

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

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

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

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

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Fuat İNCE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Bölüm Editörleri / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Hasan YASAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Zafer SABUNCUOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Akdeniz Üniversitesi, Antalya, TÜRKİYE)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Özel Meddem Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Tuba BAYKAL (Medicalpark Hastanesi, Antalya, TÜRKİYE)

Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

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

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Dr. Öğr. Üyesi Adnan KARABRAHİMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Grafik Tasarım / Graphic Design

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

Sekretarya / Editorial Office

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

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

Hakkında

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

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

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

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

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

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

Etik İlkeler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Makalenin Yayına Hazırlığı

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

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

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

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

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

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

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

Kaynaklar

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

Dergi için;

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

Kitap için;

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

Kitap bölümü için;

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

Web sitesi için;

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

Bildiriler için;

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

Tez için;

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

Geri Çekme veya Reddetme

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

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

Kabul Sonrası

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

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

About Med J SDU

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

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

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

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

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

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

Ethical Principles

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

• For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.

• **Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

• It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

• For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

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

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

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

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

Manuscript Preparation

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

Authors are required to submit the following:

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

Preparation of the Main Document

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of the Figures and Tables

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

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

References

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

For journals;

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

For book section;

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

For website;

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

For conference proceeding;

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

For Thesis;

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

Retraction or Reject

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

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

After Acceptance

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

İÇİNDEKİLER

Araştırma Makaleleri

Gıda Katkı Maddesi Sodyum Benzoatın Oksidatif Stres ve Genotoksisite Üzerine Etkilerinin Araştırılması İlter İLHAN, Duygu KUMBUL DOĞUÇ, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Okan SANCER, Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM	276
Olanzapin ve L-Karnitinin RAT Testis Dokusu Üzerindeki Etkisinin Araştırılması Merve AKKUŞ, Faruk KILIÇ, Halil AŞÇI, Fatma Nihan CANKARA, Mehtap SAVRAN, Dilek ULUSOY KARATOPUK	284
Obez Adolesanlarda Yağlı Karaciğer Hastalığının Portal Ven Akımına Etkisi Ayşe AYDINOĞLU, Müge ATAR, Hüseyin AYDIN, Özgür PIRGON	294
Prostat-Spesifik Membran Antigen Menengioma Tedavisinde Yer Alabilir Mi? Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Hasan YASAN, Ramazan Oğuz YÜCEER, İbrahim Metin ÇİRİŞ	302
Distal Tibia Kırıklarında Fibular Fiksasyon: Kaynama ve Dizilim Açısından Gerekli Midir? Necmettin TURGUT, Ahmet İNCE, Abdullah Meriç ÜNAL	308
Bir Tıp Fakültesi 4. ve 5. Sınıf Öğrencilerinin Koroner Arter Hastalığı Hakkındaki Bilgi ve Farkındalık Düzeyleri Ali BAĞCI, Tuba BOZOKLU, Mustafa Emrehan ULUDAĞ, Elif ŞEN, Hüseyin Emre GÜL, Özge Nur AKGÜN, Fatih AKSOY	316
Ratlarda Amiodarona Bağlı Akciğer Toksikitesi Üzerine Gilaburu (<i>Viburnum opulus</i> L.)'nun Etkisi Dilek BAYRAM, Nazife KARAKEÇİ	324
Siçanlarda Sodyum Valproat Kaynaklı Mide Hasarı Üzerine Rutin'in Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Apoptoz Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması Sibel Çiğdem TUNCER, Cihan GÜR, Nurhan AKARAS, Fatih Mehmet KANDEMİR	334
Depresif Bozuklukta Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (RTMS) Tedavisine Yanıt Olarak Klinik Remisyon İçin Prediktif Faktörlerin Araştırılması Özgen ÖZÇELİK, Buket CİNEMRE, Ali ERDOĞAN, Özmen METİN	344
Hücre Kültürü Ortamında Karvaktrolin Kobalt Klorür İle İndüklenen Kimyasal Hipoksideki Koruyucu Rolü Ahmi ÖZ	354
Rifampisin Kaynaklı Beyin Dokusu Hasarında Linalool'un İyileştirici Rolü Meltem ÖZGÖÇMEN, Sebile AZIRAK	362
Primer Total Diz Artroplastisinde, Klorheksidin Glukonat ve Povidon İyotun Cerrahi Alan Enfeksiyonuna Etkinliğinin Karşılaştırılması Selda URFA, Büşra SAYGIN, Yasemin CİCİBAŞ, Bekir BALLI, Ayşe Dudu GÜLKAN, Süleyman AKKUZU, Fatih İNCİ	372
Parkinson Hastalarında Farklı Denge Durumlarına Göre Gövde Kontrolünün, EI Fonksiyonunun ve EI Reaksiyon Zamanının Karşılaştırılması Hatice YAKUT, Zülal BEKAR, Tuba MADEN, Süleyman KUTLUHAN	380
St Segment Yükselmesi Miyokart Enfarktüs Hastalarında Sistemik İmmün Enflamasyon İndeksi ve Mortalite İlişkisi Sercan ÇAYIRLI, Ömer Faruk RAHMAN, Berk MUTLU, Sevil GÜLAŞTI	388
Covid 19'un Kanseri Hastalarında Yoğun Bakım Mortalitesi Üzerine Etkisi Pınar KARABACAK, Ahmet BİNDAL, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Mustafa Soner ÖZCAN, Hacı Ömer OSMANLIOĞLU, Pakize KIRDEMİR	396
Klinik Pratikte ACR-Tirads'ın Uygulanması Bengi BALCI, Mehmet USTUN, Mustafa BOZDAG, Ali ER, Dudu SOLAKOGLU, Cengiz AYDIN	404
Çevrimiçi Kumar Bağımlılığı İle Yalnızlık İlişkisi: Türkiye'den Bir Üniversite Örneği Adnan KARAIBRAHİMOĞLU, Kıymet BATMAZ, Eyüb KAÇMAZ, Ramazan ÖZTOP, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU, Ersin USKUN, Özgür ÖNAL	410
Pediyatrik İlaç Uygulamalarında Kullanılan Toz Flakon Şeklindeki Antibiyotiklerin Kuru Toz Hacimlerinin İn Vitro Analizi Vildan KAYA, Hamide COŞKUN ERÇELİK, Dilek YILDIZ	424
Pediyatri Hemşireliği Dersi Alan Öğrencilerin Kültüre Özgü Bakım Verme Yeterliliği, Yaşadığı Güçlükler ve Çözüm Önerileri Şerife TUTAR, Tuğçe KAROL	434
2023 Kahramanmaraş Depremi Sonrası Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesine Başvuran Depremzede Hastaların Analizi: Retrospektif Bir Çalışma Vildan KAYA, Hamide COŞKUN ERÇELİK, Tuğçe ÇAMLICA, Bayram Ali UYSAL, Erdoğan TAŞÇIOĞLU, Fatma BÜLBÜL, Didem EKER, Sabriye ERCAN, Rasih YAZKAN	444
Acil Serviste Hipertansiyon Tanısı Alan Hastaların Klinik Özellikleri, Ofis Tansiyonları ve Ev Tansiyonları Fuat POLAT, Zeynettin KAYA, Mehmet Ali ÖZBEK, İsmail ATEŞ	454
Akciğer Kontüzyon Hacmi: Gerçekten Biliyor Musunuz? Cumhur Murat TULAY, Ekim SAĞLAM GÜRMEK	466
İrbesartan Lipopolisakarit Tarafından İndüklenen Karaciğer Hasarını, Toplam Oksidan Durumu, İnterlökin-1B ve Kaspaz-3 Seviyelerinin İnhibisyonu Yoluyla Azaltır Esra NURLU TEMEL, Şerife AĞIRCA TAŞAN, İlter İLHAN	474
Kan Grupları İnfertilitede Etkin Mi? Bir Tersiyer Merkezin 8 Yıllık Verilerinin Değerlendirilmesi Dilek ULUSOY KARATOPUK, Muazzez ÇELİKÜREK	484
Covid-19 Pandemi Döneminde Akut Apendisit mi, Negatif Apendektomi mi Azaldı? Metin YALAZA, Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ, Serdar ÇOŞKUN	492
Farklı Cam İyonomer Simanların Renk Stabilite ve Mikrosertlikleri Uğur Burak TEMEL, Özge KAM HEPDENİZ	500

