez görülürken işlem sonrası bu sayı 2,1 (0-10)'ya geriledi (p=0,002). N-QOL yaşam kalitesi formunda 1,70±0,7 oranında ve gece idrara çıkmanın vermiş olduğu rahatsızlıklarda anlamlı iyileşme görüldü (p<0,001). Hastaların işlem öncesinde yaşam kalitesi indeksi skoru ortalama 4,2 (1-4) iken üçüncü ayda 2,5 (1-5) olarak hesaplandı.



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

Sonuç: Bu tedavi yönteminin 65 yaş üzeri hastalarda nokturi açısından anlamlı derecede iyileşme, hastaların yaşam kalitelerine pozitif yönde etki sağladığı görüldü. Yaşlı hastalarda yan etkisi olabilen veya kullanımı uygun olmayan tedavilere göre daha etkili ve güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Noktüri, yaşlı, radyofrekans, termoterapi, prostat

INTRODUCTION

Nocturia is defined by the International Continence Society as the complaint of having to wake up once or multiple times at night to urinate (1). Studies have reported that waking up especially two or more times at night to urinate leads to a noticeable reduction in quality of life. Increases in this number are associated with decreased quality of life and increases in the prevalence of potential problems (2). In cases where it is experienced more than twice per night, it can cause an increase of more than 20% in the risk of falling and problems such as limb fractures, daytime dysfunction, depression and reduced work performance (3). Especially considering comorbidities in elderly patients, it was seen that waking up two or more times at night to urinate was associated with increased mortality, and there was a dose-response model with an increasing trend in mortality along with an increased frequency of nocturia (4).

Nocturia can be stated as the most common urinary complaint in inquiries (5). It is believed that the most significant pathology that leads to nocturia, which is seen at a higher rate than 50% in male individuals over the age of 70, is benign prostate obstruction (BPO). The reasons for this are shown as bladder outlet resistance, lower bladder capacity, increased postvoiding residue and storage symptoms that are seen in BPO (6). In this patient group, alpha blockers are insufficient, and in patients resorting to surgery, the most persistent symptom after surgery is nocturia. Additionally, it was reported that anticholinergics and desmopressin that are used in the treatment of nocturia have serious side effects in elderly patients (7). Therefore, in the treatment of nocturia in this group of patients, there is a need for a treatment modality that can be effective in both solving obstruction and improving storage symptoms, with a lower rate of side effects in comparison to medical and surgical treatments.

The transurethral prostate bipolar radiofrequency (RF) thermotherapy method is an easily applicable method that is implemented to reduce rate of treatment-related complications in patients at advanced ages and those with severe comorbidities and does not require anesthesia. This method is expected to not only eliminate obstruction but also improve storage symptoms associated with denervation caused by obstruction in elderly patients (8).

Today, it is thought that treatment options and related studies are insufficient in the treatment of nocturia for the elderly

patient group. In this study, our aim is to examine the effect of RF thermotherapy on nocturia and related quality of life in elderly patients with persistent nocturia.

MATERIAL and METHODS

The results of patients who received transurethral bipolar RF thermotherapy treatment at Ordu University Urology Clinic between January 2020 and December 2022 were retrospectively analyzed. Ethics committee approval was obtained from the local ethics committee of the Ordu University (approval No. 2021/274). Written informed consent was obtained from all participants before the procedure.

The patients who underwent the procedure were followed up for 3 months. The study included patients over the age of 65 who had received alpha blocker treatment due to the diagnosis of BPO, did not have a sufficient response to the treatment, had the complaint of persistent nocturia (≥ 2 voids/night) and wanted to get treatment due to this complaint. Procedure was administered to total of 117 patients, while 100 patients who attended their follow-ups were included in the study. The uroflowmetry test (mL/sec), prostate volume (mm^3), postvoiding residue volume (PVR) (mL), International Prostate Symptom Score (IPSS), nocturia frequency (per night) and Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) score values of the patients were measured and recorded before the procedure and three months after the procedure. The American Society of Anesthesiologists (ASA) scores of all patients were calculated (9).

Patients with maximum urinary flow rate (Q_{max}) of lower than 15 mL/sec, the presence of nocturia affecting the life of the patient to significant extent, prostate volume of 30-100 mL were included. The prostatic urethra lengths of all patients measured with the abdominal ultrasonographic probe were below 50 mm. The patients were treated with the TEMPRO direx transurethral RF ablation system (Direx Medical Systems Ltd., Petah Tikva, Israel). After the local anesthetic gel application, a urethral catheter with a sensor at the tip is placed. Transurethral RF ablation treatment was applied for 1 hour at 55°C with the middle model gradient method. A Foley catheter was inserted for each patient for 5 days after the procedure.

The IPSS form is a current information form that questions the lower urinary tract complaints of patients with 7 questions. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) is a form consisting of 13 questions and created to understand the effects of nocturia on quality of life.

Comorbidities that may be associated with nocturia such as active urinary tract infection, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome and insomnia, uncontrolled hypertension, heart failure, abnormal serum electrolyte values, previous urinary surgery, radiotherapy in the pelvic region, suspected neurogenic bladder dysfunction patients were excluded from the study.

Statistical Analyses

SPSS 21.0 program (IBM, Chicago, USA) was used for statistical analysis and one sample Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the fit of variables to normal data. Normally distributed variables were used as mean±standard deviation, while without normally distributed variables were used as median (interquartile range). Paired t test and Wilcoxon single rank tests were used for statistical analysis. $p < 0.05$ was accepted as a statistically significant value.

RESULTS

In our study, bipolar radiofrequency thermotherapy was applied to a total of 117 patients over the age of 65 with persistent nocturia. At the end of the study, the results of a total of 100 patients who could be followed up for 3 months were evaluated. The mean age of the patients was 76.27 ± 12.18 years and the body mass index was calculated as 26.28 ± 3.99 kg/m². The median ASA score was 3.0 ± 1.0 (median (interquartile range)) in pre-procedural risk assessments. All included patients had been using alpha blocker treatment for at least 4 weeks.

The Qmax value of the patients showed a significant increase in the 3rd month compared to the pre-procedure ($p = 0.030$). No significant change was observed in P. Vol and PVR values after the procedure. (Table 1). The mean total pre-procedural and post-procedural IPSS scores of the patients were found consecutively as 18.7 (12-34) and 11.4 (10-27) ($p = 0.002$). While there was a significant decrease in the patients' mean score in the 2nd item of IPSS that questions the urge of urinating within 2 hours, there was

no significant difference in their mean score in the 4th item questioning the difficulty of resisting the urge to urinate. A significant improvement was observed in the mean quality of life (QoL) index score before the procedure in all patients at 3 months (Table 2).

While the mean frequency of nocturia was 4.1 (2-13) before the procedure, this frequency decreased significantly and was found to be 2.1 (0-10) times after the procedure ($p = 0.002$). With this decrease in nocturia, in general, there was a statistically significant decrease by 1.7 ± 0.7 in the mean N-QOL score of the patients ($p < 0.001$). Among the daytime dysfunctions of the patients expected to develop in relation to nocturia, the frequencies of their difficulty in concentrating during the day and their feelings of lower energy were marked as 'most days' before the procedure, while these frequencies significantly decreased to the level of 'rarely' after the procedure ($p < 0.001$). Complaints of having to sleep during the day and decrease in productivity also decreased statistically from 'most days' to 'rarely' ($p < 0.001$). The rate of patients participating less in their favorite activities decreased from 'quite often' to 'moderate' ($p < 0.001$). While the patients' attention to when or how much fluid they consumed was 'most days', it was determined as 'sometimes'. It was determined that the complaint of difficulty in getting enough sleep at night, which is one of the highest grade complaints and seen as 'every night', regressed to 'some nights' after the procedure ($p < 0.001$). Significant regression in the patients' concerns about themselves, their environment and treatment caused by nocturia, and significant improvements in their nocturia-related quality of life were observed. In general, the patients' discomfort due to getting out of bed to urinate significantly decreased from the mean 'extremely' and 'quite a bit' to 'moderately' and 'a little bit' ($p < 0.001$). While the fear of waking up at night due to the need to urinate was 'most days', it was detected as 'sometimes' after the procedure. Concerns that the situation on this subject would worsen in the future and that there was no effective method in its treatment decreased from

Table 1: Prostate volume, Qmax and post-voiding residual volume.

Parameters		Findings (n=117)	p
P. Vol (mm ³ ±SD)	Before	42.39±19.7	
	3 rd month	39.57±22.6	0.866
Qmax (mL/sec±SD)	Before	9.41±2.16	
	3 rd month	14.20±4.27*	0.030
PVR (mL±SD)	Before	82.6±31.7	
	3 rd month	56.9±29.5*	0.041

* = Statistically significant (Paired t test)

P.Vol: prostate volume, **Qmax:** maximal uroflow rate, **PVR:** Post-voiding residual volume

Table 2: IPSS scores, Quality of Life score, Nocturia frequency.

IPSS	Before median (Q1-Q3)	3 rd month median (Q1-Q3)	P
Total	18.7 (12-34)	11.4 (10-27)*	0.002
Q2	2.58 (1-5)	1.87 (0-5)*	0.021
Q4	2.75 (0-4)	2.58 (0-5)	0.653
QoL	4.2 (1-4)	2.5 (1-5)*	0.021
Nocturia frequency	4.1 (2-13)	2.1 (0-10)*	0.002

* = Statistically significant (Wilcoxon Sign Rank test)

IPSS: International prostate symptom score, **QoL:** Quality of life score

'quite' to 'moderately' in the 3rd month ($p < 0.001$). In the last 2 weeks, the patients' discomfort in getting out of bed at night for nocturia decreased from 'too much' to 'moderately'.

The patients' overall quality of life assessment improved from 'poor' to 'good' at 3 months after the procedure ($p < 0.001$). Regarding complications related to the RF thermotherapy procedure, only 6 patients experienced pain during the procedure, whereas 21 patients felt pain and discomfort due to the probe inserted after the procedure. No life-threatening complication was encountered in any patient.

DISCUSSION

In our study, in elderly patients over the age of 65 who were diagnosed with BPO and had the complaint of persistent nocturia, it was observed that the RF thermotherapy procedure was significantly effective on nocturia. A statistically significant improvement was achieved in the effect of nocturia on the quality of life of the patients. The procedure provided a reduction in the nocturia-related difficulty of patients to concentrate, their need to sleep during the day, and their feelings of low energy. By getting more sleep at night with the reduction in the frequency of nocturia, there was an increase in the daytime social performance of the patient, whereas a reduction was seen in their disturbing thoughts related to the disease. Positive changes were observed in the quality of life of the patients after the procedure. Moreover, the procedure provided a decrease in the concerns of the patients about nocturia and the treatment of nocturia.

Nocturia is considered the most prevalent and distressing urinary symptom (10). It is seen at all ages in both sexes, and there is an increase in its prevalence especially by aging. While it is seen at rates up to 17% before 40 years of age, these rates reach up to 59% at older ages (11). Furthermore, as 25% of patients see nocturia as a natural outcome of aging, it is believed that the actual rate is higher than what is being reported (12). In the elderly population, it is seen more frequently in men, and the reason for this was reported as BPO. In the elderly patient group in general, the most significant cause of nocturia is BPO, and the most unpleasant BPO-related symptom in elderly patients is nocturia (6). It is an important cause of morbidity and mortality that threatens life due to the problems it may cause in patients at advanced ages, and it leads to severe deteriorations in the quality of life depending on the patient's frequency of waking up at night to urinate (13). In the elderly who experience nocturia more than 2 times at night, falls are observed at a rate of 5.8%, fractures occur at 7.2%, the condition causes sleep and mood disorders, and it increases the risks of fragility in the elderly (14). In our study, we observed a significant reduction in the frequency of the patients to urinate at night, and in relation to this, there was a decrease in the concerns and anxieties of the patients, an increase in the concentration of the patients and their par-

ticipation in social activities during the day, and a significant improvement in their sleep quality at night ($p < 0.001$).

Studies examining the etiology of nocturia in elderly male patients have reported the most prevalent causes as BPO and associated lower urinary system complaints (15). In addition to voiding complaints related to BPO, storage symptoms are frequently seen in patients over 65 years of age. With obstruction, detrusor muscle hypertrophy and increased collagen synthesis are observed in the bladder. After this, hypertrophy is seen in the afferent and efferent nerve fibers in the bladder and the urethra (16). New reflex pathways start to develop through the C fibers with the disruption of the spinal reflex mechanisms, and in combination with other anatomical changes, disorganization occurs in bladder functions. A significant decrease in the functional capacity of the bladder is observed (17). As a result of the increase in the physiological formation of urine throughout aging, the load on the bladder increases even further, while a large part of the daily urinary output of these patients is formed at night (18). Considering the treatment of BPO and associated symptoms in terms of nocturia, alpha blockers and 5-alpha-reductase inhibitors are highly inadequate against nocturia. It is known that mostly storage problems and nocturia persist in patients after these treatments (19). In studies conducted with anticholinergic agents, it has been reported that they are weaker and insufficient against nocturia compared to storage symptoms. Additionally, they were reported to have side effects in patients over the age of 65 varying from dry mouth to severe cardiac and neurological problems (20). It was stated that the effect of mirabegron, which is another recently used agent against storage symptoms, against nocturia is low (21). In studies conducted with alpha blockers and anticholinergic medications in combination, it has been seen that they are more effective in these combinations than their use alone, but they do not provide the resolution of nocturia (22). Another agent utilized in the treatment of nocturia, desmopressin, is not recommended for use in patients over the age of 65. The reasons for this were reported as a reduction in the response to desmopressin with age, metabolic insufficiencies, and the potential formation of hyponatremia (23). In BPO cases, the surgical removal of the obstruction is superior to medical treatments. However, although improvement is seen in patients after their prostatectomy, this effect was found to be limited (24).

If we look at all these treatment modalities together, it is seen that their effects are exerted usually on urinary symptoms or storage symptoms. However, considering the changes that may lead to nocturia, there is a need for a treatment modality that both aims to eliminate the obstruction and functions as an anticholinergic therapy that can cause inhibition in the bladder (25). At the same time, methods that are suitable for the elderly patient group over the age of 65

and safe in terms of their side effects are also needed. RF thermotherapy method has a significant effect on relieving the obstruction due to coagulation necrosis that develops with vascular thrombosis in the prostate parenchyma. In our study, significant improvements were seen in Qmax value and IPSS scores. Studies have determined that the surgical elimination of obstruction has an effect on nocturia, but this effect is not on a sufficient level (26). The difference of this study from other studies is that we investigated whether RF thermotherapy had an additional advantage against nocturia by utilizing the denervation effect it creates in addition to the elimination of obstruction. With coagulative necrosis developing after this procedure, denervation and axon loss are also observed, and this loss has an inhibitory effect on the muscle tissue (9). Studies have proposed the idea that afferent and efferent neuron damage in regions close to the prostatic lodge, urethra and trigone where irreversible nerve damage is seen may be effective in reducing the complaint of nocturia (27). While the mean frequency of nocturia in the patients in our study was 4.1 (2-13) times per night before the procedure, it significantly decreased after the procedure and was found as 2.1 (0-10) ($p=0.002$). According to the N-QOL scores of the patients, the procedure reduced their complaints about difficulty in getting enough sleep at night, lowered the levels of their concerns about waking up at night to urinate and led to a noticeable decrease in their discomfort associated with nocturia. Overall, it has been observed that there is a significant increase in the quality of life of patients after the procedure. This method is considered a very safe option that is nonsurgical, does not require anesthesia, is a one-day treatment and can be easily implemented (28). In our study, only 6 patients experienced pain in the infrapubic area during the procedure, while 21 patients experienced pain and discomfort associated with the probe that was inserted following the procedure. Considering the side effects, its importance in terms of suitability in the elderly patient group can be understood.

The study was carried out as a single center and did not include a control group, and the 3-month follow-up of the patients was examined. There is no pre-procedural urodynamic examination of the patients. Since the patients included in the study were patients with moderate LUTS complaints, the study does not represent patients with severe LUTS complaints. These are considered as limitations of the study. In order to see the effects of RF thermotherapy on nocturia, studies with increased sample size and multicenter studies are needed.

Nocturia continues to be a serious problem for patients over 65 years of age. New treatment modalities are needed for refractory nocturia associated with lower urinary tract complaints in elderly patients. RF thermotherapy can be con-

sidered as an alternative minimally invasive option as a method that can be safely applied in elderly patients with its effect on the frequency of nocturia.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Concept: **Ahmet Yuce**, Design: **Ahmet Yuce, Ibrahim Yazici**, Data collection or processing: **Ahmet Yuce, Abdullah Cirakoglu**, Analysis or Interpretation: **Erdal Benli, Ismail Nalbant**, Literature search: **Ahmet Yuce, Ibrahim Yazici**, Writing: **Ahmet Yuce**, Approval: **Erdal Benli, Abdullah Cirakoglu, Ismail Nalbant**.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Financial Support

None to declare.

Ethical Approval

The present study was approved by the Ethics Committee of Ordu University (approval No. 2021/274). Written informed consent was obtained from all participants before the procedure.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Barkin J. Nocturia: diagnosis and management for the primary care physicians. *Can J Urol* 2016;23:16-19.
2. Xue Z, Lin Y, Jiang Y, Wei N, Bi J. The evaluation of nocturia in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and the analysis of the curative effect after medical or placebo therapy for nocturia: a randomized placebo-controlled study. *BMC Urol* 2018;18:115.
3. Wolff DT, Adler KA, Weinstein CS, Weiss JP. Managing Nocturia in Frail Older Adults. *Drugs Aging* 2021;38:95-109.
4. Osman NI, Chapple CR, Wein AJ. Nocturia: Current concepts and future perspectives. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;207:53-65.
5. Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A, Markland AD, Tsui JF, Santti H, Griebing TL, Pryalukhin AE, Riikonen J, Tähtinen RM, Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Auvinen A, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Tikkinen KAO. The Impact of Nocturia on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020;203:486-495.
6. Bae JH, Kim SW, Chung BH, Kim JH, Kim CS, Lee HM, Lee KS, Yoo TK, Kim SI, Byun SS, Lee JY. Desmopressin add-on therapy for refractory nocturia in men receiving α -blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2013;190:180-186.
7. van Doorn B, Bosch JL. Nocturia in older men. *Maturitas* 2012;71:8-12.
8. Diri MA, Gul M. Bipolar prostate thermotherapy for the improvement of chronic prostatitis symptoms and ejaculation problems. *Aging Male* 2020;23:1004-1008.

9. Benli E, Yuce A, Nalbant I, Cirakoglu A, Yazici I. Can transurethral thermotherapy save elderly patients with benign prostatic obstruction and high ASA score? *Aging Male* 2020;23:1316-1320.
10. Chow PM, Chuang YC, Hsu KCP, Shen YC, Hsieh AW, Liu SP. Impacts of nocturia on quality of life, mental health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan and South Korea (LUTS Asia): Results from a cross-sectional, population-based study. *J Formos Med Assoc* 2022;121:285-293.
11. Kim KH, Ko YH, Song PH, Kim TH, Kim BS. The prostatic urethral angle can predict the response to alpha adrenoceptor antagonist monotherapy for treating nocturia in men with lower urinary tract symptom: A multicenter study. *Prostate Int* 2016;4:30-35.
12. Dani H, Esdaille A, Weiss JP. Nocturia: aetiology and treatment in adults. *Nat Rev Urol* 2016;13:573-583.
13. Kupelian V, Fitzgerald MP, Kaplan SA, Norgaard JP, Chiu GR, Rosen RC. Association of nocturia and mortality: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011;185:571-577.
14. Mobley DF, Baum N. Etiology, evaluation, and management of nocturia in elderly men and women. *Postgrad Med* 2014;126:147-153.
15. Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014;32:1119-1125.
16. Levin RM, Monson FC, Haugaard N, Buttyan R, Hudson A, Roelofs M, Sartore S, Wein AJ. Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am* 1995;22:263-283.
17. Kim KS, Choi SW, Bae WJ, Kim SJ, Cho HJ, Hong SH, Lee JY, Hwang TK, Kim SW. Efficacy of a vaporization-resection of the prostate median lobe enlargement and vaporization of the prostate lateral lobe for benign prostatic hyperplasia using a 120-W GreenLight high-performance system laser: the effect on storage symptoms. *Lasers Med Sci* 2015;30:1387-1393.
18. Wagg A, Andersson KE, Cardozo L, Chapple C, Kirby M, Kelleher C, Lose G, Milsom I. Nocturia: morbidity and management in adults. *Int J Clin Pract* 2005;59:938-945.
19. Kim JC, Cho KJ, Lee JG, Seo JT, Kim DY, Oh SJ, Lee KS, Choo MS, Lee JZ. Efficacy and Safety of Desmopressin Add-On Therapy for Men with Persistent Nocturia on α -Blocker Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol* 2017;197:459-464.
20. Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H, Segawa N, Tamada S, Oguchi N, Kitagawa Y, Tsuji H, Watanabe A, Inamoto T, Shimizu N, Fujiuchi Y, Katsuoka Y, Azuma H, Matsuda T, Namiki M, Uemura H, Okuyama A, Nonomura N, Fuse H, Nakatani T. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving α 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015;33:659-667.
21. Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, Jong JJ, Katou D, Sumarsono B, Uno S, Yamaguchi O. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus* 2020;6:729-737.
22. Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Nocturia improvement in the combination of Avodart® and tamsulosin (CombAT) study. *World J Urol* 2014;32:1133-1140.
23. Kujubu DA, Aboseif SR. An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:426-435.
24. Deng W, Zhang C, Jiang H, Li Y, Zhu K, Liu X, Chen L, Liu W, Guo J, Zhou X, Fu B, Wang G. Transvesical versus posterior approach to retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a retrospective comparison with a 12-month follow-up. *Front Oncol* 2021;11:641887.
25. Johnson TM 2nd, Markland AD, Goode PS, Vaughan CP, Colli JL, Ouslander JG, Redden DT, McGwin G, Burgio KL. Efficacy of adding behavioural treatment or antimuscarinic drug therapy to α -blocker therapy in men with nocturia. *BJU Int* 2013;112:100-108.
26. Weiss JP, Blaivas JG, Bliwise DL, Dmochowski RR, Dubeau CE, Lowe FC, Petrou SP, Van Kerrebroeck PE, Rosen RC, Wein AJ. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. *BJU Int* 2011;108:6-21.
27. de Wildt MJ, Wagrell L, Larson TR, Eliasson T. Clinical results of microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2000;14:651-656.
28. Weiss JP, Juul KV, Wein AJ. Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy. *Neurourol Urodyn* 2014;33:S19-S24.

Evaluation of Factors Associated with Fall History and Fear of Falling in Geriatric Female Patients with Osteoporosis

Osteoporozu Olan Geriatrik Kadın Hastalarda Düşme Öyküsü ve Düşme Korkusu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Alper MENGİ¹ , Emre SUALP² 

¹Edirne 1. Murat State Hospital, Department of Pain Management, Physical Medicine and Rehabilitation, Edirne, Turkey

²Gümüşhane State Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Gümüşhane, Turkey

ORCID ID: Alper Mengi 0000-0003-0898-764X, Emre Sualp 0000-0001-7423-2267

Cite this article as: Mengi A and Sualp E. Evaluation of factors associated with fall history and fear of falling in geriatric female patients with osteoporosis. Med J West Black Sea. 2023;7(2):202-210.

Corresponding Author

Alper Mengi

E-mail

a_mengi22@hotmail.com

Received

09.03.2023

Revision

04.06.2023

Accepted

06.08.2023

ABSTRACT

Aim: Fear of falling is a common condition in patients with osteoporosis and leads to a decrease in physical performance of patients, causing a vicious cycle. The objective of the study was to determine the frequency of falls, descriptive data regarding falls, and factors associated with falling in female patients with osteoporosis aged 65 years and over, and to evaluate the factors that may affect fear of falling (FoF).

Material and Methods: Ninety eight female patients (mean age: 74.0±5.1 years) were evaluated with descriptive information about fall history and FoF, demographic and clinical data, and routine blood tests. Falls Efficacy Scale International, hand grip strength, the Rivermead Mobility Index, and the Douleur Neuropathique 4 questionnaire scores were compared.

Results: 25-hydroxyvitamin D, vitamin B12, and hand grip strength were lower and hemoglobin A1C level was higher in patients who fell within the last three months ($p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.026$, respectively). All patients who fell had FoF, did not live alone, and did not engage in regular physical activity. The majority of the patients who fell had previously been diagnosed with osteoporosis (83.3%) and had poorer sleep quality ($p=0.003$). Increasing age, late menopause, and living alone had a significant effect on FoF ($p=0.026$, $p=0.010$, $p=0.006$, respectively).

Conclusion: While falling may be associated with serum vitamin D and B12 levels, muscle strength, blood glucose level, regular physical activity, having FoF, living alone, poor sleep quality and previously diagnosed with OP; FoF may be associated with advanced age, age of menopause, and living alone. These results show that falls and FoF are multifactorial events in geriatric patients with osteoporosis.

Keywords: Aging, elderly, falling, fear of falling, osteoporosis

ÖZ

Amaç: Osteoporozlu hastalarda düşme korkusu sık görülen bir durumdur ve hastaların fiziksel performanslarında azalmaya yol açarak kısır bir döngüye yol açar. Bu çalışmanın amacı, 65 yaş ve üstü osteoporozu olan kadın hastalarda, düşme sıklığını, düşmeye ilişkin tanımlayıcı verileri, düşme ile ilişkili faktörleri belirlemek ve düşme korkusunu etkileyebilecek faktörleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Doksan sekiz kadın hasta (yaş ortalaması: 74.0±5.1), düşme öyküsü ve düşme korkusuna ilişkin tanımlayıcı bilgiler, demografik ve klinik veriler ve rutin kan testleri ile değerlendirildi. Hastaların Uluslararası Düşme Etkinliği Ölçeği, el kavrama gücü, Rivermead Mobilite İndeksi ve Douleur Neuropathique 4 anket puanları karşılaştırıldı.

Bulgular: Son üç ay içinde düşen hastalarda 25-hidroksivitamin D, vitamin B12 ve el kavrama kuvveti daha düşük, hemoglobin A1C düzeyi daha yüksekti (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.026$).



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

Düşen hastaların tamamında düşme korkusu vardı, düşen tüm hastalar evde yalnız yaşamıyor ve düzenli fiziksel aktivite yapmıyordu. Düşen hastaların çoğuna (%83.3) daha önceden osteoporoz tanısı konmuştu ve uyku kaliteleri daha kötüydü ($p=0.003$). Yaşın ilerlemesi, geç menopoz ve yalnız yaşama düşme korkusu üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti (sırasıyla, $p=0.026$, $p=0.010$, $p=0.006$).

Sonuç: Düşme, serum D ve B12 vitamini düzeyi, kas gücü, kan glikoz düzeyi, düzenli fiziksel aktivite, düşme korkusu, yalnız yaşama, kötü uyku kalitesi ve önceden osteoporoz tanısı almış olma ile ilişkili olabilirken; düşme korkusu, ileri yaş, menopoz yaşı ve yalnız yaşama ile ilişkili olabilir. Bu sonuçlar düşme ve düşme korkusunun osteoporozu olan geriatrik hastalarda çok faktörlü olaylar olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlanma, yaşlı, düşme, düşme korkusu, osteoporoz

INTRODUCTION

Falls are significant public health problem among older adults and 28.7% of older adults fall at least once a year (1). Although fall occurs accidentally, various factors such as age, sex, physical performance, depression, balance, nocturia, and visual disorders have been associated with an increased risk of falling (2-4). Fear of falling (FoF) is defined as an exaggerated worry about falling or low perceived self-efficacy in preventing falls during daily activities (5). The causes of FoF are also multifactorial and may occur in elderly patients with no previous history of falls (6).

Osteoporosis (OP) is another important cause that has been associated with falls (7). Guidelines for OP recommend that every woman aged 65 years and over should be evaluated for OP (8). Falling is important in patients with OP as it is associated with high morbidity and mortality by causing fractures (9). Falls are predominantly seen in people aged 65 and over. Patients aged 65 years and over who are evaluated for OP should be evaluated in terms of falls and causes of falls, and precautions should be taken for identified causes. FoF is an important problem seen commonly in patients with OP than in patients without OP (1,10). FoF leads to a vicious cycle that results in reduced physical performance, poor balance, and loss of independence in self-care activities (11). FoF should not be overlooked in the management of OP (7).

Determining the factors associated with falling and FoF is important in terms of preventing morbidity and mortality. In studies of patients with OP, factors such as decreased lumbar spine and lower extremity muscle strength, weakened balance, and lower bone mineral density values were associated with falls (12-14). FoF was associated with back pain, awareness of OP presence, and the level of knowledge about OP (15,16). However, we did not encounter a study in the literature which evaluated risk factors of both falling and FoF together in geriatric female patients with OP.

In this research, we aimed to determine the frequency of falls, descriptive data regarding falls, and factors associated with falling in female patients aged 65 years and over diagnosed with OP, while also evaluating the factors that may associate FoF.

MATERIAL and METHODS

This study was conducted with the approval of the Çanakkale 18 Mart University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (reference number: 24.11.2021/2021-09). Patients who were evaluated for OP in the Physical Medicine and Rehabilitation clinic of our hospital between October 1, 2019 and March 1, 2020 and who met the inclusion and exclusion criteria were included. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Study Design

Medical records of 210 female patients aged 65 and over who were diagnosed with OP and completed the OP evaluation form were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups in terms of the presence of falls. Patients who described falling at least once in the last three months were considered as "falling patients", and other patients as "patients who did not fall". Subsequently, the patients were divided into two groups as "patients with FoF" and "patients without FoF".

Inclusion criteria of the study were as follows: -65 years and over female patients, -OP diagnosis according to the World Health Organization criteria (lumbar spine (anteroposterior), femoral neck and/or total hip T score that lies 2.5 standard deviations or more below the average value for young healthy women according to bone mineral density values) (8), -Having a Functional Ambulation Score (FAS) of 5 (FAS 5 score: the patient can walk independently on flat and uneven floors, stairs, and inclined surfaces) (17).

Exclusion criteria were as follows: patients with infection, chronic inflammatory disease, malignancy history, rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc.), neurological diseases that impair balance and cooperation (such as dementia, parkinsonism, previous cerebrovascular disease), acute compression fracture and spinal pain, regular use of steroids, spinal column deformity (thoracic kyphosis angle ≥ 40 and Cobb angle ≥ 10 degrees), severe the cardiovascular or respiratory system illness, chronic renal or liver disease, uncontrolled diabetes mellitus or thyroid disease, postural hypotension, psychiatric disease; those who describe dizziness, tinnitus, hearing loss,

or moderate to severe visual impairment, use of assistive devices for ambulation (walking cane, crutch, etc.), use of lower extremity orthoses or prostheses, describe arthralgia in their lower extremities; non-cooperation and illiteracy patients. The selection of exclusion criteria was also based on several sources (7,10,12,16).

The OP evaluation form was used to collect patient data. This form contained the following: including demographic data (age, Body Mass Index (BMI), marital status, and education level), age of menopause, living alone (yes/no), doing regular physical activity (minimum of 20 minutes three days a week) (yes/no), falling in the last three months (yes/no), having FoF (yes/no), previously diagnosed with OP (yes/no), describing sleep quality (good or poor), and presence of other chronic diseases. 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), parathormone, vitamin B12, and hemoglobin A1C values were evaluated with routine blood tests.

A fall was defined as an event that causes the individual to descend on the floor or other lower level inadvertently (18). Patients who had reported falling in the last three months were asked about the number of falls, the location they fell, and the event they thought caused their fall (19).

FoF was evaluated according to their yes or no answer to question 'Are you afraid of falling?'. The Falls Efficacy Scale International (FES-I), which has a Turkish validity and reliability study, was used to measure the level of FoF during daily activities. Higher score is associated with increased fear, and the cut-off score was determined as 24 (20).

Hand grip strength was evaluated using a Jamar hydraulic hand dynamometer (Sammons Preston, Bolingbrook, IL). Measurements of the patient's dominant hand were taken with the patient in a seated position, the shoulder in adduction and neutral rotation, the elbow in 90 degrees flexion, and the forearm and wrist in neutral position. The average value of three measurements (with approximately 15 seconds intervals between measurements) was recorded (21).

The Rivermead Mobility Index (RMI), which has a Turkish validity and reliability study, was used to evaluate the mobility of the patients. The RMI consists of 15 items, which includes 14 self-reported items and one observational item. It questions a series of hierarchical activities, ranging from turning over in bed to running. A score of 15 indicates no problem in mobility, and a lower score indicates a mobility problem (22).

The neuropathic pain was evaluated with the Douleur Neuropathique 4 (DN4) questionnaire. The DN4 questionnaire consists of 10 items, in which 7 of the items question the symptoms, and 3 items are determined by clinical examination. A total score of 4 or more out of 10 indicates the presence of neuropathic pain (23).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS version 19.0 software (IBM Corporation, Armonk NY, USA). Distribution of data was determined using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and minimum-maximum, while categorical variables were expressed as number and percent. The groups were compared using the independent samples t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables. Categorical variables were compared using Pearson's Chi-square test and Fisher-Freeman-Halton Exact test. Binary logistic regression analysis was used to evaluate the effect of measurements that were found to be statistically significant between the groups in terms of history of falling and FoF on relevant parameters. p value of <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 98 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. The mean age of the patients was 74.0 ± 5.1 (65.0-86.0) years. While there was a significant relationship between age and FES-I, RMI, and 25(OH)D values ($r=0.276$, $r=-0.207$, and $r=0.293$, respectively), there was a significant relationship between BMI and DN4, hemoglobin A1C, vitamin B12, and 25(OH)D values ($r=0.384$, $r=-0.239$, $r=0.329$, $r=-0.314$, respectively). In patients included in the study, there was a significant relationship between age of menopause and vitamin B12 ($r=-0.242$), between 25(OH)D and RMI, and DN4 ($r=0.246$, $r=-0.251$, respectively). A significant relationship was found between vitamin B12 and FES-I ($r=0.219$), between hemoglobin A1C and DN4, and hand grip strength ($r=-0.228$, $r=-0.285$, respectively). While there was a significant relationship between FES-I and hand grip strength, DN4, and RMI scores ($r=-0.479$, $r=0.293$, $r=-0.496$, respectively), there was a significant relationship between DN4 and RMI scores ($r=0.347$). There was no significant relationship between the other evaluated parameters.

Eighteen (18.4%) of the patients described falling at least once in the last three months. In falling patients, while 25(OH)D, vitamin B12, and strength of hand grip were significantly lower, hemoglobin A1C level was significantly higher ($p<0.05$) (Figure 1). All patients who described falling did not live alone, had FoF, and did not engage in regular physical activity. The majority of the patients who fell had previously been diagnosed with OP. The number of those who defined sleep quality as poor in falling patients was significantly higher ($p<0.05$) (Table 1). When patients were analyzed in terms of falling with binary logistic regression analysis, it was determined that all of the variables which were found to be significantly different between the two groups had no significant effect on falling ($p>0.05$). Seventeen patients fell once and one fell twice within the last three

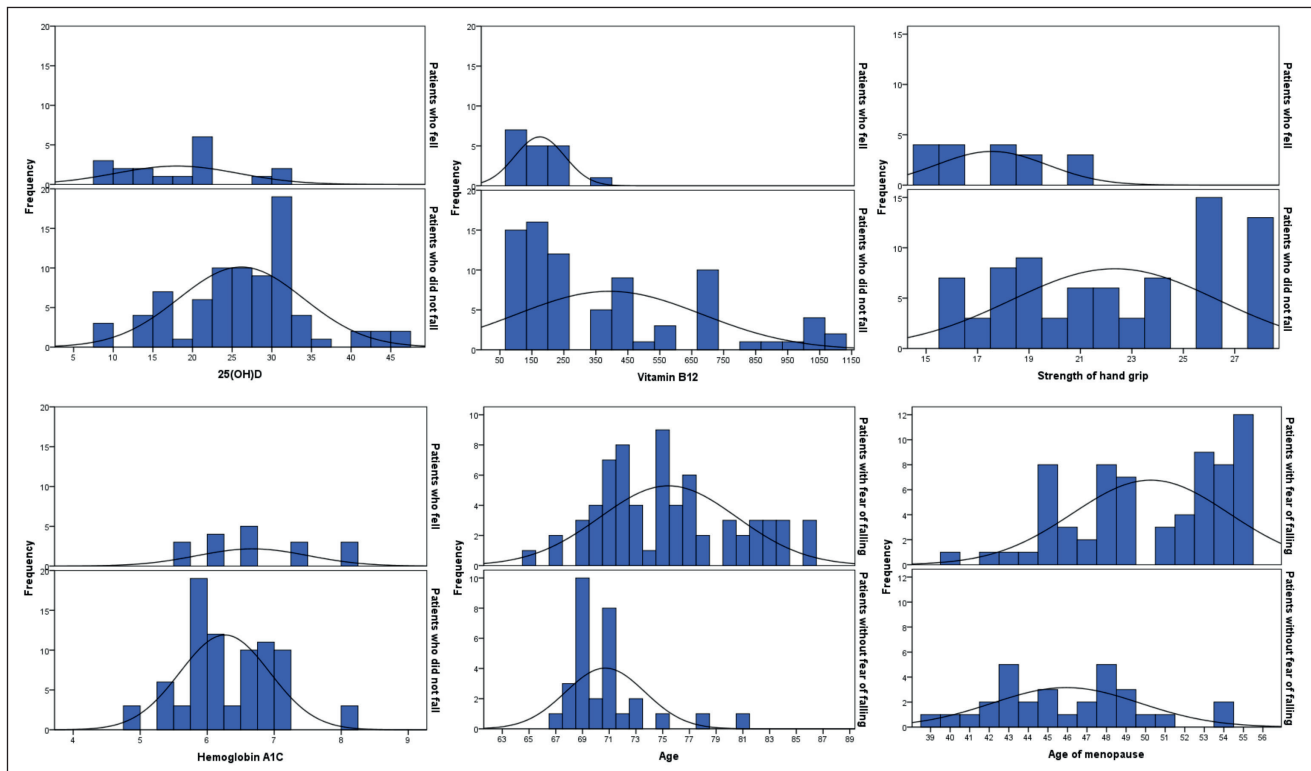


Figure 1: The distributions of the parameters that were significantly different between groups.

months. The falls occurred due to blackout (5.6%), dizziness (33.3%), and tripping (61.1%) on the street (55.6%) and in the kitchen (44.4%).

69.4% (n=68) of all patients had FoF. Mean age and age of menopause were significantly higher in patients with FoF ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively) (Figure 1). All of the patients who fell had FoF and the number of patients living alone was significantly higher in the patient group with FoF ($p=0.002$, $p=0.003$, respectively) (Table 2). When the variables that were statistically significant between the groups were evaluated according to binary logistic regression, age, age of menopause, and living alone were found to have a significant effect on FoF ($p=0.026$, $p=0.010$, $p=0.006$, respectively).

DISCUSSION

In this study, we evaluated female patients aged 65 and over diagnosed with OP. We found that 25(OH)D, vitamin B12, and hand grip strength were lower, while hemoglobin A1C was higher in patients who had a fall in the last three months. All of the patients who fell at least once did not live alone, had FoF, and did not do regular physical activity, while the majority of the patients in the same group had previously been diagnosed with OP and had poorer sleep quality. In patients with FoF, increasing age, late menopause, and living alone had an effect on fear.

Beserra Da Silva et al. compared women aged 60 and over and reported that 51% of patients with OP fell within the last year, while this rate was 29% in the group without OP (12). Hita-Contreras et al. evaluated women between 50-65 years and reported that 34.7% of patients with low bone density had a fall within the last 12 months (10). Another study reported that 34% of patients over 45 years diagnosed with OP had a fall within the last 12 months (24). In our study, patients who fell in the last three months constituted 18.4% of all patients. This result was quite lower than the reported literature. This may be due to our questioning whether patients fell in the last three months instead of the last 12 months. Ganz et al. reported that the fall questioning in the last 12 months has high specificity and low sensitivity (25). In our study, we preferred to question falling in the last three months as we believed that the experience of falling would be remembered more clearly and accurately by patients. The literature has stated that patients do not tend to report falls, and only 49.8% of women who fell in the previous year spoke to their doctors about falls (26). This may have also affected our results.

Barrett-Connor et al. reported that the presence of diabetes was a risk factor for falls. It has been suggested that diabetes may lead to falls by leading to diabetes-related visual impairment and peripheral neuropathy (27). In our study, DN4 scores were similar between both groups,

Table 1: Evaluation of patients in terms of fall.

Characteristics	Patients who fell (n=18)	Patients who did not fall (n=80)	p
Age (year)	72.9±3.4	74.2±5.4	0.847 ^b
BMI (kg/m ²)	26.3±1.9	26.8±3.9	0.872 ^b
Age of menopause (year)	49.8±4.5	48.8±4.4	0.374 ^a
25 (OH)D	18.0±7.7	26.1±7.9	<0.001 ^a
Parathormone (pg/mL)	60.6±26.2	59.1±29.4	0.850 ^a
Vitamin B12 (pg/mL)	174.7±78.1	391.9±290.3	0.002 ^b
Hemoglobin A1C (%)	6.7±0.8	6.3±0.7	0.026 ^a
Hand grip strength (kg)	17.6±2.1 kg	22.3±4.0 kg	<0.001 ^b
DN4 score	1.9±2.9	2.3±2.3	0.506 ^a
RMI score	14.8±0.4	14.8±1.8	0.961 ^a
FES-I score	31.1±4.4	23.7±9.2	<0.001 ^b
Marital status, n (%)			
Married	13 (72.2)	42 (52.5)	0.128 ^c
Single or divorced	5 (27.8)	38 (47.5)	
Education level, n (%)			
Primary school	15 (83.3)	51 (63.8)	0.332 ^d
Secondary school	3 (16.7)	6 (7.5)	
High school	0 (0.0)	7 (8.8)	
University	0 (0.0)	16 (20)	
Living alone, n (%)			
Yes	0 (0.0)	28 (35.0)	0.003 ^c
Doing regular physical activity, n (%)			
Yes	0 (0.0)	43 (53.8)	<0.001 ^c
Fear of falling, n (%)			
Yes	18 (100)	50 (62.5)	0.002 ^c
Previous diagnosis of osteoporosis, n (%)			
Yes	15 (83.3)	43 (53.8)	0.021 ^c
Chronic disease, n (%)			
Hypertension (yes)	9 (50.0)	26 (32.5)	0.162 ^c
Diabetes mellitus (yes)	1 (5.6)	9 (11.3)	0.471 ^c
Ischemic heart disease (yes)	3 (16.7)	19 (23.8)	0.515 ^c
Chronic obstructive pulmonary disease/asthma (yes)	3 (16.7)	9 (11.2)	0.526 ^c
Sleep quality, n (%)			
Good	3 (16.7)	44 (55.0)	0.003 ^c
Poor	15 (83.3)	36 (45.0)	

Data are presented as mean ± SD and number (percent) where applicable, p value of <0.05 is considered statistically significant.

BMI: Body Mass Index, **DN4:** Douleur Neuropathique 4, **RMI:** Rivermead Mobility Index, **FES-I:** Falls Efficacy Scale International.

^a Independent samples t- test, ^b Mann–Whitney U test, ^c Pearson's Chi-square test, ^d Fisher-Freeman-Halton Exact test.

and the patients did not have moderate-to-severe visual impairment. Pfeifer et al. found that vitamin D deficiency was associated with a high risk of falling in postmenopausal patients with OP (28). In another study, it was reported that vitamin D supplementation has a preventive effect on falls in elderly adults with low vitamin D levels (29). Vitamin D deficiency has been associated with falls due to reasons such as decreased neuromuscular function, abnormal motor performance, increased body sway, and quadriceps muscle weakness (30). Vitamin B12 deficiency may lead to

peripheral neuropathy and poor locomotor function, therefore leading to falls (31). While Lewerin et al. reported a weak association between vitamin B12 and physical performance, another study did not find a relationship between vitamin B12 and falls (31,32). Contrary to what was reported in the literature, we observed that patients with history of falling had lower levels of vitamin B12. We found that all patients who fell were not doing regular physical activity. It is possible that sedentary life may lead to muscle atrophy, resulting in reduced muscle strength. In our study, lower

Table 2: Evaluation of patients in terms of fear of falling.

Characteristics	Patients with fear of falling (n=68)	Patients without fear of falling (n=30)	p
Age (year)	75.4±5.1	70.7±3.0	<0.001 ^b
BMI (kg/m ²)	26.5±3.7	27.2±3.6	0.398 ^a
Age of menopause (year)	50.3±4.0	45.9±3.8	<0.001 ^a
25 (OH)D (ng/mL)	23.9±9.3	26.3±6.0	0.268 ^b
Parathormone (pg/mL)	60.3±29.0	57.4±28.5	0.651 ^a
Vitamin B12 (pg/mL)	318.2±257.4	428.6±308.5	0.069 ^a
Hemoglobin A1C (%)	6.3±0.7	6.5±0.7	0.148 ^a
Hand grip strength (kg)	21.3±4.3	21.9±3.9	0.459 ^a
DN4 score	2.4±2.7	1.9±1.7	0.884 ^b
RMI score	14.7±1.9	15.0±0.0	0.223 ^b
FES-I score	27.4±9.7	19.6±2.7	<0.001 ^a
Marital status, n (%)			
Married	35 (51.5)	20 (66.7)	0.162 ^c
Single or divorced	33 (48.5)	10 (33.3)	
Education level, n (%)			
Primary school	46 (67.6)	20 (66.7)	0.665 ^d
Secondary school	6 (8.8)	3 (10.0)	
High school	6 (8.8)	1 (3.3)	
University	10 (14.7)	6 (20.0)	
Living alone, n (%)			
Yes	24 (35.3)	4 (13.3)	0.027 ^c
Falling in the last three months, n (%)			
Yes	18 (26.5)	0 (0.0)	0.001 ^c
Doing regular physical activity, n (%)			
Yes	30 (44.1)	13 (43.3)	0.943 ^c
Previous diagnosis of osteoporosis, n (%)			
Yes	40 (58.8)	18 (60.0)	0.913 ^c
Chronic disease, n (%)			
Hypertension (yes)	22 (32.4)	13 (43.3)	0.296 ^c
Diabetes mellitus (yes)	8 (11.8)	2 (6.7)	0.719 ^d
Ischemic heart disease (yes)	16 (23.5)	6 (20.0)	0.700 ^c
Chronic obstructive pulmonary disease/asthma (yes)	11 (16.2)	1 (3.3)	0.099 ^d
Sleep quality, n (%)			
Good	30 (44.1)	17 (56.7)	0.252 ^c
Poor	38 (55.9)	13 (43.3)	

Data are presented as mean ± SD and number (percent) where applicable, p value of <0.05 is considered statistically significant.

BMI: Body Mass Index, **DN4:** Douleur Neuropathique 4, **RMI:** Rivermead Mobility Index, **FES-I:** Falls Efficacy Scale International.

^a Independent samples t- test, ^b Mann-Whitney U test, ^c Pearson's Chi-square test, ^d Fisher-Freeman-Halton Exact test.

hand grip strength in patients with a history of falling may have been related to both low levels of vitamin D and vitamin B12, and lack of regular physical activity.

In our present study, all patients who had a fall did not live alone, were afraid of falling again, and did not engage in regular physical activity. It may be considered that these patients stopped living alone and avoided physical activity due to FoF again. However, there was no significantly

difference between patients in our study with and without FoF in terms of mobility. This finding indicates that patients with OP who had FoF seemed to limit their activities that require more effort, such as physical exercise, but not limit their daily mobility. Resnick et al. reported that the risk of falling is higher in patients who are aware of their diagnosis of OP (15). The awareness of OP diagnosis may lead to self-induced limitation of physical activities in patients,

subsequently leading to deconditioning and increased risk of falling. Takada et al. reported that poor sleep quality was associated with a higher risk of falling (33). Another study found that poor sleep quality caused by short nighttime sleep duration and increased sleep fragmentation was associated with falls in elderly women (34). In our study, the rate of those who defined sleep quality as poor was found to be higher among patients with histories of falls. The association between poor sleep quality and falling may be facilitated by mechanisms such as decreased cognitive function, or balance or gait problems, but lack any data to explain such an association in our study (34).

In a study by Cangussu et al., 63.1% of falls occurred at home, 31.5% on the street, and 5.4% at work in patients with history of falling within the last year (35). In another study, 62% of falls occurred in or around the home, and falls occurred most frequently in the living room (36). In the same study, falls were most commonly associated with inattention and loss of balance, with just over half of all falls due to tripping or slipping. Most of the falls detected in our current study occurred outdoor and as a result of tripping, and physical causes such as blackout and dizziness were more common. This may be due to the small number of patients evaluated or the patients were a specific patient group diagnosed with OP. The fact that most of the falls are outside may be due to the patients had better physical functions and were more active.

Meyer et al. reported that approximately 44% of patients with OP had a FoF (7). In the same study, OP was associated with the FoF as well as limitations in daily life due to FoF in female participants over 65 years. The rate of FoF in our study was 69.4%. This rate was higher than reported in the literature. The lower rate reported in the aforementioned study may be due to the inclusion of both male and female patients and the wide age range (40-95 years) of the patients who were included. History of falling is considered a significant predictor of developing FoF (5). In our current study, most patients with FoF did not report a fall in the last three months, although all patients with a history of falls also had FoF. Hübscher et al. reported that intensity of back pain increased the FoF in women with OP, independent from vertebral fractures and history of falls (16). In another study, increased FoF in patients with OP was associated with patients' knowledge of their bone mineral density (10). Resnick et al. reported that knowing more about OP was associated with less FoF (15). In our study, the rates of previous diagnosis of OP were similar in patients with and without FoF. This finding indicates that previous diagnosis of OP has no effect on the FoF. Since we did not question patients regarding their level of knowledge of OP, we do not have data on the effect of knowledge on FoF, and this may have affected our results.

Clemson et al. reported that increasing age is one of the main predictors of developing FoF (37). This result is compatible with our study and it may be a consequence of declining physical function with increasing age. In addition, we determined that late menopause and living alone had a significant effect on patients' fear. Elliott et al. reported that FoF was more common among elderly adults who lived alone and elderly adults who lived with others may have more social support, which reduces FoF (38). More social adults may be less likely to restrict their activities due to FoF and better activity can result in increased physical function. However, we do not have any data or explanation regarding the significant effect of late menopause on FoF.

Our study had many limitations. Data regarding falling and related information were based on patients' self-reports. The patients' experiences with falls in the last three months were questioned retrospectively. Although three months may not seem like a long period of time, probably not all falls were reported by patients. There are many factors that may interact with falling and FoF in the elderly population with OP. Due to the complex interaction between these factors, it does not seem possible to evaluate every factor (12). The current study is a cross-sectional study and a causal relationship between the evaluated factors cannot be established. This study only included geriatric female patients with OP. The results cannot be generalized to male patients with OP or to female patients with OP under the age of 65. Another limitation of our study was the small sample size. This was due to strict patient selection criteria, more difficult communication with elderly patients, and patients' refusal to perform the OP evaluation form.

In order to avoid any potential impact on falling and FoF, studies are needed that include patients with OP younger 65 years, periodically monitor the fall experiences of patients, and evaluating the knowledge level of patients about OP. The results of our study may guide future studies that will investigate the cause-and-effect relationship between factors related to falling and FoF in female patients with OP.

Acknowledgment

N/A

Author Contributions

Concept: **Alper Mengi**, Design: **Alper Mengi**, Data Collection or Processing: **Alper Mengi, Emre Sualp**, Analysis or Interpretation: **Alper Mengi, Emre Sualp**, Literature search: **Alper Mengi, Emre Sualp**, Writing: **Alper Mengi, Emre Sualp**, Approval: **Alper Mengi, Emre Sualp**.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Financial Support

N/A

Ethical Approval

This study was conducted with the approval of the Çanakkale 18 Mart University Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (reference number: 24.11.2021/2021-09).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Bergen G, Stevens MR, Burns ER. Falls and fall injuries among adults aged ≥ 65 years-United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(37):993-998.
- Iolascon G, de Sire A, Calafiore D, Benedetti MG, Cisari C, Letizia Mauro G, Migliaccio S, Nuti R, Resmini G, Gonnelli S, Moretti A. Multifactorial assessment of risk of falling in 753 post-menopausal women: a multicenter cross-sectional study by the Italian group for the study of metabolic bone diseases. *Clin Interv Aging* 2020;15:1077-1084.
- Gade GV, Jørgensen MG, Ryg J, Riis J, Thomsen K, Masud T, Andersen S. Predicting falls in community-dwelling older adults: a systematic review of prognostic models. *BMJ open* 2021;11(5):e044170.
- Smith EM, Shah AA. Screening for geriatric syndromes: falls, urinary/fecal incontinence, and osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2018;34(1):55-67.
- Oh-Park M, Xue X, Holtzer R, Verghese J. Transient versus persistent fear of falling in community-dwelling older adults: incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(7):1225-1231.
- Su Q, Gao Y, Zhang J, Tang J, Song M, Song J, Mao Y, Pi H. Prevalence of fear of falling and its association with physical function and fall history among senior citizens living in rural areas of China. *Front Public Health* 2021;9:766959.
- Meyer F, König H-H, Hajek A. Osteoporosis, fear of falling, and restrictions in daily living. Evidence from a nationally representative sample of community-dwelling older adults. *Front Endocrinol* 2019;10:646.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46.
- Cha YH, Ha Y-C, Lim J-Y, Kim W-S. Introduction of the cost-effectiveness studies of fracture liaison service in other countries. *J Bone Metab* 2020;27(2):79-83.
- Hita-Contreras F, Martínez-López E, González-Matarín P, Mendoza N, Cruz-Díaz D, Ruiz-Ariza A, Martínez-Amat A. Association of bone mineral density with postural stability and the fear of falling in Spanish postmenopausal women. *Maturitas* 2014;79(3):322-328.
- Liu M, Hou T, Li Y, Sun X, Szanton SL, Clemson L, Davidson PM. Fear of falling is as important as multiple previous falls in terms of limiting daily activities: a longitudinal study. *BMC Geriatr* 2021;21(1):350.
- Beserra Da Silva R, Costa-Paiva L, Siani Morais S, Mezzalana R, Oliveira Ferreira ND, Mendes Pinto-Neto A. Predictors of falls in women with and without osteoporosis. *Orthop Sports Phys Ther* 2010;40(9):582-588.
- Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 2005;16(8):1004-1010.
- Möckel L. Risk of falls in patients with low bone mineral density: Analysis of placebo arms from clinical trials. *Z Gerontol Geriatr* 2021;54(6):576-581.
- Resnick B, Nahm ES, Zhu S, Brown C, An M, Park B, Brown J. The impact of osteoporosis, falls, fear of falling and efficacy expectations on exercise among community dwelling older adults. *Orthop Nurs* 2014;33(5):277-288.
- Hübscher M, Vogt L, Schmidt K, Fink M, Banzer W. Perceived pain, fear of falling and physical function in women with osteoporosis. *Gait Posture* 2010;32(3):383-385.
- Mehrholz J, Wagner K, Rutte K, Meißner D, Pohl M. Predictive validity and responsiveness of the functional ambulation category in hemiparetic patients after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(10):1314-1319.
- Organization WH, Ageing WHO, Unit LC. WHO global report on falls prevention in older age. World Health Organization; 2008.
- Lurie JD, Zagaria AB, Pidgeon DM, Forman JL, Spratt KF. Pilot comparative effectiveness study of surface perturbation treadmill training to prevent falls in older adults. *BMC Geriatr* 2013;13:49.
- Ulus Y, Durmus D, Akyol Y, Terzi Y, Bilgici A, Kuru O. Reliability and validity of the Turkish version of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in community-dwelling older persons. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54(3):429-433.
- Trampisch US, Franke J, Jedamzik N, Hinrichs T, Platen P. Optimal Jamar dynamometer handle position to assess maximal isometric hand grip strength in epidemiological studies. *J Hand Surg Am* 2012;37(11):2368-2373.
- Akin B, Emiroglu ON. Rivermead Mobilite Indexi (RMI) Turke formunun yaslilarda gecerlilik ve guvenilirliigi. *Turk Geriatri Dergisi* 2007;10:124-130.
- Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010;11(11):1129-1135.
- Pua Y-H, Ong P-H, Lim EC-W, Huang KS, Clark RA, Chandran M. Functional heterogeneity and outcomes in community-dwelling women with osteoporosis, with and without a history of falls. *Gait Posture* 2014;39(3):971-977.
- Ganz DA, Higashi T, Rubenstein LZ. Monitoring falls in cohort studies of community-dwelling older people: effect of the recall interval. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(12):2190-2194.
- Stevens JA, Ballesteros MF, Mack KA, Rudd RA, DeCaro E, Adler G. Gender differences in seeking care for falls in the aged Medicare population. *Am J Prev Med* 2012;43(1):59-62.

27. Barrett-Connor E, Weiss T, McHorney C, Miller P, Siris E. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009;20(5):715-722.
28. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(2):87-92.
29. Ling Y, Xu F, Xia X, Dai D, Xiong A, Sun R, Qiu L, Xie Z. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis. *Clin Nutr* 2021;40(11):5531-5537.
30. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, Thomas J, Lowndes C, Hopper JL, Wark JD. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(11):1881-1888.
31. Lewerin C, Nilsson-Ehle H, Jacobsson S, Johansson H, Sundh V, Karlsson MK, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Kanis JA, Lerner UH, Cummings SR, Ohlsson C, Mellström D. Low holotranscobalamin and cobalamins predict incident fractures in elderly men: the MrOS Sweden. *Osteoporos Int* 2014;25(1):131-140.
32. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, De Groot LC, Lips P, Smit JH, Van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):921-929.
33. Takada S, Yamamoto Y, Shimizu S, Kimachi M, Ikenoue T, Fukuma S, Onishi Y, Takegami M, Yamazaki S, Ono R, Sekiguchi M, Otani K, Kikuchi SI, Konno SI, Fukuhara S. Association between subjective sleep quality and future risk of falls in older people: results from LOHAS. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73(9):1205-1211.
34. Stone KL, Ancoli-Israel S, Blackwell T, Ensrud KE, Cauley JA, Redline S, Hillier TA, Schneider J, Claman D, Cummings SR. Actigraphy-measured sleep characteristics and risk of falls in older women. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1768-1775.
35. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Nahas EAP, Barral ABCR, de Araujo Buttros D, Uemura G. Evaluation of postural balance in postmenopausal women and its relationship with bone mineral density-a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:2.
36. Nachreiner NM, Findorff MJ, Wyman JF, McCarthy TC. Circumstances and consequences of falls in community-dwelling older women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(10):1437-1446.
37. Clemson L, Kendig H, Mackenzie L, Browning C. Predictors of injurious falls and fear of falling differ: an 11-year longitudinal study of incident events in older people. *J Aging Health* 2015;27(2):239-256.
38. Elliott S, Painter J, Hudson S. Living alone and fall risk factors in community-dwelling middle age and older adults. *J Community Health* 2009;34(4):301-310.



Diagnostic Accuracy of the Carbon Dioxide Gap (ΔCO_2) in Predicting the Return of Spontaneous Circulation: A Prospective Single Center Study

Spontan Dolaşımın Geri Dönüşünü Tahmin Etmede Delta Karbondioksitin (ΔCO_2) Tanısal Değerinin İncelenmesi: Prospektif Tek Merkezli Çalışma

Mehmet Muzaffer İSLAM¹ , Gökhan AKSEL¹ , Serkan Emre EROĞLU¹ , Hayrullah YÖNAK² 

¹University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

²University of Health Sciences, Sancaktepe Sehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

ORCID ID: Mehmet Muzaffer İslam 0000-0001-6928-2307, Gökhan Aksel 0000-0002-5580-3201, Serkan Emre Eroğlu 0000-0002-3183-3713, Hayrullah Yönak 0000-0001-8057-540X

Cite this article as: İslam MM et al. Diagnostic accuracy of the carbon dioxide Gap (ΔCO_2) in predicting the return of spontaneous circulation: A prospective single center study. Med J West Black Sea. 2023;7(2):211-218.

Corresponding Author

Mehmet Muzaffer İslam

E-mail

mehmetislam1988@gmail.com

Received

13.01.2023

Revision

06.07.2023

Accepted

19.07.2023

ABSTRACT

Aim: The carbon dioxide gap or ΔCO_2 is the difference between the partial pressure of carbon dioxide (pCO_2) and end-tidal carbon dioxide (ETCO_2), which should normally not exceed 3-5mmHg. In critically ill patients ΔCO_2 increases as a result of decreased cardiac output and pulmonary blood flow compromise. The primary outcome of this study is to examine the diagnostic accuracy of ΔCO_2 in predicting the return of spontaneous circulation (ROSC) in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients.

Material and Methods: Non-traumatic OHCA patients over 18 years of age were included in this prospective observational study. ETCO_2 values were recorded 1 minute after the intubation and arterial blood gas samples were acquired simultaneously. The difference between the initial ΔCO_2 medians of the ROSC+ and ROSC- patient groups were analyzed and the diagnostic test performance in predicting ROSC of ΔCO_2 was calculated. A regression model was performed to accurately predict ROSC in OHCA patients.

Results: A total of 46 patients were included to the inal analysis. The ΔCO_2 median of the ROSC+ group was significantly lower than the ROSC- group ($p=0.026$, 95%CI:-31 to-3). Area under the curve was calculated as 0.694 (95%CI: 0.532 to 0.855), sensitivity 76.19% (95%CI:52.83 to 91.78%), specificity 76% (95%CI:54.87 to 90.64), and accuracy 76.09% (95%CI:61.23% to87.41%) for the optimal cut-off value (51.4 mmHg). The regression model consists of age, initial ETCO_2 , and initial cardiac rhythm showed good discrimination in predicting ROSC (AUC=0.846, 95%CI=0.735 to 0.956, $p<0.001$).

Conclusion: A statistically significant difference was found between the initial ΔCO_2 medians in ROSC+ and ROSC- OHCA patients. However, the performance of this test indicates that ΔCO_2 cannot be used as a stand-alone test to predict ROSC.

Keywords: ΔCO_2 , delta carbon dioxide, carbon dioxide gap, cardiopulmonary resuscitation, return of spontaneous circulation, out of hospital cardiac arrest

ÖZ

Amaç: Delta karbondioksit veya ΔCO_2 , normalde 3-5 mmHg'yi geçmemesi gereken parsiyel karbondioksit (pCO_2) basıncı ile end-tidal karbondioksit (ETCO_2) arasındaki farktır. Kritik hastalarda ΔCO_2 , kalp debisinin azalması ve pulmoner kan akışındaki bozulmanın bir sonucu olarak yükselir. Bu



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

çalışmanın birincil sonlanımı, hastane dışı kardiyak arrest (HDKA) hastalarında spontan dolaşımın geri dönüşünü (SDGD) öngörmeye ΔCO_2 'nin tanınal değerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif gözlemsel çalışmaya 18 yaşın üzerindeki travmatik olmayan HDKA hastaları dahil edildi. ETCO_2 değerleri entübasyondan 1 dakika sonra kaydedildi ve hastalardan eş zamanlı olarak arter kan gazı örneği alındı. SDGD olan ve SDGD olmayan hasta gruplarının ilk ΔCO_2 medyanları arasındaki fark analiz edildi ve ΔCO_2 'nin SDGD'yi öngörmeye tanınal performansı hesaplandı. HDKA hastalarında SDGD'yi doğru bir şekilde tahmin etmek için bir regresyon modeli uygulandı.

Bulgular: Son analize toplam 46 hasta dahil edildi. SDGD+ grubunun ΔCO_2 medyanı, SDGD- grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0,026$, %95GA: -31 - -3). Optimum eşikdeğeri için (51,4 mmHg) eğri altındaki alan 0,694 (%95GA: 0,532 - 0,855), duyarlılık %76,19 (%95GA:52,83 - %91,78), özgüllük %76 (%95GA:54,87 - 90,64) ve doğruluk %76,09 (%95GA:%61,23 - %87,41) olarak hesaplandı. Yaş, ilk ETCO_2 ve ilk kardiyak ritminden oluşan regresyon modeli, SDGD'yi öngörmeye iyi bir performans gösterdi (EAA=0,846, %95CI=0,735 - 0,956, $p<0,001$).

Sonuç: SDGD+ ve SDGD- HDKA hastalarının ilk ΔCO_2 medyanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Ancak bu testin performansı, ΔCO_2 'nin SDGD'yi tahmin etmek için tek başına bir test olarak kullanılamayacağını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: ΔCO_2 , delta karbondioksit, karbondioksit gap, kardiyopulmoner resüsitasyon, spontan dolaşımın geri dönüşü, hastane dışı kardiyak arrest

INTRODUCTION

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is a leading cause of death in developed countries, and its incidence is estimated to be 55 patient-years per 100,000 (1,2). A study published in 2019 reported that only 8% of OHCA patients who underwent cardiopulmonary resuscitation (CPR) in the United States of America were discharged with favorable neurological outcomes (3). To optimize the quality of CPR, researchers have suggested that parameters such as arterial blood pressure, coronary perfusion pressure, end-tidal carbon dioxide (ETCO_2), and central venous oxygen saturation be monitored as indirect indicators of myocardial blood flow and cardiac output (4).

Pulmonary blood flow decreases in critically ill individuals, such as patients undergoing CPR, due to decreased cardiac output. Since the pulmonary blood flow decreases, the CO_2 clearance in the alveoli cannot facilitate the excretion of the CO_2 produced in the body (5). Therefore, as the partial CO_2 pressure (pCO_2) in the blood increases, ETCO_2 decreases, disrupting the normal relationship between pCO_2 and ETCO_2 . Ischemia-reperfusion injury after cardiac arrest causes pulmonary and cardiovascular damage and increases the gap between pCO_2 and ETCO_2 . This gap, which should normally not exceed 3-5 mmHg, is called ΔCO_2 (5-7). A high ΔCO_2 was reported to have a significant relationship with mortality or poor outcomes in aspiration pneumonia, pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome, trauma surgery, and pulmonary embolism (6-9). However, there are no studies about the diagnostic accuracy of ΔCO_2 in predicting the return of spontaneous circulation (ROSC) and survival in patients who underwent CPR.

This study primarily aims to examine the diagnostic accuracy of the initial ΔCO_2 in predicting ROSC and 30-day survival in OHCA patients. The secondary objective is to propose a model to accurately predict ROSC in OHCA patients.

MATERIAL and METHODS

Study Design and Settings

This single-centered prospective diagnostic accuracy study was conducted following the approval of the local clinical research ethics committee (Ümraniye Training and Research Hospital Ethics Committee, number 54132726-000-6225, March 22, 2019). Written informed consent was obtained from all the patients' legal guardians for their relatives' anonymized information to be published. This study was designed, conducted, and written in accordance with the Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) guideline in the emergency department of a training and research hospital that has an annual capacity of 600,000 patients.

Participants

Patients who had OHCA and were older than 18 years were included in this study. Patients who met the inclusion criteria were consecutively included in the study as soon as they were brought to the emergency department. Traumatic cardiac arrest patients, patients whose legal guardians did not sign the informed consent form, or patients with missing ΔCO_2 data were excluded from the study.

Study Protocol

The resuscitation process of the patients was managed according to the American Heart Association (AHA) Advanced Cardiac Life Support (ACLS) guideline published in 2015 (4). Although AHA has published new guidelines during the composition of this study, no critical changes have been identified in the management of OHCA patients.

An emergency medicine specialist and an emergency medicine resident with at least 2 years of training led the CPR process, and the researcher did the recordings. Patients who were brought intubated had to be re-intubated if the endotracheal tube (ETT) was improperly placed. Patients

who were brought without intubation were intubated without interrupting the chest compressions. The ETT position in all patients was confirmed by bilateral chest auscultation and ETCO_2 monitoring. The ETCO_2 value measured one minute after the intubation was defined as the initial ETCO_2 value, in accordance with the literature (10-12). Simultaneously with ETCO_2 monitoring, femoral arterial blood gas samples were obtained from the patients for pCO_2 evaluation. ΔCO_2 was calculated with the formula $\text{pCO}_2 - \text{ETCO}_2$.

ROSC was defined as the persistence of a perfusing rhythm for 20 minutes after spontaneous circulation was confirmed by blood pressure monitoring or pulse palpation (13). The ETCO_2 and vital parameters of the patients who had uninterrupted ROSC for 20 minutes were recorded again at the 20th minute after CPR was stopped, and femoral arterial blood gas samples were acquired simultaneously for pCO_2 . Patients who had a temporary pulse but could not be maintained for 20 minutes were not accepted as ROSC.

The basic characteristics of the patients (age, gender, known diseases) were recorded. In addition, the first cardiac rhythm monitored in the hospital, presence of a bystander at the scene, performance of CPR at the scene or during transport, need for a defibrillator at any stage of the resuscitation, and the kind of respiratory support the patients came with were recorded. Surviving patients were followed up for 30-day survival.

Physicians leading the CPR made the decision of terminating the CPR efforts, in accordance with the 2015 AHA guidelines (4). The CPR process completely depended on the initiative of the physicians, and no intervention was made in the resuscitation process during the study.

Measurements

Blood gas sampling was meticulously conducted from the femoral artery of each patient using a 3cc blood gas injector, seamlessly integrated into the resuscitation protocol during ongoing CPR. This procedure was promptly administered immediately upon the patients' arrival in the resuscitation room, ensuring the capture of real-time physiological data. The Radiometer ABL 700 blood gas analyzer (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denmark) was used in thoroughly evaluating blood gas parameters, including pH, pCO_2 , HCO_3^- , base excess, and lactate. The automated blood gas analyzer conducted direct measurements to evaluate the following parameters: pH, pCO_2 (in mmHg), pO_2 (in mmHg), Na^+ (in mmol/L), K^+ (in mmol/L), Ca^{2+} (in mmol/L), Cl^- (in mmol/L), and hematocrit (HCT, in %). Concurrently, hemoglobin (Hb, in g/dL), extracellular base excess (BE_{ecf}, in mmol/L), anion gap (in mmol/L), bicarbonate (HCO_3^- , in mmol/L), total carbon dioxide (tCO_2 , in mmol/L), and oxygen saturation (SO_2 , in %) were computed.

For the ETCO_2 measurements, Nihon Kohden BSM-4111K patient monitors (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) and Nihon Kohden TG-900P capnography adapters were used. The initial ETCO_2 was defined as the ETCO_2 value one minute after the intubation.

We used Nihon Kohden TEC-5531 biphasic defibrillator (Nihon Kohden Corporation, 2019, "TEC-5531K Defibrillator Instructions for Use," Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan. <https://www.nihonkohden.com>) to identify the cardiac rhythm and defibrillate the patient if necessary.

The presence of a bystander is defined as the presence of an individual who knows how to perform basic life support at the cardiac arrest scene. Performance of pre-hospital CPR is defined as chest compressions performed before the hospital arrival, regardless of respiratory support.

Statistical Analysis

The software SPSS (IBM Corp., released 2019, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for the statistical analysis. The test of normality of continuous data was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Continuous data with normal distribution were expressed as mean and standard deviation, and those with non-normal distribution were expressed as median and quartiles. Categorical data were expressed as frequency and percentage. For the continuous data with normal distribution, pairwise comparisons were made with the Student's T-test. For the continuous data with non-normal distribution, pairwise comparisons were performed with the Mann-Whitney U test, whereas the categorical data were compared with the chi-square test.

To create the multiple regression model, binary logistics was used, and the backward-Wald method was preferred. Selection of the potential predictors to include in the regression model was made amongst the variables with $p < 0.05$ in the univariate analysis. Multicollinearity was investigated among the variables included in the model. For the goodness of fit, the Hosmer-Lemeshow test was performed.

The diagnostic value of ΔCO_2 and the regression model was evaluated through receiver operating characteristic (ROC) analysis. The area under the curve (AUC) was calculated, and the value with the highest sensitivity and specificity was determined as the optimal cut-off value. According to this cut-off value, ΔCO_2 was dichotomized as positive and negative, and diagnostic test performance measurements were conducted. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

During the study, 148 patients were treated for OHCA. 15 of these patients were excluded from the study for having a traumatic cardiac arrest, 48 due to their guardians' refusal

to participate in the study, and 39 due to missing data (lack of simultaneous ETCO_2 and pCO_2 measurements). After the exclusion criteria were applied, a total of 46 patients were included in the study (Figure 1).

The mean age of the patients was 71.2 ± 13.5 , and 32 (69.6%) of them were male. The basic characteristics of the patients and the results of the univariate analysis are summarized in Table 1.

Table 1: Baseline characteristics of the study population.

Variable *	Findings (n=46)
Age	71.2 (13.5)
Gender (Male)	32 (69.6)
Initial cardiac rhythm	
Shockable rhythms (pVT, VF)	5 (10.9)
Non-shockable rhythms (PEA, Asystole)	41 (89.1)
Presence of a bystander	31 (67.4)
Performance of pre-hospital CPR	45 (97.8)
Pre-hospital respiratory support	
Successful intubation	29 (63.0)
Unsuccessful intubation **	4 (8.7)
Supraglottic device *** or BVM	12 (26.1)
No respiratory support	1 (2.2)
CPR duration (min)	40 (20.75 to 50.25)
Comorbidities	
Diabetes mellitus	17 (37)
Hypertension	24 (52.2)
Coronary artery disease	19 (41.3)
Congestive heart failure	9 (19.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (15.2)
Chronic renal failure	4 (8.7)
Active Malignancy	12 (26.1)
Return of Spontaneous Circulation	21 (45.7)

* Data are shown as n (%) / Mean (\pm SD) / Median (25% to 75% IQR). ** Intubation with ineffective ventilation (unilateral intubation, esophageal intubation). *** Laryngeal mask airway, l-gel or combitube. **BVM:** Bag valve mask, **CPR:** Cardiopulmonary resuscitation, **PEA:** Pulseless electrical activity, **pVT:** Pulseless ventricular tachycardia, **ROSC:** Return of spontaneous circulation, **VF:** Ventricular fibrillation.

ROSC was achieved in 21 (45.7%) of the 46 patients included. The ΔCO_2 values of the patients with ROSC were significantly lower than those in the patients without ROSC ($p = 0.026$). Of the 21 patients with ROSC, only 7 (33.3%) survived for 30 days. There was no statistically significant difference between the ΔCO_2 values of the 30-day survival groups ($p = 0.364$, 95% CI: -9.60 to 20) (Table 2).

The diagnostic performance of ΔCO_2 for ROSC was tested via ROC analysis, and the AUC was 0.694 (95%CI: 0.532 to 0.855) (Figure 2). The ΔCO_2 results were dichotomized as positive and negative according to the cut-off value of 51.4 mmHg, which has the highest sensitivity and specificity according to the Youden's Index. The diagnostic performance of the dichotomized ΔCO_2 was summarized in Table 3. The sensitivity and specificity of ΔCO_2 for different cut-off values are shown in Table 4.

Statistically significant differences were also found between the ROSC groups in terms of age, CPR duration, initial cardiac rhythm, and initial ETCO_2 values (Table 5) ($p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.015$, $p=0.009$, respectively).

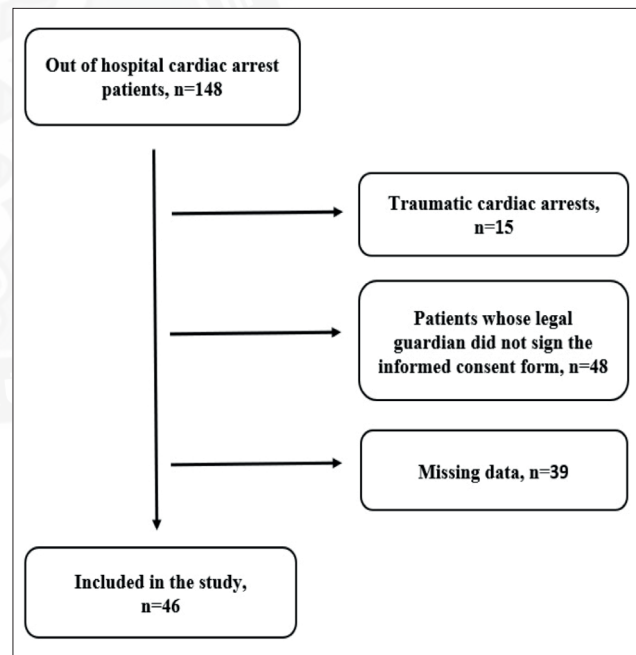


Figure 1: Patient flow chart.

Table 2: Comparison of ΔCO_2 medians between the ROSC groups and 30-day survival groups.

Parameters*	Findings		p (95%CI)
	ROSC positive	ROSC negative	
ΔCO_2 (mmHg)	44.00 (39.0 to 53.15)	57.00 (47.4 to 89.75)	0.026 (-31 to -3)
	30-day survivors	30-day non-survivors	
ΔCO_2 (mmHg)	18.8 (14.0 to 31.9)	31 (16.0 to 37.0)	0.364 (-9.60 to 20)

*Median (25% to 75% IQR). **ROSC:** Return of spontaneous circulation

Table 3: Test Performance of ΔCO_2 for the Cut-off Value 51.4 mmHg.

	ROSC Positive (n=21)	ROSC Negative (n=25)	Total
ΔCO_2	Positive (<51.4)	16	22
	Negative (>51.4)	5	24
	Total	21	46
<hr/>			
Sensitivity (95%CI)	76.19% (52.83% to 91.78%)		
Specificity (95%CI)	76% (54.87% to 90.64%)		
Positive predictive value (95%CI)	72.73% (56.06% to 84.79%)		
Negative predictive value (95%CI)	79.17% (63.15% to 89.39%)		
Positive likelihood ratio (LR+) (95%CI)	3.17 (1.52 to 6.63)		
Negative likelihood ratio (LR-) (95%CI)	0.31 (0.14 to 0.69)		
Accuracy (95%CI)	76.09% (61.23% to 87.41%)		

ROSC: Return of spontaneous circulation

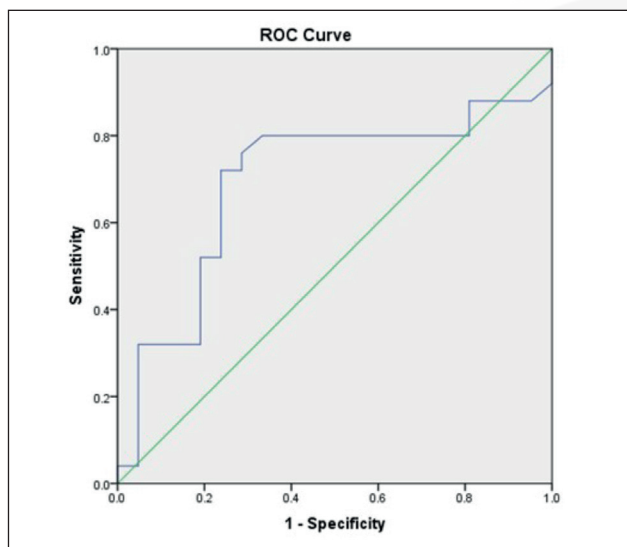


Figure 2: Receiver operating characteristic curve of ΔCO_2 in predicting the return of spontaneous circulation.