Turgut Özel Tıp Merkezi Ameliyathane ve Laboratuvar Çalışanlarında 2017 Yılındaki Hepatit B Sero-Prevalansı ve Etkileyen Faktörler Abuzer DİRİCAN, Veysel ERSAN, Erkan PEHLİVAN	508
Sistik Kanalın Ana Safra Kanalına Birleşme Yerinin Safra Taşı ve/veya Kolesistit Gelişimiyle İlişkili Olup Olmadığının MRKP ile Saptanması Levent KARAKAŞ, Suat Can ULUKENT, Mehmet Fatih KAYA, Eren Ozan YILDIZ, Emir Mehmet YÜNLÜE, Okan GÜRKAN	514
Diz Osteoartriti Olan Hastaların Ağrı ile İlişkili Aktivite Paternlerine Göre Semptomları, Ağrı Şiddeti, Hareket Korkusu, Anksiyete, Depresyon Durumu ve Fiziksel Aktivitelerinin Karşılaştırılması Tuba İNCE PARPUCU, Merve KARAPINAR, Zeliha BAŞKURT, Ferdi BAŞKURT	524
N95 Maske Kullanımının Retina Damar Dansitesi Üzerine Etkisinin Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi Sebile ÇOMÇALI, Uğur YILMAZ, Raşit KILIÇ, Çiğdem COŞKUN, Cemal ÇAVDARLI, Mehmet Numan ALP	532
Yanık Hastalarının Yönetimi İsa SÖZEN	538
Mandibular Subkondiler Kırıklarda Tedavi Yaklaşımları ile Komplikasyonlar Arasındaki İlişki Mehmet TAPAN, Hasan Murat ERGANİ	544
Sağlıklı Genç Bireylerde Elin Antropometrik Karakteristikleri ile Kavrama Kuvveti ve El Becerisi Arasındaki İlişki Tuba İnce PARPUCU, Tahir KESKİN, Ayla GÜNAL, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT	552
Arı Venomuna Bağlı Anafilaksi: Klinik Deneyimimiz Nurullah Yekta AKÇAM, Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU	562
Over Seröz Karsinomunda ve Borderline Seröz Tümörde İmmünohistokimyasal PINCH/LIMS-1 Antikor Ekspresyonunun Klinikopatolojik Değeri Onur ERTUNC, Özlem ERDEM, Zümrüt Arda KAYMAK	592
Olgu Sunumları	
Fluoksetin ve Düşük Doz Trazodonun Birlikte Kullanımıyla Olası Serotonin Sendromu Düşündüren ve Naranjo İlaç Yan Etkisi Olasılığı Ölçeği İle Değerlendirilen Bir Olgu Sare AYDIN, Sedat BATMAZ, Orhan SÜMBÜL, Esmâ AKPINAR ASLAN	572
Liken Planus ve Covid-19 Birlikteliği İşıl Deniz OĞUZ, Burak AKŞAN, Kıvanç YILMAZ	578
Derleme	
Hipergliseminin Epigenetik Mekanizmalar ile İlişkisi Esmâ SELÇUK, Didem ÖZKAHRAMAN, Yudi GEBRI FOENNA, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU	582
CONTENTS	
Clinical Investigations	
Investigation of the Effects of Food Additive Sodium Benzoate on Oxidative Stress and Genotoxicity İlter İLHAN, Duygu KUMBUL DOĞUÇ, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Okan SANCER, Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM	276
Investigation of the Effect of Olanzapine and L-Carnitine on RAT Testis Tissue Merve AKKUŞ, Faruk KILIÇ, Halil AŞÇI, Fatma Nihan CANKARA, Mehtap SAVRAN, Dilek ULUSOY KARATOPUK	284
The Effect of Fatty Liver Disease on Portal Vein Flow in Obese Adolescents Ayşe AYDINOĞLU, Müge ATAR, Hüseyin AYDIN, Özgür PİRGON	294
Can Prostate-Specific Membrane Antigene Take Part in Menengioma Treatment? Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Hasan YASAN, Ramazan Oğuz YÜCEER, İbrahim Metin ÇİRİŞ	302
Distal Third Tibial Fracture Surgery with Fibular Fixation: Is it Necessary For Union and Alignment? Necmettin TURGUT, Ahmet İNCE, Abdullah Meriç ÜNAL	308
Knowledge and Awareness Levels of 4th and 5th Classroom Students of a Medicine Faculty About Coronary Artery Disease Ali BAĞCI, Tuba BOZOKLU, Mustafa Emrehan ULUDAĞ, Elif ŞEN, Hüseyin Emre GÜL, Özge Nur AKGÜN, Fatih AKSOY	316
Effect of Gilaburu (<i>Viburnum Opulus L.</i>) on Lung Toxicity Induced By Amiodarone In Rats Dilek BAYRAM, Nazife KARAKEÇİ	324
Protective Effect of Rutin on Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Valproat-Induced Gastric Toxicity Sibel Çiğdem TUNCER, Cihan GÜR, Nurhan AKARAS, Fatih Mehmet KANDEMİR	334
Investigation of Predictive Factors for Clinical Remission in Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) Treatment in Depressive Disorder Özgen ÖZÇELİK, Buket CİNEMRE, Ali ERDOĞAN, Özmen METİN	344
Protective Role of Carvacrol in Cobalt Chloride-Induced Chemical Hypoxia in Cell Culture Media Ahmi ÖZ	354
The Curative Role of Linalool in Rifampicin-Induced Brain Tissue Damage Meltem ÖZGÖÇMEN, Sebile AZIRAK	362
Comparison of the Effectiveness of Chlorhexidine Gluconate and Povidone Iodine on Surgical Site Infection in Primary Total Knee Arthroplasty Selda URFA, Büşra SAYGIN, Yasemin CİCİBAŞ, Bekir BALLI, Ayşe Dudu GÜLKAN, Süleyman AKKUZU, Fatih İNCİ	372
Comparison of Trunk Control, Manual Dexterity, and Reaction Time According to Different Status of Balance In People with Parkinson Disease Hatice YAKUT, Zülal BEKAR, Tuba MADEN, Süleyman KUTLUHAN	380

Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Mortality in Patients with Non-St-Segment Elevation Myocardial Infarction Sercan ÇAYIRLI, Ömer Faruk RAHMAN, Berk MUTLU, Sevil GÜLAŞTI	388
The Impact of Covid-19 on Mortality in Cancer Patients in the Intensive Care Unit Pınar KARABACAK, Ahmet BINDAL, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Mustafa Soner ÖZCAN, Hacı Ömer OSMANLIOĞLU, Pakize KIRDEMİR	396
The Implementation of ACR Ti-Rads in Clinical Practice Bengi BALCI, Mehmet USTUN, Mustafa BOZDAG, Ali ER, Dudu SOLAKOGLU, Cengiz AYDIN	404
The Relationship of Online Gambling Addiction And Loneliness: A University Case From Türkiye Adnan KARAİBRAHİMOĞLU, Kıymet BATMAZ, Eyüb KAÇMAZ, Ramazan ÖZTOP, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU, Ersin USKUN, Özgür ÖNAL	410
In Vitro Analysis of Dry Powder Volumes of Powder Vial Antibiotics Used in Pediatric Medication Applications Vildan KAYA, Hamide COŞKUN ERÇELİK, Dilek YILDIZ	424
Culture-Specific Caregiving Competence of Students Taking Pediatric Nursing Course, Difficulties Experienced, and Recommendations for Solution Şerife TUTAR, Tuğçe KAROL	434
Analysis of Earthquake Survivors Admitted to Süleyman Demirel University Hospital After the Kahramanmaraş Earthquake In 2023: A Retrospective Study Vildan KAYA, Hamide COŞKUN ERÇELİK, Tuğçe ÇAMLICA, Bayram Ali UYSAL, Erdoğan TAŞCIOĞLU, Fatma BÜLBÜL, Didem EKER, Sabriye ERCAN, Rasih YAZKAN	444
Clinical Characteristics, Office Blood Pressure, and Home Blood Pressure of Patients Diagnosed with Hypertension in the Emergency Department Fuat POLAT, Zeynetin KAYA, Mehmet Ali ÖZBEK, İsmail ATEŞ	454
Lung Contusion Volume: Do You Really Know? Cumhur Murat TULAY, Ekim SAĞLAM GÜRMEK	466
Irbesartan Reduces Liver Damage Induced by Lipopolysaccharide Via Inhibition of Total Oxidant Status, Interleukin-1b And Caspase-3 Levels Esra NURLU TEMEL, Şerife AĞIRCA TAŞAN, İlter İLHAN	474
Are Blood Groups Effective in Infertility? Evaluation of 8-Year Data From a Tertiary Center Dilek ULUSOY KARATOPUK, Muazzez ÇELİKÜREK	484
Acute Appendicitis or Negative Appendectomy? Which was Reduced During the Covid-19 Pandemic? Metin YALAZA, Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ, Serdar ÇOŞKUN	492
Color Stability and Microhardness of Different Glass Ionomer Cements Uğur Burak TEMEL, Özge KAM HEPDENİZ	500
Hepatitis B Sero-Prevalence And Affecting Factors in Operating Room and Laboratory Workers at Turgut Özal Abuzer DİRİCAN, Veyysel ERSAN, Erkan PEHLİVAN	508
Magnetic Resonance Cholangio Pancreaticography (MRCP) Detection of Whether the Junction of the Cystic Duct to the Common Bile Duct is Associated with the Development of Gallstones and/or Cholecystitis Levent KARAKAŞ, Suat Can ULUKENT, Mehmet Fatih KAYA, Eren Ozan YILDIZ, Emir Mehmet YÜNLÜE, Okan GÜRKAN	514
Comparison of Symptoms, Pain Intensity, Kinesiophobia, Anxiety, Depression, and Physical Activity in Patients with Knee Osteoarthritis According to Pain-Related Activity Patterns Tuba İNCE PARPUCU, Merve KARAPINAR, Zeliha BAŞKURT, Ferdi BAŞKURT	524
Evaluation of the Effect of N95 Mask Use on Retinal Vascular Density by Optical Coherence Tomography Angiography Sebile ÇOMÇALI, Uğur YILMAZ, Raşit KILIÇ, Çiğdem COŞKUN, Cemal ÇAVDARLI, Mehmet Numan ALP	532
Management Of Burn Patients İsa SÖZEN	538
The Relationship Between the Treatment Approaches and Complications in Mandibular Subcondylar Fractures Mehmet TAPAN, Hasan Murat ERGANİ	544
The Relationship Between Anthropometric Characteristics of the Hand and Grip Strength and Dexterity in Healthy Young Individuals Tuba İnce PARPUCU, Tahir KESKİN, Ayla GÜNAL, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT	552
Hymenoptera Venom-Induced Anaphylaxis: Our Clinical Experi Nurullah Yekta AKÇAM, Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU	562
Clinicopathologic Value of Immunohistochemical PINCH/LIMS-1 Antibody Expression in Ovarian Serous Carcinoma and Borderline Serous Tumor Onur ERTUNC, Özlem ERDEM, Zümrüt Arda KAYMAK	592
Case Reports	
A Case Possible Serotonin Syndrome Case Caused by Combined Use of Fluoxetine and Low Dose Trazodone and Assessed by the Naranjo Adverse Drug Reaction Sare AYDIN, Sedat BATMAZ, Orhan SÜMBÜL, Esmâ AKPINAR ASLAN	572
Coexistence of Lichen Planus and Covid-19 İşıl Deniz OĞUZ, Burak AKŞAN, Kivanç YILMAZ	578
Review	
The Relationship of Hyperglycemia with Epigenetic Mechanism Esmâ SELÇUK, Didem ÖZKAHRAMAN, Yudi GEBRI FOENNA, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU	582