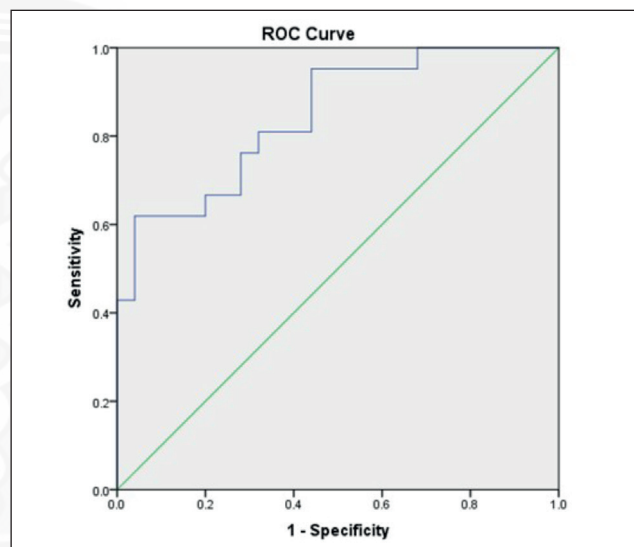


Figure 3. Receiver operating characteristics curve of the regression model in predicting the return of spontaneous circulation.

For the multivariable analysis, age, initial ETCO_2 , initial cardiac rhythm and initial ΔCO_2 were included in the regression model. With the backward Wald method, the remaining variables in the best-performing model were age, initial ETCO_2 , and initial cardiac rhythm. The goodness of fit was tested with Hosmer-Lemeshow and was insignificant ($p=0.767$). Age and initial ETCO_2 were found to be independent predictors of ROSC ($p=0.040$, $p=0.026$ respectively). The summary of the regression was shown in Table 6. ROC was performed with the predicted logit values, and the model performed well in predicting ROSC in OHCA patients ($\text{AUC}=0.846$, $95\% \text{CI}=0.735$ to 0.956 , $p<0.001$) (Figure 3).

Post-hoc power analysis showed we had 63% power (alpha error of 5%) to detect ROSC in OHCA patients with this sample size.

Table 4: Sensitivity and Specificity Results for Different ΔCO_2 Cut-off Values.

ΔCO_2 (mmHg)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
26	88	4,8
51.4*	72	76,2
82.5	32	95,2

* Optimal Cut-off value

DISCUSSION

In this study, we found a statistically significant difference between the initial ΔCO_2 values of the ROSC groups and conclude that low ΔCO_2 values were associated with ROSC in the OHCA patients. However, we believe that ΔCO_2 can't be used as an indicator to predict ROSC or a diagnostic tool

Table 5: Comparison of other variables between ROSC groups.

Parameters *	ROSC positive (n=21)	ROSC negative (n=25)	p (95% CI)
Age	75.57 (11.25)	67.44 (14.23)	0.04 (0.396 to 15.86)
CPR Duration (min)	20 (16 to 32)	50.8 (40 to 64)	<0.001
Initial cardiac rhythm (Non-Shockable)	16 (76.2)	25 (100)	0.015
Initial ETCO ₂	27.72 (10.59)	16.04 (8.72)	0.009 (2.27 to 15.38)
Effective Respiratory Support	20 (95.2)	21 (84)	0.233
Sex (Male)	16 (76.2)	16 (64)	0.371
Presence of a bystander	16 (76.2)	15 (60)	0.243
Presence of comorbidity	20 (95.2)	22 (88)	0.374
Initial pH	7.00 (0.14)	6.93 (0.16)	0.084 (-0.01 to - 0.17)
Initial pCO ₂	73.6 (22.6)	80.3 (33.9)	0.441 (-24.2 to 10.7)
Initial HCO ₃	12.4 (10.2 to 15.6)	11 (8.1 to 14.3)	0.253
Initial Lactate	10.3 (3.7)	12.6 (4.5)	0.064 (-4.8 to 0.14)
Initial Base Excess	-8 (-15.1 to 5.9)	-12.3 (-15.1 to 2.9)	0.714

*[N (%) / Mean (±SD) / Median (25% to 75% IQR)]

CPR: Cardiopulmonary resuscitation, **ETCO₂:** End-tidal carbon dioxide, **HCO₃:** Bicarbonate, **pCO₂:** Partial carbon dioxide pressure, **ROSC:** Return of spontaneous circulation

Table 6: The binary logistic regression analysis for ROSC in OHCA patients.

	Coefficient	Wald	p-value	Odds Ratio (95%CI)
Age	0.084	4.198	0.040	1.087 (1.004 to 1.178)
Initial ETCO ₂	0.074	4.966	0.026	1.077 (1.009 to 1.149)
Initial cardiac rhythm (Shockable rhythm)	22.481	0.000	0.999	-
Constant	3.026	0	1	-

ETCO₂: End-tidal carbon dioxide, **OHCA:** Out-of-hospital cardiac arrest, **ROSC:** Return of spontaneous circulation.

to terminate CPR, given the poor AUC and diagnostic test performance. We found that the diagnostic performance of initial ETCO₂ in predicting ROSC was higher than that of initial Δ CO₂, and it is easier to measure (14). Although the diagnostic value of ETCO₂ in predicting ROSC has been found to be quite high in the literature, the 2020 ACLS guideline states that ETCO₂ cannot be used alone for the decision to terminate CPR, but if ETCO₂ is <10 mmHg after 20 minutes of CPR, it can be used as an auxiliary diagnostic test in a multimodal approach with other clinical and laboratory markers (15)

A retrospective study suggested that Δ CO₂ can be used to predict in-hospital mortality of patients with ROSC, but in our prospective study with similar sample size, we found no significant difference in terms of Δ CO₂ between the 30-day survival groups (7). Although the outcomes of the two studies were not the same, this contradiction suggests that Δ CO₂ may not be a valuable test for use in predicting in-hospital mortality for patients with ROSC. However, this conclusion is open to discussion, given the relatively small sample size of the studies.

In the literature, it has been reported that Δ CO₂ cut-off values vary between 9 and 10.6 mmHg, according to different outcome measures (6,7,9,16). In our study, the optimal cut-off value for Δ CO₂ in predicting ROSC in OHCA patients was 51.4 mmHg. Especially when Δ CO₂<26 mmHg, the sensitivity of the test was quite high in predicting ROSC. We think that the reason for the optimal Δ CO₂ cut-off value to be higher than other outcomes is that Δ CO₂ is already too high in patients undergoing CPR because of the critically decreased CO₂ clearance.

We found that the model we suggested consisting of initial ETCO₂, age, and initial cardiac rhythm performed fairly well in predicting ROSC. Δ CO₂ did not make a valuable contribution to the model and the backward Wald method excluded this variable. We found that age and initial ETCO₂ are the two independent variables in predicting ROSC, initial ETCO₂ being the most valuable contributor to the model. Similar results were also found in the literature (17,18).

Although this is a prospective study, it may represent a limited population diversity due to its single-center nature. Moreover, the relatively small sample size may have affected the results.

Despite these factors, we believe that the results of this study, which was performed in cardiopulmonary arrest patients who needed to be managed by making very quick decisions, are scientifically valuable, considering that this is the first study to test this hypothesis.

Although we found the rate of ROSC to be significantly higher in the OHCA patients with low ΔCO_2 , we believe that it is not a standalone test that can be used to predict ROSC. The decision to terminate or continue CPR in OHCA patients should be made depending on a combination of multiple criteria, not a single clinical finding or laboratory test.

Acknowledgment

None to declare

Author Contributions

Writing - original draft: **Mehmet Muzaffer İslam, Gökhan Aksel, Hayrullah Yönak, Serkan Emre Eroğlu**, Writing - review and editing: **Mehmet Muzaffer İslam, Gökhan Aksel**, Visualization: **Mehmet Muzaffer İslam, Gökhan Aksel, Hayrullah Yönak, Serkan Emre Eroğlu**, Supervision: **Serkan Emre Eroğlu**, Project administration: **Gökhan Aksel**.

Conflicts of Interest

None to declare.

Financial Support

None to declare.

Ethical Approval

Ümraniye Ethics Committee, number 54132726-000-6225, March 22, 2019.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81(11):1479-1487.
- Matsuyama T, Kitamura T, Kiyohara K, Nishiyama C, Nishiuchi T, Hayashi Y, Kawamura T, Ohta B, Iwami T. Impact of cardiopulmonary resuscitation duration on neurologically favourable outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A population-based study in Japan. *Resuscitation* 2017;113:1-7.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-e528.
- Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132(18 Suppl 2):S444-464.
- Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med* 1985;13(11):907-909.
- Shetty A, Sparenberg S, Adams K, Selvedran S, Tang B, Hanna K, Iredell J. Arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference (CO_2 gap) as a prognostic marker for adverse outcomes in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emerg Med Australas* 2018;30(6):794-801.
- Kim YW, Hwang SO, Kang HS, Cha KC. The gradient between arterial and end-tidal carbon dioxide predicts in-hospital mortality in post-cardiac arrest patient. *Am J Emerg Med* 2019;37(1):1-4.
- Yousuf T, Brinton T, Murtaza G, Wozniczka D, Ahmad K, Iskandar J, Mehta R, Keshmiri H, Hanif T. Establishing a gradient between partial pressure of arterial carbon dioxide and end-tidal carbon dioxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Investig Med* 2017;65(2):338-341.
- Tyburski JG, Collinge JD, Wilson RF, Carlin AM, Albaran RG, Steffes CP. End-tidal CO_2 -derived values during emergency trauma surgery correlated with outcome: a prospective study. *J Trauma* 2002;53(4):738-743.
- Wang AY, Huang CH, Chang WT, Tsai MS, Wang CH, Chen WJ. Initial end-tidal CO_2 partial pressure predicts outcomes of in-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2016;34(12):2367-2371.
- Callahan M, Barton C, Matthey M. Effect of epinephrine on the ability of end-tidal carbon dioxide readings to predict initial resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 1992;20(3):337-343.
- Lah K, Križmarić M, Grmec S. The dynamic pattern of end-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation: difference between asphyxial cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15(1):R13.
- Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, Lim SH, Ma MH, Nadkarni VM, Starks MA, Perkins GD, Morley PT, Soar J. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation* 2019;140(18):e746-e757.

14. Paiva EF, Paxton JH, O'Neil BJ. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2018;123:1-7.
15. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Kurz MC, Lavonas EJ, Morley PT, O'Neil BJ, Peberdy MA, Rittenberger JC, Rodriguez AJ, Sawyer KN, Berg KM; Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2020; 20;142 (16_suppl_2):S366-S468.
16. Shetty AL, Lai KH, Byth K. The CO₂ GAP Project--CO₂ GAP as a prognostic tool in emergency departments. *Emerg Med Australas* 2010;22(6):524-531.
17. Lo YH, Siu YCA. Predicting Survived Events in Nontraumatic Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Comparison Study on Machine Learning and Regression Models. *J Emerg Med* 2021;61(6):683-694.
18. Lonsain WS, De Lausnay L, Wauters L, Desruelles D, Dewolf P. The prognostic value of early lactate clearance for survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2021;46:56-62.





Ağır Derecede Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Severely Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ¹ , Fatma GENÇ¹ , Ömer Tarık SELÇUK² , Ruhsen ÖCAL¹ ,
Aylin YAMAN¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ORCID ID: Firdevs Ezgi Uçan Tokuç 0000-0002-0347-6026, Fatma Genç 0000-0002-6062-3694, Ömer Tarık Selçuk 0000-0002-7364-7599, Ruhsen Öcal 0000-0002-2440-2421, Aylin Yaman 0000-0002-4364-934X

Bu makaleye yapılacak atıf: Uçan Tokuç FE ve ark. Ağır derecede obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):219-224.

Sorumlu Yazar

Firdevs Ezgi Uçan Tokuç

E-posta

ezgiucan@gmail.com

Geliş Tarihi

28.12.2022

Revizyon Tarihi

11.04.2023-29.04.2023-05.06.2023

Kabul Tarihi

16.06.2023

ÖZ

Amaç: Üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı apne ve oksijen satürasyonunda düşme ile karakterize obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) bazı nörokognitif bozukluklara sebep olabileceği daha önceki çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, ağır OUAS hastalarında gelişebilecek ileri kognitif fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Polisomnografik (PSG) inceleme yapılmış olan hastalardan ağır OUAS tanısı alan 18-70 yaş arasındaki 25 hastaya ileri kognitif testler uygulandı. Olgular yaş ve cinsiyet uyumlu 25 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı. Hasta ve kontrol gruplarına; epizodik bellek ve öğrenmeyi değerlendirmek için Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey 'Auditory Verbal Learning Test', AVLT) ile yürütücü fonksiyonlar ve dikkati değerlendirmek için Stroop Testi uygulandı.

Bulgular: Gruplar arasında Stroop-1, Stroop-2, Stroop-3, Stroop-4 ve Stroop-Toplam sürelerinde (sırası ile ortalama ± standart sapma: 13,3±5,3 saniye, 13,2±4 saniye, 18,1±7,1 saniye, 24,2±7,4 saniye, 100,8±29,7 saniye ve p değerleri: p=0.031, p=0.044, p=0.013, p=0.027 ve p=0.032) uzama, AVLT testinde ise AVLT B, AVLT Tanıma puanlarında düşüş izlendi (sırası ile ortalama ± standart sapma: 12,7±2,3 puan, 38±10,2 puan ve p değerleri: p=0.042, p<0.001). OUAS grubunda yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıklar ile Stroop Testi ve AVLT sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda ağır derecede OUAS hastalarında Stroop Testi ve AVLT sonucuna göre dikkat ve epizodik belleğin belirgin şekilde bozulduğunu gösterdik.

Anahtar Sözcükler: Kognitif disfonksiyon, obstrüktif uyku apne sendromu, rey işitsel sözel öğrenme testi, stroop testi

ABSTRACT

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), which is characterized by apnea due to recurrent upper respiratory tract obstruction and a decrease in oxygen saturation, is known to cause many neurocognitive disorders. In this study, we aimed to show the effect on cognitive functions that may develop in severe OSAS patients compared to the healthy control group.

Material and Methods: We compared the cognitive status of 25 patients diagnosed with severe OSAS between 18 - 70 years with an all-night Polysomnographic (PSG) examination with 25 healthy voluntary control groups of similar age and gender. In both groups, patients who were previously diagnosed



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

with cognitive dysfunction, who used drugs that would impair cognitive functions and who were diagnosed with a psychiatric disease were excluded from the study. Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT) and Stroop Test were applied to the patient and control groups.

Results: There was slowed response time in Stroop-1, Stroop-2, Stroop-3, Stroop-4 and Stroop-Total tests (mean \pm standard deviation: 13.3 \pm 5.3 second, 13.2 \pm 4 second, 18.1 \pm 7.1 second, 24.2 \pm 7.4 second, 100.8 \pm 29.7 second and p values: p=0.031, p=0.044, p=0.013, p=0.027, p=0.032, respectively) and also there was worsening in in AVLT B1, AVLT-Recognition tests (mean \pm standard deviation: 12.7 \pm 2.3 point, 38 \pm 10.2 point and p values: p=0.042, p<0.001 respectively). As compared age, gender, comorbid disease with Stroop Test and AVLT there wasn't statistically significant in the OSAS group (p>0.05).

Conclusion: Our findings confirm that attention and episodic memory can be significantly impaired using the Stroop and AVLT in patients with severe OSAS.

Keywords: Cognitive dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome, Rey auditory verbal learning test, stroop test

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında ki tekrarlayan parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı hipopne-apne dönemleri ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize kronik respiratuvar bir hastalıktır (1, 2). Gece boyunca horlama ve uyku kalitesinde bozulma sonucu gün boyu devam eden uyku hali ile karakterize olan OUAS'ın prevalansı orta yaşlı popülasyonda kadınlarda %2, erkeklerde %4 saptanmıştır. Yaşın artması ile birlikte prevalansın kadınlarda %20-54 ve erkeklerde %28-67 olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur (3-5). Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplamı apne hipopne indeksi (AHI) olarak tanımlanmakta ve AHI 5-14 arasında ise hafif, 15-29 arasında ise orta, >30 ise ağır OUAS olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada orta OUAS prevalansı %20-10 arası değişmekle birlikte ciddi OUAS prevalansı %2-5 arası izlenmiştir (6).

OUAS'ın temel sonuçlarından biri hipoksidir. Hipoksi yüksek vazokonstriksiyona neden olur ve beyindeki koruyucu vasküler mekanizmalarda bozulma sonucu santral sinir sisteminde hasara neden olur (5). En çok hasar intermitant gece hipoksisi ve uyku bozukluğuna oldukça hassas pre-frontal kortekste saptanmış olup ayrıca bazal ganglionlar, serebellum ve hipokampusta da gri madde yoğunluğunda azalma tanımlanmıştır (7). Sonuç olarak, bu hastalarda kognitif disfonksiyon sık gözlemlenmektedir (7,8). Hastalarda görevler arasında geçiş yapma zorluğu, bilgi işlemede ve psikomotor hızda yavaşlama olmaktadır. Özellikle planlama, problem çözme, muhakeme gibi yürütücü işlevlerin ön planda etkilendiği geniş bir nörokognitif bozukluk yelpazesi görülebilir (8).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, ağır OUAS hastalarında Stroop ve Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey 'Auditory Verbal Learning Test', AVLT)'ni kullanarak ileri kognitif fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda kesitsel, prospektif araştırma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 28.07.2022 tarihinde 14/22 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Tüm hasta

ve sağlıklı gönüllü gruplarından çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini belirten aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışma Popülasyonu

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine 15 Temmuz 2022-15 Aralık 2022 tarihleri arasında horlama ve uykuda nefes kesilmesi şikayetiyle başvuran ve uyku laboratuvarında tüm gece Polisomnografi (PSG) incelemesiyle ağır OUAS tanısı alan, 18-70 yaş arasındaki 25 hasta ile benzer yaş ve cinsiyetteki 25 sağlıklı gönüllü kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Daha önce kognitif fonksiyon bozukluk tanısı olan, alkol ve madde bağımlılığı olan, kognitif fonksiyonu bozacak ilaç kullanımı olan ve depresyon ve/veya anksiyete dışında herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrol gruplarının ayrıntılı öyküleri alındı, nörolojik muayeneleri yapıldı. Her iki grubun sosyodemografik verileri toplandı. Bir nöroloji uzmanı tarafından her iki gruba epizodik belleğin ve öğrenmenin değerlendirilmesi için AVLT; yürütücü fonksiyonların ve dikkatin değerlendirilmesi için Stroop Test uygulandı.

PSG İncelemesi

OUAS tanısı alan tüm hastalara Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi uyku laboratuvarında tüm gece (09:00 PM-06:00 AM) PSG yapılmıştır. PSG'de elektroensefalografi, dıgastrik çene ve bacak elektromiyografi, elektrokardiyografi, elektrookülografi, göğüs ve karın solunum hareketleri, parmak ucu pulse oksimetre ile O₂ satürasyonu, horlama volümü ve uyku pozisyonları kaydedildi. Elde edilen verilerle sayısallaştırılarak uyku değerlendirmesi için bir bilgisayarda saklandı. Çalışmamıza AHI \geq 30 üstü olan ciddi OUAS tanısı alan hastalar dahil edilmiştir.

Nöropsikolojik Testler

Stroop Testi yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Özellikle sol frontal lob hasarına karşı hassastır. Beş aşamadan oluşur. İlk aşamada (Stroop 1) siyah beyaz yazılmış renk isimlerinin, ikinci aşamada (Stroop 2) ise farklı renklerle yazılmış renk isimlerinin, üçüncü aşamada (Stroop 3) renkli basılmış dairelerin renklerinin, dördüncü aşama (Stroop 4) farklı renklerle yazılmış olan nötr kelimelerin

renklerinin mümkün olan en kısa sürede okunması istenir. Beşinci aşamada (Stroop 5) ikinci aşamada kullanılan kartlar kullanılır ancak bu sefer farklı olarak sözcüklerin renginin söylenmesi istenir. Tüm aşamalarda bitirme süreleri bir kronometre yardımıyla not alınır (saniye olarak). Özellikle frontal lob hasarı olan hastalarda okuma süresi uzamaktadır. Ayrıca birinci kartın okuma hızı ile beşinci kartın okuma hızı arasında üç kattan fazla fark olması da anormal olarak kabul edilir (9,10).

Rey işitsel sözel öğrenme testi ise sözel epizodik bellek ve öğrenmeyi değerlendirir. Test 15 kelimelik A ve B olmak üzere iki listeden oluşur. Önce A listesi beş kez okunur ve sonrasında hastanın tekrar etmesi istenir (AVLT A1, A2, A3, A4, A5). Altıncı ve yedinci denemede ise liste okunmadan hastanın tekrarlaması istenir (AVLT A6, A7). Daha sonra B listesi hastaya verilir ve daha önce okunan 15 kelimeyi bulması istenir (AVLT B). Sonrasında A ve B listesindeki kelimeler yanısıra farklı ilgisiz kelimelerin de bulunduğu bir liste verilerek hastanın A ve B listesindeki kelimeleri bulması istenir (AVLT Tanıma). Tüm bölümler için doğru tekrarlamaya sayıları not alınır ve her doğru hatırlama için 1 puan verilir. Doğru hatırlanan kelime sayısı açısından AVLT'de alınabilecek en yüksek puanlar A listesi için 15 puan, B listesi için 15 puan, Tanıma listesi için 30 puandır (11, 12).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 23.0 (IBM Inc, ABD) yazılımı kullanılmıştır. Verilerin dağılımı ve sıklığının analizlerinde tanımlayıcı analizler, parametrik değişkenler arası korelasyonların tespitinde varyans analizi (ANOVA) ve Student-t testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken, katagorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 17'si (%68,0) erkek ve sekizi (%32,0) kadın idi. Kontrol grubunun ise 16'sı (%64,0) erkek ve dokuzu (%36,0) kadın idi. Her iki grubun yaş ortalamaları sırası ile $46,7 \pm 10$ yıl ve $45,4 \pm 8,2$ yıl idi. Hastaların hepsi ileri derecede OUSAS olup ortalama AHİ skoru $62,1 \pm 18,5$ idi.

Hastaların öğrenim durumlarına bakıldığında 16'sı (%64,0) ilköğrenim, yedisi (%28,0) ortaöğrenim ve ikisi (%8,0) ise üniversite mezunu idi. Kontrol grubunun ise 14'ü (%56,0) ilköğrenim, 6'sı (%24,0) ortaöğrenim ve beşi (%20,0) üniversite mezunu idi (Tablo 1).

Hastaların komorbid hastalıklarına bakıldığında ise dokuzunda (%36,0) hipertansiyon, beşinde (%20,0) obezite, ikisinde (%8,0) koroner arter hastalığı (KAH) ve dördünde

(%16,0) diyabetes mellitus (DM) tanısı olup, ikisinde (%8,0) antidepressan kullanımı mevcut idi.

Her iki grupta Stroop Test süreleri kıyaslandığında OUSAS grubunda Stroop-1, Stroop-2, Stroop-3, Stroop-4 ve Stroop-Toplam süreleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde uzun izlendi (sırası ile $p=0,031$, $p=0,044$, $p=0,013$, $p=0,027$ ve $p=0,032$). AVLT'de ise AVLT-B'de ve AVLT-Tanıma puanları da iki grup arasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük saptandı (sırası ile $p=0,042$, $p<0,001$). OUSAS ve kontrol grubu Stroop Testi ve AVLT sonuçlarının dağılımı Tablo 2' de sunulmuştur.

Tablo 1: Kontrol grubu ve obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının demografik verileri.

Parametreler*	Kontrol (n=25)	OUSAS** (n=25)
Cinsiyet		
Kadın	9 (36,0)	8 (32,0)
Erkek	16 (64,0)	17 (68,0)
Öğrenim Durumu		
İlköğretim	14 (56,0)	16 (64,0)
Ortaöğretim	6 (24,0)	7 (24,0)
Üniversite	5 (20,0)	2 (8,0)

* Veriler n(%) olarak verilmiştir. ** OUSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.

Tablo 2: Kontrol grubu ve obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının Stroop ve Rey işitsel sözel öğrenme testi skorları.

	Kontrol (n=25)	OUSAS* (n=25)	p
Parametreler**			
Stroop 1	10,8 \pm 2	13,3 \pm 5,3	0,031
Stroop 2	11,3 \pm 1,9	13,2 \pm 4	0,044
Stroop 3	15 \pm 6,2	18,1 \pm 7,1	0,013
Stroop 4	19,6 \pm 5,6	24,2 \pm 7,4	0,027
Stroop 5	27,7 \pm 8,1	32,3 \pm 9,4	0,070
Stroop Toplam	84,7 \pm 18,2	100,8 \pm 29,7	0,032
AVLT A1***	5,1 \pm 1,9	4,5 \pm 1,6	0,274
AVLT A2	7,9 \pm 2,4	6,8 \pm 2,3	0,090
AVLT A3	9,3 \pm 2,7	8,2 \pm 2,4	0,167
AVLT A4	10,2 \pm 2,7	8,8 \pm 2,5	0,068
AVLT A5	10,8 \pm 2,6	9,4 \pm 2,8	0,081
AVLT A6	5,7 \pm 2,3	4,8 \pm 1,4	0,075
AVLT A7	8,9 \pm 2,1	7 \pm 4,1	0,140
AVLT B	15 \pm 0,1	12,7 \pm 2,3	0,042
AVLT Tanıma	43,5 \pm 11,1	38 \pm 10,2	<0,01

* OUSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, ** Veriler ortalama skor \pm Standart Sapma olarak gösterilmektedir, *** AVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi.

Tablo 3: Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının Stroop testi *p* değerleri.

	Stroop1	Stroop2	Stroop3	Stroop4	Stroop5	Stroop Toplam
Yaş	0,069	0,078	0,091	0,073	0,192	0,171
Cinsiyet	0,101	0,096	0,066	0,109	0,079	0,099
Komorbidite	0,123	0,070	0,158	0,097	0,066	0,089
Apne-Hipoapne İndeksi	0,155	0,257	0,198	0,088	0,064	0,102

Tablo 4: Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının Rey işitsel sözel öğrenme testi *p* değerleri.

	AVLT* A1	AVLT A2	AVLT A3	AVLT A4	AVLT A5	AVLT A6	AVLTA7	AVLTB	AVLT Tanıma
Yaş	0,191	0,078	0,061	0,093	0,066	0,074	0,059	0,077	0,103
Cinsiyet	0,082	0,099	0,106	0,117	0,089	0,109	0,120	0,090	0,120
Komorbidite	0,113	0,080	0,107	0,098	0,110	0,160	0,085	0,121	0,213
Apne-Hipoapne İndeksi	0,104	0,097	0,116	0,091	0,170	0,189	0,111	0,139	0,182

*AVLT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi.

Korelasyon analizinde; OUAS hastalarında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıklar ile Stroop Testi (Tablo 3) ve AVLT (Tablo 4) sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızın birincil sonucu OUAS hastalarında kognitif fonksiyonlarda etkilenenin olduğunun gösterilmesidir. OUAS daha önce nörokognitif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bilişsel alanlar içinde de en çok yürütücü işlevlerin etkilendiği düşünülmektedir (13). Literatür incelendiğinde ise AVLT ve Stroop değerlendirilmesi birkaç çalışmada kullanılmıştır (14). Torelli ve ark.nın yaptığı bir çalışmada OUAS hastaları ve kontrol grupları arasında AVLT ve Stroop testlerinde anlamlı derecede bozulma saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde hipokampal volümde belirgin azalma izlenmiştir (15). Yılmaz ve ark.nın 2016 yılında yaptığı bir çalışmada OUAS hastalarında Stroop-5 ölçümlerinde belirgin bozulma saptanmıştır (13). Çalışmamızda nöroradyolojik görüntülemeler yapılmamıştı. Ayrıca Yılmaz ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre çalışma popülasyonumuz daha yüksek AHİ skorlarına sahip, erişkin yaş hastalardan oluşmaktaydı (ortalama yaş 46.7) ve Stroop ve AVLT testlerinde anlamlı bozulma izlendi (13). Dolayısıyla verilerimiz erişkin yaş grubunda dikkat ve epizodik belleğin ileri OUAS'tan etkilendiğini göstermektedir. Bu durum hastaların günlük yaşamını, iş performansını, yaşam kalitesini etkileyebilecek önemli bir durum ve önemli bir bulgudur.

Çalışmamızın aksine Verstraeten ve ark.nın OUAS hastalarıyla yaptığı çalışmada Stroop Testi puanlarında anlamlı farklılık saptanmamış, bu tezat bulgu da daha önce yapılan çalışmalarda dikkat, mental kapasite, yorgunluk ve motivas-

yon durumlarının göz önüne alınmadan yapılmış olmasına bağlanmıştır (16). Yine 2012 yılında Hrubos-Strom ve ark. tarafından OUAS tanısı konulan hastalara AVLT ve Stroop testi uygulanmış ve çalışmamızla korele bir şekilde OUAS hastalarında AVLT ve Stroop testlerinde normal popülasyona oranla istatistiksel olarak anlamlı puan düşmesi saptanmıştır (14, 17). 2020 yılında Hamamcı ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise OUAS grubunda Stroop-1, Stroop-3 ve Stroop-5 sürelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptanmış ve özellikle Stroop-5 süresini AHİ derecesiyle korele olarak uzun izlenmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise AHİ derecesiyle hastaların Stroop ve AVLT sonuçları arasında korelasyon görülmemiştir. Bunun da sebebinin tüm hastaların zaten ağır OUAS olması dolayısıyla tüm hastaların AHİ değerlerinin yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Komorbid durumlar ile OUAS ve kognisyon değerlendirilmesiyle ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Kanbay ve ark. tarafından hipertansiyon, astım, KAH gibi komorbid durumlarla OUAS tanısı olan ve OUAS tanısı olmayan hastalar arasında kognisyon değerlendirilmesi yapılmış, komorbiditeler arasında ilişki saptanmamış ve OUAS'ın kognitif disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu savunulmuştur (19). Yine Torelli ve ark.nın kontrol grubuna göre daha yüksek oranda komorbiditeye sahip olan OUAS hastalarıyla yaptığı çalışmada komorbidite ile ilişki saptanmamıştır (15). Ayrıca Lau ve ark.nın yaptığı çalışmada OUAS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında vücut kütle indeksi ile bellek işlev bozukluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (20). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada aslında OUAS ve depresyon ve/veya anksiyete birlikteliğinin sık olduğuna ve bu durumun kognisyonda kötüleşmeye katkı sağladığına dikkat çekilmiştir (18, 21, 22). Bizim çalışmamızda ise literatürle

orantılı olarak komorbid hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda hastaların ek hastalıkları sorgulanırken depresyon varlığı sorgulanmış olsa da bu depresyon ve anksiyete için ayrı bir ölçek yapılmamış olup depresyon ve anksiyete varlığıyla ilgili net verilere sahip olunmamıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Mathieu ve ark.nın 50 yaş üstü ve 50 yaş altı OUAS hastaları ile yaptığı bir çalışmada, daha genç OUAS hastalarında yaşlı OUAS hastalarına kıyasla nöropsikolojik testler, somnolans ve hipoksemi değişkenleri arasında daha fazla korelasyon saptanmıştır ve OUAS hastalarında uyku parçalanmasının etkisinin daha güçlü olabileceğine ve yaşlı erişkinlerde bilişsel fonksiyonlarda daha fazla faktörün (tıbbi, psikososyal) etkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (11). Güzel ve ark.nın 2017 yılında yaptığı bir çalışmada ise OUAS hastalarında bilişsel fonksiyon testleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (8). Kanada'da 45-85 yaş aralığındaki 25.899 kişinin katıldığı geniş çaplı bir çalışmada ise özellikle 60 yaş altı kadın hastalarda tüm yaş grubundaki erkek ve 60 yaş üstü kadın hastalara göre daha yüksek oranda özellikle epizodik bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarda değişiklik izlenmiştir. Dolayısıyla bireysel özelliklerin OUAS varlığında bilişsel işlev bozukluk gelişme riskini etkileyebileceğine dikkat çekilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise yaş ve cinsiyet ile kognitif fonksiyonlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ancak bunun çalışma grubuna alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki bir diğer eksiklik ise sadece şiddetli OUAS hastalarının çalışmaya alınmış olmasıdır. Çalışmamızda OUAS ile kognitif fonksiyonların kötüleşmesi arasında ilişki bulunmuştur, ancak orta ve hafif OUAS hastaları çalışmaya dahil edilmediği için OUAS'ın varlığının mı yoksa şiddetinin mi daha büyük etken olduğu bilinmemektedir (24). Çalışmaya alınan kontrol grubuna PSG yapılmamıştır ancak herhangi bir semptomu olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu bireyler düşük bir ihtimalle olsa bile asemptomatik OUAS hastası olabilir, bu nokta da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuçta çalışmamızda ağır derecede OUAS hastalarında Stroop ve AVLT sonucuna göre dikkat ve epizodik belleğin belirgin şekilde bozulduğunu gösterdik.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, Tasarım: **Fatma Genç, Ömer Tarık Selçuk, Ruhsen Öcal, Aylin Yaman**, Veri Toplama: **Fatma Genç, Ömer Tarık Selçuk, Firdevs Ezgi Uçan Tokuç**, Analiz, Yorum, Literatür Tarama, Yazım: **Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Ruhsen Öcal, Fatma Genç**.

Çıkar Çatışması

Çalışmayla ilgili çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Teknik ve/veya finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 28.07.2022 tarihinde 14/22 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383(9918):736-747.
- Wang F, Xiong X, Xu H, Huang H, Shi Y, Li X, Qian Y, Zou J, Yi H, Guan J, Yin S. The association between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome: A confirmatory factor analysis. *Sleep Breath* 2019;23(3):1011-1019.
- Arnold J, Sunilkumar M, Krishna V, Yoganand SP, Kumar MS, Shanmugapriyan D. Obstructive sleep apnea. *J Pharm Bioallied Sci* 2017;9(Suppl 1):S26-S28.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest* 2014;146(5):1387-1394.
- Devita M, Zangrossi A, Marvisi M, Merlo P, Rusconi ML, Mondini S. Global cognitive profile and different components of reaction times in obstructive sleep apnea syndrome: Effects of continuous positive airway pressure over time. *Int J Psychophysiol* 2018;123:121-126.
- Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index. *Med Biol Eng Comput* 2013;51(6):697-708.
- Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003;4(5):451-454.
- Guzel A, Gunbey E, Koksak N. The performance of critical flicker frequency on determining of neurocognitive function loss in severe obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 2017;26(5):651-656.
- Comalli Pe, Wapner S, Werner H. Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *J Genet Psychol* 1962;100:47-53.
- Arlı B, Bilen S, Titiz AP, Ulusoy EK, Mungan S, Gurkas E, Oztekin ZN, Ozcan M, Ak F. Comparison of cognitive functions between obstructive sleep apnea syndrome and simple snoring patients: OSAS may be a modifiable risk factor for cognitive decline. *Appl Neuropsychol Adult* 2015;22(4):282-286.
- Mathieu A, Mazza S, Décary A, Massicotte-Marquez J, Petit D, Gosselin N, Malo J, Montplaisir J. Effects of obstructive sleep apnea on cognitive function: A comparison between younger and older OSAS patients. *Sleep Med* 2008;9(2):112-120.

12. Deveci E, Öztürk A, Kırpınar İ, Engin Rİ, Melikoğlu M, Sakat SC, Demir M, Canpolat S. Akneli hastalarda izotretinoin kullanımı sırasında dikkat ve yürütücü işlevlerde düzelme. *Turkderm [Internet]* 2013;47(2):109-113.
13. Yılmaz Z, Voyvoda N, İnan E, Şirinocak PB, Terzi R. Factors affecting executive functions in obstructive sleep apnea syndrome and volumetric changes in the prefrontal cortex. *Springerplus* 2016;5(1):1934.
14. Hrubos-Strøm H, Nordhus IH, Einvik G, Randby A, Omland T, Sundet K, Moum T, Dammen T. Obstructive sleep apnea, verbal memory, and executive function in a community-based high-risk population identified by the Berlin Questionnaire Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep Breath* 2012;16(1):223-231.
15. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, Bozzali M, Fasano F, Giuliotti G, Djonlagic I, Malhotra A, Marciani MG, Guttmann CR. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* 2011;54(2):7877-7893.
16. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: Controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004;27(4):6856-6893.
17. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7(2):161-166.
18. Hamamcı M, İntepe YS, Çiftçi B. Evaluation of cognitive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Düzce Med J* 2020;22(1):29-35.
19. Kanbay A, Demir NC, Tutar N, Köstek O, Özer Şimşek Z, Buyukoglan H, Demir R, Parrino L. The effect of CPAP therapy on insulin-like growth factor and cognitive functions in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J* 2017;11(4):506-513.
20. Lau EY, Eskes GA, Morrison DL, Rajda M, Spurr KF. Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16(6):1077-1088.
21. Alomri RM, Kennedy GA, Wali SO, Ahejaili F, Robinson SR. Differential associations of hypoxia, sleep fragmentation, and depressive symptoms with cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2021;44(4):zsaa213.
22. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, Slepecky M, Nesnidal V, Kolek A, Sova M. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med* 2020;72:50-58.
23. Thompson C, Legault J, Moullec G, Martineau-Dussault MÈ, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, Gervais N, Einstein G, Hanly P, Ayas N, Lorrain D, Kaminska M, Gagnon JF, Lim A, Carrier J, Gosselin N. Association between risk of obstructive sleep apnea, inflammation and cognition after 45 years old in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep Med* 2022;91:21-30.
24. Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand* 2007;115(1):1-11.



Melatonin Improves Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats: Relevance of Oxidative Stress, PSD95 and Ca²⁺/Calmoduline Dependent Protein Kinase

Melatonin Yaşlı Sıçanlarda Postoperatif Kognitif Disfonksiyonu İyileştirir: Oksidatif Stres, PSD95 ve Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinazın Önemi

İnci TURAN , Veysel Haktan ÖZAÇMAK , Hale SAYAN ÖZAÇMAK 

Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: İnci Turan 0000-0003-2211-3914, Veysel Haktan Özaçmak 0000-0003-2651-8353, Hale Sayan Özaçmak 0000-0002-3564-0468

Cite this article as: Turan İ et al. Melatonin improves postoperative cognitive dysfunction in aged rats: relevance of oxidative stress, PSD95 and Ca²⁺/calmoduline dependent protein kinase. Med J West Black Sea. 2023;7(2):225-233.

Corresponding Author
İnci Turan

E-mail
dr.incituran@gmail.com

Received
14.08.2023

Revision
18.08.2023

Accepted
22.08.2023

ABSTRACT

Aim: Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is usually seen in the aged patients in postoperative period. In the present study, we aimed to investigate the effects of melatonin on cognitive and synaptic dysfunction and oxidative stress in POCD model constructed by abdominal surgery in aged rats.