GIDA KATKI MADDESİ SODYUM BENZOATIN OKSİDATİF STRES VE GENOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF FOOD ADDITIVE SODIUM BENZOATE ON OXIDATIVE STRESS AND GENOTOXICITY

İlter İLHAN¹, Duygu KUMBUL DOĞUÇ¹, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI², Okan SANCER³, Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: İlhan İ, Kumbul Doğuç D, Tepebaşı Y, Sancer O, Büyükbayram Hİ. Gıda Katkı Maddesi Sodyum Benzoatın Oksidatif Stres ve Genotoksosite Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Med J SDU 2023; 30(3): 276-283.

Öz

Amaç

Son yıllarda gıda katkı maddelerinin kullanımında belirgin artış vardır. Doğumdan ölüme kadar maruz kalınan bu maddelerin, insanlarda uzun süreli tüketime bağlı olarak oluşturabileceği yan etkiler oldukça önem kazanmıştır. Çalışmamızda özellikle puberte öncesi sıçanlarda sodyum benzoata maruziyetin oksidatif stres ve genotoksosite açılarından değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kırk iki adet, 4 haftalık erkek sıçan, kontrol (n=14), deney 1 (Acceptable Daily Intake (ADI) dozunda sodyum benzoat, n=14) ve deney 2 (No Advers Effect Level (NOAEL) dozunda sodyum benzoat, n=14) grupları şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Altı hafta süresince oral gavaj uygulanmıştır. Çalışma sonunda sakrifiye edilen sıçanların kan örneklerinden biyokimyasal parametreler (glukoz, kreatinin, AST, ALT, ALP, lipid profili, total protein, albümin), total oksidan status (TOS), total antioksidan status (TAS), iskemi modifiye albü-

min (İMA) ölçülmüş ve Comet yöntemi ile DNA hasarı değerlendirilmiştir. Ölçülen TOS ve TAS parametrelerinden oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır.

Bulgular

NOAEL dozu sodyum benzoat uygulanan sıçanlarda ALT ve kreatinin seviyeleri yükselmiştir. Ayrıca TOS, İMA ve OSİ seviyeleri NOAEL grubunda yüksek iken TAS seviyeleri düşük bulunmuştur. Bunlara ek olarak NOAEL dozunda sodyum benzoat DNA hasarına yol açmıştır.

Sonuç

Çalışmamızda, prepubertal dönem sıçanlarda ADI dozunda sodyum benzoat uygulamasının, olumsuz bir etkisi gözlemlenmemiştir. Diğer taraftan NOAEL dozunda sodyum benzoat uygulamasının böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını bozduğunu ve oksidatif stres ile genotoksositeye yol açabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Comet, Gıda katkı maddesi, Oksidatif stres, Sodyum benzoat

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: İ.İ. / ilterilhan@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 22.03.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.04.2022

ORCID IDs of the authors: İ.İ: 0000-0003-3739-9580; D.K.D: 0000-0002-3879-9917;

M.Y.T: 0000-0002-1087-4874; O.S: 0000-0001-7935-5004; H.İ.B: 0000-0003-0560-042X

Abstract

Objective

Recently, there has been a significant increase in the use of food additives. Generation of possible side effects depending on the long-term consumption of these substances from birth to death has gained importance in humans. In our study, we aimed to evaluate the exposure to sodium benzoate in terms of oxidative stress and genotoxicity, especially in prepubertal rats.

Material and Method

In our study, 42 male rats (4 weeks-old) divided into three groups as the control (n=14), experiment 1 (sodium benzoate Acceptable Daily Intake (ADI) dose, n=14) and experiment 2 (sodium benzoate No Advers Effect Level (NOAEL)dose, n=14) groups and sodium benzoate was administration by oral gavage for 6 weeks. At the end of the study, rats were sacrificed and biochemical parameters (glucose, creatinine, AST, ALT, ALP, lipid profile, total protein, albumin), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS),

ischemia modified albumin (IMA) were measured, and DNA damage was evaluated by Comet analysis. Oxidative stress index (OSI) was calculated from the TOS and TAS parameters.

Results

ALT and creatinine levels were increased with the NOAEL dosage of sodium benzoate. In addition, TOS, IMA and OSI levels were elevated, while TAS levels were decreased in the NOAEL group. Also, NOAEL dose of sodium benzoate significantly caused DNA damage.

Conclusions

In our study, no adverse effect was observed in the administration of sodium benzoate at the dose of ADI in prepubertal rats. On the other hand, we found that NOAEL dose of sodium benzoate impairs kidney and liver functions and causes oxidative stress and genotoxicity.

Keywords: Comet, Food additive, Oxidative stress, Sodium benzoate

Giriş

Sodyum benzoat, hazır gıdalarda koruyucu olarak yaygın bir şekilde kullanılan antimikrobiyal maddedir. Günümüzde üretilen pek çok sıvı-katı gıda ürünüde, ayrıca kozmetik ve ilaç endüstrisinde kullanılmaktadır (1). Sodyum benzoat gıda katkı maddeleri listesinde E211 olarak kodlanmıştır ve antimikrobiyal aktivitesini pH<5 olduğu durumlarda anaerobik glikolizi fosfofruktokinaz üzerinden inhibe ederek gösterir. Bu şekilde küf, bakteri ve maya gelişimi inhibe edilerek gıdanın raf ömrü uzatılmış olur (2, 3).

Gıda Katkı Maddeleri Eksper Komitesi (JECFA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), sodyum benzoatın günlük kabul edilebilir alım miktarını (ADI: Acceptable Daily Intake) 0-5 mg/kg olarak belirtmiştir (4, 5). Bu değer deney hayvanlarında yürütülen toksisite çalışmalarında bulunan negatif bir etki oluşturmayan (NOAEL) miktarın (500 mg/kg) güvenlik faktörüne (100) bölünmesiyle bulunur (6). Oral olarak alınan sodyum benzoatın sindirim sisteminde hızlı bir şekilde emildiği, insanlarda ve deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnsanlarda alındıktan 1-2 saat sonra plazma konsantrasyonunun en yüksek düzeyine ulaştığı bilinmektedir (7, 8). Sodyum benzoat dermal ya da oral yolla alındıktan sonra karaciğerde metabolize olmaktadır. Ağızdan alımı halinde benzoik

asit gastrointestinal sistemde hızla absorbe edilir ve karaciğerde glisin ile birlikte hippürik asit oluşumunu sağlar. Daha sonra hızlı bir şekilde idrar yolu ile atılır (9).