Material and Methods: Twenty months old male Wistar rats were randomly allocated into the control group, melatonin treated-control group, surgery group and melatonin treated-surgery group. The novel object recognition test (NORT) was used to assess the postoperative cognitive ability of rats at the end of the experiments. The contents of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) were evaluated in the synaptosomes of hippocampus by spectrophotometric methods. The protein levels of calcium-calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) and postsynaptic density protein 95 (PSD95) were measured by using ELISA.

Results: Animals in surgery group showed significant an impairment of novel object recognition memory in NORT. Surgery group also exhibited increased content of MDA (21.05±3.96) and decreased levels of GSH (5.86±0.26) and PSD95 (156.04±2.56) in the hippocampus (respectively p=0.012, p<0.001, p=0.004). The levels of PSD95 (193.08±4.14) and CaMKII (2.82±0.25) (respectively p=0.027, p=0.041) and novel object recognition memory was improved by melatonin treatment.

Conclusion: Melatonin may be a potential therapeutic agent which can protect against abdominal surgery- induced cognitive dysfunction in elderly patients.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction, melatonin, oxidative stress, PSD95, CaMKII

ÖZ

Amaç: Postoperatif kognitif disfonksiyon (POCD) genellikle postoperatif dönemde yaşlı hastalarda görülmektedir. Bu çalışmada, yaşlı sıçanlarda abdominal cerrahi ile oluşturulan POCD modelinde melatoninin kognitif ve sinaptik disfonksiyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi aylık erkek Wistar sıçanlar rastgele olarak kontrol grubu, melatonin uygulanan-kontrol grubu, cerrahi grubu ve melatonin uygulanan-cerrahi grubuna ayrıldı. Deneylerin sonunda sıçanların ameliyat sonrası bilişsel yeteneklerini değerlendirmek için yeni obje tanıma testi (NORT) kullanıldı. Hipokampus sinaptozomlarında malondialdehit (MDA) ve indirgenmiş glutatyon (GSH) içerikleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve postsinaptik dansite protein-95 (PSD95) protein seviyeleri ELISA kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Cerrahi grubundaki hayvanlar NORT'ta yeni obje tanıma belleğinde önemli bir bozulma göstermiştir. Ayrıca cerrahi grubunda hipokampüste MDA içeriğinde (21,05±3,96) artış ve GSH



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

(5,86±0,26) ve PSD95 (156,04±2,56) seviyelerinde azalma görülmüştür (sırasıyla p=0,012, p<0,001, p=0,004). PSD95 (193,08±4,14) ve CaMKII (2,82±0,25) düzeyleri (sırasıyla p=0,027, p=0,041) ve yeni obje tanıma belleği melatonin uygulaması ile iyileşmiştir.

Sonuç: Melatonin, yaşlı hastalarda abdominal cerrahinin neden olduğu bilişsel işlev bozukluğuna karşı koruma sağlayabilecek potansiyel bir terapötik ajan olabilir.

Anahtar Sözcükler: Postoperatif kognitif disfonksiyon, melatonin, oksidatif stres, PSD95, CaMKII

INTRODUCTION

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a neurological complication related to cognitive disorder observed especially in aged patients after anesthesia and major surgery (1,2). The International Postoperative Cognitive Dysfunction Study states that POCD morbidity in elderly patients is approximately 25.8 % within seven days following surgery and 10% within three months right after surgery. The risk for long term cognitive impairment after surgery has been proven to be relatively higher in patients older than 60 years old (3). Although the various pathological mechanisms for POCD have been suggested for the formation and development, such as neuroinflammation (4,5), oxidative stress (6), neuronal apoptosis, synaptic protein abnormalities, reduced BDNF level (7), and circadian disturbances (8), surgical trauma-induced neuronal damage eventually results in synaptic dysfunction; and thereby, leading to cognitive dysfunction (9).

Recent studies have reported that the aging and anesthesia can lead to the circadian rhythm disturbances in rats (8). Evidence suggest that the circadian and sleep-related parameters influence cognitive function with aging (9). For instance, a lack of synchronization between the sleep-wake cycle and melatonin secretion can lead to POCD (10). As recently reported, melatonin can be preventive from isoflurane-induced cognitive impairment by stimulating the circadian rhythm resynchronization in aged mice (11). However, studies have not yet fully elucidated the mechanisms responsible for the action of melatonin on the POCD. Melatonin acts as a scavenger of oxygen free radicals (OFRs) and also increases the antioxidative capacity of cell by increasing the expression of mRNAs for several antioxidant enzymes (12). Many studies have reported that melatonin modulates cognitive function by increasing the levels of synaptic proteins (12,13). It also enhances the synaptic integrity via improving the expression of stress-activated protein kinases, oxidative neuronal injury, neuroinflammation, and neurodegeneration (14). On the other hand, the effect of melatonin on POCD and the molecular mechanism underlying memory formation remains elusive. Also studies have shown that POCD may be associated with altered synaptic proteins including calcium-calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) and postsynaptic density protein 95 (PSD95) in the rat brain (9). Oxidative stress-induced

neuronal damage is considered to be the main factor that plays a significant role in learning and memory impairments observed in various neurodegenerative diseases (15). Studies have indicated that the level of melatonin is lower in the postoperative first night together with a change in the secretion pattern compared to those observed in the preoperative period. Moreover, alterations in melatonin metabolism can end with the circadian rhythm disturbances, which are often observed in patients with postoperative delirium (16). It is reported that the circadian and sleep disorders can form the basis of cognitive dysfunction, both of which are affected by melatonergic function after major surgery (17).

In general, the POCD is related to the increased length of hospital stay and morbidity, delayed functional recovery, and higher healthcare expenditures. In spite of forming an important social and healthcare problem, there is presently no any choise of pharmacological remedy for the POCD. Therefore, the potential therapeutic agents are needed to be determined urgently to prevent and treat the POCD. In the present study, the effect of melatonin against abdominal surgery-induced cognitive deficit together with responsible molecular mechanisms was aimed to explore. To elucidate the possible underlying mechanism of melatonin in ameliorating memory impairment caused by abdominal surgery, the levels of CaMKII and PSD95 were measured.

MATERIAL and METHODS

Animals

Aged male Wistar Albino rats (20 months old) were used in the study. They were housed in pairs in a constant temperature and humidity under a 12:12 h light-dark cycle, with free access to food and water *ad libitum*. Before behavioral testing, all rats were habituated to the laboratory to decrease the effects of the novelty stress. All experimental procedures were approved by the Zonguldak Bulent Ecevit University Animal Care and Use Ethical Committee (ethical approval number: 2019-13-12/09).

Experimental Groups

The 32 male rats were randomly divided into the following groups: Group 1 consisted of the control group underwent to sham surgery and given daily saline. Group 2 included sham-operated rats treated with daily melatonin (10 mg/kg, i.p) for 7 days. Group 3 was surgery group. Group 4

consisted of rats subjected to abdominal surgery followed by the treatment with melatonin. Melatonin treatment was started right after surgery and lasted for 7 consecutive days (Figure 1). The dose of melatonin was chosen according to our previous studies. It was administered (i.p. route), at a dose of 10 mg/kg body weight between 16.00-17.00 (before the initiation of the dark phase) to elude perturbation of circadian cycle (18).

Surgery

Abdominal surgery was performed using general anesthesia (thiopental sodium, 60 mg/kg, i.p). Laparotomy and sham surgeries were done under aseptic conditions. In rats undergoing abdominal surgery, a vertical 3 cm incision was done approximately 0.5 cm beneath the right lower rib, and the incision extended into the peritoneal cavity. After the abdominal cavity was opened, the small intestine was taken out and gently compressed between the fingers using a gauze pad for 3 minutes. Incisions in the abdominal muscle and skin were closed with 5-0 silk suture, followed by induction of postoperative analgesia through diclorone injection. The duration of the surgical process was rigorously standardized at 10 min. Body temperature was continually observed with a rectal probe and preserved at 37 °C with a heating blanket. This procedure mimics major abdominal surgery in humans (19). The rats in Group 1 and Group 2 were only underwent abdominal skin incision.

Novel Object Recognition Test

On the seventh day following laparotomy, the novel object recognition test (NORT) was used to evaluate the cognitive function of the animals (20). This test is based on the spontaneous tendency of rodents to spend more time exploring a novel object than a familiar one. The NORT assesses recognition memory in rodents. Recognition memory is perturbed in several neurodegenerative diseases and NORT is widely used in rodents for investigating deficits in a diversity of animal models of human disease conditions where cognitive function is impaired (21). The experiment consisted of three phases: adaptation period, training period, and testing period. Each rat was placed into an empty test box (50 cm

long × 50 cm wide × 60 cm high) for 5 min during the adaptation period. During the training period, each rat was shown two familiar objects for 5 minutes. The two objects have the same size, shape and odor. The time spent for exploring objects was documented by a camera. After a two-hour interval, a familiar object (F) and a novel object (N) were put in the test box, and then rats were permit to explore them. The testing period continued 5 min for each rat. In this period, the time spent for exploring two different objects was documented. Then, “discrimination index (DI)” was defined as (novel object exploration time–familiar object exploration time)/(novel object exploration time + familiar object exploration time). An increase in the time spent exploring the new object is considered as a successful recognition memory for familiar object against the new object (22).

Synaptosome preparation

Preparation of synaptosomes was based on the method of Turunc Bayrakdar et al (23). The hippocampal tissue were homogenized with 0.32 M sucrose solution (1:1, w/v). After centrifugation, pellets were resuspended; and then centrifuged for 10 min at 1000 g. Two supernatants were collected and centrifuged again at 17500 g for 30 min. Then, the supernatant was discarded while the pellets were resuspended in Krebs-Ringer buffer (pH 7.6). These pellets were used for biochemical tests and ELISA assays. Protein concentrations were determined by using Bradford reagent.

Biochemical analyses

The level of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH) were evaluated to determine oxidative stress in the hippocampus. The content of hippocampal MDA were measured by the method of Draper and Hadley (24). Briefly, 10% trichloroacetic acid (TCA) solution was put to 200 µl of synaptosome; and then, boiled for 15 min. After centrifugation, the supernatant was added to thiobarbituric acid (0.67%) and then boiled again for 15 min. The absorbance was measured at 535 nm in spectrophotometer (UVmini-1240 spectrophotometer, Shimadzu Co. Japan, KyotBiochemical analyses). MDA contents were quantified with using 1,1,3,3 tetramethoxypropane as a standard.

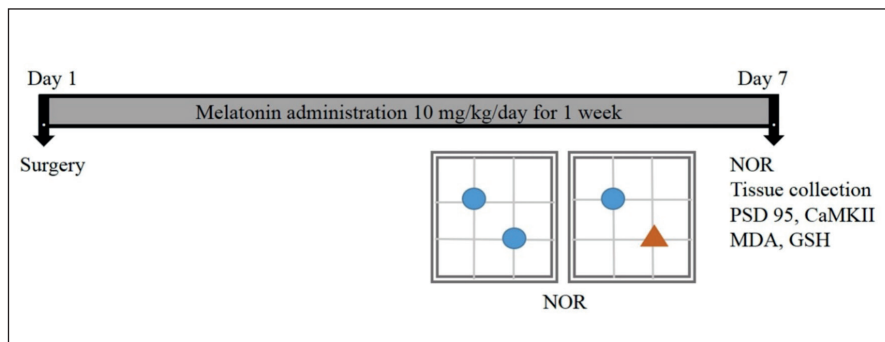


Figure 1: Experimental timeline and design. Cognitive function was assessed by the novel object recognition test (NOR) on postoperative day 7th. Rats were sacrificed seven days after surgery, and the hippocampus was isolated for ELISA and biochemical analysis.

The GSH content of the tissue samples was also measured using the synaptosomes. After adding DTNB solution into the same supernatant as described above, the absorbance was measured at 412 nm (25).

ELISA Assay

Commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) for the measurement of both CaMKII and PSD95 (Sunred Biological Technology Co., Ltd, China, cat no: 201-11-0239, cat no: 20114438, respectively) levels were utilized based on the manufacturer’s instructions. CaMKII and PSD95 procedures were done according to the same methodl, with the exception of standards and samples. Briefly, hippocampal tissues were homogenized with PBS (pH 7.2–7.4) and then centrifugated. Standards and samples were put into wells; and then, both antibody and streptavidin-HRP were added to each well. After incubation period, chromogen solution A and B were added. The plate was incubated again for 10min at 37 °C to allow solutions react with each other. Then, stop solution was added for ending the reaction. Finally, the absorbance was measured at 450nm by ELISA plate reader (4300 Chromate Microplate Reader, Awareness Technology, Inc., FL, USA). CaMKII and PSD95 levels were quantified according to the standard curves and are expressed as ng per g of tissue.

Statistical Analyses

Data is presented as the means± standart errors (SEMs). Statistical comparison were performed by using SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., IL, USA). The one way ANOVA was used for the evaluation of statistically significant differences between groups. The Holm-Bonferroni test was used for post hoc analyses. Mann-Whitney U test was used to compare the differences between two independent groups. P<0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Novel Object recognition test

Cognitive functions were evaluated by conducting the NORT on seventh day following the surgery. The results of the test is illustrated on Figure 2. There was a statistically significant difference in discrimination index between at least two groups. (F(3,18)= [93.172], p<0.001). The discrimination index (DI) of surgery group was significantly lower than those of control (p <0.001, 95% C.I. = [-1.41, -0.87]), melatonin treated control (p <0.001, 95% C.I. = [-1.49, -0.94]), and melatonin treated surgery groups (p <0.001, 95% C.I. = [-1.54, -1.04]) (Figure 2C). However, the treatment with melatonin in surgery group significantly increased the DI compared to the surgery group (p <0.001, 95% C.I. = [1.04,

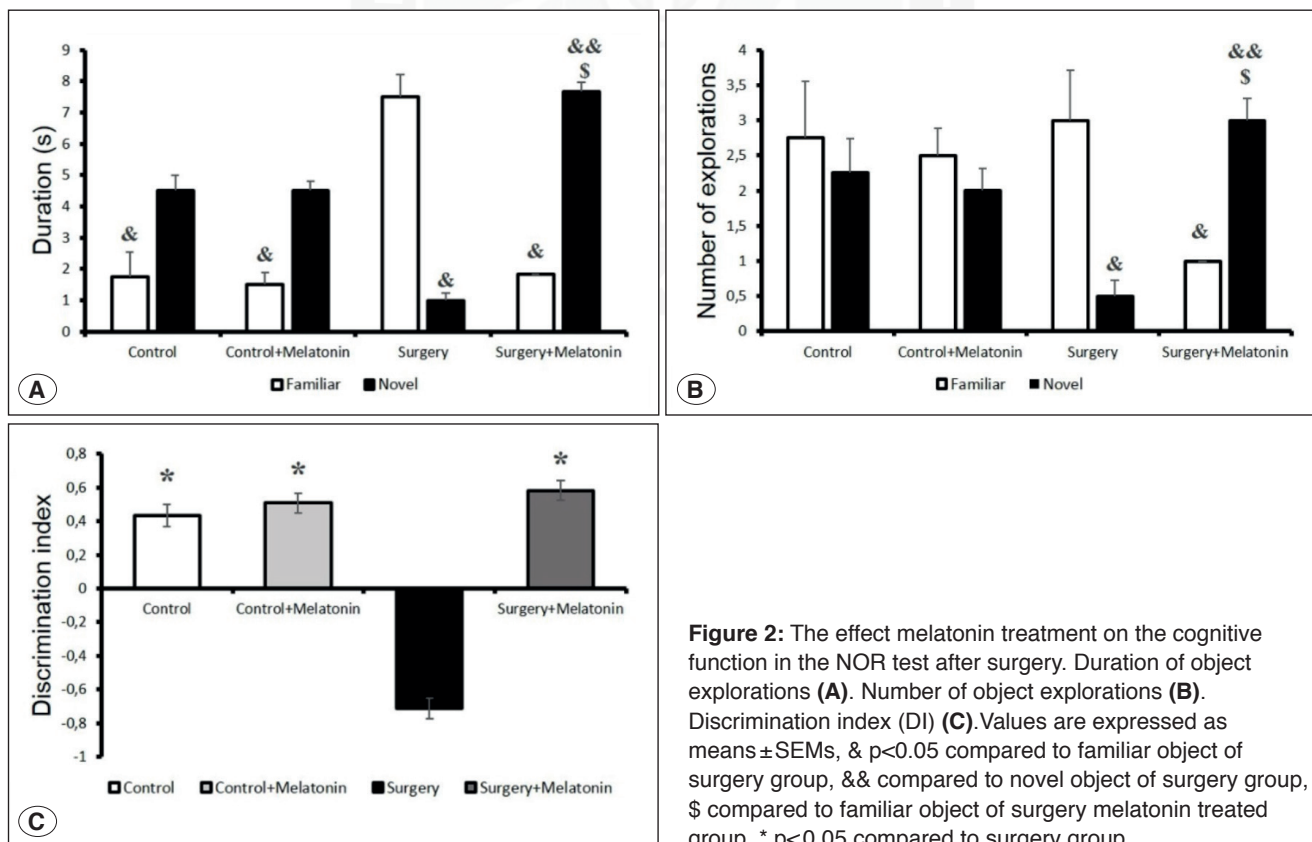


Figure 2: The effect melatonin treatment on the cognitive function in the NOR test after surgery. Duration of object explorations (A). Number of object explorations (B). Discrimination index (DI) (C). Values are expressed as means±SEMs, & p<0.05 compared to familiar object of surgery group, && compared to novel object of surgery group, \$ compared to familiar object of surgery melatonin treated group. * p<0.05 compared to surgery group.

1.54]). An increase in DI value in the NORT indicates that animals spent more time with the novel object.

There was a statistically remarkable difference in duration exploring familiar object between at least two groups ($F(3,18)=13.073, p<0.001$). Surgery group spent more time familiar object in test phase compared to control ($p=0.001, 95\% \text{ C.I.} = [2.34, 9.15]$), melatonin treated control ($p<0.001, 95\% \text{ C.I.} = [2.59, 9.40]$) and melatonin treated surgery groups ($p<0.001, 95\% \text{ C.I.} = [2.51, 8.82]$). There was a statistically remarkable difference in duration exploring novel object between at least two groups ($F(3,18)=8.963, p=0.001$). Melatonin treated surgery group rats spent more time exploring the novel object in test phase compared to surgery group ($p<0.001, 95\% \text{ C.I.} = [2.84, 10.48]$). It was found that the exploration time of the new object decreased compared to the familiar object in surgery group in Mann-Whitney U test ($U=0.000, p=0.014$). However, the treatment with melatonin in surgery group significantly increased the exploration time of the new object compared to the surgery group in Mann-Whitney U test ($U=0.000, p=0.004$) (Figure 2A).

There was a statistically remarkable difference in the number of familiar object explorations between at least two groups ($F(3,18)=3.551, p=0.035$). Melatonin treated sur-

gery rats showed that a lower frequency of exploration to the familiar object compared to surgery group ($p=0.047, 95\% \text{ C.I.} = [-3.97, -0.02]$). There was a statistically remarkable difference in the number of novel object explorations between at least two groups ($F(3,18)=9.466, p=0.001$). Melatonin treated surgery rats demonstrated that a higher frequency of exploration to the novel object compared to surgery group ($p<0.001, 95\% \text{ C.I.} = [1.09, 3.90]$). The frequency of novel object exploration was lower in the surgery group compared with familiar object in Mann-Whitney U test ($U=1, p=0.037$). Rat treated with melatonin interacted more frequently with the new object than with the familiar object in Mann-Whitney U test ($U=0.000, p=0.002$) (Figure 2B).

MDA Level

To assess the effect of melatonin on surgery-induced oxidative stress, we measured the MDA and GSH contents of the hippocampal tissues. There was a statistically remarkable difference in MDA level between at least two groups. ($F(3,24)= [4.795], p=0.009$). As shown on Table 1, surgery induced significant increases in MDA content ($21.05\pm3.96\text{nmol g}^{-1}$ tissue) compared with that in melatonin treated control group ($9.83\pm1.62 \text{ nmol g}^{-1}$ tissue) ($p=0.012, 95\% \text{ C.I.} = [1.87, 20.56]$) (Table 1, Figure 3A).

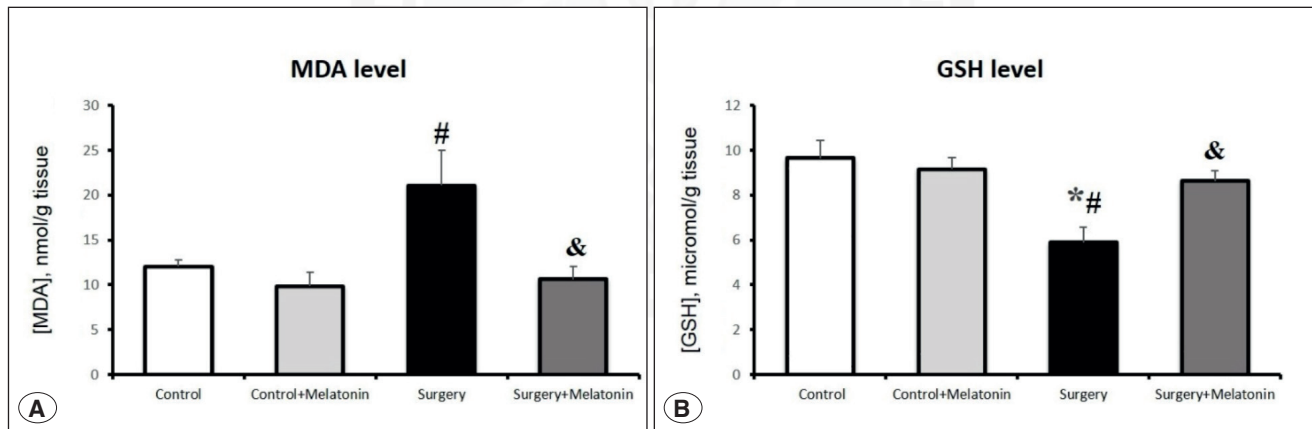


Figure 3: Effects of melatonin treatment on oxidative stress parameters in the synaptosomes of rat hippocampus. MDA level (A), GSH level (B). Values are expressed as means±SEMs, * $p<0.05$ compared to control, # $p<0.05$ compared to melatonin treated control group, & $p<0.05$ compared to surgery group.

Table 1: Effects of melatonin on oxidative stress and synaptic biomarkers.

	Control	Control+Mel	Surgery	Surgery+Mel	p
MDA (nmol/g)	12.02±0.74	9.83±1.62	21.05±3.96 [#]	10.6±1.41 ^{&}	0.009
GSH (µmol/g)	9.63±0.25	9.15±0.22	5.86±0.26 [#]	8.63±0.13 ^{&}	0.001
PSD 95 (ng/L)	203.7±12.44	195.25±9.28	156.04±2.56 [*]	193.08±4.14 ^{&}	0.003
CaMKII (ng/mL)	2.58±0.15	2.40±0.05	1.80±0.28	2.82±0.25 ^{&}	0.04

MDA: Malondialdehyde, **GSH:** Glutathione, **PSD95:** Postsynaptic density protein-95, **CaMKII:** Calcium–calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II, **Mel:** Melatonin, ^{*}: compared to control, [&]: compared to surgery group, [#]: compared to melatonin treated control group. Values are expressed as means±SEMs.

The treatment with melatonin significantly reduced MDA content in the melatonin treated surgery group compared to surgery group (10.6 ± 1.41 nmol g^{-1} tissue) ($p=0.022$, 95% C.I. = [-19.78, -1.10]). These findings suggest that melatonin may prevent surgical stress from causing an increase in MDA content of the hippocampus.

GSH Level

There was a statistically remarkable difference in GSH level between at least two groups. ($F(3,20) = [55.903]$, $p < 0.001$). The level of GSH in the hippocampus of surgery group significantly decreased compared with these of both control (9.63 ± 0.83 $\mu\text{mol } g^{-1}$ tissue) ($p < 0.001$, 95% C.I. = [-4.69, -2.83]), and melatonin treated control group (9.15 ± 0.54 $\mu\text{mol } g^{-1}$ tissue) ($p < 0.001$, 95% C.I. = [-4.22, -2.35]), (Table 1, Figure 3B). On the other hand, GSH content in the melatonin treated surgery group (8.63 ± 0.45 $\mu\text{mol } g^{-1}$ tissue) was significantly higher than that in the surgery group (5.87 ± 0.7 $\mu\text{mol } g^{-1}$ tissue) ($p < 0.001$, 95% C.I. = [1.83, 3.69]). These results suggest that the treatment with melatonin increases hippocampal GSH content.

CaMKII and PSD95 Levels

There was a statistically difference in PSD95 level between at least two groups. ($F(3,15) = [7.207]$, $p=0.003$). Results of the ELISA assay showed that the level of PSD95 dropped significantly on the 7th day following the surgery (Table 1, Figure 4A). Rats in the surgery group (156.1 ± 4.67 ng/L) showed a significant decrease in PSD95 level compared to that in the control group (203.69 ± 8.29 ng/L) ($p=0.004$, 95% C.I. = [-81.31, -14.00]) and melatonin treated control group ($p=0.027$, 95% C.I. = [-74.90, -3.51]). Following melatonin treatment, the level of PSD95 was observed to be preserved around the control levels (193.33 ± 4.89 ng/L) ($p=0.027$, 95% C.I. = [3.38, 70.69]).

There was a statistically difference in CaMKII level between at least two groups. ($F(3,11) = [3.925]$, $p=0.040$). The CaM-

KII level of the hippocampus tended to decrease after surgery (1.8 ± 0.28 ng/mL). However, it was not statistically significant when compared with that in the control group (2.58 ± 0.1 ng/mL) ($p=0.091$) (Table 1, Figure 4B). The treatment with melatonin was found to be effective in maintaining CaMKII content in the hippocampus on 7th day following surgery (2.83 ± 0.23 ng/mL) ($p=0.041$, 95% C.I. = [-2.01, -0.35]).

DISCUSSION

In the present study, the abdominal surgery was shown to induce cognitive dysfunction in aged rats as evidenced by increased oxidative stress and decreased levels of synaptic markers in the hippocampus. The treatment with melatonin ameliorated surgery-induced cognitive impairment in aged rats by both reducing oxidative stress and maintaining synaptic protein levels.

Hippocampal-mediated nonspatial learning and memory function after surgery was evaluated by the NORT (26). This test is appropriate for assessment of the postoperative cognitive dysfunction in aged rats. Preferential exploration of new object reflects successful recognition (27). The surgery group was failed to discriminate between familiar and novel objects. This result implies that consolidation or retention of recognition memories processes were seriously disrupted by surgery. Melatonin treated rats demonstrated a significantly higher discrimination index for the novel object. Cognitive and motor functions decline with the aging process. Some studies have shown the harmful effects of aging on recognition memory (28). Accordingly, several studies show that the treatment with melatonin reverse the age-induced cognitive dysfunction in rats (29,30). Our results shows that compared with controls, surgery decreased the exploratory preference for novel object, and melatonin treatment improved the exploratory preference for novel object, but melatonin alone did not affect this preference. Similar to our

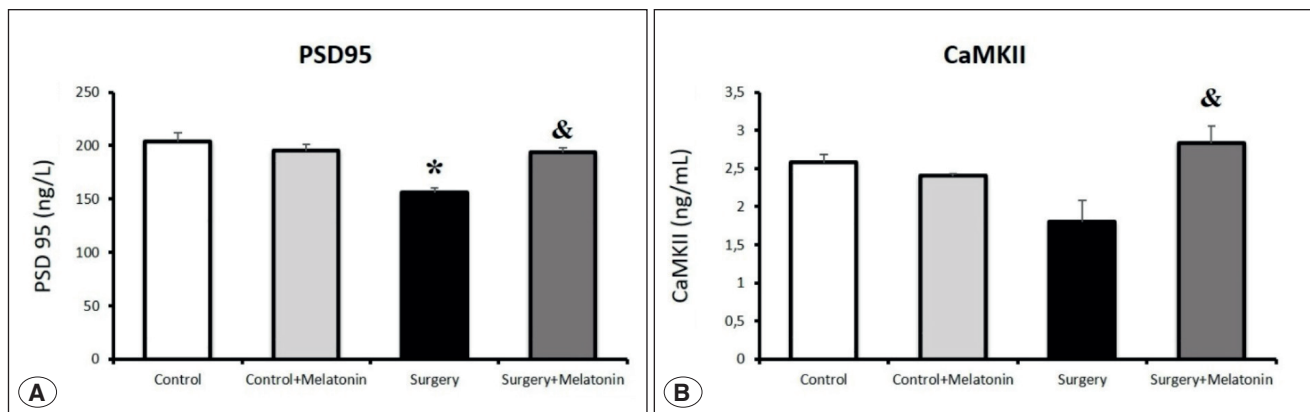


Figure 4: The effect of postoperative melatonin treatment on the hippocampal levels of PSD95 (A) and CaMKII (B) in aged rats. Values are expressed as means \pm SEMs, * $p < 0.05$ compared to control, & $p < 0.05$ compared to surgery group.

results, Liu et al. found that melatonin treatment alone was not effective on cognitive functions in the control group treated with melatonin (31). The ineffectiveness of melatonin in melatonin treated control group in improving cognition might be related to changes in the expression of melatonin receptors subtypes due to aging. Previous studies showed that the secretion of melatonin and expression of its receptors in the hippocampus reduced in aged rats. Moreover, it was reported that an inhaled anaesthetic increased the expression of melatonin receptor (MT1) and decreased melatonin receptor 2 (MT2) in the hippocampus of aged rats (31).

Surgical trauma-induced cognitive dysfunction were observed in aged rats in the present study. This impairment seems to be associated with the reduced level of CaMKII and PSD95 as well as the increased level of oxidative stress. MDA is the final product of lipid peroxidation. It can react with DNA and proteins and impairs cell structure (18). GSH is one of the major antioxidants and protects the cell against oxidative stress. Consistent with our results, surgical trauma is found to increase oxidative stress in aged rats by previous studies as well (1,6,13). Recently, Shen et al. report that the concentration of melatonin decreases in postoperative period of patients. They conclude that the decreased melatonin concentration is related to the disappearance of oxidized melatonin by OFRs (32). Another study reports that melatonin attenuates cognitive impairment through MT2 and cAMP response element binding protein (31).

CaMKII is an important synaptic protein that mediates LTP in the hippocampus. It has been reported that the decrease in CaMKII level is associated with cognitive dysfunction (33). In the present study, we observed that the decreased levels of synaptic markers CaMKII and PSD95 in the hippocampus of rats were coincided with the deterioration of cognitive functions right after surgery. However, melatonin prevented against both the cognitive dysfunction and the reduction in hippocampal levels of PSD95 and CaMKII. Several studies have shown that POCD is associated with altered synaptic marker levels in the rat hippocampus (19). Similarly, in the present study, we found that POCD is associated with the decreased levels of CaMKII and PSD 95 in the hippocampus. CaMKII influences many intracellular signaling pathways and is thought to be a critical mediator of learning and memory processes (34). Previous studies have shown that the altered protein levels related to synaptic plasticity is an important mechanism underlying cognitive impairment in aged mice after laparotomy (11,19). We assessed the hippocampal levels of PSD95, a postsynaptic marker of excitatory synapse, is closely related to function of learning and memory. In the present study, the abdominal surgery significantly reduced the level of PSD95 as previously shown (4). On the other hand, melatonin significantly increased the lev-

el of PSD95 in the hippocampus which is in agreement with a previous study exhibiting the protective effect of melatonin on PSD95 levels in the hippocampus (12). Various central nervous system diseases including cognitive and vascular ones are accompanied with changes in CaMKII levels (35). The results of the present study postulates that melatonin plays a significant neuroprotective effect in improving the cognitive dysfunction induced by POCD. In addition, melatonin decreases the levels of oxidative stress markers. It is known that oxidative stress plays a critical role in the deterioration of cognitive functions in aging (36). Under the conditions of inflammation and oxidative stress, NMDA glutamate receptors are overactivated, leading to the increase in membrane permeability of calcium, and causing calcium overload in cells. Then, as a result of calcium binding to calmodulin, activated CaMKII affects the brain for learning and memory abilities. Recent studies suggest that melatonin may play a role in memory formation in the hippocampus and rearrangement of synaptic connections during memory and learning procedures (35). Melatonin may have preserved CaMKII and PSD95 levels by reducing oxidative stress.

The current findings reveal that the surgical stress lowered the recognition memory as demonstrated by the meaningful reduction in discrimination index (DI), which is in agreement with previous studies (2,6). However, the defective recognition memory induced by surgery was attenuated by the melatonin treatment. Melatonin significantly increased DI and ameliorated the ability of rats to distinguish new object in the NORT, which confirmed the memory-enhancing effects of the treatment. Melatonin and its receptors are expressed in the hippocampus and known to decrease by aging. It has been reported that the decreased melatonin level in old ages may be related to the development of neurodegenerative diseases, including Alzheimer disease's (35). Experimental studies have demonstrated that the administration of melatonin not only ameliorate learning and memory performance but also inhibit oxidative stress in aged animals (12).

The present study has several limitations: cognitive performance was evaluated only by NORT, which is less stressful than the other cognitive tests. In addition, the performance of NORT takes significantly less time compared to the other commonly used cognitive tests. The primary advantage of the NORT over other cognitive tests is that it depends on rats' natural propensity for exploring novelty. As a result, the conditions of the NORT are more similar to those used in the study of human cognitive functions (28).

The present study offer evidence suggesting that melatonin is a neuroprotective agent preventing from the surgery induced cognitive impairment as well as from increased oxidative stress and decreased synaptic protein level. The beneficial effect of melatonin at the cellular level may be related

to reducing oxidative stress and preventing the reduction of CaMKII and PSD95 levels. Therefore, melatonin may be a potential adjuvant neuroprotective agent for the treatment of or prevention from POCD in the elderly. Further studies are needed to demonstrate possible protective effects of melatonin on short-term or middle-term memory in POCD.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

İncü Turan conducted modelling experimental animals and laboratory experiments, writing manuscript. **Veysel Haktan Özaçmak** conducted laboratory experiments and statistical analysis. **Hale Sayan Özaçmak** conducted design of project, ethical and project processes, constitution of full text.

Conflicts of Interest

No conflict of interest is reported by authors. This study was presented as a poster presentation at 4th Turkish Neuroendocrinology Congress 10-12 April 2020.

Financial Support

No financial support was received.

Ethical Approval

All experimental procedures were approved by the Zonguldak Bulent Ecevit University Animal Care and Use Ethical Committee (ethical approval number: 2019-13-12/09).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Cai L, Lu K, Chen X, Huang JY, Zhang BP, Zhang H. Auricular vagus nerve stimulation protects against postoperative cognitive dysfunction by attenuating neuroinflammation and neurodegeneration in aged rats. *Neurosci Lett* 2019;703:104-110.
- Xu Z, Qian B. Sevoflurane anesthesia-mediated oxidative stress and cognitive impairment in hippocampal neurons of old rats can be ameliorated by expression of brain derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett* 2020;721:134785.
- Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol* 2020;130:110791.
- Liu Y, Ni C, Li Z, Yang N, Zhou Y, Rong X, Qian M, Chui D, Guo X. Prophylactic Melatonin Attenuates Isoflurane-Induced Cognitive Impairment in Aged Rats through Hippocampal Melatonin Receptor 2 - cAMP Response Element Binding Signalling. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120(3):219-226.
- Liang R, Ou S, Han Y, Xu J, Zhou S. Plasma amyloid beta level changes in aged mice with cognitive dysfunction following sevoflurane exposure. *Exp Gerontol* 2020;129:110737.
- Jiang Y, Gao H, Yuan H, Xu H, Tian M, Du G, Xie W. Amelioration of postoperative cognitive dysfunction in mice by mesenchymal stem cell-conditioned medium treatments is associated with reduced inflammation, oxidative stress and increased BDNF expression in brain tissues. *Neurosci Lett* 2019;709:134372.
- Wang WX, Wu Q, Liang SS, Zhang XK, Hu Q, Chen QH, Huang HJ, Xu L, Lou FQ. Dexmedetomidine promotes the recovery of neurogenesis in aged mouse with postoperative cognitive dysfunction. *Neurosci Lett* 2018;677:110-116.
- Song J, Chu S, Cui Y, Qian Y, Li X, Xu F, Shao X, Ma Z, Xia T, Gu X. Circadian rhythm resynchronization improved isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Exp Neurol* 2018;306:45-54.
- Jia M, Liu WX, Sun HL, Chang YQ, Yang JJ, Ji MH, Yang JJ, Feng CZ. Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, attenuates postoperative cognitive dysfunction in aging mice. *Front Mol Neurosci* 2015;8:52.
- Mu S, Wu Y, Wu A. Relationship among melatonin, postoperative delirium, and postoperative cognitive dysfunction. *Ann Palliat Med* 2021;10(9):9443-9452.
- Yuan H, Wu G, Zhai X, Lu B, Meng B, Chen J. Melatonin and rapamycin attenuate isoflurane-induced cognitive impairment through inhibition of neuroinflammation by suppressing the mTOR signaling in the hippocampus of aged mice. *Front Aging Neurosci* 2019;11:314.
- Ali T, Kim MO. Melatonin ameliorates amyloid beta-induced memory deficits, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration via PI3/Akt/GSK3 β pathway in the mouse hippocampus. *J Pineal Res* 2015;59(1):47-59.
- Rehman SU, Ikram M, Ullah N, Alam SI, Park HY, Badshah H, Choe K, Kim MO. Neurological enhancement effects of melatonin against brain injury-induced oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration via AMPK/CREB signaling. *Cells* 2019;8(7):760.
- Muhammad T, Ali T, Ikram M, Khan A, Alam SI, Kim MO. Melatonin rescue oxidative stress-mediated neuroinflammation/neurodegeneration and memory impairment in scopolamine-induced amnesia mice model. *J Neuroimmune Pharmacol* 2019;14(2):278-294.
- Song TY, Lin HC, Chen CL, Wu JH, Liao JW, Hu ML. Ergothioneine and melatonin attenuate oxidative stress and protect against learning and memory deficits in C57BL/6J mice treated with D-galactose. *Free Radic Res* 2014;48(9):1049-1060.
- Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, Menjo M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg* 2001;182(5):449-454.
- Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J, Gao D. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2017;39:77-81.
- Ergenc M, Ozacmak HS, Turan I, Ozacmak VH. Melatonin reverses depressive and anxiety like-behaviours induced by diabetes: involvement of oxidative stress, age, rage and S100B levels in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. *Arch Physiol Biochem* 2022;128(2):402-410.
- Muscat SM, Deems NP, D'Angelo H, Kitt MM, Grace PM, Andersen ND, Silverman SN, Rice KC, Watkins LR, Maier SF, Barrientos RM. Postoperative cognitive dysfunction is made persistent with morphine treatment in aged rats. *Neurobiol Aging* 2021;98:214-224.

20. Kawano T, Iwata H, Aoyama B, Nishigaki A, Yamanaka D, Tateiwa H, Eguchi S, Locatelli FM, Yokoyama M. The role of hippocampal insulin signaling on postoperative cognitive dysfunction in an aged rat model of abdominal surgery. *Life Sci* 2016;162:87-94.
21. Grayson B, Leger M, Piercy C, Adamson L, Harte M, Neill JC. Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behav Brain Res* 2015;285:176-193.
22. Dos Santos AC, Castro MA, Jose EA, Delattre AM, Dombrowski PA, Da Cunha C, Ferraz AC, Lima MM. REM sleep deprivation generates cognitive and neurochemical disruptions in the intranigral rotenone model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2013;91(11):1508-1516.
23. Turunc Bayrakdar E, Uyanikgil Y, Kanit L, Koylu E, Yalcin A. Nicotinamide treatment reduces the levels of oxidative stress, apoptosis, and PARP-1 activity in A β (1-42)-induced rat model of Alzheimer's disease. *Free Radic Res* 2014;48(2):146-158.
24. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990;186:421-431.
25. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak-Toker N, Sivas A, Oz H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985;36(1):71-76.
26. Cohen SJ, Stackman RW Jr. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. *Behav Brain Res* 2015;285:105-117.
27. Yabuki Y, Ohizumi Y, Yokosuka A, Mimaki Y, Fukunaga K. Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. *Neuroscience* 2014;259:126-141.
28. Amirzodi F, Mehrabi A, Amirzodi M, Parsania S, Rajizadeh MA, Esmailpour K. The combination effects of resveratrol and swimming HIIT exercise on novel object recognition and open-field tasks in aged rats. *Exp Aging Res* 2020;46(4):336-358.
29. Hosseini L, Farokhi-Sisakht F, Badalzadeh R, Khabbaz A, Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S. Nicotinamide Mononucleotide and Melatonin Alleviate Aging-induced Cognitive Impairment via Modulation of Mitochondrial Function and Apoptosis in the Prefrontal Cortex and Hippocampus. *Neuroscience* 2019;423:29-37.
30. Xu J, Gao H, Zhang L, Rong S, Yang W, Ma C, Chen M, Huang Q, Deng Q, Huang F. Melatonin alleviates cognition impairment by antagonizing brain insulin resistance in aged rats fed a high-fat diet. *J Pineal Res* 2019;67(2):e12584.
31. Liu Y, Ni C, Tang Y, Tian X, Zhou Y, Qian M, Li Z, Chui D, Guo X. Melatonin attenuates isoflurane-induced acute memory impairments in aged rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;113(4):215-220.
32. Shen QH, Li HF, Zhou XY, Lu YP, Yuan XZ. Relation of serum melatonin levels to postoperative delirium in older patients undergoing major abdominal surgery. *J Int Med Res* 2020;48(3):300060520910642.
33. Gao M, Ji S, Li J, Zhang S. DL-3-n-butylphthalide (NBP) ameliorates cognitive deficits and CaMKII-mediated long-term potentiation impairment in the hippocampus of diabetic db/db mice. *Neurol Res* 2019;41(11):1024-1033.
34. Singhakumar R, Boontem P, Ekthuwapranee K, Sotthibundhu A, Mukda S, Chetsawang B, Govitrapong P. Melatonin attenuates methamphetamine-induced inhibition of neurogenesis in the adult mouse hippocampus: An in vivo study. *Neurosci Lett* 2015;606:209-214.
35. Zhang L, Zhang HQ, Liang XY, Zhang HF, Zhang T, Liu FE. Melatonin ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation in rats: role of oxidative stress, BDNF and CaMKII. *Behav Brain Res* 2013;256:72-81.
36. Rosales-Corral SA, Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Korkmaz A, Ma S, Tan DX, Reiter RJ. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res* 2012;52(2):167-202.



Urinary Tract Infections in Children: Clinical and Antibiotic Susceptibility Data from a Tertiary Care Hospital

Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik ve Antibiyotik Duyarlılık Verileri

Esra Nagehan AKYOL ONDER¹ , Selçuk TÜRKEL² , Cengizhan KILICASLAN³ 

¹Aksaray Training and Research Hospital, Department of Paediatric Nephrology, Aksaray, Turkey

²Aksaray Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Aksaray, Turkey

³Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Aksaray, Turkey

ORCID ID: Esra Nagehan Akyol Onder 0000-0003-0321-2204, Selçuk Türkel 0000-0001-5392-8679, Cengizhan Kilicaslan 0000-0002-6093-7132

Cite this article as: Akyol Onder EN et al. Urinary tract infections in children: clinical and antibiotic susceptibility data from a tertiary care hospital. Med J West Black Sea. 2023;7(2):234-240.

Corresponding Author

Esra Nagehan Akyol Onder

E-mail

esra.nagehan.7@hotmail.com

Received

11.12.2022

Revision

31.03.2023-26.04.2023

Accepted

03.07.2023

ABSTRACT

Aim: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in children. Empirical antibiotic treatment is recommended until the antibiogram reports of urine culture are available. It is essential to initiate local UTI agents and their antimicrobial susceptibility patterns in specific geographical regions to choose the best empirical antibiotics. The current study aimed to determine causative microorganisms and antibiotic resistance patterns in children diagnosed with UTI.

Material and Methods: The study was carried out retrospectively with 216 children diagnosed with UTIs for the first time. The patients were categorized into two groups according to age (≤ 1 year and > 1 year). Demographic data, presenting symptoms, imaging findings, and urine and culture analysis results were collected and compared between these two groups.

Results: Cefazolin and nitrofurantoin use may be preferred in the empirical treatment of UTIs caused by *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. Additionally, amoxicillin/clavulanate was recommended in the empirical therapy of UTIs caused by *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp. The trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin resistance of *E. coli* was found to be statistically significantly higher in the ≤ 1 year group ($p=0.03$ and $p=0.01$, respectively), while the nitrofurantoin resistance of *Klebsiella* was statistically significantly higher in the > 1 year group ($p=0.01$). The gentamicin resistance of *Klebsiella* spp. was statistically significantly higher in the ≤ 1 year group ($p=0.03$).

Conclusion: It is important to detect regional antibiotic resistance patterns to manage UTIs and minimize related complications. Antibiotic susceptibility studies are necessary to reduce improper antibiotic use and resistance rates of antibiotics.

Keywords: Antibiotics, children, urinary tract infection, susceptibility

ÖZ

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocuklarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır. İdrar kültürü ve antibiyogram sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi önerilir. İYE tedavisi için kullanılacak en uygun ampirik antibiyotik seçeneğini belirlemek için o bölgeye özgü İYE ajanlarını ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlemek esastır. Bu çalışma, bölgemizde İYE tanısı alan çocuklarda etken mikroorganizmaları ve antibiyotik direnç paternlerini belirlemeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, ilk kez İYE tanısı alan 216 çocuk ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastalar yaşlarına göre (≤ 1 yaş ve > 1 yaş) iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında demografik veriler, başvuru semptomları, görüntüleme bulguları, idrar ve kültür analiz sonuçları toplandı ve karşılaştırıldı.



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

Bulgular: *Escherichia coli* ve *Enterococcus* türlerinin neden olduğu İYE'lerin ampirik tedavisinde sefazolin ve nitrofurantoin kullanımı tercih edilebilir. Ayrıca, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. ve *Proteus* spp.'nin neden olduğu İYE'lerin ampirik tedavisinde amoksisilin/klavulanat önerilmiştir. *E. coli*'nin trimetoprim-sülfametoksazol ve nitrofurantoin direnci ≤ 1 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,01$), *Klebsiella*'nın nitrofurantoin direnci >1 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,01$). *Klebsiella* türlerinin gentamisin direnci ≤ 1 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,03$).

Sonuç: İYE'lerin tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde bölgesel antibiyotik direnç paternlerini saptamak önemlidir. Uygunsuz antibiyotik kullanımını ve antibiyotik direnç oranlarını azaltmak için antibiyotik duyarlılık çalışmaları gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Antibiyotik, çocuk, idrar yolu enfeksiyonları, direnç

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in children (1), affecting approximately 8% of this population (2). The incidence of UTIs is higher among boys until the age of 1 year; however, girls have more UTIs over 1 year of age. Children experience recurrent UTIs at a rate of up to 30% within the first year of the UTI, and UTIs can cause complications, such as hypertension, renal scarring, and end-stage kidney disease if not treated properly (3). The risk of renal scarring is higher in patients under 1 year of age and those with congenital abnormalities of the urinary tract (CAKUT) (4).

The most common bacterial pathogen is *Escherichia coli* (*E. Coli*) (1,2). The gold standard for the diagnosis of UTIs is urine culture, but it takes 48-72 hours to identify appropriate antibiotics for treatment in antibiogram reports (5). Empirical antibiotic treatment based on local susceptibilities according to local epidemiologic studies is recommended to prevent the complications of UTIs that may occur due to delayed results (6). However, the inappropriate and widespread use of antibiotics in UTIs has led to an increase in antibiotic resistance globally (7). Therefore, it is essential to initiate local etiological UTI agents and their antimicrobial susceptibility patterns in specific geographical regions.

This study aimed to determine demographic data, causative microorganisms, and antibiotic resistance patterns of these pathogens in children admitted to our hospital and diagnosed with UTIs. The patients were also grouped according to their age as those under and over 1 year of age and compared in terms of demographic characteristics, UTI agents, and antimicrobial susceptibility, which may be helpful to determine appropriate empirical antibiotics for different age groups.

MATERIAL and METHODS

It was a retrospective study carried out with 216 children diagnosed with UTIs for the first time between October 2021 and October 2022 in a pediatric nephrology outpatient clinic after obtaining approval from the local ethics committee (IRB number:127-SBKAEK, date: 29/09/2022). All children with UTIs diagnosed based on positive urine culture results,

symptomatology (dysuria, vomiting, abdominal-back pain, fever, anorexia, foul-smelling urine, enuresis, pollakiuria, and hematuria), and positive urinalysis findings of UTIs were included in this study. Patients with a neurogenic bladder, those with incomplete data in hospital records, and those with antibiotic prophylaxis were excluded.

The patients were categorized into two groups according to their age (≤ 1 year and >1 year). Demographic data (age, age at diagnosis, and the existence of gender, labial synchia, phimosis, constipation, nephrolithiasis, hypercalciuria, CAKUT), presenting symptoms, the results of imaging studies, namely ultrasound (US), voiding cystourethrogram (VCUG), and 99m labeled Technetium dimercaptosuccinic acid (99mTc DMSA) scintigraphy, urine and culture analysis results were collected and compared between these two groups. CAKUT was defined based on the presence of hydronephrosis, vesicoureteral reflux (VUR), or obstructive uropathies (ureteropelvic and ureterovesical junction obstruction).

The midstream clean catch method was used to obtain urine samples in toilet-trained children, while the urine specimen was collected via urethral catheterization in those without sphincter control. Growth of $>10^5$ single colony-forming units (CFU/mL) in the midstream clean catch method and $>5^4$ CFU/mL in the catheterized specimen of urine was considered as UTI (1,2). Urine dipstick analysis with the presence of nitrites or leucocyte esterase or pyuria was documented as positive. Urine culture samples taken in sterile urine containers under aseptic conditions were delivered to the microbiology laboratory at room temperature within 30 minutes according to the quality guidelines of our hospital. The samples were inoculated quantitatively on 5% sheep blood agar and eosin methylene blue agar medium and incubated at 37°C for 18-24 hours. Species identification of microorganisms (*E. coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus*, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) considered to be causative was done using conventional methods. Antibiotic susceptibility tests and minimum inhibitory concentration values of microorganisms were performed according to the current European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria, using Kirby-Bauer disc diffusion and

gradient diffusion methods (8). Extended-spectrum-beta lactamase (ESBL) producing bacteria were also reported. The following antimicrobial drugs were tested: ampicillin, amoxicillin/clavulanate (AMC), trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), ceftazidime, cefuroxime, cefixime, ceftriaxone, ciprofloxacin, fosfomycin, gentamicin, meropenem, nitrofurantoin, and amikacin.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). *P* values of <0.05 were considered statistically significant. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (minimum-maximum). The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, histograms, and probability graphics were used to assess the normality of the distribution of variables. Categorical data were reported as frequency (%) and compared with the chi-squared test. The Mann-Whitney *U* test was carried out to analyze the differences in continuous variables.

RESULTS

The study included a total of 216 (36 male and 180 female) patients with a median age of 6 (range: 0.3-17) years diagnosed with UTIs for the first time. The median age at diagnosis was 5 (range: 0.3-15.5) years. Of these patients, 50 (23.1%) were aged ≤ 1 year, and 166 (76.9%) were aged >1 year. The majority of the patients in the study group were female (83.3%). Before ≤ 1 year of age, the male-to-female ratio was 1.3. Over the age of 1 year, the male-to-female ratio decreased to 0.05. Labial synechia was detected in 13.3% of the girls, while phimosis was found in 16.7% of the boys. Dysuria, vomiting, fever, and abdominal pain were the most common presenting symptoms of the children. Constipation was detected in 40 (18.5%) patients. Twenty (9.3%) children had nephrolithiasis, and 24 (11.1%) had hypercal-

ciuria. Forty patients (16 patients under and 24 patients over 1 year of age) had CAKUT. The most common CAKUT was VUR (11.1%), followed by hydronephrosis (5.6%) (Figure 1). There were no significant differences between patients ≤ 1 year of age and >1 year in terms of hydronephrosis, VUR, ureteropelvic junction obstruction, or posterior urethral valve ($p=0.28$, $p=0.33$, $p=0.053$, and $p=0.053$, respectively). Twenty patients had abnormalities such as scars, atrophies, or functional loss on DMSA, and 14 (70%) of these patients had VUR. The most common pathogen was identified as *E. coli* (63.9%), followed by *Enterococcus* spp. (11.1%), *Klebsiella* spp. (10.2%), and *Proteus* spp. (6.5%). ESBL (+) uropathogens were found in 6.5% of the patients.

The demographic and clinical data according to age ranges are presented in Table 1. *E. coli* was the most common isolated microorganism in both age groups. There was a significant difference between the two groups according to gender, presenting symptoms such as irritability, abdominal pain, vomiting, dysuria, anorexia, foul-smelling urine, CAKUT, nitrite positivity, ESBL positivity, etc. *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp. ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.041$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.011$, $p=0.023$, $p=0.048$, $p=0.041$, $p<0.001$, and $p=0.042$, respectively).

The antibiotic resistance rates of the most seen pathogens are shown in Table 2. The resistance rates of *E. coli* to ampicillin, AMC, TMP/SMX, cefuroxime, cefixime, and amikacin were found higher at 75.4%, 36.2%, 32.6%, 39.1%, 41.3%, and 40.5%, respectively. Cefazolin and nitrofurantoin (NTF) were found to be useful in the empirical treatment of UTIs caused by *E. coli* and *Enterococcus* spp. Additionally, AMC was recommended in the empirical therapy of UTIs associated with *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp.

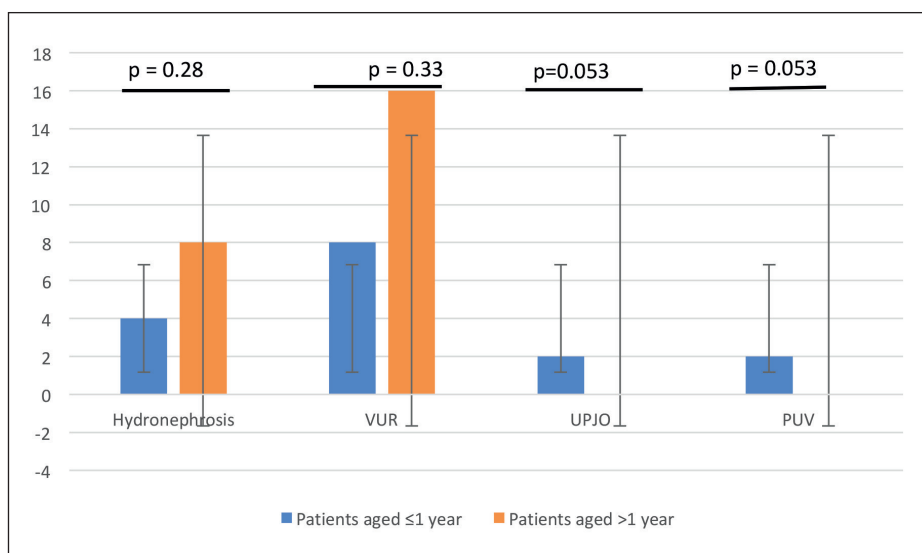


Figure 1: CAKUT detected in the patients.

CAKUT: congenital abnormalities of the urinary tract, **VUR:** vesicoureteral reflux, **UPJO:** ureteropelvic junction obstruction, **PUV:** posterior urethral valve.

The comparison of the antibiotic patterns of the uropathogens according to age groups is presented in Table 3. The TMP/SMX and NTF resistance of *E. coli* was found to be statistically significantly higher in patients aged ≤ 1 year ($p=0.03$ and $p=0.01$, respectively), while the NTF resistance of *Klebsiella* spp. was statistically significantly higher in the >1 year group ($p=0.01$). The gentamicin resistance of *Kleb-*

siella spp. was statistically significantly higher in the ≤ 1 year group ($p=0.03$).

DISCUSSION

UTIs constitute a common health problem in children due to the risk of long-term morbidity (9). Moreover, the urgent need for empirical treatment without waiting for the results of

Table 1: Demographic data of the patients.

	Patients ≤ 1 year (n=50)	Patients >1 year (n=166)	p-value
Age (median, min-max, years)	1 (0.3-1)	8 (1.5-17)	<0.001*
Age at diagnosis (median, min-max, years)	0.5 (0.3-0.9)	7 (2-15.5)	<0.001*
Gender (F/M)	22/28	158/8	<0.001**
Presenting symptoms			
• Irritability	24 (48.0)	4 (2.4)	<0.001**
• Abdominal pain	4 (8.0)	50 (30.1)	0.002**
• Vomiting	26 (52.0)	30 (18.0)	0.041**
• Fever	16 (32.0)	42 (25.3)	0.312**
• Dysuria	1 (2.0)	62 (37.3)	<0.001**
• Hematuria	2 (4.0)	8 (4.8)	0.988**
• Poor feeding	14 (28.0)	16 (9.6)	0.001**
• Pollakiuria	1 (2.0)	14 (8.4)	0.211**
• Frequency-Urgency	0	20 (12.0)	-
• Foul-smelling urine	12 (24.0)	17 (10.2)	0.011**
Labial synechia	2 (9.0)	22 (13.9)	0.611**
Phimosis	5 (17.8)	1 (12.5)	0.321**
Constipation	6 (12.0)	34 (20.5)	0.171**
Nephrolithiasis	8 (16.0)	12 (7.2)	0.091**
Hypercalciuria	8 (16.0)	16 (9.6)	0.211**
CAKUT	16 (32.0)	24 (14.5)	0.023**
DMSA abnormality	0	6 (3.6)	0.512**
Urine analysis			
• LE (+)	38 (76.0)	103 (62.0)	0.081**
• Nitrite (+)	8 (16.0)	50 (30.1)	0.048**
• LE + nitrite (+)	6 (12.0)	12 (7.2)	0.307**
ESBL (+)	6 (12.0)	8 (4.8)	0.041**
Uropathogen			
• <i>Escherichia coli</i>	28 (56.0)	110 (66.2)	0.182**
• <i>Enterococcus</i> spp.	4 (8.0)	20 (12.0)	0.412**
• <i>Klebsiella</i> spp.	16 (32.0)	6 (3.6)	<0.001**
• <i>Proteus mirabilis</i>	0 (0.0)	14 (8.4)	0.042**
• <i>Pseudomonas</i> spp.	2 (4.0)	4 (2.4)	0.603**
• <i>Staphylococcus</i> spp.	0 (0.0)	10 (6.0)	0.102**
• <i>Streptococcus</i> spp.	0 (0.0)	2 (1.2)	0.804**

SD: Standard deviation, **F:** Female, **M:** Male, **ESBL:** Extended-spectrum-beta lactamase, **CAKUT:** Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, **DMSA:** Dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *: Mann-Whitney U, **: Chi-square Test

the antibiogram and the recent increase in antibiotic resistance to the agents used in empirical antibiotherapy have further complicated the treatment of these infections (1,2). The uropathogens and their antibiotic susceptibility profile may vary between different age groups and geographical areas. To the best of our knowledge, in the literature, there is a lack of data concerning the antimicrobial resistance profile for children with UTIs from our geographical region in Turkey.

The diagnosis of UTIs can be challenging due to the variety of symptoms among age groups (4). In our study, irritability, vomiting, poor nutrition, and foul-smelling urine were more common presenting symptoms in infants compared to older children, which is generally consistent with the study of Shrestha et al., however, these authors found fever to be more common in older children (10). Similar to other studies, female predominance was found in patients with UTIs, but there was a male predominance in the first year of life

Table 2: Antibiotic resistance patterns of the most common pathogens.

Antibiotic resistance	<i>Escherichia coli</i> (n=138) (%)	<i>Enterococcus spp.</i> (n=24) (%)	<i>Klebsiella spp.</i> (n=22) (%)	<i>Proteus spp.</i> (n=14) (%)
Ampicillin	104 (75.4)	10 (41.7)	20 (90.9)	1 (7.1)
AMC	50 (36.2)	1 (4.2)	4 (18.2)	0
TMP-SMX	45 (32.6)	16 (66.7)	6 (27.3)	3 (21.4)
Cefazolin	22 (15.9)	4 (16.7)	10 (45.4)	4 (28.6)
Cefuroxime	54 (39.1)	4 (16.7)	8 (36.4)	4 (28.6)
Cefixime	57 (41.3)	4 (16.7)	6 (27.3)	3 (21.4)
Ceftriaxone	32 (23.1)	6 (25.0)	8 (36.4)	0
Ciprofloxacin	26 (18.8)	6 (25.0)	6 (27.3)	0
Fosfomycin	10 (7.2)	4 (16.7)	2 (9.1)	0
Gentamicin	32 (23.1)	4 (16.7)	2 (9.1)	2 (14.3)
Meropenem	2 (1.5)	0	0	0
Nitrofurantoin	10 (7.2)	4 (16.7)	8 (36.4)	10 (71.4)
Amikacin	56 (40.5)	6 (25.0)	0	0

n: Number, spp: Species, AMC: Amoxicillin/clavulanate, TMP-SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole

Table 3: Antibiotic resistance patterns of the most common pathogens according to age groups

Antibiotic resistance	<i>Escherichia coli</i> (n=138) (%)			<i>Enterococcus spp.</i> (n = 24) (%)			<i>Klebsiella spp.</i> (n = 22) (%)			<i>Proteus spp.</i> (n = 14) (%)		
	≤1 year (n = 24)	>1 year (n = 114)	p value	≤1 year (n = 4)	>1 year (n = 20)	p value	≤1 year (n = 16)	>1 year (n = 6)	p value	≤1 year (n = 0)	>1 year (n = 14)	p value
Ampicillin	20 (83)	84 (74)	0.41	2 (50)	8 (40)	0.59	14 (87)	6 (100)	0.72	0	1 (7)	-
AMC	9 (38)	41 (36)	0.92	1 (25)	0	-	2 (12)	2 (33)	0.23	0	0	-
TMP-SMX	5 (20)	40 (35)	0.03	2 (50)	14 (70)	0.82	4 (25)	2 (33)	0.59	0	3 (21)	-
Cefazolin	4 (17)	18 (16)	0.78	4 (100)	0	-	6 (37)	4 (66)	0.47	0	4 (29)	-
Cefuroxime	8 (34)	46 (40)	0.24	4 (100)	0	-	6 (37)	2 (33)	0.82	0	4 (29)	-
Cefixime	10 (41)	40(35)	0.78	0	4	-	5 (31)	2(33)	0.51	0	10	-
Ceftriaxone	6 (25)	26 (23)	0.59	4 (100)	2 (10)	0.54	6 (37)	2 (33)	-	0	0	-
Ciprofloxacin	4 (17)	22 (16)	0.49	0	6 (30)	-	6 (37)	0	-	0	0	-
Fosfomycin	1 (4)	9 (8)	0.69	0	4 (20)	-	2 (12)	0	-	0	0	-
Gentamicin	7 (29)	25 (22)	0.76	2 (50)	2 (10)	0.03	2 (12)	0	-	0	2 (14)	-
Meropenem	0	2 (2%)	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Nitrofurantoin	5 (20)	5 (5)	0.01	0	4 (20)	-	4 (25)	4 (66)	0.01	0	10 (71)	-
Amikacin	6 (25)	16 (14)	0.32	2 (50)	4 (20)	0.14	-	-	-	-	-	-

n: Number, spp: Species, AMC: Amoxicillin/clavulanate, TMP-SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole. *: Chi-square test

(4,5,11). This is because CAKUT is more common in male infants, as also reported in our study. The rates of labial adhesion and phimosis, which are predisposing factors for UTIs, were similar to previous studies (12,13). Hypercalciuria is an underlying factor in UTIs, causing the impairment of the uroepithelium with calcium oxalate microcrystals (14,15). Stojanovic et al. reported that 10% of their patients with a single UTI had hypercalciuria similar to our study. However, they found this rate to be higher (44%) in children with recurrent UTIs (14). Nacaroglu et al. demonstrated that 66.7% of their hypercalciuric patients had recurrent UTIs (15). To determine the etiology of UTI, it is important to investigate urine calcium excretion, especially in recurrent infections. CAKUT is detected in the US in 18.5% of patients similar to Kumar et al., which showed 17% associated congenital urinary anomalies (16). The most-seen CAKUT in this study is VUR. It is reported that one-third of patients with VUR will develop at least one UTI (17). Thus, it is important to evaluate children with UTIs for CAKUT.

In the current study, gram-negative bacteria were isolated in 92% of the patients, which is compatible with the literature (1,2,16,18). These bacteria are more predominant than gram-positive bacteria in UTIs because they are commonly seen in the intestinal flora and can easily trespass and colonize the periurethral and perineal areas (18). We found *E. coli* to be the most common uropathogen with a rate of 56%, similar to previous studies (16,19,20). In the present study, similar to Mekonnen et al. (21), meropenem and ciprofloxacin were effective and β -lactam antibiotics (ampicillin, cefuroxime, and cefixime) were least effective for *E. coli*. Araújo et al. reported a significant increase in ciprofloxacin resistance between 2021 and 2022 for *E. coli* in an adult study (22). The rate of beta-lactam and other antibiotic resistance is increasing probably due to the continuous use of antibiotics without susceptibility data, easy availability, and misuse of antibiotics.

The World Health Organization has reported ESBL-positive *E. coli* as a key indicator for the surveillance of antibiotic resistance worldwide (23). In the current study, the rate of ESBL (+) uropathogens was found to be 5%, similar to Dejonckheere et al. (24). However, Koçak et al. reported ESBL positivity at a rate of 49% (25). Our lower rate may be due to our inclusion of only patients that were diagnosed with UTIs for the first time and did not receive antibiotic prophylaxis. The long-term and repeated use of antibiotics in UTIs increases ESBL positivity. Patients who required prophylaxis should be chosen carefully, and inappropriate prescriptions of antibiotics should be avoided.

In the current study, patients aged before ≤ 1 year old had a higher rate of antibiotic resistance than those aged over 1 year, which is consistent with the study conducted by Kurt-Şükür et al. (19). Antibiotic resistance rates may be higher

in infants due to the higher prevalence of CAKUT and UTIs with ESBL positivity in this group. Gupta et al. reported that an antimicrobial agent should not be prescribed when the resistance rate is over 20% for empirical treatment (26). According to these data, NTF seems to be a good option in the empirical treatment of UTIs with low rates of resistance. However, according to the American Academy of Pediatrics, NTF is not recommended in febrile infants because serum and parenchymal concentrations may be inadequate for the management of urosepsis or pyelonephritis. In this patient group, TMP/SMX and cephalexin are recommended (27). We also found a higher resistance rate of NTF to *E. coli* in infants than in older children. Moreover, Kurt-Şükür et al. reported an increase in NTF resistance within ten years probably due to its increased use in prophylaxis and treatment (19).

The main limitations of this study are its single-centered retrospective nature and small sample size. In addition, we only evaluated patients that had UTIs for the first time. Children with recurrent UTIs may demonstrate different antibiotic susceptibility patterns.

In conclusion, antibiotic resistance is spreading worldwide. In UTIs, empirical treatment is prescribed until the results of the antibiogram are ready. It is important to detect regional antibiotic resistance patterns to manage UTIs properly by determining the most appropriate empirical therapy and minimizing morbidity and complications associated with these infections. Antibiotic susceptibility studies are also necessary to reduce improper antibiotic use and resistance rates of antibiotics.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Esra Nagehan Akyol Önder, Cengizhan Kılıçaslan researched literature and conceived the study. **Esra Nagehan Akyol Önder, Cengizhan Kılıçaslan, Selçuk Turkel** were involved in data acquisition. **Esra Nagehan Akyol Önder, Selçuk Turkel** contributed to data analysis and interpretation. **Esra Nagehan Akyol Önder** wrote the first draft of the manuscript. All authors reviewed and edited the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support

No financial support was declared by the authors.

Ethical Approval

Our research was approved by the Ethics Committee with the decision of the IRB number 127-SBKAEK on 29/09/2022.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

- Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020;395(10237):1659-1668.
- Lu J, Liu X, Wei Y, Yu C, Zhao J, Wang L, Hu Y, Wei G, Wu S. Clinical and microbial etiology characteristics in pediatric urinary tract infection. *Front Pediatr* 2022;10:844797.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Tekgöl S; European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67:546-558.
- Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. *Microbiol Spectr* 2016;4(5).
- Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health* 2017;37:273-279.
- NICE. Urinary tract infection in children in under 16s: diagnosis, treatment, and long-term management. CG54. [Clinical guideline]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2007. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54> (Accessed 01.11.2022).
- Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:29S-34S.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST Definitive Document E.Def 1.2, May 2000: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(9):503-508.
- Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1253-1265.
- Shrestha LB, Baral R, Poudel P, Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Pediatr* 2019;19:36.
- Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children [published correction appears in *Pediatrics*. 2022;150(4)]. *Pediatrics* 2021;147(2):e2020012138.
- Gonzalez D, Anand S, Mendez MD. Labial Adhesions. 2022 Aug 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Manekar AA, Janjala N, Sahoo SK, Tripathy BB, Mohanty MK. Phimosis - Are we on right track? *Afr J Paediatr Surg* 2022;19:199-202.
- Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapic MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1291-1295.
- Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M, Erdogan O, Akyüz SG, Caltik A. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren Fail* 2013;35:327-332.
- Kumar V, Singh RKN, Verma PK, Bhat NK, Shrivastava Y, Yhosu E, Bhatia M, Chacham S. Clinico-microbiological profile and clinical predictor of urinary tract infection in children: A single-center study from Himalayan foothills. *Cureus* 2023;15:e33289.
- Colceriu MC, Aldea PL, Răchișan AL, Clichici S, Sevastre-Berghian A, Mocan T. Vesicoureteral reflux and innate immune system: physiology, physiopathology, and clinical aspects. *J Clin Med* 2023;12:2380.
- Fenta A, Dagne M, Eshetie S, Belachew T. Bacterial profile, antibiotic susceptibility pattern and associated risk factors of urinary tract infection among clinically suspected children attending at Felege-Hiwot comprehensive and specialized hospital, Northwest Ethiopia. A prospective study. *BMC Infect Dis* 2020;20:673.
- Kurt-Şükür ED, Özçakar ZB, Doğan Ö, Öztürk M, Karaman M, Çakar N, Güriz H, Yalçınkaya F. The changing resistance patterns of bacterial uropathogens in children. *Pediatr Int* 2020;62:1058-1063.
- Gökçe İ, Çiçek N, Güven S, Altuntaş Ü, Bıyıklı N, Yıldız N, Alpay H. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric urinary tract infections and rationale for empirical antibiotic therapy. *Balkan Med J* 2017;34:432-435.
- Mekonnen S, Tesfa T, Shume T, Tebeje F, Urgesa K, Weldegebreal F. Bacterial profile, their antibiotic susceptibility pattern, and associated factors of urinary tract infections in children at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *PLoS One* 2023;18:e0283637.
- Araújo MRB, Sant'Anna LO, Santos NNCD, Seabra LF, Santos LSD. Monitoring fluoroquinolone resistance among ESBL-positive and ESBL-negative *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections: An alert for empirical treatment. *Rev Soc Bras Med Trop* 2023;56:e0513.
- Matheu J, Aidara-Kane A & Andremont A 2017. The ESBL Tricycle AMR Surveillance Project: A Simple, one Health Approach to Global Surveillance. *One Health*. Available from: <http://resistancecontrol.info/2017/the-esbl-tricycle-amr-surveillance-project-a-simple-one-health-approach-to-global-surveillance/> (accessed 02.11.2022)
- Dejonckheere Y, Desmet S, Knops N. A study of the 20-year evolution of antimicrobial resistance patterns of pediatric urinary tract infections in a single center. *Eur J Pediatr* 2022;181:3271-3281.
- Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltık A, Köksoy AY, Çizmeci Z, Günbey S. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatr Int* 2016;58:467-471.
- Gupta K, Hooton TM, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103-120.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.



Myopia in the COVID-19 Pandemic Period in Young Adults: The Sample of Turkey-Zonguldak

Genç Yetişkinlerde COVID-19 Pandemisi Dönemi Miyopi: Türkiye-Zonguldak İli Örneği

Pınar KAYA¹ , Cemile ÜÇGÜL ATILGAN² 

¹Etlık City Hospital, Department of Ophthalmology, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Department of Ophthalmology, Ankara, Turkey

ORCID ID: Pınar Kaya 0000-0001-9243-6124, Cemile Üçgül Atılğan 0000-0002-8875-1567

Cite this article as: Kaya P and Üçgül Atılğan C. Myopia in the COVID-19 pandemic period in young adults: the sample of turkey-zonguldak. Med J West Black Sea. 2023;7(2):241-246.

Corresponding Author

Pınar Kaya

E-mail

drpnrck@gmail.com

Received

21.05.2023

Revision

15.08.2023

Accepted

22.08.2023

ABSTRACT

Aim: Investigating the relationship between the development and progression of myopia and digital screen time in young adults during the COVID-19 pandemic.

Material and Methods: This single-centered, retrospective study included 106 young adults aged 18-25 years, followed up in January-March 2019, 2020, and 2021. The patients were divided into two groups: emmetrope and myopia according to their baseline refractive values. The association between spherical equivalent refraction (SER) values and digital screen time before and during the pandemic was evaluated.

Results: The mean age of 59 patients' (69.5% female) in the emmetrope group was 20.7±2.0, and 20.6±2.3 years of 47 patients (68.1% female) in the myopia group (p=0.422, p=0.877, respectively). The patients were reported to spend more time on digital devices in both groups (p<0.001). Before the pandemic, the SER value did not differ between 2019 and 2020, but the average annual change in SER was -0.19±0.34 D in the pandemic between 2020-2021 for the emmetrope group (p<0.001). The mean annual change of SER was -0.08±0.19 D between 2019-2020 and -0.21±0.26 D in the myopia group during the pandemic (p=0.015). The annual change of SER was under 0.50 D for both, and a significant correlation was not detected between the increase in digital screen time and the change in SER in the emmetropic and myopic groups.

Conclusion: The increased usage of digital devices during the pandemic is not associated with a myopic shift in young adults. Although no correlation was found, a shift to myopia was detected in both groups during the pandemic.

Keywords: Adult myopia, COVID-19 pandemic, digital screen, myopia, progression of myopia

ÖZ

Amaç: Genç erişkinlerde pandemi döneminde dijital ekran kullanım süresi ile miyopi gelişimi ve miyopi progresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif, tek merkezli çalışmamıza Ocak-Mart 2019, 2020 ve 2021 yıllarında takip edilen 18-25 yaş arası 106 genç yetişkin dahil edildi. Başvurudaki sferik eşdeğer refraksiyon (SER) değerlerine göre hastalar emetrop ve miyop olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pandemi öncesinde ve pandemi döneminde SER değişiklikleri ile dijital ekran kullanım süresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Emetrop gruptaki 59 hastanın (%69.5'i kadın) yaş ortalaması 20.7±2.0, miyop grubundaki 47 hastanın (%68.1'i kadın) yaş ortalaması 20.6±2.3 idi (sırasıyla; p=0.422, p=0.877). Her iki grupta da hastaların dijital cihazlarda daha fazla zaman geçirdikleri saptandı (p<0.001). Emetrop grupta pandemi öncesi SER değeri 2019-2020 yılları arasında farklılık göstermezken, 2020-2021 pandemi



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

yılları arasında SER'deki ortalama yıllık değişim -0.19 ± 0.34 D idi ($p < 0.001$). Miyop grupta SER'deki ortalama yıllık değişim 2019-2020 yılları arasında -0.08 ± 0.19 D ve pandemi döneminde -0.21 ± 0.26 D idi ($p = 0.015$). Yıllık SER değişimi iki grupta da 0.50 D'nin altındaydı ve iki grupta da dijital ekran süresindeki artış ile SER değişimi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Pandemi döneminde dijital cihazların artan kullanımı, genç erişkinlerde miyopi gelişimi ve artışıyla korele değildir. Korelasyon saptanmamış olsa da her iki grupta da pandemi döneminde miyopiye kayma saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Erişkin miyopisi, COVID-19 pandemisi, dijital ekran, miyopi, miyopi progresyonu

INTRODUCTION

Myopia is one the most common cause of vision loss and has become a public health issue (1). The worldwide prevalence of myopia (the spheric equivalent of -0.50 D or less) and high myopia (the spheric equivalent of -5.00 D or less) is estimated to be 52% (almost 5 billion people) and 10% (almost 1 billion people), respectively, by 2050 (2). Close and intensive work has been suggested as the essential reason for developing myopia. This theory was first put forward in the 16th century and has been studied ever since (3). In recent studies, decreased time spent outdoors, intensive near work and use of digital devices have been found to be risk factors for developing and progression of myopia (4-6).

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first seen in December 2019 in China and has emerged as a global health threat due to its accelerated geographic spread since then. After it was defined as a pandemic by the World Health Organization (WHO), various precautions were taken to manage the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the world. The Turkish Government initiated the nationwide school closure and shifted to online courses to prevent the spread of the infection on 16 March 2020. On 3 April 2020, the complete lockdown on people under the age of 20 was applied in Turkey (7). Home office working was recommended for the working population. The significant increase in the time spent on the digital screen and the noticeable decrease in the time spent outdoors strengthen the concerns that the incidence of myopia would increase (8,9). Recent studies have demonstrated the increased frequency of myopia in children during the COVID-19 pandemic (10).

Although myopia progression has been described extensively in children in the pandemic, this issue has not been evaluated in young adults. Our study aimed to investigate the relationship between myopia development and increasing time spent on the digital screen in young adults.

MATERIAL and METHODS

This single-centered, retrospective study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki with a permission from the Bülent Ecevit University ethics committee. Comprehensive, detailed, and standardized ophthalmic

examinations were performed for 106 patients aged 18-25 years in January-March 2019 and 2020 in the ophthalmology clinic at Devrek State Hospital, which is a primer-level care located in an urban area in Zonguldak, which is a city in the Western Black Sea Region of Turkey. In the first year of the pandemic, these patients were examined again, and data were collected in January-March 2021. All the patients had these inclusion criteria: the best-corrected visual acuity of all participants was 1.0 with Snellen chart in both eyes, emmetropia, or myopia under the degree of -6 Diopter (D). The exclusion criteria were the refractive status of $\geq +0.50$ or ≤ -6.0 D, a history of ocular disease, ocular injury, or systemic disease, and the history of drug usage which may affect the eye. The refractive values of all the patients before, at the beginning, and in the first year of the pandemic, the used digital device information, the time spent on digital screen, and the follow-up time were recorded.