Küçük miktarlarda olsa bile sodyum benzoatın uzun süreli alımı sonucunda bazı hastalıklar ve kromozom seviyesinde hasar görülebilir (10). Ayrıca, benzoik asitin oral, dermal ya da solunum yoluyla alınımına bağlı olarak insanlarda düşük seviyelerde bile astım, deri döküntüleri gibi çeşitli allerjik reaksiyonlara ve anafaktik şoka neden olduğu bildirilmiştir (11). Bununla birlikte içeceklerde askorbik asit (C vitamini, E300) ile sodyum benzoat veya potasyum benzoatın beraber kullanılması bilinen bir karsinojen olan 'benzen'in oluşmasına yol açmaktadır. Bu maddelerin birlikte bulunduğu içeceklerde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından benzen analizi yapılmış ve birçoğunun Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından zararlı kabul edilen dozu aşmadığı görülmüştür. Benzen miktarı fazla ölçülen içeceklerin ise formülleri değiştirilmiştir. Ek olarak, ısıya, ışığa maruz kalan ve uzun süre bekleyen ürünlerde, benzenin daha çok oluştuğu görülmüştür (12). Kola, limonata ve meyveli sodalar gibi alkol içermeyen birçok içekte sodyum benzoat bulunmakta ve bu içeceklerin özellikle puberte öncesi çocuklar tarafından tüketimi fazla olabilmektedir (13).

Oksidatif stres, hücre metabolizması sırasında meydana gelen reaktif oksijen türlerinin artışı ve antioksidanların yetersizliği sonucunda oksidatif dengenin bozulmasıdır. Bu nedenle, ortamdaki reaktif oksijen türlerinin seviyesini gösteren TOS ölçümü ile eş zamanlı toplam antioksidan seviyesini gösteren TAS ölçümü oksidatif stresin değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan parametrelerdir (14). Bozulan oksidatif denge sonrası artış gösteren reaktif oksijen radikalleri hücrede lipid, protein ve DNA gibi makromoleküllere zarar verebilmektedir (15). Ayrıca, artmış oksidatif stres serum albümin moleküllerinin N-terminal ucunda serbest radikal hasarına neden olarak IMA olarak adlandırılan metallere daha az afinite gösteren albümin formunu oluştururlar. IMA seviyelerinin iskemi veya oksidatif strese bağlı hastalıklarda arttığı bildirilmiştir (16).

Bu çalışmada, ADI ve NOAEL dozundaki sodyum benzoat uygulamasının puberte öncesi sıçanlarda serum biyokimya parametreleri ve oksidatif stres üzerine etkisi ile DNA düzeyindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı ile Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan, 18.02.2016 tarih ve 13 sayılı kararı ile onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

Bu çalışmada Wistar Albino cinsi toplam 42 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Deney boyunca sıçanlar standart ışık (12 saat aydınlık / 12 saat karanlık) ve ısı (23°C) koşullarında yeteri kadar su ve yem ile beslenmişlerdir.

Doğum sonrası, sıçanların anne sütü aldığı dönem süresince (4 hafta) beklenmiş, anne sütünden kesilince deney uygulamaları başlamıştır. Yavrular kontrol

(n=14), D1 (ADI dozu, n=14) ve D2 (NOAEL dozu, n=14) olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Sodyum benzoat için belirlenen ADI (5 mg/kg) ve NOAEL (500 mg/kg) dozları (JECFA, 1996) temel alınarak her bir grup için sıçanların ağırlığına göre günlük alabileceği dozlar hesaplanmıştır. Gavaj solüsyonları hazırlanırken, %99,5 saflıktaki sodyum benzoat (Sigma-Aldrich, USA, B3420) hesaplanan miktarda tartılıp içme suyunda çözdürülmüştür.

Deney gruplarına 6 hafta süresince oral gavaj ile ADI (D1) ve NOAEL (D2) dozlarında sodyum benzoat uygulanırken kontrol grubuna da aynı hacimde içme suyu verilmiştir. Gavaj uygulamaları, 0,3 ml/100 g/gün şeklinde deney hayvanları laboratuvarında veteriner hekim gözetiminde yapılmıştır. Gavaj uygulamaları sıçanlar 4 haftalık iken başlayıp 10 haftalık olana (puberte dönemine ulaşana) kadar devam etmiştir. Puberte başlangıcı sıçanlarda ortalama 8-10 hafta olarak kabul edilmektedir (17).

Deney sonunda sıçanlar, intraperitoneal olarak uygulanan %10'luk ketamin HCl (90 mg/kg)- %2'lik ksilazin HCl (10 mg/kg) anestezisi altında dekapite edilerek kanları jelli biyokimya tüpleri ve K2-EDTA'lı tüplere alındı. Aynı gün oksidatif stres, biyokimyasal analiz ve DNA hasarının değerlendirilmesi yapıldı.

DNA hasarının değerlendirilmesi için, Singh ve arkadaşlarının 1988'de geliştirmiş olduğu alkali Comet metodu bazı farklılarla uygulanmış ve uygulama adımları aşağıda verilmiştir (18). Eppendorf tüpüne, önce Histopaque 1077 (Sigma-Aldrich Co., LLC.) ve ardından kan örnekleri (1:1 oranında) yavaşça eklendi. 2000 rpm'de 20 dakika santrifüjleme işlemi sonrasında kan hücreleri ve histopaque arasında kalan lökositleri içeren bulutumsu beyaz kısım yeni ependorfa aktarıldı. Elde edilen hücreler PBS ile 1:1 oranında karıştırıldı ve 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjden sonra süpernatant kısım atılarak kalan hücreler 30-40 µl PBS ile dilue edildi. 15 µl hücre süspansiyonu ile %0.6'lık düşük erime noktalı agaroz (LMA, Fisher

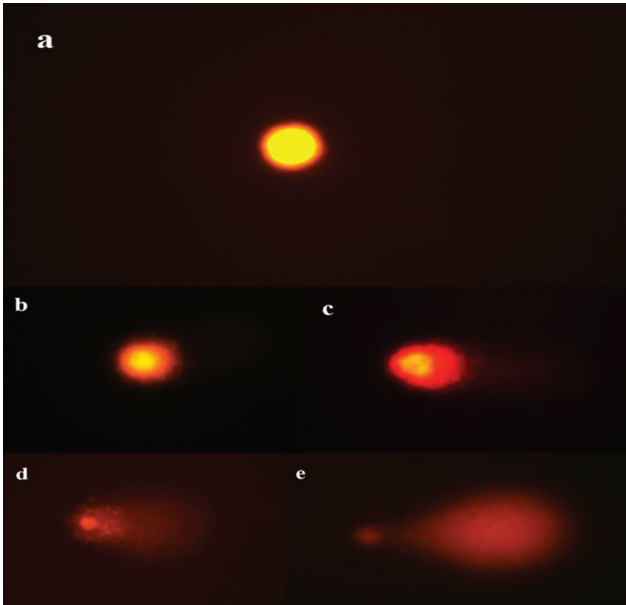
Tablo 1

Deney grupları

Gruplar	Uygulanan madde
Grup 1: Kontrol (n=14)	İçme suyu (0,3 ml/100 g/gün)
Grup 2: Deney 1 (n=14)	ADI dozunda sodyum benzoat (5 mg/kg)
Grup 3: Deney 2 (n=14)	NOAEL dozunda sodyum benzoat (500 mg/kg)

Scientific, LLC) 100 µl olacak şekilde yeni ependorf tüplerinde karıştırıldı.

Bu süspansiyon karışımı, yüzeyi daha önceden %1'lik normal erime noktali agaroz (NMA, Serva Electrophoresis GmbH) ile kaplanmış lamaların üzerine yayıldı. Her bir örnek için 2 lam hazırlandı. Lamaların üzerine lameller yerleştirildikten sonra buz üzerinde bir süre bekletildi ve lameller daha sonra dikkatli bir şekilde kaldırıldı. Lamalar soğuk lizis solüsyonunda (2.5 M NaCl, 100 mM Na₂-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 10 mM Tris, pH 10, with 10% dimethyl sulfoxide and 1% Triton X-100 added fresh) 1 saat süre ile 4 °C'de karanlıkta bekletildi. Lizis işlemi sonrasında lamalar daha önceden soğutulmuş olan elektroforez tamponu (0.3 M NaOH ve 1 mM EDTA, pH > 13.0) içeren elektroforez tankına yerleştirildi ve karanlıkta ve 4°C'de 20 dakika bekletildi. Aynı alkali solüsyonda 300 mA'da 25 dakika elektroforez uygulandı. Lamalar nötralizasyon tamponu ile yıkandı ve 20 µg/mL etidyum bromür ile boyandı. Daha sonra lamalar, Zeiss Imager A1 floresan mikroskobu (Jena, Almanya) altında Zeiss Axiocam Icc 1 kamera (Jena, Almanya) ile fotoğraflandı. Her lam için 50 hücrenin fotoğrafları rastgele çekildi. Kuyruk uzunluğu (TL), kuyruk momentü (TM) ve kuyruk DNA yüzdesi (TDNAP) parametreleri Open Comet değerlendirme programı ile analiz edildi (Şekil 1).