The individuals were divided into two groups emmetropic (refractive status $< +0.50$ D and > -0.50 D), and myopic (refractive status ≤ -0.50 D and > -6.00 D), as defined by the the World Health Organization according to their non-cycloplegic spherical equivalence refraction (SER) status at admission (1). There was no patient with one eye emmetropic and one myopic. SER was calculated according to the formula of the algebraic sum of the diopter powers of the sphere and half of the cylinder (sphere + $0.5 \times$ cylinder). The changes in refraction values in 2019, 2020, and 2021 were examined to compare 2019 with 2020 and 2020 with 2021. How many hours a day all participants spent in front of a digital screen, and which digital device they used before and during the COVID-19 pandemic was learned through a questionnaire. The digital devices were classified as mobile phones, tablets, and computers individually or at least two at once. We evaluated whether the increase in the time the patients spent with close working devices such as cell phones, tablets, and computers affected the onset or progression of myopia.

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 22 was performed for the descriptive and statistical analyzes. Demographic characteristics and clinical data were expressed as mean, standard deviation, frequency, or percentage. Since the data were unsuitable for normal distribution, Mann Whitney U and Wilcoxon tests

were used. The chi-square test was used for categorical data. The Spearman correlation test was evaluated for correlation between data. P value of 0.05 or less was considered as statistical significance.

RESULTS

106 young adults were included in the present study. In the emmetropic group, the mean age of 59 patients was 20.7±2.0 (range:18-25) with 41 (69.5%) females, and in the myopic group, the mean age of 47 patients was 20.6±2.3 (range:18-25) with 32 (68.1%) females. There was no significant difference between the groups regarding age and gender (p=0.422 and p=0.877, respectively). Follow-up time was 12.3±1.6 months in the emmetropic and 12.8±4.8 months in the myopic group before the pandemic (p=0.846). It was 12.2±0.3 months in the emmetropic and 12.3±1.5 months in the myopic group during the pandemic (p=0.158) (Table 1).

Evaluating the emmetropic group, all (100%) of the patients used digital devices before the coronavirus pandemic, and mobile phone was the most-used digital device (100%). 13 (22%) of the individuals used at least two of the digital devices. The use of at least two digital devices increased to 23 (39%) of patients in the pandemic (Table 2). During the pandemic, the mean time that participants spent on the digital screens increased from 4.07±2.12 hours to 6.27±2.79 hours/day (p<0.001) (Table 1). In the same group, the average SER value was +0.002±0.08 D (range: -0.375 and 0.375 D) in 2019 and 2020, and during the pandemic, it decreased to -0.198±0.35 D (range: -0.27 and 0.25 D) in 2021 (Table 3). Before the pandemic, the SER value did not differ between the years 2019 and 2020, but the average annual change in SER was -0.19±0.34 D in the COVID-19 pandemic period between the years 2020 and 2021 for the emmetropic group. Annual SER changes were significantly increased (p<0.001).

Table 1: Descriptive characteristics, follow up period, time spent on digital devices (n=106).

Characteristics	Emmetropic Group (n=59)	Myopic Group (n=47)	p
Age (year±SD)	20.71±2.01	20.58±2.34	0.422
Female, n(%)	41 (69.5)	32 (68.1)	0.877
Follow up time (month±SD)			
Before the pandemic	12.3±1.6	12.8±4.8	0.846
During the pandemic	12.2±0.3	12.3±1.5	0.158
Time spent on digital devices (hours a day±SD)			
Before the pandemic	4.07±2.12	4.22±2.61	0.637
During the pandemic	6.27±2.79	6.96±2.83	0.356

Mann Whitney U test was used for statistical analyses. Results indicate mean±standard deviation.

Table 2: Differences in digital material usage between groups.

Time Spent on Digital Devices	Emmetropic Group (n=59)		Myopic Group (n=47)	
	Before the pandemic	During the pandemic	Before the pandemic	During the pandemic
Not using, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0)
Cell phone only, n (%)	46 (78.0)	34 (57.6)	29 (61.7)	17 (36.0)
Tablet only, n (%)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)
Computer only, n (%)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0)	0 (0)
At least two of devices, n (%)	13 (22.0)	23 (39.0)	16 (34.0)	28 (59.6)

Table 3: Spherical equivalent refractive (SER) values of cases (n=106).

SER value (Diopter)	Emmetropic Group (n=59)		Myopic Group (n=47)		p
2019 year	+0.002±0.08 D	Range: -0.375 and 0.375 D	-1.876±1.19 D	Range: -5.00 and -0.5 D	<0.001
2020 year	+0.002±0.08 D	Range: -0.375 and 0.375 D	-2.01±1.25 D	Range: -5.00 and -0.5 D	<0.001
2021 year	-0.198±0.35 D	Range: -0.27 and 0.25 D	-2.25±1.29 D	Range: -5.00 and -0.5 D	<0.001

Mann Whitney U test was used for statistical analyses. Results indicate mean±standard deviation. **Range:** minimum and maximum

Evaluating the myopic group, 45 (95.7%) of the patients used digital devices before the pandemic, and mobile phones were the most-used digital device with 45 (95.7%) patients. 16 (34%) of the individuals used at least two digital devices. During the pandemic, at least two digital device usage increased to 28 (59.6%) patients (Table 2). The mean time that participants spent on the digital screen increased from 4.22 ± 2.61 hours to 6.96 ± 2.83 hours/day in the coronavirus pandemic ($p < .001$) (Table 1). In the same group, the mean SER value was -1.876 ± 1.19 (range: -5.0 and -0.50 D) in 2019 and it increased in 2020 from -2.01 ± 1.25 D (range: -5.0 and -0.50 D) to -2.25 ± 1.29 D (range: -5.0 and -0.50 D) in 2021 year during the pandemic (Table 3). The mean annual change of SER value was -0.08 ± 0.19 D between 2019 and 2020 and -0.21 ± 0.26 D during the pandemic. The annual SER changes was significantly increased ($p = 0.015$).

The correlation between the increase in the duration of digital device usage and the change in SER values of patients during the pandemic period was examined. Although daily digital screen usage and myopia progression increased in both groups, there was no significant correlation in both groups according to the Spearman correlation analysis ($p = .282$ in the emmetropic group, and $p = .721$ in the myopic group).

DISCUSSION

The power of our study is being the first to evaluate the myopic shift in young adults during the COVID-19 pandemic in the Western Black Sea Region of Turkey. Our study's results indicate that increased digital device usage during this pandemic did not lead a myopic shift in young adults. The present study is particularly significant because it investigates the progression of myopia in young adults and its correlation with the use of digital devices. Online courses, and work from home through the internet have been applied to prevent the coronavirus spread since March 2020 in Turkey. University students and the working population had to use digital devices to access education and jobs. Additionally, young adults were engaged in digital devices for entertainment because of the lockdown. Therefore, their outdoor activities decreased significantly during the coronavirus pandemic. Concerns about the greater increase in myopia have been increased because previous publications in the literature demonstrated that decreased time spent outdoors, and intense close work might accelerate myopia progression (4,8,9). At the onset of the pandemic, Pellegrini et al. named it as "quarantine myopia," and drew attention to this topic as it is one of the most important causes of visual loss (10). Subsequently, many studies on this subject have shown that myopia has increased during the pandemic among children. Since studies on young adults are scarce in the literature, we focused on this topic among students and the working population aged 18 to 25. We compared

data on changes in SER between the baseline period (2019 and 2020 years, pre-COVID) and the first year of the pandemic (2021), and we detected the correlation between the time spent on digital devices and myopia progression. We also compared the emmetropic and myopic groups within themselves and each other.

Stabilization of myopia was defined as a change of less than 0.5 D by the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) reported in approximately 15 years (11). But it was recommended in the Report of the Joint WHO to conduct studies on myopia up to the age of 25 (1). In the current study, we found a significant increase in the time spent on digital devices among young adults ($p < .001$). We also detected a statistically significant myopic shift in emmetropic patients (SER change -0.19 ± 0.34 D/year in 2020-2021, $p < 0.001$) and in myopic patients (SER change -0.08 ± 0.19 D/year in 2019-2020; -0.21 ± 0.26 D/year in 2020-2021, $p = 0.015$). However, the patients' refractions were assumed as stable because this increase was less than 0.5 D in this study. A shift to myopia was detected even if the value was less than 0.5 D, which may exceed 0.5 D in studies with longer follow-up periods. Although no correlation was found between the increase in time spent on digital devices and a shift to myopia, these findings of our study are remarkable for demonstrating the effect of home confinement on young adults in the coronavirus pandemic period.

In these years, many studies have been conducted about myopia progression during the pandemic. In a comprehensive, prospective cross-sectional study, the prevalence of myopia was found to be significantly greater in children aged 6-8 years (12). In another study conducted in China, an association was found between the increased time of digital devices and the rapid progression of myopia in 7-12 years old children (13). Aslan and Sahinoglu-Keskek designed a study on the same topic in Turkey, and they found a significantly higher progression in myopia than in the previous years in 8-17-year-old students. However, as in our study, they did not find a correlation between the duration of digital device usage and myopia progression (14). More studies about myopia progression in adults need to be conducted. Regardless of the pandemic, 8-year-long follow-up results of the patients aged 20 at baseline were published in a study by Lee S.S et al. They indicated a continuation in myopia progression in one-third of adults during the third decade of life. They also stated that myopia was more common in women than in our study (15). There was not any statistical difference between the emmetropic and myopic groups in terms of gender in our study.

According to various studies, increased screen time and prolonged near work are some of the critical risk factors for myopia (4,16,17). However, there are still contradictions in the relationship between digital devices and myo-

pia. McCrann et al designed a study involving 418 children, and they used objective data through device-recorded cell-phones. Their study revealed that smartphone usage was found to lead independent increase in myopia (OR 1.08, 95% CI, 1.03-1.14) (18). A systematic review of 15 studies on 49,789 children found no definite relationship between digital display and myopia (19). The present study did not support the theory that using digital devices increases myopia. However, there is a need for detailed studies on this subject in young adults as well.

A study conducted in Turkey in May 2020 stated that screen usage increased to 71%, and the meantime of using screens reached 6.42 ± 3.07 hours/day during the COVID-19 pandemic (7). In our present study, we observed that the rates and the duration of using digital devices increased significantly in patients during the pandemic. We believe this continuous use of digital devices may lead to a progression of myopia in both emmetropic and myopic groups in the following years.

A great number of studies have reported that sufficient time spent outdoor is associated with a lower incidence of myopia. People reduced the frequency with which they went out almost to none, due to the concerns over encountering coronavirus and the lockdown throughout the COVID-19 pandemic. Brighter light has been considered to stimulate the release of dopamine from the retina and inhibits axial elongation in animal models (20,21). The World Health Organization emphasized that spending more than 2 hours a day outside prevents myopia progression regardless of the activity (1). Time spent outdoors was stated as protective against myopia also in young adulthood (22). Awareness should be strengthened in the population, and outdoor activities should be encouraged.

Being single-centered and the small size of patients was one of the limitations of our study. Data on digital device usage and the time spent of them were collected subjectively, which may cause bias. Besides, our study is a citywide population study, and may not reflect the whole country, mainly due to the difference in the prevalence of myopia between rural and urban regions. Also, we were not able to quantify the illumination.

CONCLUSION

More data on young adults measured with cycloplegia and longer follow-up terms with a comprehensive population were required for better observations of the effect of the pandemic on myopia progression. However, there was no significant increase in myopia in the present study; behavioral changes like the tendency to engage in technological devices and indoor occupations caused by the pandemic may lead to an onset and progression of myopia not only in children but also in adults. Our study highlighted the need

to raise awareness of myopia management strategies in the whole society during the pandemic.

Acknowledgment

None.

Author Contributions

Pinar Kaya, and **Cemile Üçgöl Atilgan**; desing of the work, interpretation of data. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest

The authors have no conflict of interests to declare. Consent for publication: All participants gave written informed consent for their data to be published.

Financial Support

No specific grant for this research was received from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Ethical Approval and Consent for Publication

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Institutional Review Board/Ethics Committee of Bülent Ecevit University, Zonguldak, Turkey. All participants gave written informed consent for participation in the study. Availability of data and material: All data will be available upon request.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. Holden BA, Mariotti SP, Kocur I, Resnikoff S, Mingguang H, Naidoo K, Jong M. The impact of myopia and high myopia. Report of the Joint World Health Organization–Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2015.
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123:1036-1042.
3. de Jong P. Myopia: its historical contexts. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1021-1027.
4. Saxena R, Vashist P, Tandon R, Pandey RM, Bhardawaj A, Gupta V, Menon V.. Incidence and progression of myopia and associated factors in urban school children in Delhi: The North India Myopia Study (NIM Study). *PloS one* 2017;12:e0189774.
5. Wen L, Cao Y, Cheng Q, Li X, Pan L, Li L, Zhu H, Lan W, Yang Z. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol* 2020;104:1542-1547.
6. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, Smith W, Rose K, Morgan IG. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1142-1148.

7. Ozturk Eyimaya A, Yalçın Irmak A. Relationship between parenting practices and children's screen time during the COVID-19 pandemic in Turkey. *J Pediatr Nurs* 2021;56:24-29.
8. Sumitha M, Sanjay S, Kemmanu V, Bhanumathi MR, Shetty R. Will COVID-19 pandemic-associated lockdown increase myopia in Indian children? *Indian J Ophthalmol* 2020;68:1496.
9. Wong CW, Tsai A, Jonas JB, Ohno-Matsui K, Chen J, Ang M, Ting DSW. Digital Screen Time During the COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom? *Am J Ophthalmol* 2020;223:333-337.
10. Pellegrini M, Bernabei F, Scordia V, Giannaccare G. May home confinement during the COVID-19 outbreak worsen the global burden of myopia? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:2069-2070.
11. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):7871-7884.
12. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, Li X, Li J, Song L, Zhang Y, Ning Y, Zeng X, Hua N, Li S, Qian X. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:293-300.
13. Ma M, Xiong S, Zhao S, Zheng Z, Sun T, Li C. COVID-19 Home Quarantine Accelerated the Progression of Myopia in Children Aged 7 to 12 Years in China. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:37.
14. Aslan F, Sahinoglu-Keskek N. The effect of home education on myopia progression in children during the COVID-19 pandemic. *Eye (Lond)* 2021;1-6.
15. Lee SS, Lingham G, Sanfilippo PG, Hammond CJ, Saw SM, Guggenheim JA, Yazar S, Mackey DA. Incidence and Progression of Myopia in Early Adulthood. *JAMA Ophthalmol* 2022;140:162-169.
16. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol* 2020;20:27.
17. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. The impact of computer use on myopia development in childhood: The Generation R study. *Preventive Medicine* 2020;132:105988.
18. Mccrann S, Loughman J, Butler JS, Paudel N, Flitcroft DI. Smartphone use as a possible risk factor for myopia. *Clin Exp Optom* 2021;104:35-41.
19. Lanca C, Saw SM. The association between digital screen time and myopia: A systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40:216-229.
20. Smith EL, 3rd, Hung LF, Huang J. Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:421-428.
21. Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5247-5253.
22. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, Rose KA. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:134-149.



COVID-19 Kapanmasının Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisine Etkileri

Effects of COVID-19 Lockdown on Age-Related Macular Degeneration Treatment

Serdar BİLİCİ ^{ID}, Kardelen Ezgi ŞAHİN-ELARSLAN ^{ID}

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Serdar Bilici 0000-0003-1346-0850, Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan 0000-0002-4759-6230

Bu makaleye yapılacak atıf: Bilici S ve Şahin-Elarslan KE. COVID-19 kapanmasının yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisine etkileri. Med J West Black Sea. 2023;7(2):247-251.

Sorumlu Yazar

Serdar Bilici

E-posta

drserdarbilici@gmail.com

Geliş Tarihi

11.05.2023

Revizyon Tarihi

30.07.2023

Kabul Tarihi

26.08.2023

ÖZ

Amaç: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olgularında COVID-19 kapanması nedeniyle yaşanan intravitreal anti-vasküler büyüme faktörü (VEGF) tedavisindeki gecikmenin anatomik ve fonksiyonel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 nedeniyle anti-VEGF tedavisine ara verilen YBMD olguları çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son vizitleri (V0), karantina sonrası ilk (V1) ve son vizitlerindeki (V2) görme keskinlikleri (GK) ve optik koherans tomografi ile santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 73,1 olan 53 olgunun 53 gözü dahil edildi. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması 26,4 ± 10,6 haftaydı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 32,5 (9-52) hafta olup bu süreç içerisinde ortalama 3,84 (1-9) anti-VEGF tedavi uygulanmıştır. Tüm grupta V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 0,98 ve 0,89 LogMAR, ortalama SMK değerleri sırasıyla 371,3, 430,8 ve 334,2 mikron bulunmuştur (Sırasıyla p=0,001 ve p=0,010). Grup 1’de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 0,89 ve 0,86 LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla 374,5, 378,2 ve 308,2 mikron olarak bulunmuştur (Sırasıyla p=0,272 ve p=0,761). Grup 2’de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 1,03 ve 0,9 LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla 369,6, 457,8 ve 347,5 olarak bulunmuştur (Sırasıyla p=0,006 ve p=0,005).

Sonuç: YBMD olgularında anti-VEGF tedavisine ara verilmesiyle birlikte anatomik ve fonksiyonel olarak kötüleşme izlenmiştir. Tekrar tedaviye başlanması ile SMK’da düzelme olmasına rağmen GK kaybı kalıcı olmuştur.

Anahtar Sözcükler: Anti-vasküler büyüme faktörü, COVID-19, optik koherens tomografi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ABSTRACT

Aim: Evaluating the anatomical and functional effects of delay in intravitreal anti-vascular growth factor (anti-VEGF) treatment due to the COVID-19 lockdown in age-related macular degeneration (AMD) cases.

Material and Methods: AMD cases in which anti-vascular growth factor (VEGF) treatment was interrupted due to the COVID-19 lockdown were included in the study. Age, gender, the interval time of the treatment delay, the number of injections after retreatment, and the follow-up period were recorded. Visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT) of the participants at the last visit before the



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

lockdown (V0), the first (V1), and the last (V2) visit after the lockdown were evaluated. The cases were divided into subgroups based on delay in treatment: 18 weeks or less (Group-1) and over 18 weeks (Group-2).

Results: 53 eyes of 53 patients with an average age of 73.1 were included in the study. The average delay in the treatment during the pandemic period was 26.4 ± 10.6 weeks. The average follow-up period after the initiation of retreatment was 32.5 (9-52) weeks, and an average of 3.84 (1-9) anti-VEGF treatments were carried out during this period. The mean VA of V0, V1, and V2 visits of the whole group were determined as 0.78, 0.98, and 0.89 LogMAR respectively, and the mean CMT values were found as 371.3, 430.8, and 334.2 microns respectively ($p=0.001$, and $p=0.010$, respectively). The mean VA of V0, V1, and V2 visits were 0.78, 0.89, and 0.86 LogMAR in Group 1 and, 0.78, 1.03, and 0.9 LogMAR in Group 2, respectively ($p=0.272$, and $p=0.006$, respectively). The mean CMT values of V0, V1, and V2 visits were found as 374.5, 378.2, and 308.2 microns in Group 1 and, 369.6, 457.8, and 347.5 in Group 2, respectively ($p=0.761$, and $p=0.005$, respectively).

Conclusion: In AMD cases, anatomical and functional deterioration was observed with the discontinuation of anti-VEGF therapy. Although there was an improvement in CMT with re-initiation of treatment, the loss of VA was irreversible.

Keywords: Age-related macular degeneration, anti-vascular growth factor, COVID-19, optical coherence tomography

GİRİŞ

Makulanın ilerleyici dejeneratif bir hastalığı olan yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 60 yaş üstü populasyonda görme kaybının önde gelen bir nedenidir (1). Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ajanların intravitreal olarak uygulanması koroidal neovaskülarizasyonun neden olduğu eksüdasyonu baskılayarak neovasküler YBMD tedavisinde yeni bir sayfa açılmasını sağlamıştır (2-5). Ancak bu tedavi planına uyulmaması ve uygun zamanda tedaviyi almamak, YBMD hastalarında daha kötü sonuçlara ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan görme kaybına neden olabilmektedir (6,7).

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) hastalığı, 2019 sonunda Çin' de ortaya çıktıktan sonra hızla tüm dünyaya yayılarak bir pandemiye neden oldu (8). Türkiye'de doğrulanmış ilk COVID-19 vakasının bildirilmesinin ardından COVID-19 yayılmasını sınırlamak için 16 Mart 2020'de kısıtlamalar ve sokağa çıkma yasakları getirildi. Kapanma sırasında, ulusal sağlık sistemi öncelikli olarak COVID-19 ile ilişkili hastalıkların önlenmesine ve acil servislerin yönetimine odaklandı. Dünya çapında çoğu ülkede olduğu gibi, ülkemizdeki oftalmoloji kliniklerinin çoğunda, düzenli klinik ziyaretler, elektif ameliyatlar, programlanmış intravitreal enjeksiyonlar ve acil olmayan göz rahatsızlıkları ertelendi (9-13). Ek olarak, birçok hasta da COVID-19' a maruz kalmamak adına kendi insiyatifleriyle rutin göz hastalıkları muayenelerini ertelemiştir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde neovasküler YBMD nedeniyle anti-VEGF tedavisi uygulanan olgularda COVID-19 kapanması nedeniyle tedaviye verilen aranın etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu analizin, başka bir COVID-19 salgını dalgası veya gelecekteki diğer pandemiler gibi gerçek hayattaki acil durumlarda YBMD olgularının yönetimine ilişkin değerli bilgiler sağlaması planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu onayı (2022/04-19) ile Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda YBMD nedeniyle intravitreal anti-VEGF tedavisi almakta olan olgulardan COVID-19 pandemisine bağlı karantina nedeniyle tedaviye ara verilen ve karantina öncesi son intravitreal enjeksiyon tarihi 17.02.2020-13.03.2020 tarihleri arasında olanlar çalışmaya dahil edildi. Olguların Temmuz 2021 tarihine kadar olan verileri retrospektif olarak incelendi.

Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi (hafta) ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son ziyaretleri (V0), karantina sonrası ilk ziyaretleri (V1) ve karantina sonrası son ziyaretlerindeki (V2) en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (GK-LogMAR) ve optik koherans tomografi ile (Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı.

Uygun kalitede optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri olmaması, veri eksikliği bulunması, okuler cerrahi öyküsü olması (glokom cerrahisi, katarakt cerrahisi, pars plana vitrektomi gibi) ve ek retina hastalığı olması (Epiretinal membran, retinal vasküler tıkanık, dejeneratif miyopi gibi) dışlama kriteri olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, ABD) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Veriler değerlendirilirken, parametrik test varsayımlarını sağlamayan ve normal dağılıma

uymayan bağımlı grup verileri için Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Çalışmanın sonunda G-Power programı ile yapılan güç analizinde 0,5 etki büyüklüğü, %5 hata payı, 53 örneklem büyüklüğü ile %81,4 güç hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 24 kadın 29 erkek toplam 53 olgunun 53 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $63,1 \pm 8,1$ ' di. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması $26,4 \pm 10,6$ haftaydı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 32,5 (9-52) hafta olup bu süreç içerisinde ortalama 3,84 (1-9) anti-VEGF tedavi uygulanmıştır (Tablo 1).

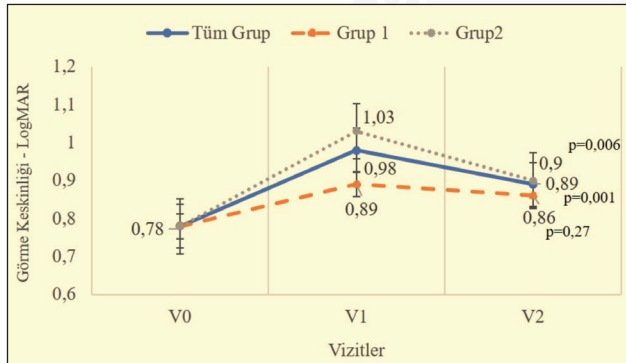
Olguların V0, V1 ve V2 ziyaretlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,6$, $0,98 \pm 0,6$ ve $0,89 \pm 0,6$ LogMAR düzeyindedi ($p=0,001$). V1 ve V2 ziyaretlerindeki GK V0 ziyaretine göre anlamlı derecede düşük bulunurken, V1 ve V2 ziyaretleri arasında GK açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,024$ ve $p=0,128$) (Şekil 1). Aynı ziyaretlerde ortalama SMK değerleri sırasıyla $371,3 \pm 156,2$, $430,8 \pm 162,2$ ve $334,2 \pm 126,7$ mikron bulundu ($p=0,010$). V1 ziyaretindeki SMK diğer ziyaretlere göre anlamlı olarak yüksek V0 ve V2

ziyitleri ise SMK açısından benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,026$, $p < 0,001$ ve $p=0,272$) (Tablo 2 ve Şekil 2).

Tedaviye verilen ara miktarına göre alt grup analizi yapıldığında Grup 1' deki olguların V0, V1 ve V2 ziyaretlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,5$, $0,89 \pm 0,4$ ve $0,86 \pm 0,5$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $374,5 \pm 201,9$, $378,2 \pm 149,8$ ve $308,2 \pm 116,9$ mikron bulunmuştur. Grup 1' de ziyaretler arasında ortalama GK' de ve SMK' da anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,272$ ve $p=0,761$).

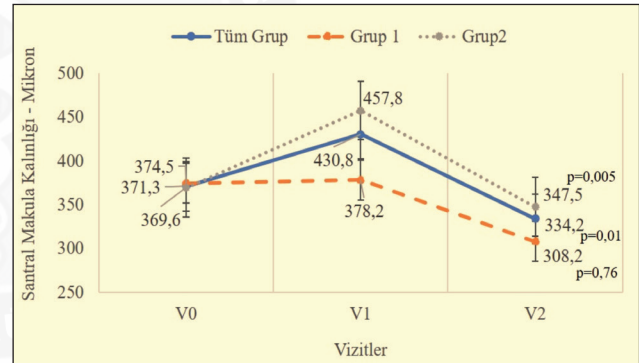
Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Özellikler	Sonuç (n=63)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	24 (45,3)
Erkek	29 (54,7)
Yaş (Yılı±Ss)	63,1 ± 8,3
Tedaviye verilen ara süresi (Hafta±Ss)	26,4 ± 10,6
Tekrar tedavi sonrası takip süresi (Hafta±Ss)	32,5 ± 12,7
Tekrar tedavi sürecindeki enjeksiyon sayısı (Sayı±Ss)	3,84 ± 2,3



Şekil 1: Vizitlerdeki görme keskinliği değişimi.

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son ziyaret, V1: Karantina sonrası ilk ziyaret, V2: Karantina sonrası son ziyaret



Şekil 2: Vizitlerdeki santral makula kalınlığı değişimi.

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son ziyaret, V1: Karantina sonrası ilk ziyaret, V2: Karantina sonrası son ziyaret

Tablo 2: Gruplarda görme keskinliği ve santral makula kalınlığının ziyaretlere göre değişimi.

Değişken	Grup	V0	V1	V2	p'
Görme keskinliği, Medyan (min-maks)	Tüm Grup (n=53)	0,7 (0-3,1)	0,8 (0-3,1)	0,8 (0-3,1)	0,001
	Grup 1 (n=18)	0,7 (0-1,8)	0,85 (0-1,8)	0,85 (0-1,8)	0,272
	Grup 2 (n=35)	0,7 (0,1-3,1)	0,8 (0,1-3,1)	0,8 (0,1-3,1)	0,006
Santral makula kalınlığı, Medyan (min-maks)	Tüm Grup (n=53)	346 (157-1024)	377 (199-830)	329 (115-752)	0,010
	Grup 1 (n=18)	322,5 (157-1024)	338 (206-779)	316,5 (115-520)	0,761
	Grup 2 (n=35)	357 (185-827)	401 (199-830)	329 (146-752)	0,005

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler,

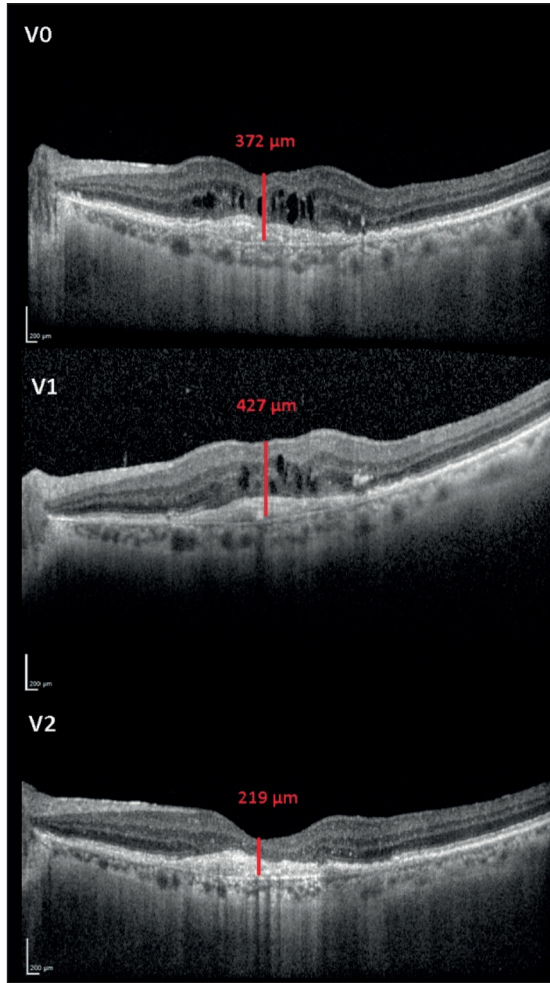
V0: COVID-19 kapanması öncesi son ziyaret, V1: COVID-19 kapanması sonrası ilk ziyaret, V2: COVID-19 kapanması sonrası son ziyaret

*Friedman testi

Grup 2' deki olguların V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,6$, $1,03 \pm 0,7$ ve $0,9 \pm 0,6$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $369,6 \pm 130,1$, $457,8 \pm 163,8$ ve $347,5 \pm 131,1$ mikron bulunmuştur (Tablo 2 ve Şekil 2). Grup 2' de V1 vizitinde diğer vizitlere göre ortalama GK' de düşme ve ortalama SMK' da artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,005$). Şekil 3' te anti-VEGF tedavisinde 17 haftalık gecikme yaşanan bir YBMD olgusunun OKT değişiklikleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda YBMD nedeniyle anti-VEGF uygulanan olgularda tedaviye ara verilmesi ile birlikte SMK' da artış ve GK' de düşüş izlenmiştir. Tedaviye verilen daha uzun



Şekil 3: Anti-VEGF tedavisinde 17 haftalık gecikme yaşanan bir YBMD olgusunda OKT değişiklikleri.

V0: SMK: 372 mikron, GK: 1,0 LogMAR; V1: SMK: 427 mikron, GK: 1,3 LogMAR; V2: 6 doz anti-VEGF sonrası SMK: 219 mikron, GK: 1,0 LogMAR

V0: Karantina öncesi son vizit, V1: Karantina sonrası ilk vizit, V2: Karantina sonrası son vizit, GK: Görme keskinliği, SMK: Santral makula kalınlığı

ara verenerde bu değişikliklerin daha fazla olduğu her iki grupta da tekrar anti-VEGF tedavisi ile birlikte SMK değerlerinin ara öncesi son haline benzer hale geldiği görülmüştür. Tedaviye verilen aranın kısa dönemde görme keskinliğine etkisi olmadığı saptanmıştır (Şekil 1 ve 2).

İntravitreal anti-VEGF tedavisi YBMD, diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve retina ven tıkanıklığı (RVT) gibi çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olup etkilenen çoğu gözde devam eden, sürekli bir tedavi gerektirmektedir. Anti-VEGF tedavisinde yaşanan gecikmeler bu olgularda kalıcı görme kaybına neden olabilmektedir (6). Özellikle YBMD olgularının DMÖ ve RVT olgularına göre kısa süreli tedavi gecikmelerine bağlı görme kaybına daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (6,14,15). Borelli ve ark. ortalama 3 aylık tedavi gecikmesinden sonra YBMD olgularında SMK ve GK' de kötüleşme olduğunu bildirmiştir (11). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye ara veren YBMD olgularında SMK' da artış ve GK' de azalma gözlenmiştir.

COVID-19 pandemisi sonrası YBMD tedavisinde yaşanan aksamaların sonuçları literatürde yer edinmeye başlamıştır. Teo ve ark. YBMD olgularında pandemi sonrası 12 haftaya kadar olan tedavi aksamalarına rağmen 6 aylık süreçte GK' de azalma olmadığını, ancak 12 haftadan uzun süre ara verenerde GK' de 3 sıra kayıp riskinin 3 kat arttığını bildirmiştir (16). Greenlee ve ark.da anti-VEGF tedavisine 3 ay ya da daha fazla ara veren YBMD olgularında tekrar tedaviye rağmen düzelmeyen GK azalması olduğunu bildirmişlerdir (7). Statten ve ark. da YBMD olgularında GK azalması açısından en önemli risk faktörünün tedaviye verilen ara süresi olduğunu bildirmiştir (17). Çalışmamızda da tedaviye verilen ara süresinin etkilerini incelediğimizde tedaviye 18 hafta ve daha az ara verenerde GK ve SMK değişikliklerinin istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmazken, 18 haftadan fazla ara verenerde ise hem GK hem de SMK da kötüleşme yaşanmıştır. 18 haftadan fazla ara verilen grupta tekrar tedaviye başlanmasıyla birlikte SMK düzelerken bu iyileşme GK' ne yansımamıştır.

Çalışmamızın potansiyel bir kısıtlılığı retrospektif dizaynı ile ilgili olup YBMD prognozunu etkileyebilecek hipertansiyon, sigara kullanımı, aile hikayesi gibi faktörler hakkındaki veriler dahil edilmemiştir. Vaka sayısının azlığı ve takip süresinin göreceli olarak kısa olması da çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır. Ancak bu çalışma, üçüncü basamak bir referans merkezinde YBMD tedavisinde COVID-19 ile ilgili bir tecridin etkisini araştıran bir gerçek hayat çalışması olması yönüyle gelecekteki olası pandemi süreçleriyle ilgili önemli veriler sağlamaktadır.

COVID-19 pandemi döneminde YBMD olgularında tedaviye verilen ara arttıkça GK ve SMK' da kötüleşme izlenmiştir. Tekrar tedaviye başlanmasıyla SMK değerleri ara öncesi döneme benzer hale gelmiştir, ancak tedaviye verilen ara-

nin uzun olduğu olgularda GK kaybı kalıcı olmuştur. Bu gerçek hayat verisi gelecekte ortaya çıkabilecek olası pandemi süreçlerinde YBMD hastalarının GK korunması için göz önünde bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Dr. Esra Gültekin'e istatistiksel analiz yardımı nedeniyle teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Çalışma tasarımı: **Serdar Bilici**, Veri Toplama: **Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan**, Veri analizi: **Serdar Bilici**, Literatür taraması: **Serdar Bilici**, **Kardelen Ezgi Şahin-Elarslan**, Yazım: **Serdar Bilici**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 2022/04-19 protokol no'lu onayı sonrasında çalışma başlatılmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
- Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol* 2018;18:130.
- Wecker T, Ehken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, Stahl A. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol* 2017;101(3): 353-359.
- Greenlee TE, Wang VY, Kang H, Ohlhausen ME, Chen AX, Hom GL, Conti TF, Briskin I, Babiuch AS, Singh RP. Consequences of lapses in treatment with vascular endothelial growth factor inhibitors in neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice. *Retina* 2021;41(3): 581-587.
- Comune C, Laezza MP, Giunta P, D'Andrea L, Cennamo G. Management of anti-VEGF intravitreal treatment at University Hospital Federico II of Naples during COVID-19 pandemic lockdown. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420966861.
- Saleh OA, Jammal H, Alqudah N, Alqudah A, Abu-Yaghi N. Clinical experience in the administration of intravitreal injection therapy at a tertiary university hospital in Jordan during the COVID-19 lockdown. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2473-2480.
- Chatziralli I, Ventura CV, Touhami S, Reynolds R, Nassisi M, Weinberg T, Pakzad-Vaezi K, Anaya D, Mustapha M, Plant A, Yuan M, Loewenstein A; International Retina Collaborative. Transforming ophthalmic education into virtual learning during COVID-19 pandemic: a global perspective. *Eye (Lond)* 2021;35:1459-1466.
- Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Battista M, Querques L, Zucchiatti I, Prascina F, Bandello F, Querques G. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:2621-2628.
- dell'Omo R, Filippelli M, Semeraro F, Avitabile T, Giansanti F, Parmeggiani F, Romano MR, Strianese D, Romano V, Virgili G, Costagliola C. Effects of the first month of lockdown for COVID-19 in Italy: A preliminary analysis on the eyecare system from six centers. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2252-2258.
- Yang KB, Feng H, Zhang H. Effects of the COVID-19 pandemic on anti-vascular endothelial growth factor treatment in China. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:576275.
- Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Sakamoto T, Wong TY, Pantiri K, Carrasco J. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration -a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol* 2020;20:294.
- Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousseaume AM, Koh A, Lambrou GN, Lanzetta P, Li X, Lövestam-Adrian M, Navarro R, Okada AA, Pearce I, Rodríguez FJ, Wong DT, Wu L. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1149-1156.
- Teo KYC, Nguyen V, Barthelmes D, Arnold JJ, Gillies MC, Cheung CMG. Extended intervals for wet AMD patients with high retreatment needs: informing the risk during COVID-19, data from real-world evidence. *Eye* 2021;35:2793-2801.
- Stattin M, Ahmed D, Graf A, Haas AM, Kicking S, Jacob M, Krepler K, Ansari-Shahrezaei S. The effect of treatment discontinuation during the COVID-19 pandemic on visual acuity in exudative neovascular age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmol Ther* 2021;10(4):935-945.



Judocuların Serum Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Seviyelerinin İncelenmesi

Examination of Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Levels in Judokas

Geylan BOSTAN¹ , Murat CAN² , Mustafa GÜMÜŞ¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Geylan Bostan 0000-0002-8386-8248, Murat Can 0000-0002-1939-3973, Mustafa Gümüş 0000-0002-0666-9237

Bu makaleye yapılacak atf: Bostan G ve ark. Judocuların serum BDNF (beyin-kaynaklı nörotrofik faktör) seviyelerinin incelenmesi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):252-257.