Şekil 1

Comet yöntemi DNA görüntüleri (a-normal b, c, d, e-hasarlı DNA)

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde TAS ve TOS parametreleri spektrofotometrik yöntemle Rel Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) kitleri kullanılarak

Beckman Coulter AU5800 (Kaliforniya, Amerika) oto-analizörü ile ölçüldü (19, 20). Elde edilen TAS ve TOS değerleri kullanılarak OSİ değeri hesaplandı. OSİ aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır.

OSİ (arbitrary unit) = TOS (µmol H₂O₂ Eq/L) / TAS (mmol Trolox Eq/L) x 100.

Biyokimya parametreleri glukoz, kreatinin, AST, ALT, alkalen fosfataz, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total protein ve albümin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Beckman Coulter AU5800 (Kaliforniya, Amerika) otoanalizöründe ölçüldü.

Serum IMA düzeylerinin belirlenmesi için Bar-Or ve arkadaşlarının tanımladığı albümin kobalt bağlama testi kullanıldı. Son okutmalar Shimadzu UV-1601 (Kyoto, Japonya) spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de yapıldı. Sonuçlar ortalama albümin düzeylerine göre düzeltilerek absorpsiyon ünitesi (ABSU) olarak verildi (21).

İstatistiksel analiz tek yönlü varyans analizi (ANOVA), posthoc Tukey's HSD testi kullanılarak IBM SPSS 20 programı ile yapıldı ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Değişkenler ortalama ± standart sapmalar olarak sunuldu.

Bulgular

Spektrofotometrik olarak ölçülen serum biyokimya parametreleri istatistiksel olarak gruplar arasında değerlendirildiğinde kreatinin, ALT ve LDL kolesterol düzeyinde deney 2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu belirlendi (sırasıyla; p=0,001, p=0,047, p=0,015). Ayrıca deney 1 ve deney 2 grubu karşılaştırıldığında kreatinin seviyelerinin deney 2 grubunda anlamlı olarak arttığı bulundu (p=0,012) (Tablo 2).

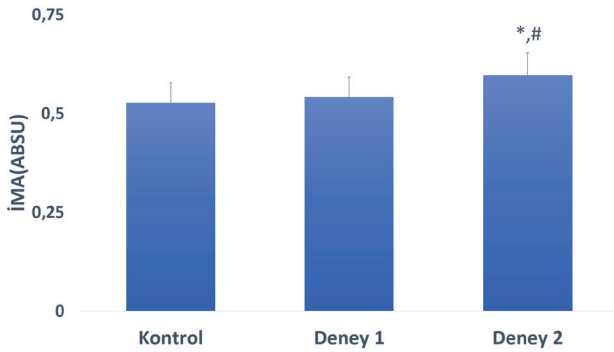
Kontrol ve deney gruplarında TAS, TOS, OSİ parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları tablo 3'de gösterildi. Kontrol ve deney grupları oksidatif stres açısından değerlendirildiğinde; TOS ve OSİ kontrol ve deney 2 grubu karşılaştırıldığında, bu parametreler deney 2 grubunda artmış bulundu (sırasıyla; p=0,016; p=0,003). Ayrıca OSİ, deney 2 grubunda deney 1 grubuna göre de anlamlı olarak artmış bulundu (p=0,013). TAS düzeylerinde ise kontrol ve deney 2 grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşme saptandı (p=0,029). IMA düzeyleri incelendiğinde ise deney 2 grubunda kontrol ve deney 1 grubuna göre artış bulundu (sırasıyla; p=0,03, p=0,023) (Şekil 2).

Tablo 2

Serum biyokimya parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları (Ort ± SS)

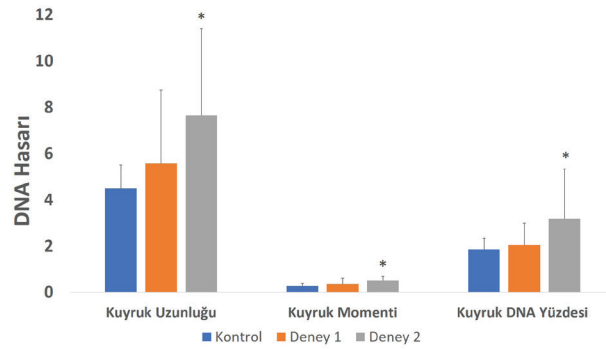
	Kontrol ort ± SS	Deney 1 ort ± SS	Deney 2 ort ± SS
Glukoz(mg/dl)	229,13±44	247,54 ± 63,9	252,47 ± 54,05
Kreatinin(mg/dl)	0,44 ± 0,03	0,45 ± 0,05	0,50 ± 0,04 ^{a,b}
AST(U/L)	116,4 ± 43,6	125,9 ± 47,2	148,83 ± 29,9
ALT(U/L)	52,34 ± 7	57,58 ± 16,1	63,2 ± 10 ^a
ALP(U/L)	288,90 ± 69,92	295,33 ± 49,85	297,45 ± 70,8
Total Kol. (mg/dl)	43,55 ± 11,54	42,17 ± 4,64	51,25 ± 12,97
Trigliserid(mg/dl)	32,07 ± 9,83	31,73 ± 9,82	39,48 ± 21,64
HDL kol. (mg/dl)	28,17 ± 6,91	27,39 ± 3,89	25,03 ± 4,78
LDL kol. (mg/dl)	8,96 ± 6,85	8,43 ± 4,99	18,32 ± 11,9 ^a
Total Protein(g/dl)	5,93 ± 0,32	5,96 ± 0,64	5,86 ± 0,43
Albumin(g/dl)	2,92 ± 0,17	2,86 ± 0,16	2,80 ± 0,18

'a' kontrol grubundan farklılığı, 'b' deney 1 grubu ile olan farkı göstermektedir. (p<0,05) SS: Standart sapma



Şekil 2

İMA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
*' kontrol grubundan farklılığı, '#' deney 1 grubu ile olan farkı göstermektedir. (p<0,05)



Şekil 3

Comet parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması
*' kontrol grubundan farklılığı göstermektedir. (p<0,05)

Tablo 3

TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları (Ort ± SS)

	TAS(mmol Trolox Eq/L) ort ± SS	TOS(μmol H2O2 Eq/L) (ort ± SS)	OSİ (ort ± SS)
Kontrol	1,72 ± 0,27	19,79 ± 8,05	1,17 ± 0,45
Deney 1	1,66 ± 0,14	21,85 ± 8,03	1,31± 0,44
Deney 2	1,54 ± 0,07 ^{a,b}	31,69 ± 14,87 ^a	2,04 ± 0,94 ^{a,b}

'a' kontrol grubundan farklılığı, 'b' deney 1 grubu ile olan farkı göstermektedir. (p<0,05) TOS:Total Oksidan Kapasite; TAS: Total Antioksidan Kapasite; OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. SS: Standart sapma

Tablo 4

Comet parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları (Ort ± SS)

	Kuyruk Uzunluğu ort ± SS	Kuyruk Momenti ort ± SS	Kuyruk DNA yüzdesi ort ± SS
Kontrol	4,50 ± 1,01	0,27 ± 0,11	1,85 ± 0,49
Deney 1	5,57 ± 3,17	0,36 ± 0,25	2,05 ± 0,94
Deney 2	7,64 ± 3,75 ^a	0,52 ± 0,18 ^a	3,18 ± 2,15 ^a

^a kontrol grubu ile olan farkı göstermektedir. (p<0,05) SS: Standart sapma

Sodyum benzoat'ın DNA üzerine etkisi Comet yöntemi ile değerlendirildi ve kuyruk uzunluğu (TL), kuyruk momenti (TM) ve kuyruk DNA yüzdesi (TDNAP) parametrelerinin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4'de gösterildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde deney 2 grubunda kontrole göre TL, TM ve TDNAP parametrelerinde anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla; p=0,018, p= 0,003, p=0,039) (Şekil 3).