Sorumlu Yazar

Geylan Bostan

E-posta

geylan.bostan@beun.edu.tr

Geliş Tarihi

26.06.2023

Revizyon Tarihi

17.08.2023/23.08.2023

Kabul Tarihi

24.08.2023

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, judonun Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) üzerindeki olası etkilerini belirlemeyi ve spor performansı ile genel beyin sağlığı üzerindeki etkisini anlamayı amaçlamaktadır. Ayrıca, sedanter bireylerin BDNF seviyeleri ile judocu bireyler arasında bir karşılaştırma yaparak, sedanter yaşam tarzının BDNF üzerindeki potansiyel etkisini daha derinlemesine kavramak da çalışmanın hedeflerindedir. Judo'nun antrenman prensipleri, BDNF seviyelerine olumlu bir etki yapabileceği düşünülen bir spor dalı olarak kabul edilir. Bu çalışmanın spesifik hedefi, Türk Milli Judo Takımı üyelerinin serum BDNF seviyelerinin analizini yapmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızın örneklemini, 20 milli judocu ve 20 sedanter kontrol grubu (en az bir yıl ve üzeri egzersiz yapmamış) dahil olmak üzere toplam 40 sağlıklı gönüllüden (17-22 yaş arası) oluşmaktadır. Çalışmaya katılan judocular, Türk milli takımları içerisinde rastgele örnekleme yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Kontrol grubu ise, daha önce düzenli fiziksel aktivite ile ilgilenmemiş bireyler arasından rastgele örnekleme yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Deneklerin vücut kütle indeksi (VKİ) ölçümleri Segmental Vücut Analiz Tartısı ile ölçülmüştür. BDNF ölçümü için kan örnekleri damar yoluyla alınmıştır. Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Judocu ve sedanterlerin yaş, yağ yüzdesi ve yağ kütlesi değerlerinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bunun yanı sıra, boy, kilo, yağsız kütle ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Biyokimyasal parametre farklılıkları incelendiğinde, BDNF sonuçları judocu grupta [$1264,8 \pm 438,0$ pg/mL (466 - 1822 pg/mL)] sedanter gruba [$1166,2$ pg/mL \pm 314,9 (473 - 1645 pg/mL)] göre yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Judocu grupta serum BDNF ile kilo arasında, sedanter grupta serum BDNF ile boy arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, judocu ve sedanter bireyler arasında serum BDNF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, judocularında gözlemlenen yüksek serum BDNF düzeyleri, sporun serum BDNF konsantrasyonları üzerinde olumlu bir etki yapabileceğine işaret edebilir. Bu bulgular, judonun BDNF üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı olarak incelemek amacıyla daha kapsamlı araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: BDNF, judo, fiziksel aktivite

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to investigate the potential effects of judo on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels, and to understand its impact on athletic performance and overall brain health.



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

Additionally, by comparing BDNF levels between sedentary individuals and judokas, the study aims to gain deeper insights into the potential impact of a sedentary lifestyle on BDNF levels. Judo, with its training principles, is considered a sport that could positively affect BDNF levels. The specific objective of this research is to analyze the serum BDNF levels of members of the Turkish National Judo Team.

Material and Methods: The sample of our study consists of a total of 40 healthy volunteers, including 20 national-level judokas and 20 sedentary control subjects (with no exercise for at least a year), aged between 17 and 22. The participating judokas were randomly selected from Turkish national teams, while the control group was selected through random sampling from individuals who had not previously engaged in regular physical activity. Body mass index (BMI) measurements of the subjects were taken using the Segmental Body Analysis Scale. Blood samples for BDNF measurement were drawn intravenously. For all statistical analyses in the study, results with a p-value less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: Statistically significant differences were observed in age, fat percentage, and fat mass between judokas and sedentary participants ($p < 0.05$). However, no statistically significant differences were observed in height, weight, lean mass, and BMI values ($p > 0.05$). When biochemical parameters were analyzed, BDNF levels in the judoka group [1264.8 ± 438.0 pg/mL (466 - 1822 pg/mL)] were higher than the sedentary group [1166.2 pg/mL \pm 314.9 (473 - 1645 pg/mL)], although the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between serum BDNF and weight in the judoka group, and between serum BDNF and height in the sedentary group ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, no statistically significant difference was found in serum BDNF levels between judokas and sedentary individuals. However, the higher serum BDNF levels observed in judokas could indicate a positive impact of the sport on serum BDNF concentrations. These findings highlight the need for more comprehensive studies to further investigate the potential effects of judo on BDNF levels.

Keywords: BDNF, judo, physical activity

GİRİŞ

Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), beyindeki sinir hücrelerinin büyümesi, gelişimi, plastisitesi ve onarımında kritik bir rol oynayan bir proteindir. Bu protein, çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirildiğinden, önemli bir terapötik hedef olarak görülmektedir. Özellikle, depresyon, Alzheimer hastalığı ve şizofreni gibi durumlar üzerindeki potansiyel etkileri, son yıllarda bu alanın yoğun bir araştırma konusu olmasına neden olmuştur (1,2).

Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör, beyinde sentezlenen ve nöronlar tarafından salgılanan bir faktördür. Spesifik reseptörlere bağlanarak gen ifadesinde değişikliklere ve sinaptik plastisitede düzenlemelere yol açabilir. Mevcut araştırmalar, fiziksel aktivite ve egzersizin, beyindeki BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlev ve genel beyin sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, birçok çalışma, düzenli fiziksel aktivitenin BDNF seviyelerini artırarak bilişsel işlev, ruh hali ve hafıza gibi alanlarda iyileşme sağladığını göstermiştir (3-15). Bu bulgular, BDNF'nin, egzersizle bağlantılı nöronal plastisite ve öğrenme gelişiminde merkezi bir faktör olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, bu artışın uzun vadeli bilişsel ve nöral faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir (16).

Judo antrenmanı sırasında gerçekleşen yoğun ve tekrarlayan fiziksel hareketler, BDNF seviyelerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir (17). Bu artış, antrenman esnasında yaşanan fiziksel stresin hipotalamus-hipofiz-böbreküstü aksı (HPA) üzerindeki aktivasyonu ile tetiklenebilir ve BDNF, Nerve Growth Factor (NGF) ve Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) gibi nörotrofik faktörlerin salınımını beraberinde getirebilir. Bu büyüme faktörleri, beyin sağlığı ve

işlevinde kritik bir öneme sahip olup, fiziksel aktivite ve egzersiz, bilişsel ve nöral sağlığını artırılmasında merkezi bir role sahip olabilir. Bu bağlamda, optimal yoğunluk ve sıklığı belirlemek ve BDNF seviyelerini artırmak amacıyla, bu ilişkinin altında yatan biyolojik ve fizyolojik mekanizmaların tam anlamıyla anlaşılması gerekmektedir. Mevcut literatür, bu konuda daha kapsamlı ve detaylı araştırmaların ihtiyaç olduğunu işaret etmektedir (14,18,19).

Judo ve BDNF arasındaki bağlantının incelenmesi, bu dövüş sanatının bilişsel işlevler ve ruh durumu üzerindeki olası pozitif etkileri konusunda yeni bir perspektif sunabilir. Judo antrenmanlarının, HPA eksenini aktivasyonunu tetiklemesi ve bunun sonucunda beyin sağlığı ve işlevselliğini destekleyen moleküllerin salgılanmasına yol açması, judonun sağlıklı bir beyin için etkili bir egzersiz biçimi olabileceğini göstermektedir.

Judo sporcuları, fiziksel ve bilişsel performans ile BDNF seviyeleri arasındaki dinamikleri anlamak adına değerli bir araştırma popülasyonu oluşturmaktadır. Zihinsel ve fiziksel olarak yorucu olan judo gibi sporlar, bilişsel ve nöral sağlık üzerindeki etkilerinin daha derinlemesine anlaşılması için gelecekteki araştırmaların merkezinde olabilir. Bu bağlamda, judo antrenmanlarının nörolojik ve bilişsel avantajları üzerine yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, spesifik bir egzersiz biçiminin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (20-22).

Bu çalışmanın primer amacı, Türk Milli Judo Takımı üyelerinin serum BDNF seviyelerini analiz etmektir. Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör ile judo arasındaki ilişkinin incelenmesi, fiziksel egzersizin beyin sağlığı ve işlevi üzerindeki olası olumlu etkilerine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Bu ilişkinin

altında yatan biyolojik mekanizmaların daha derinlemesine anlaşılması, BDNF seviyelerini en etkin şekilde artırmak üzere hangi egzersiz yoğunluğunun ve sıklığının tercih edileceğini belirlemeye yardımcı olabilir. Elit judo sporcularının bazal BDNF seviyelerine dair mevcut literatür oldukça sınırlıdır; ancak mevcut bulgular, judo antrenmanının BDNF seviyelerini yükselterek beyin fonksiyonlarını destekleyebilecek potansiyel bir egzersiz yöntemi olabileceğini işaret etmektedir. Sekonder amaç ise, sedanter bireylerle judo yapan bireyler arasında BDNF seviyelerini karşılaştırmak ve judo'nun genel beyin sağlığı ve performans üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Katılımcılar

Çalışmaya, 17-22 yaş aralığındaki 20 milli judocu ve 20 sedanter birey olmak üzere toplam 40 erkek katılımcı dahil edilmiştir. BDNF ölçümleri, Türkiye Judo Müsabakaları'ndaki lig müsabakaları sonrasında hemen yapılmıştır. Bu müsabakalar, Türkiye Judo Federasyonu'nun belirlediği standartlar ve kurallar çerçevesinde düzenlenmiştir. Tüm katılımcılara, müsabaka öncesinde çalışmanın amacı ve prosedürleri hakkında detaylı bilgilendirme yapılmıştır. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilen çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2022/05). Katılımcılar potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmiş ve istedikleri zaman çalışmadan çıkabilecekleri bilgisi verilmiştir. Çalışmada herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiş ve önceden mevcut tıbbi durumu olan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır.

BDNF Ölçümü

Tüm katılımcılardan ve sağlıklı kontrol grubundan kan örnekleri venöz yolla alındı. Katılımcılardan alınan kan örnekleri, 1500 rpm hızında 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Ardından, serum ayrıştırıldı ve İnsan BDNF Pico-Kine™ enzim bağlı immunosorbent test kiti (Katalog No. EK0307, Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, ABD) ile analiz edilmek üzere ölçeklendirildi (aliquot edildi) ve -80°C'de saklanmak üzere donduruldu. Üreticinin talimatlarına göre örnekler 450 nm'de bir mikropilaya okuyucu ile ölçüldü. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi ile belirlendi ve pg/ml cinsinden sunuldu. BDNF'nin tespit aralığı 31,2 ila 2000 pg/mL arasındadır. Duyarlılığı <15 pg/mL'dir. İntra-assay CV (%) ve inter-assay CV (%) sırasıyla <7,6 ve %8,6'dır.

Vücut Kütle İndeksi Ölçümü

Ölçüm, herhangi bir fiziksel aktivite gerçekleştirilmeden 48 saat önce yapılmıştır. Veriler, Tanita MC-780 Segmental Vücut Analiz Tartısı (TANITA MC-780, Tanita, Tokyo, Japonya) kullanılarak toplanmıştır. Ölçümden en az 4-5 saat öncesinde katılımcıların herhangi bir şey yememesi ve

içmemesi, test öncesindeki 24 saat içinde alkol ve kafein içeren ürünler tüketmemesi, test sonuçlarının doğru şekilde değerlendirilebilmesi için önemli olmuştur. Bu nedenle, katılımcılardan ölçümlerden önce bioimpedans ölçüm kurallarına riayet etmeleri istenmiştir.

İstatistiksel Analiz

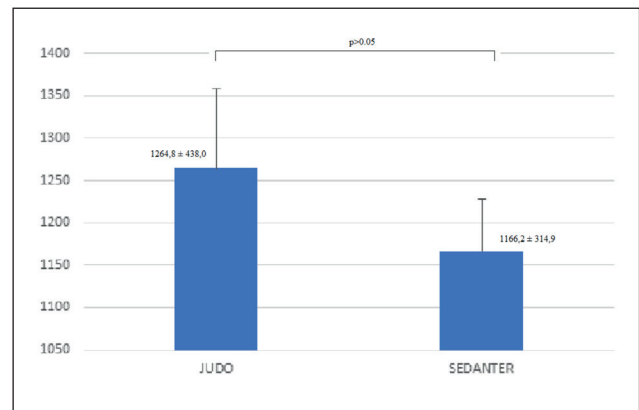
Çalışmanın istatistiksel analizleri Jasp paket programında yapılmıştır. Nitel değişkenler frekans ve yüzde ile, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş ve normal dağılmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, bağımsız iki grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann Whitney U testi tercih edilmiştir. Nicel değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların yaş, fiziksel ve antropometrik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 1'de sunulmaktadır. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, judocu ve sedanter bireylerin yaş, yağ yüzdesi ve yağ kütlesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Ancak, boy, kilo, yağsız kütle ve Vücut Kütle İndeksi (VKİ) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Biyokimyasal parametre farklılıkları incelendiğinde, Judocu grubun BDNF sonuçları ($1264,8 \pm 438,0$ pg/mL (466 - 1822 pg/mL)) sedanter gruba ($1166,2 \pm 314,9$ pg/mL (473 - 1645 pg/mL)) kıyasla yüksek bulunmuştur; ancak, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil 1).

Judocu ve sedanter bireylerde serum BDNF düzeylerinin yaş, boy, kilo, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız kütle ve vücut kütle indeksi ile ilişkisi korelasyon analizi ile değer-



Şekil 1: Judo ile Sedanter Gruplarının Serum BDNF Düzeyleri

Tablo 1: Judo ile sedanter gruplarının demografik ve antropometrik bulguları.

Demografik ve antropometrik parametreler *	Judocu (n=20)	Sedanterler (n=20)	p
Yaş (Yıl)	17,32 ± 1,36 17 (16 - 21)	19,04 ± 1,02 19 (18 - 22)	<0,001
Boy (cm)	175,82 ± 4,14 175,5 (168 - 183)	178,72 ± 6,42 178 (168 - 192)	0,134
Kilo (kg)	78,01 ± 22,87 73,6 (57,2 - 150,2)	71,99 ± 11,51 70 (48,2 - 97,3)	0,594
Yağ (%)	11,26 ± 10,14 6,75 (2,8 - 41)	14,13 ± 4,97 13 (5,81 - 25)	0,002
Yağ kütlesi (kg)	10,66 ± 15,77 5,2 (1,3 - 61,6)	10,55 ± 5,08 9,2 (2,8 - 22,1)	0,006
Yağsız kütle (kg)	66,74 ± 9,39 67,3 (49,8 - 88,6)	61,40 ± 7,62 61 (45,4 - 77,9)	0,054
Vücut kütle indeksi (kg/m²)	24,97 ± 6,89 22,7 (19,3 - 46,4)	22,10 ± 3,11 21,8 (15,6 - 29,2)	0,172

*Parametreler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) değerler olarak gösterilmiştir.

Tablo 2: Judocu ve Sedanter Grubun Korelasyonları

	Yaş	Boy	Kilo	Yağ yüzdesi	Yağ kütlesi	Yağsız kütle	Vücut kütle indeksi
Judo BDNF	r=-0,058 p=0,797	r=0,054 p=0,811	r=0,990 p=0,003	r=0,130 p=0,564	r=0,051 p=0,820	r=0,125 p=0,580	r=0,070 p=0,757
Sedanter BDNF	r=-0,169 p=0,420	r=0,501 p=0,011	r=0,005 p=0,980	r=0,002 p=0,994	r=-0,024 p=0,910	r=0,072 p=0,733	r=-0,214 p=0,304

lendirilmiştir. Judocu grubunda, serum BDNF düzeyleri ile kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunurken ($p<0.05$), sedanter grupta ise serum BDNF düzeyleri ile boy arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, son yıllarda hem sağlıklı hem de hastalıklı popülasyonlarda egzersize bağlı BDNF seviyelerini inceleyen çeşitli araştırmalar ışığında (23-25), haftada 20 saat yoğun antrenman yapan Türk milli judo takımı ile hareketsiz bireyler arasındaki bazal BDNF seviyelerini karşılaştırmaktır.

Son dönemlerde Kujach ve ark., 12 haftalık bir judo antrenman programı sonucunda bazal plazma BDNF konsantrasyonlarını rapor etmişlerdir (17). Bir başka çalışmada ise Ziemba ve ark., karate, taekwondo, judo, güreş ve sumo gibi çeşitli dövüş sporlarındaki performansla ilişkili hormonal değişiklikleri değerlendirmiştir. Bu çalışmada, stres sırasında artan hormonlar olarak bilinen katekolaminler (kortizol ve testosteron) ile birlikte kan örneklerindeki BDNF seviyelerini ölçmüşlerdir. Tüm gruplar arasında benzer bazal kan BDNF seviyeleri bulunmuş ve tüm gruplarda müsabakadan sonra BDNF seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenmiştir (26).

Öztaşonar'ın çalışması ise, serum BDNF düzeylerinin taekwondo dövüşçüleri ve boksörlerde, diğer atletlere kıyasla daha yüksek olduğunu ve antrenman sonrasında arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, tüm spor branşlarında yer alan katılımcılar, sedanter bireylere kıyasla daha yüksek bazal BDNF düzeylerine sahip bulunmuştur (27). Schor ve ark., çalışmalarında Brezilya milli judo takımını temsil eden sporcularda judo antrenmanı (Randori) ve maksimal artan rampa testi öncesi ve sonrası plazma BDNF konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Araştırmacılar, fiziksel egzersiz sonrası plazma BDNF seviyelerinde önemli bir artış rapor etmişler ve judo antrenmanı ile rampa testi arasında plazma BDNF seviyelerinde önemli farklılıklar tespit etmişlerdir (28). Önceki çalışmalar, judo antrenmanı ve müsabakaları sonrasında önemli BDNF artışları bildirmiş olsa da, bizim çalışmamızda profesyonel judo sporcuları ile hareketsiz bireyler arasında bazal BDNF seviyelerinde anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (29).

Fiziksel egzersizin beyin fonksiyonu ve biliş üzerindeki olumlu etkilerinin mekanizmalarından biri olarak düşünülen BDNF üretimini artırabileceğine dair kanıtlar olmasına rağmen (30,31) çalışmamız önceki bulgularla örtüşmemiştir (32).

Ayrıca, Judo antrenmanı sadece fiziksel egzersizden ibaret değildir, aynı zamanda karmaşık hareketler ve stratejik düşünme gerektirir. Dolayısıyla bilişsel antrenman da içermektedir. Bu bilişsel talebin de Judo pratisyenlerinde gözlenen daha yüksek BDNF seviyelerine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Çünkü BDNF'nin sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek üzerinde bir rol oynadığı gösterilmiştir (33).

Wagner ve ark., bisiklet ergometresi eğitimi sırasında, Egzersiz Grubu'nun değişmeyen bazal BDNF konsantrasyonlarına sahip olduğunu ve azalan egzersiz sonrası BDNF seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur (34). Ayrıca, yürüme, koşma ve bisiklet sürmekten oluşan 8 haftalık aerobik bir eğitim programı genç hareketsiz öğrencilerin periferik serum BDNF konsantrasyon seviyelerini önemli ölçüde etkilememiştir (35). BDNF sonuçları ve egzersizdeki tutarsızlıklar, özellikle fiziksel egzersiz yoğunluğundaki farklılıklar, farklı zaman noktalarında örnek toplama ve yaş, sağlık durumu ve hastalık varlığı gibi çalışma özneliliği farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmanın özgünlüğü, bir mücadele sırasında sporcuların yükselmiş kan BDNF seviyelerinin gözlemlenmesinde yatmaktadır. Ancak, bu artışın belirli spor disiplinlerine özgü olup olmadığı veya fiziksel uyarana genel bir yanıt olup olmadığı henüz açık değildir, bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. BDNF, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde yetişkin sinapslarda sinaptik iletim ve plastisiteyi düzenlemede kritik bir rol oynamaktadır (36).

Bu çalışma, temelde Türk Milli Judo Takımı ile sedanter bireylerin bazal BDNF seviyelerinin karşılaştırılmasına yöneliktir. Ancak, yarışma sonrası ölçülen BDNF seviyeleri, yarışma süresi ve sporcuların yarışmaya hazırlanırken uyguladıkları antrenman programının da bu sonuçları etkileyebileceğini göz önünde bulundurarak, tartışmanın bu yönden de ele alınması gerektiğini anlıyoruz. Ayrıca, bu çalışma akut egzersiz veya Judo eğitiminin BDNF seviyeleri üzerindeki potansiyel etkilerini analiz etmemiştir. Gelecek çalışmaların, Judo eğitiminin BDNF seviyeleri üzerindeki akut ve kronik etkilerini araştırması ve Judo eğitiminin nörolojik ve bilişsel avantajları ile olası ilişkisini keşfetmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın önemli bir sınırlılığı, küçük örneklem büyüklüğümüzün sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini kısıtlayabileceği olgusudur. Bununla birlikte, resmi judo yarışmalarına katıldıktan sonra sporcuların bazal BDNF seviyelerini ölçtük. Bu sınırlılıklara rağmen, çalışmamız judonun BDNF seviyeleri açısından potansiyel yararlarına dair ön bilgi sunmaktadır. Judo hem fiziksel hem de zihinsel becerileri geliştiren bir spor dalı olduğundan, BDNF üretimini teşvik edebilir.

Genel olarak, Judo antrenmanının BDNF seviyeleri üzerindeki etkisinin doğası ve bu antrenmanın beyin fonksiyonu ile bilişsel performans üzerindeki olası faydalarının ne ölçüde olduğunu kavramak, daha kapsamlı ve derinlemesine araştırmalar gerektirmektedir. Bulgularımız, bu alandaki gelecek çalışmalar için önemli bir başlangıç noktası oluşturabilir. Fakat bu sonuçların, yarışma ve antrenman sürecinin iç içe geçmiş ve karmaşık doğası göz önünde bulundurulurken, özenli ve dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiğini vurgulamak isteriz.

Teşekkür

Dr. Öğr. Üyesi sayın Mustafa Çağatay Büyükuysal' a çalışmamıza verdiği katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Makalenin planlanması, literatür taraması, makalenin yazımı, antropometrik ölçümler: **Geylan Bostan**, Kan örneklerinin alımı, örneklerin değerlendirilmesi ve son gözden geçirme: **Murat Can, Mustafa Gümüş**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar aralarında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Çalışma sırasında herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2022/05).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ropper A, Samuels M, Klein J. Adams and Victor's principles of neurology, 10th edition. McGraw Hill Professional. 2014.
2. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Wolters Kluwer Philadelphia, 2015.
3. Allard JS, Ntekim O, Johnson SP, Ngwa JS, Bond V, Pinder D, Gillum RF, Fungwe TV, Kwagyan J, Obisesan TO. APOEε4 impacts up-regulation of brain-derived neurotrophic factor after a six-month stretch and aerobic exercise intervention in mild cognitively impaired elderly African Americans: A pilot study. *Exp Gerontol* 2017;87(Pt A):129-136.
4. Lu B, Chang JH. Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory. *Neuron Glia Biol* 2004;1(4):377-84.
5. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med* 2009;39(6):491-511.

6. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(1):24-32.
7. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, Gach HM, Thompson PM, Ho AJ, Kuller LH. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2010;75(16):1415-1422.
8. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982;1(5):549-553.
9. Taliatz D, Loya A, Gersner R, Haramati S, Chen A, Zangen A. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 2011;31(12):4475-4483.
10. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136(1-2):29-37.
11. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89(3):312-23.
12. Abuelezz SA, Hendawy N, Magdy Y. The potential benefit of combined versus monotherapy of coenzyme Q10 and fluoxetine on depressive-like behaviors and intermediates coupled to Gsk-3 β in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;340:39-48.
13. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289-317.
14. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol* 2009;94(10):1062-1069.
15. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3017-3022.
16. Hamilton GF, Rhodes JS. Exercise regulation of cognitive function and neuroplasticity in the healthy and diseased brain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;135:381-406.
17. Kujach S, Chroboczek M, Jaworska J, Sawicka A, Smaruj M, Winklewski P, Laskowski R. Judo training program improves brain and muscle function and elevates the peripheral BDNF concentration among the elderly. *Sci Rep* 2022;12(1):13900.
18. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav* 2011;104(5):934-941.
19. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, Lanctôt KL. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(9):e0163037.
20. Arazi H, Babaei P, Moghimi M, Asadi A. Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC Geriatr* 2021;21(1):50.
21. Jaworska J, Laskowski R, Ziemann E, Zuczek K, Lombardi G, Antosiewicz J, Zurek P. The specific judo training program combined with the whole body cryostimulation induced an increase of serum concentrations of growth factors and changes in amino acid profile in professional judokas. *Front Physiol* 2021;12:627657.
22. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21(5):1628-1634.
23. Liang Z, Zhang Z, Qi S, Yu J, Wei Z. Effects of a single bout of endurance exercise on brain-derived neurotrophic factor in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biology (Basel)* 2023;12(1):126.
24. Fakhoury M, Eid F, El Ahmad P, Khoury R, Mezher A, El Masri D, Haddad Z, Zoghbi Y, Ghayad LM, Sleiman SF, Stephan JS. Exercise and dietary factors mediate neural plasticity through modulation of BDNF signaling. *Brain Plast* 2022;8(1):121-128.
25. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H. Molecular mechanisms of exercise in brain disorders: a focus on the function of brain-derived neurotrophic factor-a narrative review. *Neurotox Res* 2022;40(4):1115-1124.
26. Ziemba A, Adamczyk JG, Barczak A, Boguszewski D, Kozacz A, Dąbrowski J, Steczkowska M, Peplowska B, Żekanowski C. Changes in the Hormonal Profile of Athletes following a Combat Sports Performance. *Biomed Res Int* 2020;2020:9684792.
27. Oztasyonar Y. Interaction between different sports branches such as taekwondo, box, athletes and serum brain derived neurotrophic factor levels. *J Sports Med Phys Fitness* 2017;57(4):457-460.
28. Schor B, Silva SGD, Almeida AA, Pereira CAB, Arida RM. Plasma brain-derived neurotrophic factor is higher after combat training (Randori) than incremental ramp test in elite judo athletes. *Braz J Med Biol Res* 2019;52(4):e8154.
28. Zhang W, Li Y, Wang P. [Retracted Article] Long non-coding RNA-ROR aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51.
29. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol* 2013;3(1):403-428.
30. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(2):89-98.
31. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015;60:56-64.
32. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(3):209-219.
33. Wagner G, Herbsleb M, de la Cruz F, Schumann A, Köhler S, Puta C, Gabriel HW, Reichenbach JR, Bär KJ. Changes in fMRI activation in anterior hippocampus and motor cortex during memory retrieval after an intense exercise intervention. *Biol Psychol* 2017;124:65-78.
34. Goekint M, Roelands B, De Pauw K, Knaepen K, Bos I, Meeusen R. Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor? *Neurosci Lett* 2010;486(3):146-149.
35. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005;76(2):99-125.



A Rare Case Seen in a Patient with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Intolerance: Autoimmune Myopathy

İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) İntoleransı Gelişmiş Hastada Nadir Bir Olgu: Otoimmün Miyopati

Gökhan ÇEKER¹ , Bülent AKDUMAN² 

¹Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

²Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Urology, Zonguldak, Turkey

ORCID ID: Gökhan Çeker 0000-0002-7891-9450, Bülent Akduman 0000-0003-1322-0179

Cite this article as: Çeker G and Akduman B. A rare case seen in a patient with intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) intolerance: Autoimmune myopathy. Med J West Black Sea. 2023;7(2):258-261.

Corresponding Author

Gökhan Çeker

E-mail

drgekhanecer@gmail.com

Received

25.03.2023

Revision

16.06.2023-06.07.2023

Accepted

06.08.2023

The abstract of our article was accepted and presented as an "Case presentation" with a heading of "A rare case seen in a patient with BCG intolerance: Autoimmune myopathy" in 8th Eurasian Uro-oncology Congress, June 28th - July 1st, 2018, The Biltmore Hotel, Tbilisi, Georgia.



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

ABSTRACT

Aim: We present a case of autoimmune myopathy observed in a patient who developed intolerance to intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG), which is used in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer.

Case: Intravesical BCG, which is used for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer, probably effects by increasing autoimmunity in the bladder. This increased autoimmunity sometimes causes local or systemic reactions. In this case report, we would like to present a 61-year-old male patient who developed intolerance while taking the first dose of maintenance BCG, and then on-going treatment was stopped. The patient had convulsive painful cramps and muscle twitches in the left quadriceps femoris region one month later BCG intolerance. When the patient's anamnesis, electromyography (EMG) results, elevated Creatine Kinase value and other laboratory data were evaluated together, BCG triggered autoimmune myopathy was considered. Therefore, steroid treatment was started and the patient recovered seven weeks later. This is a rare case of autoimmune myopathy in a patient who received intravesical BCG therapy for a bladder tumor.

Conclusion: The case of BCG-associated autoimmune myopathy is extremely rare. When this situation is suspected, it is beneficial to start steroid treatment without delay.

Keywords: Bacillus Calmette-Guerin, bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer, myopathy

ÖZ

Amaç: Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin tedavisinde kullanılan intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG)'ye karşı intolerans gelişen hastada gözlenen otoimmün miyopati olgusunu sunuyoruz.

Olgu: Kasa invaziv olmayan mesane kanserinin tedavisinde kullanılan intravezikal BCG mesanede otoimmüniteyi artırarak etki etmektedir. Bu artan otoimmünite bazen lokal veya sistemik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, 61 yaşında bir erkek hastada idame BCG tedavisinin ilk dozu alındıktan sonra intolerans gelişti ve daha sonra tedavisine devam edilemedi. BCG intoleransı gelişiminden 1 ay sonra hasta sol kuadriseps femoris bölgesinde konvülsif ağrılı kramplar ve kas seğirmeleri şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezi, elektromiyografi (EMG) sonuçları, kreatin kinaz yüksekliği ve diğer laboratuvar verileri birlikte değerlendirildiğinde BCG ile tetiklenen otoimmün miyopati geliştiği düşünüldü. Bu nedenle steroid tedavisi başlandı ve hasta yedi hafta sonra sağlığına kavuştu. Bu olgu mesane tümörü için intravezikal BCG tedavisi alan hastada görülen nadir bir otoimmün miyopati olgusudur.

Sonuç: BCG ile ilişkili otoimmün miyopati olgusu son derece nadirdir. Bu klinikten şüphelenildiğinde steroid tedavisinin zaman geçirilmeden başlanılmasında fayda vardır.

Anahtar Sözcükler: Bacillus Calmette-Guerin, mesane kanseri, kasa invaziv olmayan mesane kanseri, miyopati

INTRODUCTION

Bladder cancer is the seventh most commonly diagnosed cancer in the male population worldwide and ranks tenth when both sexes are considered (1). Approximately 75% of patients with bladder cancer present with disease limited to the mucosa (stage Ta, CIS) or submucosa (stage T1). Due to the high prevalence of non-muscle invasive bladder cancer, it has been a disease that has been studied for years. Although intravesical chemotherapeutic agents that prevent disease recurrence have also been discovered, only one medication has been found to prevent progression. Intravesical instillation of Bacillus Calmette-Guerin (BCG, Mycobacterium bovis) is used for treatment of intermediate and high-risk non-muscle invasive urothelial bladder cancer that prevents progression and recurrence (2). Patients in the high-risk group have a higher risk of disease progression (14.1% and 14.2% after 10 years according to the 2021 EAU NMIBC scoring model). A full dose of intravesical BCG for one to 3 years is indicated in these patients (induction plus 3-week instillations at 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months) (2). Although this therapy has been used for a long time, its mechanism of action is not clear. The immune response due to local T cell activation in the bladder mucosa could be the potential mechanism (3). This increase in autoimmunity can sometimes lead to systemic or local side effects and even complications. The pathogenesis of BCG-associated disease may be active infection or hypersensitivity reaction, and complications may involve many organ systems. Local complications arise from urine contaminated with BCG and affect the genitourinary system. Systemic complications are the result of the spread of BCG into the bloodstream and may be vascular, musculoskeletal, hepatic, pulmonary or involve other organ systems. These rare complications can be immune-mediated reactions such as arthritis, polyarthritis, uveitis, and Reiter syndrome. Because the imaging findings of BCG-related complications may mimic cancer or infection by another organism, knowledge of prior BCG therapy and possible complications is essential to make an accurate diagnosis prospectively and guide appropriate treatment without delay (4).

Autoimmune myopathy associated with BCG is extremely rare. Here we present a case of autoimmune myopathy that developed after BCG intolerance.

CASE REPORT

A 61-year-old man was diagnosed with T1G3 bladder cancer who presented with hematuria. Thereafter intravesical BCG induction therapy (120 mg of SII ONCO BCG-once a week for 6 weeks) was given into the bladder via a urethral catheter. BCG intolerance developed, acute renal failure occurred when taking the first dose of BCG maintenance. Clinical and laboratory findings were improved with hemo-

dialysis. Thus BCG therapy was not continued. Convulsive painful cramps and muscle twitching were observed in the left quadriceps femoris region seven months later diagnosis of bladder tumor and one month later development of BCG intolerance. There was no cutaneous lesion, fever, arthralgia, or other symptoms. No bacteria were isolated in the urine culture and the patient did not have any signs of sepsis. Hemogram data were as follows: Hgb:12.7 g/dL, WBC:10.5 $10^3/\mu\text{L}$, PLT: 368 $10^3/\mu\text{L}$. Elevated creatine kinase (CK), renal and liver function test results was seen under balanced fluid intake and urine output (CK:25800 U/L, N:0-190 U/L, Urea:280 mg/dL, N:14-50 mg/dL, Creatinine:8.4 mg/dL, N: 0-1.4 mg/dL, AST:741 U/L, N:0-40 U/L, ALT:342 U/L, N:0-41 U/L, LDH: 1170 U/L, N:135-225 U/L). But the Gamma Glutamile Transferase (GGT: 44 U/L) value was normal. Radiological assessment didn't reveal hepatic or renal impairment. Hereupon electromyography (EMG) was performed and myopathic processes with low amplitude and short duration motor unit potentials were observed very often (Figure 1). There was no evidence to explain etiology like drug use, trauma or comorbidity. Antinuclear antibody (ANA), anti-microsomal antibody, anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-smooth muscle antibody (ASMA), viral markers (anti-HIV, anti-HCV), extractable nuclear antigens (Jo-1, Sm, Sm-RNP, scl-70, SSA, SSB) were analyzed and all were within normal limits. Higher hydration and regular hemodialysis for the first three days was planned and 80 mg per day steroid therapy was started. In the first three weeks myalgia improved, laboratory results started to decrease, but still greater than normal limits. After that, the steroid treatment was extended for four more weeks with a tapering regimen and the patient's laboratory findings were resolved.

DISCUSSION

BCG was first discovered as a vaccine against tuberculosis by Albert Calmette and Camille Guerin in 1921 (5). In a study conducted in 1975, BCG was found to cause strong inflammatory reactions in the healthy bladder of dogs by local action (6). Thus, in 1976, intravesical BCG was applied for the first time in the treatment of non-muscle invasive bladder tumor (7). Although this treatment has been used for a long time, its mode of action is not clear. Intravesical instillation of BCG immunotherapy used in bladder cancer does not have a direct effect on tumor cells. BCG attaches to the bladder wall through fibronectin and integrins then triggers the immune mechanism. IL-6, IL-8, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), CD4 and CD8 T cells, natural killer (NK) cells, macrophages and TH-1 cytokines are involved in the formation of immune response (8). This autoimmune reaction has been found to have many side effects, such as septic manifestations, orchitis, epididymitis, granulomatous cystitis, arthritis, and Reiter's syndrome during the acute or chronic period.

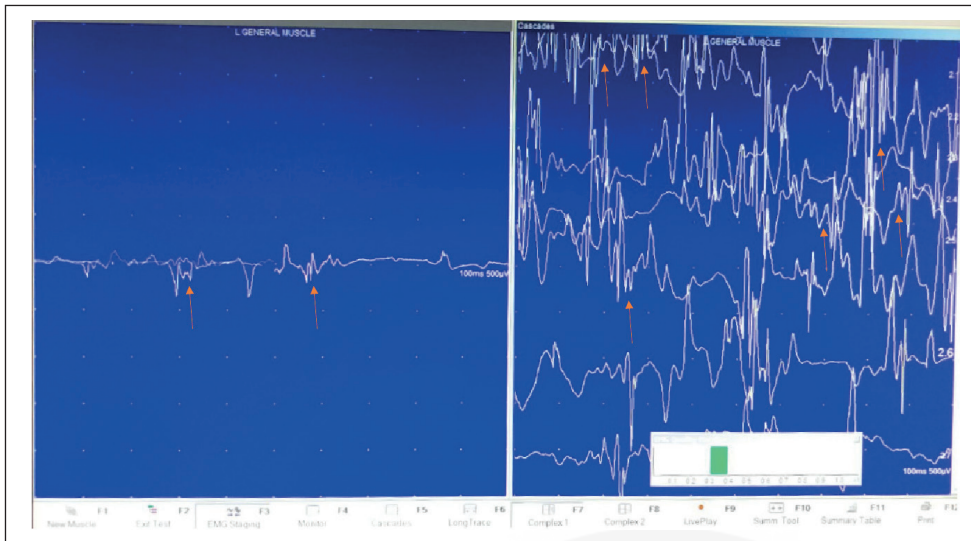


Figure 1: Myopathic process with low amplitude and short duration motor unit potentials were frequently detected in electromyography (EMG). Some of the myopathic motor unit potentials are shown with red arrows.

It has always been thought that vaccination can trigger the myopathic process (9). Dermatomyositis cases have been reported after BCG vaccination (10). In addition, a few cases of dermatomyositis have been reported in patients with bladder tumors (11).

There are two different conditions in which the CK level is very high in acquired myopathies. Inflammatory myopathies and rhabdomyolysis. Performing muscle biopsy in acquired myopathies is the second step examination and should be applied only if necessary. Rapid response to steroid treatment reassures an underlying autoimmune disorder in our patient who had no history of traumatic injury, medication nor chronic illness may lead to rhabdomyolysis. In our case, the diagnosis of dermatomyositis and polymyositis were excluded because there was no skin lesion and the findings were regressed with the treatment unlike them (12). The inclusion-body myositis diagnosis was excluded with a response to steroid therapy (13). The reason why we think BCG-associated autoimmune myopathy is that it is a late immune response since myopathy occurs following BCG intolerance. Our patient's condition deteriorated very rapidly and autoimmune myopathy was considered with the present findings, steroid treatment was started quickly, so muscle biopsy was not taken.

It was thought that the current situation developed as a result of a systemic autoimmune response caused by BCG,

because the last dose of BCG resulted in intolerance and myopathy in the following period.

It should not be forgotten, there is a possibility of different autoimmune disorders developing in cases with BCG intolerance.

Acknowledgment

We thank to Assoc. Prof. Dr. Bilge Piri Çınar for perform and review of electromyography.

Author Contributions

Both authors have equal contributions.

Conflicts of Interest

We have no conflict of interest.

Financial Support

None.

Ethical Approval and Consent

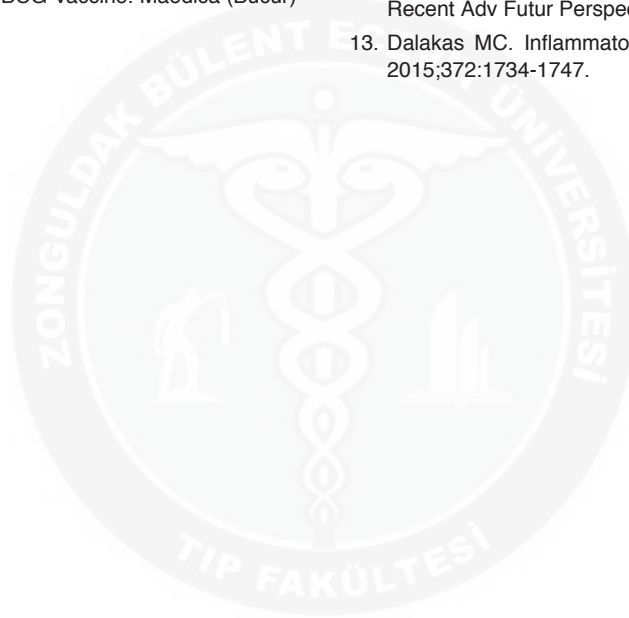
The study is approved by the Zonguldak Bülent Ecevit University Non-Interventional Clinic Research Ethics Committee (ID 2020/20, Meeting date: 14 October,2020).