Tartışma

Gıda katkı maddesi olarak kullanılan sodyum benzoatın memelilerde toksik ve karsinojen etkisinin çok düşük olduğuna dair genel bir fikir birliği olmasına rağmen potansiyel mutajenlere dönüşme yeteneğine sahip oldukları da bilinmektedir (22). Ayrıca benzoatın membran iletkenliği ve proton geçirgenliğinde artışa neden olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini arttırdığı belirlenmiştir (12, 23, 24). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda sodyum benzoatın prepubertal dönemde ADI ve NOAEL dozunda oksidatif ve genotoksik etkilerini ve serum biyokimya parametrelerine etkilerini araştırdık.

Oyewolee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, iki hafta süreyle oral 200 mg/kg sodyum benzoat uygulanması sıçan karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde zararlı etkilere neden olduğu gösterilmiştir (25). Yapılan bir diğer araştırmada, 250 mg/kg/gün sodyum benzoat uygulamaya başladıktan sonra sıçanlarda 7 ile 21 gün arasında AST ve ALT düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur (26). Khodaei ve arkadaşları ise farelere 150, 300 ve 600 mg/kg/gün dozunda 4 hafta sodyum benzoat uygulamışlar ve böbrekteki hasar miktarının karaciğerdeki hasara göre çok daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte özellikle böbrekteki lipid peroksidasyonu ile oksidan moleküllerin arttığını ve antioksidan enzimlerin azaldığını dolayısıyla oksidatif strese bağlı bir hasarın görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da ALT ve kreatinin seviyelerinin

özellikle deney 2 grubunda kontrol grubuna göre yükselmesi bu dozda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir.

Piper ve ark. tarafından maya üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda sodyum benzoatın mitokondriyal ROS oluşumunu ciddi bir şekilde arttırdığı ve antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz vs.) oluşumunu azalttığı ortaya konulmuştur (27, 28). Bir başka hayvan çalışmasında ise 200, 400 ve 700 mg/kg/gün dozunda, 30 gün sodyum benzoat uygulamasının oksidatif stres ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açtığı gösterilmiştir (29). Ayrıca in vitro koşullar altında, farklı konsantrasyonlardaki sodyum benzoatın insan lenfositlerinde antioksidan enzimlerin (GPx, GST, CAT ve SOD) aktivitelerini azalttığı rapor edilmiştir (30). Çalışmamızda ise sodyum benzoatın 500 mg/kg dozda serum TOS ve OSI seviyesini anlamlı olarak arttırdığını TAS seviyesini ise anlamlı olarak azalttığını bulduk. Bu durum NOAEL dozunda sodyum benzoatın oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengeyi bozarak oksidatif strese yol açtığını göstermektedir. Oksidatif stres organ toksisitesinin yanında akut iskemik inmenin de etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (31). Çalışmamızda albuminin iskemi ve oksidatif stres altında oluşan bir formu olan IMA düzeyleri değerlendirildiğinde deney 2 grubunda anlamlı yükseklik bulunmuştur. Literatürde gıda katkı maddeleri ve sodyum benzoatın serum IMA düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili çalışma olmamakla beraber NOAEL grubunda artmış IMA düzeyleri oksidatif stresle ilişkili olabilir (32).

Ayrıca, bozulan oksidatif denge sonrası artan reaktif oksijen türleri, DNA üzerindeki bazlarla veya bu bazlarda bulunan çift bağlar ile reaksiyona girerek çok çeşitli toksik etkiler gösterebilirler (15). Bununla birlikte oluşan baz radikalleri proteinlerdeki aminoasitler ile çapraz bağlar oluşturabilmektedir (33). Ayrıca, DNA'da bulunan karbonhidrat yapılarının reaktif oksijen türleriyle etkileşimi modifikasyonlara ve zincir kırıl-

malarına yol açabilmektedir. Sonuç olarak oksidatif strese maruz kalınması replikasyon ve transkripsiyon üzerine etkili olup aynı zamanda DNA tamir mekanizmalarını baskılayarak DNA hasarını arttırmaktadır (34). 2011'de Zengin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sodyum benzoatın lenfositlerde kromozom aberasyonu, kardeş kromatid değişimi ve mikronükleus oluşumuna neden olduğu ayrıca DNA hasarına yol açtığı ortaya konulmuştur (35). 2016'da Çetin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yeni doğan ve hamile sıçanlarda sodyum benzoatın periferik kan hücrelerinde mikronükleus oluşumu, DNA hasarı ve mitotik indeksi arttırdığı belirtilmiştir (36). Mpountoukas ve arkadaşlarının 2008'de yapmış olduğu çalışmada sodyum benzoatın, 4 ve 8 mM konsantrasyonlarında zayıf bir sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur (37). Yapılmış olan bu araştırmalar sonucunda sodyum benzoatın yüksek konsantrasyonlarda genotoksik etki gösterebileceği belirlenmiştir. Çalışmamızda prepubertal dönem boyunca sodyum benzoat uygulamanın genotoksik etkileri Comet yöntemi ile değerlendirilmiş ve TL, TM ve TDNAP'de anlamlı düzeyde artış genotoksisite göstergesi olarak kabul edilmiştir. Sodyum benzoatın ADI (5 mg/kg) dozlarında DNA hasarı oluşturabilecek bir etkiye sahip olmadığı ancak NOAEL (500 mg/kg) dozunda genotoksik etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında sodyum benzoatın doz bağımlı olarak oksidatif stresi artırarak genetik hasara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Gıda katkı maddeleri özellikle artan dünya nüfusunu yeterince beslemeyi devam ettirmek için önemlidir. Bununla birlikte sık kullanılan bu maddelerin güvenlikleri sürekli olarak yeniden değerlendirilmelidir. Çalışmamızda sodyum benzoatın puberte öncesi ratlarda NOAEL dozunda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını bozduğunu ve oksidatif stres ile genotoksisiteye yol açtığını bulduk. Bu durum sodyum benzoatın ADI dozlarında gözlenmemiş olsa da özellikle sodyum benzoat içeren yiyecek ve içeceklerin puberte öncesi çocuklarda tüketim miktarına dikkat edilmesini önermekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, hayvan refahı gözetilerek Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan, 18.02.2016 tarih ve 13 sayılı kararı ile onay alınarak etik kurul kurallarına uygun bir şekilde yapılmıştır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

İİ: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

DKD: Çalışmanın planlanması; Proje Yönetimi, Makalenin düzenlenmesi.

MYT: Araştırma; Formal Analizler; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

OS: Formal Analizler; Araştırma.

HİB: Verilerin İşlenmesi; Araştırma.

Kaynaklar

1. Ünlütürk A, Turantaş F. Gıda Mikrobiyolojisi. Mengi Tan Basımevi, 1. Baskı. ISBN 975-483-383-4, İzmir; 1998.
2. Coşkun F. Gıdalarda bulunan doğal koruyucular. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi 2006; (2): 27-33.
3. Özdemir H, Turhan AB, Arıkoğlu H. Potasyum sorbat, sodyum benzoat ve sodyum nitrit'in genotoksik etkilerinin araştırılması. European Journal of Basic Medical Science. 2012;2:34-40.
4. Additives EPoF, Sources N. Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. EFSA Journal. 2016;14(3):4433.
5. World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants [Internet]. WHO Technical Report Series 909. 2002 [cited 15 January 2022]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42578/WHO_TRS_909.pdf?sequence=1.
6. Çalışır ZE, Çalışkan D. Food additives and effects on the human health. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2003;32(3):193-206.
7. United States Environmental Protection Agency. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Benzoic Acid. [cited 15 January 2022]. Available from <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P1010QFV.PDF?Dockey=P1010QFV.PDF>
8. Kubota K, Ishizaki T. Dose-dependent pharmacokinetics of benzoic acid following oral administration of sodium benzoate to humans. European journal of clinical pharmacology. 1991;41(4):363-8.
9. Feillet F, Leonard J. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. Journal of inherited metabolic disease. 1998;21(1):101-11.
10. Tuormaa TE. The adverse effects of food additives on health: a review of the literature with a special emphasis on childhood hyperactivity. Journal of Orthomolecular Medicine. 1994;9:225.
11. Coyerly J, Peters L, Whittle E, Basketter D. Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation; is there a relationship? Contact dermatitis. 1998;38(2):90-5.
12. Piper JD, Piper PW. Benzoate and sorbate salts: a systematic review of the potential hazards of these invaluable preserva-

- tives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017;16(5):868-80.
13. Darch M, Martyn D, Ngo K, Jack MM. An updated estimate of benzoate intakes from non-alcoholic beverages in Canada and the United States. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2021;38(5):701-17.
 14. Klisic A, Kavaric N, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J, Ninic A. Total oxidant status and oxidative stress index as indicators of increased Reynolds Risk Score in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(19):10126-33.
 15. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3).
 16. Savci U, Senel E, Oztekin A, Sungur M, Erel O, Neselioglu S. Ischemia-modified albumin as a possible marker of oxidative stress in patients with telogen effluvium. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020;95:447-51.
 17. Mülazımoğlu S, İde T, Aslan S. Ratlarda üreme. Yücel O (Editör) *Küçük deney hayvanlarından rat* Ankara: J Clin Anal Med. 2012:39-44.
 18. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental cell research*. 1988;175(1):184-91.
 19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
 20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.
 21. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine*. 2000;19(4):311-5.
 22. Gardner LK, Lawrence GD. Benzene production from decarboxylation of benzoic acid in the presence of ascorbic acid and a transition-metal catalyst. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1993;41(5):693-5.
 23. Gutknecht J. Aspirin, acetaminophen and proton transport through phospholipid bilayers and mitochondrial membranes. *Molecular and cellular biochemistry*. 1992;114(1):3-8.
 24. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford university press, USA; 2015.
 25. Oyewole OI, Dere FA, Okoro OE. Sodium benzoate mediated hepatorenal toxicity in wistar rat: Modulatory effects of *azadirachta indica* (neem) leaf. *European Journal of Medicinal Plants*. 2012;2(1):11.
 26. Efekemo O, Essien EB, Akaninwor JO. The Effect of Oral Intake of Sodium Benzoate on the Activity of Liver Marker Enzymes and Electrolyte Level of the Wistar Albino Rats. *Asian Food Science Journal*. 2019;11(2):1-9.
 27. Piper PW. Yeast superoxide dismutase mutants reveal a pro-oxidant action of weak organic acid food preservatives. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(11-12):1219-27.
 28. Piper PW. Resistance of yeasts to weak organic acid food preservatives. *Advances in applied microbiology*. 77: Elsevier; 2011. p. 97-113.
 29. Khan IS, Dar KB, Ganie SA, Ali MN. Toxicological impact of sodium benzoate on inflammatory cytokines, oxidative stress and biochemical markers in male Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 2020:1-10.
 30. Yetuk G, Pandir D, Bas H. Protective role of catechin and quercetin in sodium benzoate-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in human erythrocytes in vitro. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
 31. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2017;8(1):110.
 32. Roy D, Quiles J, Gaze D, Collinson P, Kaski J, Baxter G. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*. 2006;92(1):113-4.
 33. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003;17(10):1195-214.
 34. Hu JJ, Dubin N, Kurland D, Ma B-L, Roush GC. The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutation Research/DNA Repair*. 1995;336(2):193-201.
 35. Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Ünal F, Yılmaz S, Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(4):763-9.
 36. Saatci C, Erdem Y, Bayramov R, Akalin H, Tascioglu N, Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2016;30(6):1179-83.
 37. Mpountoukas P, Vantarakis A, Sivridis E, Lialiaris T. Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(7):2390-3.

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF OLANZAPINE AND L-CARNITINE ON RAT TESTIS TISSUE

OLANZAPİN VE L-KARNİTİNİN RAT TESTİS DOKUSU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Merve AKKUŞ¹, Faruk KILIÇ², Halil AŞÇI³, Fatma Nihan CANKARA³, Mehtap SAVRAN³, Dilek ULUSOY KARATOPUK⁴

¹ Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kütahya, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Isparta, TÜRKİYE

⁴ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Akkuş M, Kılıç F, Aşçı H, Cankara FN, Savran M, Ulusoy Karatopuk D. Investigation of The Effect of Olanzapine and L-Carnitine on Rat Testis Tissue. Med J SDU 2023; 30(3): 284-293.

Öz

Amaç

Olanzapinin cinsel işlev bozukluğu üzerine olumsuz etkileri vardır. Üreme sisteminde de yapısal değişikliklere neden olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Olanzapinin neden olduğu testis hasarı üzerine L-Karnitin'in etkilerinin histopatolojik, sperm parametreleri, biyokimyasal açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda toplam 48 adet erişkin Sprague-Dawley erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, her grupta 8 sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı: Kontrol grubu (C), 200 mg/kg L-Karnitin uygulanan grup (LC), 2 mg/kg düşük doz Olanzapin verilen grup (LOZN), 2 mg/kg Olanzapin ve 200 mg/kg L-Karnitin verilen grup (LOZN+LC), 4 mg/kg Olanzapin verilen grup (HOZN), 4 mg/kg Olanzapin ve 200 mg/kg L-Karnitin verilen grup (HOZN+LC). MDA, IL-1B, IL-6, TAS, TOS düzeylerinin belirlenmesi, histolojik değerlendirme için testis dokuları kullanıldı.

Bulgular

Olanzapin alan gruplarda sperm sayısında azalma, MDA, IL-1β, TOS değerlerinde artış, testis dokusunda doza bağlı histopatolojik değişiklikler gözlemlendi. Olanzapin ve L-Karnitin uygulanan gruplarda sadece Olanzapin verilen gruplara göre histopatolojik değişiklikler daha düşük oranda bulundu.

Sonuç

Yüksek doz Olanzapin uygulanan gruplarda gözlenen testis yapısındaki dejeneratif histolojik bulguların, Olanzapinin testis dokusunda oluşturduğu oksidatif stresten kaynaklanabileceği sonucuna varıldı. L-Karnitin ise oksidatif hasarı azaltarak testis dejenerasyonun azaltılmasında etkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: L-Karnitin, Oksidatif stres, Olanzapin, Sperm, Testis

Abstract

Objective

Olanzapine has adverse effects on sexual dysfunction. There are a limited number of studies showing that it

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M.A. / merveorhanakkus@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.02.2023

ORCID IDs of the authors:M.A: 0000-0003-3046-2815; F.K:0000-0002-2259-4028;

H.A: 0000-0002-3677-5567; F.N.C: 0000-0002-2367-6412; M.S: 0000-0002-7933-0453;

D.U.K: 0000-0002-9984-294X

also causes structural changes in the reproductive system. This study aimed to examine the effects of L-Carnitine on testicular damage caused by Olanzapine in terms of histopathological, sperm parameters, and biochemical aspects.

Material and Method

A total of 48 adult Sprague-Dawley male rats were used in our study. Rats were divided into 6 groups, 8 rats in each group: the Control group (C), 200 mg/kg L-Carnitine administered group (LC), 2 mg/kg low dose Olanzapine administered group (LOZN), 2 mg/kg Olanzapine, and 200 mg/kg L-Carnitine administered group (LOZN+LC), 4 mg/kg Olanzapine administered group (HOZN), 4 mg/kg Olanzapine and 200 mg/kg L-Carnitine administered group (HOZN+LC). Testicular tissues were used for the determination of MDA, IL-1B, IL-6, TAS, TOS levels, and histological evaluation.

Results

In the groups receiving Olanzapine, a decrease in sperm count, an increase in MDA, IL-1 β , TOS values, and dose-dependent histopathological changes in testicular tissue were observed. Histopathological changes were found at a lower rate in the Olanzapine and L-Carnitine administered groups compared to the Olanzapine-only groups.

Conclusion

It was concluded that the degenerative histological findings in the testicular structure observed in the high-dose Olanzapine administered groups might be caused by the oxidative stress induced by Olanzapine in the testicular tissue. L-Carnitine, on the other hand, was thought to be effective in reducing testicular degeneration by reducing oxidative damage.

Keywords: L-Carnitine, Olanzapine, Oxidative stress, Sperm, Testis

Introduction

Environmental toxicants, occupational exposures, and drug-induced adverse reproductive effects are important indicators of male infertility. The male reproductive system may be the target of drug toxicity. Continuous exposure to antipsychotic drugs alters hypothalamic-pituitary and gonadal hormones or non-hormonal mechanisms in men, leading to impaired sexual function, spermatogenesis process, as well as epididymal maturation (1). Olanzapine is atypical, in other words, a second-generation antipsychotic that acts through dopamine and serotonin receptors (2). There are studies in the literature that Olanzapine is associated with male infertility through sexual dysfunction (3, 4).

Oxidative stress is an imbalance between the formation of Reactive Oxygen Species (ROS) and antioxidant defense mechanisms (5). This imbalance leads to damage to biomolecules and cells that are vital to the whole organism. ROS are products of normal cellular metabolism and play an essential role in stimulating signaling pathways in animal cells in response to changes in intracellular and extracellular environmental conditions (6). Oxidative stress can seriously damage proteins, lipids, DNA, and organelles. It is a process directly related to inflammation and causes the secretion of many cytokines and chemokines in inflammatory cells (7).

Oxidative stress can activate various transcription

factors leading to differential expression of some genes involved in inflammatory pathways. Inflammation triggered by oxidative stress is the cause of many chronic diseases (8).