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer, W.H.O., 2021. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. *Cancer Today*. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
2. Gontero P, Compérat EM, Escrig Dominguez JL, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Rouprét M, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) - 2023 edition.
3. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-a current perspective. *Nat Publ Gr* 2014;11:153-162.
4. Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhalla S, Shah R, King BF. Complications of intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *Radiographics* 2019;39(1):80-94.
5. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)* 2013;8(1):53-58.
6. Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A, Battenberg JD. The effects of BCG on the dog bladder. *Invest Urol* 1975;12:423-427.
7. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-182.
8. Alhunaidi O, Zlotta AR. The use of intravesical BCG in urothelial carcinoma of the bladder. *Ecancermedicallscience* 2019;13:905.
9. Orbach H, Tanay A. Vaccines as a trigger for myopathies. *Lupus* 2009;18:1213-1216.
10. Kåss E, Straume S, Munthe E. Dermatomyositis after BCG vaccination. *Lancet* 1978;311:772.
11. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Jiménez-Alonso J. Paraneoplastic dermatomyositis associated with bladder cancer. *Lupus* 2006;15:619-620.
12. Hissako Sumida D, Yamamoto Chiba F, Sara de Lima Coutinho Mattered M. Inflammatory muscle diseases. *Muscle Cells-Recent Adv Futur Perspect*, IntechOpen; 2020.
13. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372:1734-1747.



Çölyak Arter Stent Oklüzyonunun Cerrahi Tedavisi; Nadir Bir Olgu Sunumu ‘Aorto-Hepatik Baypas’

Surgical Treatment of Stent Occlusion in Celiac Artery; A Rare Case Report ‘Aorto-Hepatic Bypass’

Yüksel DERELİ¹ , Mehmet IŞIK¹ , Ömer TANYELİ¹ , Özgür ALTINBAŞ² 

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Ameliyathane Hizmetleri Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ORCID ID: Yüksel Dereli 0000-0002-3794-1045, Mehmet Işık 0000-0002-2154-7473, Ömer Tanyeli 0000-0001-6275-7744, Özgür Altınbaş 0000-0002-6819-2454

Bu makaleye yapılacak atıf: Dereli Y ve ark. Çölyak arter stent oklüzyonunun cerrahi tedavisi; nadir bir olgu sunumu ‘Aorto-hepatik baypas’. Med J West Black Sea. 2023;7(2):262-265.

Sorumlu Yazar

Mehmet Işık

E-posta

drmisik@hotmail.com

Geliş Tarihi

10.08.2022

Revizyon Tarihi

06.12.2022

Kabul Tarihi

13.12.2022

ÖZ

Amaç: Kronik mezenter iskemi; iştahsızlık, kilo kaybı, yemeklerden sonra meydana gelen karın ağrısı ile seyreden, nadir bir klinik durumdur. İleri yaş ve ateroskleroz en önemli iki risk faktörü olmakla birlikte multi-sistemik durumlara da eşlik edebilir. Mezenter iskemiye neden olan çölyak, superior ve inferior mezenter arter stenozunun tedavisinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler; geleneksel cerrahi, endovasküler yaklaşım ve endarterektomi olarak sayılabilir. Bu çalışmada çölyak arterindeki stenti tıkanan ve sonrasında aorto-hepatik baypas yapılan hastanın sunulması planlandı.

Olgu: Malign mide tümörü nedeni ile 15 yıl önce opere edilen ve 2 yıl önce de çölyak arter stenozu tespit edilip stent yerleştirilen 62 yaşındaki erkek hastada karın ağrısı şikayetlerinin tekrarlaması üzerine yapılan CT anjiyografide çölyak arterdeki stentte tıkanıklık tespit edildi. İkinci kez batın açılarak infrarenal aorta ile hepatik arter arasına safen ven ile baypas operasyonu yapıldı.

Sonuç: Kronik mezenter iskemi, karın ağrısı etiyolojisinde düşünülmesi gereken bir patoloji olup söz konusu hastalığa neden olabilecek arteriyel tıkanıklıkların tedavisinde endovasküler yöntem uygun olmayan veya öncesinde endovasküler işlem yapıp ikincil bir girişim gereken durumlarda açık cerrahi yöntem uygulanabilir bir metoddur.

Anahtar Sözcükler: Kronik mezenter iskemi, çölyak arter, stent, baypas

ABSTRACT

Objective: Chronic mesenteric ischemia is a rare clinical condition characterized by loss of appetite, weight loss, and abdominal pain after meals. Although advanced age and atherosclerosis are the two most important risk factors, they can also accompany multi-systemic conditions. Various methods are available for the treatment of celiac, superior and inferior mesenteric artery stenosis causing mesenteric ischemia. These methods are; traditional surgery, endovascular approach and endarterectomy. In this study, it was planned to present a patient whose stent was occluded in the celiac artery and who subsequently underwent aorto-hepatic bypass.

Case: A 62 year old male patient who was operated for a malignant gastric tumor 15 years ago and to whom stent was replaced to the celiac artery due to stenosis 2 years ago, admitted to the clinic for recurrence of abdominal pain. CT angiography was performed and stent obstruction was detected in the celiac artery. The abdomen was opened for the second time and a bypass operation was performed with the saphenous vein between the infrarenal aorta and the hepatic artery.

Conclusion: Chronic mesenteric ischemia is a pathology that should be considered in the etiology of abdominal pain, and open surgery is a viable method in the treatment of arterial occlusions that may cause the disease in question, in cases where endovascular method is not suitable or a secondary intervention is required after endovascular procedure is performed beforehand.

Keywords: Chronic mesenteric ischemia, celiac artery, stent, bypass



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

GİRİŞ

Kronik karın ağrısına yol açabilecek çok sayıda etiyolojik neden mevcuttur. İnce ve kalın bağırsağa kan akımını sağlayan mezenterik akımın üç ana damarı olan çölyak arter, inferior mezenter arter ve superior mezenter arterlerdeki patolojiler bu tabloya neden olabilir. Çölyak arterde darlığa yol açabilen en sık sebepler çölyak arter sıkışma sendromu ve aterosklerozdur. Çölyak arter sıkışma sendromu, median arcuat ligamanın düşük seviyeli yerleşmesi sebebi ile çölyak arter basısı sonucu oluşur. Ateroskleroza bağlı gelişen abdominal anjina; iştahsızlık, yemeklerden sonra karın ağrısı ve kilo kaybı olarak karşımıza çıkabilir. Kronik mezenter iskemi, nadir görüldüğü için tanıda atlanabilen klinik bir tablodur (1). Ağrının nedeni gastrointestinal sistem organlarına yeterli perfüzyonun sağlanamamasıdır. Asemptomatik izole çölyak arter stenozu sıklığının %2,3-7,2 oranında olduğu ve otopsi serilerinde bu oranın %24'lere kadar ulaştığı bildirilmiştir (2).

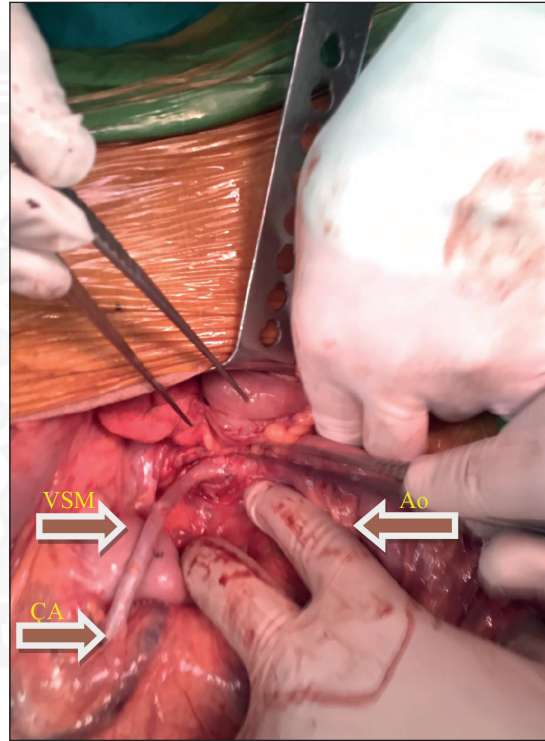
Bu çalışmada 15 yıl önce mide kanseri nedeni ile opere edilen ve 2 yıl önce çölyak arterde darlık saptanması üzerine stent yerleştirilen ve stenti tıkanarak ikinci kez batin açılarak safen ven ile aorta-hepatik baypas yapılan hastanın cerrahi prosedürünün paylaşılması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Kliniğe başvuran 62 yaşındaki erkek hastanın, genel durumu iyi, bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Tansiyon arteryel 140/85 mmHg, nabız dakika sayısı 74/ritmik, sistem muayeneleri doğal idi. İki yıl önce iştahsızlık, yemeklerden sonra karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetleri ile gittiği dış merkezde çölyak arterine stent yerleştirilen hastanın son dört aydır şikayetleri tekrarlamış. Yapılan BT anjiyografi tetkikinde çölyak arterdeki stentin tıkanacağı rapor edilmiş. Hastanın özgeçmişinde 15 yıl önce mide kanseri nedeni ile gastrektomi-özofagojejunostomi operasyonu, 40 paket-yıl sigara ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Çekilen elektrokardiyografide herhangi bir ritim bozukluğu mevcut değildi ve ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak belirtilmişti.

Hasta, girişimsel işlem için radyoloji kliniği ile konsulte edildi. Ancak önceki stentin tıkalı olması ve superior mezenter arterde de hastalığın devam etmesi nedenleriyle girişimsel işleme uygun olmadığı kararı verildi. Yazılı aydınlatılmış onamın ardından hasta, elektif şartlarda cerrahiye alındı. Batin üst, orta hat boyunca vertikal insizyon yapıldı. İnfrarenal aorta ile common hepatic artere yaklaşık 15 cm uzunluğunda safen ven greftle baypas yapıldı (Şekil 1). Aterosklerozun bulunmaması nedeniyle anastomoz yeri olarak common hepatic arter seçildi. Klinik takiplerinde problemi olmayan hasta postoperatif altıncı gün taburcu edildi.

Hastanın preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulgularında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 1).



Şekil 1: Safen ven kullanılarak yapılan aorta-hepatik baypasın intraoperatif görünümü.

VSM: Vena safena magna, **ÇA:** Çölyak arter, **Ao:** Aorta

Tablo 1: Preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulguları.

Parametre	Preoperatif	Postoperatif	Referans aralığı
Hemoglobin (g/dl)	13,4	13,2	(11.5-13.5)
Üre (mg/dl)	16	18	(5-43)
Kreatinin (mg/dl)	0,9	1,0	(0.1-1.0)
Sodyum (mEq/L)	138	141	(135-145)
Potasyum (mEq/L)	3,8	4,1	(3.3-5.5)
Alanin aminotransferaz (IU/L)	22	26	(0-35)
Aspartat aminotransferaz (IU/L)	28	34	(0-35)

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin kanlanması çölyak arter, superior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter tarafından sağlanmaktadır. Kronik iskemide kollateral dolaşım arttığından söz konusu üç arterden en az ikisinde ciddi lezyon varsa iskemi bulguları semptomatik hale gelmektedir (3).

Ateroskleroz için birçok risk faktörü bilinmektedir. Bunlardan en yaygın olanları ileri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, fiziksel hareketsizlik, obezite, genetik geçiş ve sigaradır (4). Olgu sunumu yapılan hastada risk faktörlerinden ileri yaş, hipertansiyon ve sigara öyküsü bulunmakta iken herhangi bir kardiyembolik olaya neden olabilecek kalp yetmezliği ve/veya atriyal fibrilasyon bulgusu yoktu.

Kronik mezenter iskemi tedavisinde son yıllarda endovasküler yöntemler daha fazla ön plana çıkmaktadır. Söz konusu yöntemler klasik cerrahi ile karşılaştırıldığında kısa yatış süresi, daha az kan kaybı ve erken dönem komplikasyon oranlarının düşük olması gibi üstünlükler içermektedir (5). Uzun dönem sonuçları, tekrarlayan girişim ihtiyacı ve yüksek maliyet endovasküler tedavi açısından tartışmalı konulardır. Kronik mezenter iskemili hastalarda endovasküler tedavi ile geleneksel cerrahi tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada üç yılın sonunda yeniden semptom görülme oranı endovasküler tedavi grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (6). Çalışmamızda hastanın stent yerleştirildikten yaklaşık 20 ay sonra şikayetlerinin yeniden başladığı tespit edildi. Tek olgudan hareketle genelleme yapılarak sonuç çıkarmak doğru bir yaklaşım olmamakla beraber 20 ay gibi kısa bir süre içerisinde stentin tıkanması, endovasküler tedavinin uzun dönem sonuçları üzerindeki kuşkuları desteklemektedir.

Kronik mezenter iskemisinin klasik cerrahi endikasyonları; birden fazla vasküler tutulum, uzun segment ve uygunsuz lokalizasyon varlığı, bağırsak nekrozu, stent içi lezyon ile akut ligaman kompresyon sendromu dışındaki basıya bağlı durumlar olarak bildirilmiştir (7). Mevcut olguda çölyak arterdeki stentin tıkanması ve superior mezenter arterde de darlık tespit edilmesi cerrahi karar verilmesinde etkili olan durumlardır.

Cerrahi tedavide supra-çölyak aortadan antegrad veya infra-renal aortadan retrograd olarak safen ven ya da sentetik greft kullanılarak baypas yapılabilir. Antegrad baypas yolunun mortalite ve morbidite gelişiminin önlenmesinde daha üstün olduğu belirtilmiştir. Ayrıca greft olarak safen venin kullanıldığı vakalarda 5 yıllık uzun dönem açıklık oranlarının %78'lere kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 9). Bu vakada batinın ikinci kez açılması nedeni ile yapışıklıklar mevcuttu. İntra-renal aortaya ulaşım daha kolay olduğu için retrograd yolla baypas yapıldı. Greft seçeneği olarak sentetik greftler yerine, otojen olması nedeniyle ve de çap uyumu düşünülerek safen grefti tercih edildi.

Cerrahi yöntemlerden bir diğeri olan endarterektomi ise %93'lük erken dönem ve %77- %85 arasında değişen 3 yıllık açıklık oranları ile uygun hastalarda kullanılabilecek tedavi seçeneğidir (10).

Çölyak arter stenozu tedavisinde son yıllarda geliştirilen laparoskopik yöntemlerle de olumlu sonuçların alındığına yönelik çalışmalar mevcuttur (11).

Tedavi edilmeyen veya tanıda geç kalınan kronik mezenter iskemili hastalarda %26- %66 oranında akut iskemi ve bağırsak infarktüsü gelişebildiği bildirilmiştir (12). Söz konusu klinik durumlarda mortalite oranları %50'lere kadar çıkmakta olup acil cerrahi ve/veya revaskülarizasyon endikasyonu mevcuttur (13).

Sonuç olarak karın ağrısı etiyojisi araştırılırken iskemiye bağlı semptomların oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Endovasküler yöntemlere uygun olmayan ya da endovasküler işlem yapıp ikincil girişim gereken hastalarda cerrahi tedavi iyi bir seçenektir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Vakanın cerrahisi: **Yüksel Dereli**, Vakanın planlanması, verilerin toplanması: **Ömer Tanyeli**, Vakanın yazılması: **Mehmet Işık**, Verilerin toplanması, kontrol: **Özgür Altınbaş**.

Çıkar Çatışması

Olgu sunumu ile ilgili herhangi bir çıkar çatışmamız yoktur.

Finansal Destek

Olgu sunumu ile ilgili finansal destek alınmamıştır

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Scali ST, Ayo D, Giles KA, Gray S, Kubilis P, Back M, Fatima J, Arnaoutakis D, Berceli SA, Beck AW, Upchurch GJ, Feezor RJ, Huber TS. Outcomes of antegrade and retrograde open mesenteric bypass for acute mesenteric ischemia. J Vasc Surg 2019;69(1):129-140.
2. Park CM, Chung JW, Kim HB, Shin SJ, Park JH. Celiac axis stenosis: Incidence and etiologies in asymptomatic individuals. Korean J Radiol 2001;2(1):8-13.
3. Pietura R, Szymanska A, El Furah M, Zbroja AD, Trojanowska MS. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and treatment with balloon angioplasty and stenting. Med Sci Monit 2002;8(1):8-12.
4. Kopaei MR, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med 2014;5(8):927-946.

5. Dias NV, Acosta S, Resch T, Sonesson B, Alhadad A, Malina M, Ivancev K. Mid-term outcome of endovascular revascularization for chronic mesenteric ischemia. *Br J Surg* 2010;97(2):195-201.
6. Biebl M, Oldenburg WA, Paz-Fumagilli R, McKinney JM, Hakaim AG. Surgical and interventional visceral revascularization for the treatment of chronic mesenteric ischemia- when to prefer which? *World J Surg* 2007;31(3):562-568.
7. Landis MS, Rajan DK, Simons ME, Hayeems EB, Kachura JR, Sniderman KW. Percutaneous management of chronic mesenteric ischemia: outcomes after intervention. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(10):1319-1325.
8. Isik M, Sarigul A. Surgical treatment in a patient with celiac artery stenosis: Aorta-hepatic bypass. *Selcuk Med J* 2020;36(2):147-150.
9. Moawad J, McKinsey JF, Wyble CW, Bassiouny HS, Schwartz LB, Gewertz BL. Current results of surgical therapy for chronic mesenteric ischemia. *Arch Surg* 1997;132(6):613-618.
10. Lau H, Chew DK, Whitmore AD, Belkin M, Conte MS, Donaldson MC. Trans-aortic endarterectomy for primary mesenteric revascularization. *Vasc Endovasc Surg* 2002;36(5):335-341.
11. Saito H, Sawada K, Ogawa J, Hashimoto M, Oshima M, Hada M, Kato Y, Oyaman K, Kotako M, Hara T. Laparoscopic treatment for celiac artery stenosis caused by median arcuate ligament compression with adachi V type vascular anomaly: A case report. *Surg Case Rep* 2021;7:1-4.
12. Thomas JH, Blake K, Pierce GE, Hermreck AS, Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg* 1998;27(5):840-844.
13. Fakeeh MM, Moshref LH. Successful clinical management of mesenteric ischemia caused by superior mesenteric artery obstruction and celiac artery stenosis: A case report. *PAMJ* 2023;44(18):1-8.





Measuring Public Health Effect of Coronavirus Disease 2019: A Novel Perspective in Healthcare in Pandemic Times

Coronavirüs Hastalığının Halk Sağlığı Etkisinin Ölçülmesi 2019: Pandemi Zamanlarında Sağlık Hizmetlerinde Yeni Bir Perspektif

Mostafa Essam EISSA¹ , Engy Refaat RASHED² , Dalia Essam EISSA³ 

¹Pharmaceutical and Healthcare Research Facility, Cairo, Egypt,

²National Centre for Radiation Research and Technology, Cairo, Egypt

³Royal Oldham Hospital, Oldham, United Kingdom

ORCID ID: Mostafa Essam Eissa 0000-0003-3562-5935, Engy Refaat Rashed 0000-0002-6593-378X, Dalia Essam Eissa 0000-0001-8428-6373

Cite this article as: Eissa ME et al. Measuring public health effect of coronavirus disease 2019: a novel perspective in healthcare in pandemic times. Med J West Black Sea. 2023;7(2):266-268.

Corresponding Author

Mostafa Essam Eissa

E-mail

mostafaessameissa@yahoo.com

Received

27.02.2023

Revision

18.08.2023

Accepted

18.08.2023

ABSTRACT

Since the spark of the recent Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), public health concerns have motivated the accumulation of a vast amount of data about the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The most important metrics for the pandemic progression are the recorded cases and reported deaths datasets which were comprehensively collected pertaining to the outbreak. The reliance on the census of morbidity and mortality lists solely appeared to be inadequate to assess or forecast the disease. It is proposed that a significant extension of this data should be amended to be much more useful for public health authorities and official organizations. It would be plausible to adopt a practical use of quantitative metrics that could be easily understandable and applied for measuring such a catastrophic pandemic. Three parameters that might be observed primarily involve assessing the outbreak magnitude, rate of change with time and the degree of stability of the difference in the rate of morbidities and mortalities at different intervals. In addition, empirical modeling implementation using the curve-fitting approach could be conducted to describe the pattern of the epidemic according to the cumulative daily datasets.

Keywords: SARS-CoV-2, cases, deaths, modeling, curve-fitting

ÖZ

Yakın zamanda ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu CoronaVirus 2'nin (SARS-CoV-2) patlak vermesinden bu yana, halk sağlığı endişeleri, 2019 Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) hakkında çok fazla veri toplanmasına neden olmuştur. Pandeminin ilerleyişine ilişkin en önemli ölçütler, salgına ilişkin kapsamlı bir şekilde toplanan kayıtlı vakalar ve bildirilen ölüm veri setleridir. Hastalığı değerlendirmek veya öngörmek için sadece morbidite ve mortalite sayılarına güvenmenin yetersiz olduğu ortaya çıkmıştır. Halk sağlığı otoriteleri ve resmi kuruluşlar için çok daha faydalı olması için bu verilerin önemli bir uzantısının değiştirilmesi önerilmektedir. Böylesine yıkıcı bir pandemiyi ölçmek için kolayca anlaşılabilir ve uygulanabilecek niceliksel ölçütlerin pratik bir kullanımını benimsemek makul olacaktır. Gözlenebilecek başlıca üç parametre, salgının büyüklüğünü, zamanla değişim hızını ve farklı aralıklarla morbidite ve mortalite oranlarındaki farkın stabilite derecesini değerlendirmeyi içerir. Ek olarak, kümülatif günlük veri setlerine göre salgının modelini tanımlamak için en iyi eğri uydurma yaklaşımını kullanan ampirik modelleme uygulaması gerçekleştirilebilir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, vakalar, ölümler, modelleme, eğri uydurma



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

The recent viral outbreak of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) demonstrated a practical affliction for the entire world and showed the unpreparedness of humanity to confront more devastating and lethal pandemics (1). It is proof of how the modern humanitarian is delicate despite the astonishing advancement in science and technology, in addition to almost every aspect of modern life. Despite the withering consequences of the recent war in Ukraine that sparked in 2022, especially on the world economy, the effect of Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) is still influencing the world (2). The media became somewhat distracted by the national and international consequences of this genuinely horrible war - with massive casualties - from the lasting creeping effect of this global pandemic.

In the internet era, Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) was subjected to extensive tracking, monitoring and recording of both cases and deaths by many public health organizations (3). Cumulative daily data could be easily deduced provided timely and accurate data collection, and the lag period before the emergence of the first reported deaths behind the initially ever recorded cases attributed to the Coronavirus infection could be easily calculated per each country (4). However, reporting of the recorded datasets alone provides little information for any crucial conclusions to be derived. Amendment of the archived morbidity and mortality censuses might be necessary to extract more meaningful outcomes from these databases. Transformation of the numbers, modeling and derivatization should be applied if more critical insight is needed (5).

We have suggested an initial visualization process be conducted using run charts, trending or process-behavior plots which might function as unique fingerprints for the progression of the epidemic waves in each geopolitical region or country. Three-dimensional graphical methods could be used as indispensable tools to monitor the progress of daily cases and deaths with time (6). Logarithmic transformation was adopted for the raw data to mitigate the dispersion and scattering of the recorded points and hence decrease the error factor in the presumed models. Moreover, there is a strong correlation between cumulative morbidities and mortalities, especially the transformed census of ill-dead populations (5). Morgan-Mercer-Flodin (MMF) model is best described as the non-linear appropriate curve fitting over the linear or polynomial regression for illness (x) versus death (y) mathematical description.

Based on the cumulative population survey, the magnitude and the number of outbreak waves could be deduced. Additionally, Modeling of the kinetics of the transformed cumulative pandemic indices showed convenient-fitting non-linear models in Table 1 for the major devastated countries (7, 8). Besides the MMF model (equation 1), the Exponential

Association (EA) (equation 2) was observed to a lesser extent and the optimum correlation coefficient (r) and standard error (s) can be easily computed. The first-order derivatization to show the change of the epidemic parameter with time for both model types is shown by equations 3 and 4. The rate is projected into the dynamicity of the morbidities and mortalities (Figure 1). They can be calculated for short, medium and long-term outbreak levels. The degree of the stability of the daily rates of cases and deaths could be viewed also by estimating the acceleration or deceleration over different time intervals to demonstrate the change in the rates.

Table 1: Convenient-fit non-linear model for COVID-19 cases and deaths.

Geographical WHO Region	Transformed Cumulative Morbidity	Transformed Cumulative Mortality
USA	Exponential Association	Exponential Association
Brazil	Morgan-Mercer-Flodin	Morgan-Mercer-Flodin
India	Morgan-Mercer-Flodin	Morgan-Mercer-Flodin
Russia	Exponential Association	Morgan-Mercer-Flodin
UK	Morgan-Mercer-Flodin	Morgan-Mercer-Flodin

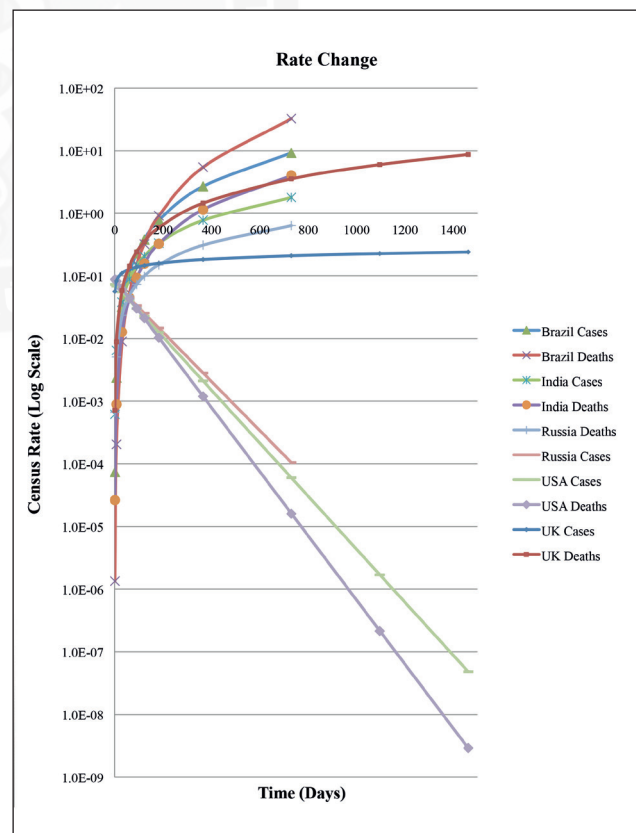


Figure 1: Change in morbidity and mortality rates with time from COVID-19 in the main impact political WHO regions.

$$y = \frac{(a.b + c.x^d)}{(b + x^d)} \quad (1)$$

$$y = a(b - e^{-cx}) \quad (2)$$

$$\frac{dy}{dx} = \frac{b.d.x^{d-1}(c - a)}{(b + x^d)^2} \quad (3)$$

$$\frac{dy}{dx} = a.c.e^{-cx} \quad (4)$$

With the previous argument, we can say that the pandemic parameters of cases and deaths should be used by public health authorities and organizations to evaluate several important epidemic parameters (9). These metrics should reflect not only the magnitude of the outbreak census but also the rate of occurrence and the degree of change of this rate with time (10). Thus, they can be used effectively and quantitatively to assess the deterioration or improvement of disease mitigation strategy chronologically, the effectiveness or inefficiency of the containment measures and comparison between different political regions, states or districts. The comparison could be extended to different WHO regions, countries and nations to spot locations that need the greatest public health support and aid focus. The confocal message of this letter can be generalized to the epidemic as:

- Chronological pattern of the wave fingerprints within a particular time frame.
- Strong existence of a non-linear correlation between the cases and deaths from the disease.
- Non-linear suitable curve fitting model of Morgan-Mercer-Flodin followed by Exponential Association.
- The magnitude, rate and stability of the recorded metrics numbers are important parameters to be considered in the quantitative evaluation of the outbreak.

Acknowledgment

None to declare

Author Contributions

Conceptualization: **Engy Refaat Rashed, Dalia Essam Eissa**, Methodology: **Mostafa Essam Eissa**, Software: **Dalia Essam Eissa**, Validation: **Mostafa Essam Eissa, Engy Refaat Rashed, Dalia Essam Eissa**, Formal analysis: **Mostafa Essam Eissa**, Investigation: **Engy Refaat Rashed**, Resources: **Dalia Essam Eissa**, Data curation: **Engy Refaat Rashed**, Writing—original draft preparation: **Mostafa Essam Eissa**, Writing—review and editing: **Dalia Essam Eissa**, Visualization: **Engy Refaat Rashed**, Supervision: **Engy Refaat Rashed**, Project administration: **Mostafa Essam Eissa**, Funding acquisition: **Dalia Essam Eissa**. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of Interest

No conflict of interest or common interest has been declared by the authors. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Financial Support

The authors have not received any financial support for the research, authorship or publication of this study.

Ethical Approval

This letter does not require ethics committee permission or any special permission.

Review Process

Extremely peer-reviewed and accepted.

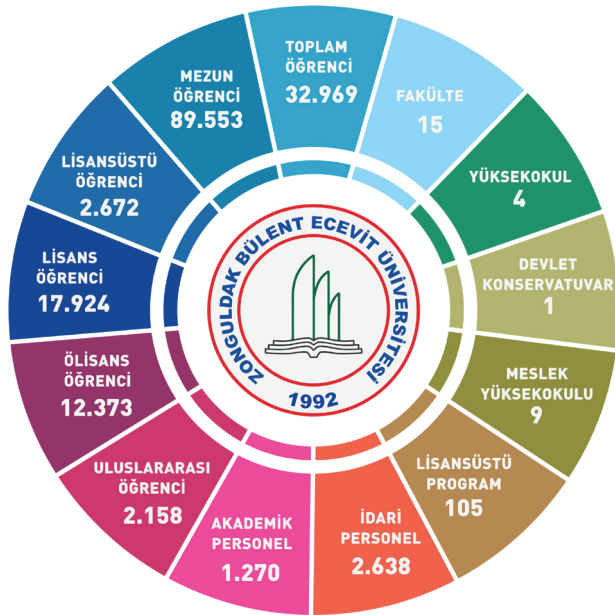
REFERENCES

1. Eissa DE, Rashed ER, Eissa ME. A study of morbidity and mortality from COVID-19 in India. *SciMedicine Journal* 2022;4(1):25-38.
2. Choudhary OP, Saied AA, Priyanka, Ali RK, Maulud SQ. Russo-Ukrainian war: An unexpected event during the COVID-19 pandemic. *Travel Med Infect Dis* 2022;48:102346.
3. Rashed ER, Eissa ME. Global assessment of morbidity and mortality pattern of CoVID-19: Descriptive statistics overview. *Iberoamerican Journal of Medicine* 2020;2(2):68-72.
4. OCHA HDX v1.67.4 PY3 Welcome - Humanitarian Data Exchange. <https://data.humdata.org/1>. Welcome - Humanitarian Data Exchange [Internet]. Humdata.org. 2019. Available from: <https://data.humdata.org/>
5. Eissa ME, Rashed ER, Eissa DE. Covid-19 kinetics based on reported daily incidence in highly devastated geographical region: A unique analysis approach of epidemic. *Universal Journal of Pharmaceutical Research* 2022;7(6):58-62.
6. Eissa M, Rashed E. Descriptive Analysis of Coronavirus Disease Cases Based on Geographical Distribution in Canadian Provinces/Territories: Statistical Investigation into Epidemiological Pattern. *Academia Letters*. 2022:2.
7. Cao L, Liu Q. COVID-19 modeling: A review. *medRxiv*. 2022:2022-08.
8. Kumar P, Singh RK, Nanda C, Kalita H, Patairiya S, Sharma YD, Rani M, Bhagavathula AS. Forecasting COVID-19 impact in India using pandemic waves Nonlinear Growth Models. *MedRxiv* 2020:2020-3.
9. Eissa ME, Rashed ER, Eissa DE. Implementation of the Pareto principle in focus group generation based on global coronavirus disease morbidity and mortality rates. *Highlights in BioScience* 2022;5.
10. Eissa M. Modeling of COVID-19 major outbreak wave through statistical software: quantitative risk evaluation and description analysis. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2022;7(1):145-161.

Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi

Turkish Journal of Diabetes and Obesity

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayın Organıdır



- The Effects of REM Sleep Deprivation on Skeletal Muscle Myostatin Levels in Rats
- Investigation of the Frequency of Polyglandular Autoimmune Syndrome in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Its Relationship with the Prognosis and Complications of Diabetes
- Determination of Healthy Lifestyle Behaviors in Type 2 Diabetes and Diabetes Self-Efficiency
- Effects of COVID-19 Lockdown on Diabetic Macular Edema Treatment
- Evaluation of Vitamin-Mineral and Herbal Product Uses of Individuals with Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic
- Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Obese Patients
- Effect of Low Fat and Low Cholesterol Diet Intervention on LDL Subgroups in Dyslipidemic Patients: Epidemiological Observational Study
- The Relationship Between Obesity with Depression and Anxiety Levels: A Cross-Sectional, Case-Control Study
- Association of Fast Food Consumption with Diet Quality and Obesity in Adults: A Cross-sectional Study
- Investigation of the Relationship Between Intensive Care Nurses' Attitudes Towards Obese Patients and Caring Behaviors
- Investigation of Body Compositions and Dietary Habits of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Case Control Study
- Weight Matters: Investigating Overweight and Obesity Prevalence Among Municipal Bus Drivers and Its Nexus with Physical Activity, Stress, Emotional Eating, and Diet



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



Derleme / Review

Kompleman Sistemi ve Hastalıkları
Öner ÖZDEMİR

Özgün Araştırmalar / Original Researchs

Preeklampatik Anne ve Bebeklerinde Asimetrik Dimetil Arjinin ve Oksidan/Antioksidan Düzeyi
Sedef NARİN TONGAL, İ. Etem PİŞKİN, Cumhur AYDEMİR, İnan İlker ARIKAN, Murat CAN

Herpes Zoster Tanısı Alan İmmünkompetan Hastaların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: Sinop İlinden Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışma
Zeynep KESKİNKAYA, Ayna SARIYEVA İSMAYİLOV, Özge AYDIN GÜÇLÜ

Hidradenitis Suppurativa Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi: Tek Merkezli Vaka-Kontrol Çalışması
Özge KAYA, Havva Yasemin ÇİNPOLAT

Papiller Tiroid Karsinomada Tümör Büyüklüğü ve Metastazın Belirticisi Olarak Nötrofil Lenfosit Oranı
Zeynel Abidin SAYINER, Osman Hakan DEMİR, Mesut ÖZKAYA

IL8/CXCL8 Gen Polimorfizminin COVID-19 Şiddeti ile İlişkisi
Güneş ÇAKMAK GENÇ, Begüm Beril YALÇIN, Emre HORUZ, Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Ahmet DURSUN

İnme Hastalarında Lenfosit/Monosit Oranının Klinik ve Radyolojik Parametrelerle İlişkisi ve Kısa Süreli Sonuçlara Etkisi
Mustafa AÇIKGÖZ, Hüseyin Tuğrul ATASOY

Bası Yaralarında Bakım Verenlerin Hastalıkla İlgili Farkındalık Düzeyi
Nevra SEYHAN, Ali Doğan DURSUN

Atrial Fibrilasyonu Olan İskemik Serebrovasküler İnme Geçirmiş Hastalarda Rekürren Serebrovasküler İnme ile Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği Arasındaki İlişki
Mustafa Ozan ÇAKIR

SARS-CoV 2 Enfeksiyonlu Hastalarda Kısa Dönem Mortaliteyi Tahmin Etmede Frontal QRS-T Açısı: Bir Analitik Çalışma
İbrahim ALTUNOK, Serdar ÖZDEMİR, Abuzer ÖZKAN, Hatice Şeyma AKÇA, Gökhan İŞAT, Hande AKBAL KAHRAMAN, Ercan GÜRLEVIK

Uygun Tıbbi Maske Yapımı İçin Yüz Antropometrisinin İncelenmesi
Büşra UYAR, Ayşe Zeynep YILMAZER KAYATEKİN, Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL, Cenk Murat ÖZER

Farklı Mine Yüzey Hazırlık İşlemlerinin Mine Demineralizasyonu Gelişimine Etkisinin Değerlendirilmesi: Bir İn-vitro Rebonded Braket Çalışması
Kemal Can ACIR, Orhan ÇİÇEK, Nurhat ÖZKALAYCI

Oyun Hamuru Etkinliğinin Çocuklarda Dental Kaygının Giderilmesine Etkisi
Nazlı KARAKAŞ, Tülay KUZLU AYYILDIZ, Ebru HAZAR BODRUMLU

Prostat Radyofrekans Termoterapinin Alfa Bloker Tedaviye Dirençli Noktürisi Olan BPO' lu Yaşlı Hastalarda Etkinliği ve Güvenliği: Gözlemsel Çalışma
Ahmet YUCE, İbrahim YAZICI, Erdal BENLİ, Abdullah CIRAKOĞLU, İsmail NALBANT

Osteoporozu Olan Geriatrik Kadın Hastalarda Düşme Öyküsü ve Düşme Korkusu ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi
Alper MENGİ, Emre SUALP

Spontan Dolaşımın Geri Dönüşünü Tahmin Etmede Delta Karbondioksitin (ΔCO_2) Tanısal Değerinin İncelenmesi: Prospektif Tek Merkezli Çalışma
Mehmet Muzaffer İSLAM, Gökhan AKSEL, Serkan Emre EROĞLU, Hayrullah YÖNAK

Ağır Derecede Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi
Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ, Fatma GENÇ, Ömer Tarık SELÇUK, Ruhsen ÖCAL, Aylin YAMAN

Melatonin Yaşlı Sıçanlarda Postoperatif Kognitif Disfonksiyonu İyileştirir: Oksidatif Stres, PSD95 ve Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinazın Önemi
İnci TURAN, Veysel Haktan ÖZAÇMAK, Hale SAYAN ÖZAÇMAK

Çocuklarda İdrar Yolu Enfeksiyonları: Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Klinik ve Antibiyotik Duyarlılık Verileri
Esra Nagehan AKYOL ONDER, Selçuk TÜRKEL, Cengizhan KILICASLAN

Genç Yetişkinlerde COVID-19 Pandemisi Dönemi Miyopi: Türkiye-Zonguldak İli Örneği
Pınar KAYA, Cemile ÜÇGÜL ATILGAN

COVID-19 Kapanmasının Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Tedavisine Etkileri
Serdar BİLİCİ, Kardelen Ezgi ŞAHİN-ELARSLAN

Judocuların Serum BDNF (Beyin-Derived Nörotrofik Faktör) Seviyelerinin İncelenmesi
Geylan BOSTAN, Murat CAN, Mustafa GÜMÜŞ

Olgu Sunumları / Case Reports

İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) İntoleransı Gelişmiş Hastada Nadir Bir Olgu: Otoimmün Miyopati
Gökhan ÇEKER, Bülent AKDUMAN

Çölyak Arter Stent Oklüzyonunun Cerrahi Tedavisi; Nadir Bir Olgu Sunumu 'Aorto-Hepatik Baypas'
Yüksel DERELİ, Mehmet IŞIK, Ömer TANYELİ, Özgür ALTINBAŞ

Editöre Mektup / Letter to Editor

Coronavirüs Hastalığının Halk Sağlığı Etkisinin Ölçülmesi 2019: Pandemi Zamanlarında Sağlık Hizmetlerinde Yeni Bir Perspektif
Mostafa Essam EISSA, Engy Refaat RASHED, Dalia Essam EISSA