Inflammation is an adaptive response to harmful conditions, despite the diversity of inflammatory phenomena (9). To restore body homeostasis, the inflammation process must be strictly controlled, and its termination must also be in a controlled manner. Therefore, the activation of inflammatory cells, recruitment, and modulation of migrating inflammatory cells must be stopped. When acute neutralization fails inflammation occurs, there is a risk of developing chronic inflammation and can result in inflammation leading to adverse metabolic effects. (10).

L-Carnitine is a biologically active stereoisomer of 3-carboxy-2-hydroxy-N, N, N-trimethyl-1-propanamide. L-Carnitine has been shown to have beneficial effects on parameters such as motility, maturation, and fertilization capacity in male germ cell lines through its antioxidant and radical scavenging properties (11-13). L-Carnitine has significant effects on the male reproductive system, notably on sperm count and motility (14). Spermatozoa are immobile when they reach the epididymis. As it passes through the epididymis, as a result of post-gonadal modification with an increase in L-Carnitine in the epididymal fluid, spermatozoa mature, and tail movement is observed (15). L-Carnitine is known to be effective in improving fertilization ability with post-gonadal modification (16).

Due to the severe side effects of Olanzapine, especially its sexual dysfunction and adverse effects on the reproductive system, drug use is often interrupted. It is aimed to investigate the role of L-Carnitine in Olanzapine-induced testicular damage, which has limited studies on structural changes in the reproductive system.

Material and Method

Animal experiments were approved by the Local Animal Ethics Committee of Süleyman Demirel University (Ethics No: 14-03, dated 13.04.2018). 48 adult male Sprague-Dawley rats weighing 280-300 g were housed at 21-22 °C and 60% ± 5% humidity, with a 12-hour light, 12-hour dark cycle. All rats were fed with standard commercial chow (Korkuteli Yem, Antalya, Turkey), ad libitum food, and water.

They were divided into 6 groups with 8 animals in each group. Olanzapine doses were determined as 2 and 4 mg/kg, which is equivalent to the high doses used in humans (0.5 and 2.5 mg/kg/day) according to the literature review (2, 17, 18).

Olanzapine (from Abdi İbrahim, Istanbul, Turkey) was dissolved in distilled water and administered by oral gavage to experimental animals. The duration of administration was determined as 42 days, based on repeated dose oral toxicity studies and literature review, during which possible reproductive system damage could be detected (19, 20).

Based on the literature review, the dose of L-Carnitine (from World Medicine, Istanbul, Turkey) administered to the experimental animals was determined as 200 mg/kg/day as an intraperitoneal injection (21, 22).

Control group (Control) (n=8): For 6 weeks, i.p. normal saline (SF) and oral gavage were applied in the same injection volume as the other groups.

Low-dose olanzapine group (LOZN) (n=8): Olanzapine was administered by oral gavage at a dose of 2 mg/kg/day for 6 weeks.

High-dose olanzapine (HOZN) (n=8): Olanzapine was administered by oral gavage at a dose of 4 mg/kg/day for 6 weeks.

Low dose olanzapine + L-Carnitine (LOZN + LC) (n=8): Olanzapine + 200 mg/kg i.p. L-Carnitine was administered by oral gavage at a dose of 2 mg/kg/day for 6 weeks.

High-dose olanzapine + L-Carnitine (HOZN+LC) (n=8): Olanzapine at a 4 mg/kg/day dose by oral gavage + 200 mg/kg i.p. L-Carnitine was administered for 6 weeks.

L-Carnitine (LC) (n=8): 200 mg/kg i.p. L-Carnitine was administered for 6 weeks.

The weights of the rats in the experimental groups were measured before the first drug administration and 24 hours after the last administration. During the experiment, the weighing process was repeated weakly. At the end of the 6 weeks, rats that were given ketamine/xylazine (80-100 mg/kg-6-8 mg/kg) anesthesia i.p. were sacrificed by collecting a high amount of blood from the vena cava inferior.

Histopathological Analyses

In the histopathological examinations, the tissues were washed in running water overnight using the immersion fixation method in 10% neutral formalin solution, and then they were subjected to dehydration, clearing, infiltration, and embedding processes. Sections of 4-micron thickness were taken from the prepared paraffin blocks using a Leica-type slide microtome. Preparations were stained with Hematoxylin-Eosin for histological evaluation. The stained samples were examined under an Olympus BX50-type binocular microscope, and images were obtained and evaluated.

Isolated epididymides were kept in Petri dishes with 2 ml of stock solution. For the evaluation of epididymal spermatozoa, the epididymides, which were divided into two, were placed in a stock solution with a Petri dish. It was kept at 37°C for 10-15 minutes to float and separated into 1 ml Eppendorf tubes. Sperm samples were evaluated after vortexing. They were evaluated with the Olympus CX21 (40X) stereomicroscope and Makler camera at 36.5°C. All groups were kept confidential and scored by the same person by making five different counts of each sample. For total motility, five different samples were prepared for each group. A minimum of 200-300 sperm samples were counted for optimization. Progressive motility was determined as (a+b), non-progressive (c), and immotile as (d). Total motility was determined as (a+b) based on WHO 2010.

Biochemical Analyses

Collected blood samples were kept at 4 C for 24 hours and then centrifuged at 2500 rpm for 15 minutes, and the serum fractions were used to determine serum FSH, LH, and testosterone levels based on the experimental procedure determined by the manufacturer of the relevant kits. Rat testis and

epididymis tissues were removed and washed with phosphate buffer (8 g/L NaCl, 0.224 g/L KCl, 0.2 g/L KH_2PO_4 , 1.14 g/L Na_2HPO_4 , pH 7.4) to remove blood and contamination. Left testicular tissues were used to determine the levels of testicular malondialdehyde (MDA), Interleukin-1 beta (IL-1B), Interleukin-6 (IL-6), Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), and Oxidative Stress Index (OSI) based on the experimental procedure determined by the manufacturer of the respective kits.

Some of the left testicular tissues were used for biochemical analyses. After weighing the tissue samples, they were homogenized in 750 L PBS in a homogenizer (Tissuelyser II, QIAGEN, Germany) for about 3 minutes at 30 frequencies. During the homogenization processes, care was taken to keep the samples under cold conditions. The homogenate was centrifuged at 10,000 g, and the resulting supernatants were stored at $-80^{\circ}C$ until analysis. MDA, IL-1B, IL-6, TAS, and TOS levels were measured from the supernatants as an indicator of oxidative stress.

Statistical Analyses

Statistical analyzes were performed using the SPSS 20.0 package program. A value of $p < 0.05$ was accepted as the cut-off value of statistical significance. Results were expressed as mean \pm standard deviation. One-Way Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare the groups' body weight, sperm parameters, and blood values. When a significant difference was detected, Tukey or Tamhane posthoc tests were used by examining the homogeneity status of group variances to determine between which groups

the difference was. Kruskal-Wallis test was used to compare tissue parameters, and when a significant difference was detected, pairwise comparison tests were used to determine between which groups the difference was. A chi-square test was used to compare sperm morphological parameters.

Results

In our study, one animal from each C and LOZN group died before the experiment was terminated. Therefore, the experimental findings were interpreted on 46 animals.

Evaluation of Animal Weights

When the first and sixth-week weight average of the rats, which were measured every week for six weeks, was evaluated, statistically significant weight loss was observed only in the LC group ($t=3.904$, $p=0.006$). No significant weight change was observed in the other groups ($p > 0.05$).

Evaluation of Biochemical and Hormonal Parameters in Testicular Tissue

A statistically significant difference was found in MDA, IL-1B, and TOS values, the parameters measured in testicular tissue ($F=12.277$, $p=0.031$, $F=14.561$, $p=0.012$, $F=16.342$, $p=0.006$, respectively). There was no statistically significant difference in IL-6, TAS, and OSI values ($p > 0.05$).

When the MDA values were examined, there were statistically significant differences between Control and LOZN ($LOZN > C$, $p=0.031$), Control and

Table 1 MDA, IL-1B, IL-6, TAS, TOS, OSI Values of the Groups

	Controls (n=7)	LC (n=8)	LOZN (n=7)	LOZN+LC (n=8)	HOZN (n=8)	HOZN+LC (n=8)	Test statistic	P
MDA (nmol/g)	0.909 \pm 0.158	1.107 \pm 0.114	1.122 \pm 0.113	1.225 \pm 0.161	1.006 \pm 0.283	1.137 \pm 0.133	12,277	0.031*
IL-1B (pg/mL)	1.388 \pm 0.189	1.268 \pm 0.481	1.664 \pm 0.174	1.629 \pm 0.124	1.415 \pm 0.241	1.379 \pm 0.196	14,742	0.012*
IL-6 (pg/mL)	1.387 \pm 0.115	1.418 \pm 0.125	1.368 \pm 0.122	1.419 \pm 0.104	1.335 \pm 0.111	1.323 \pm 0.163	3,420	0.636
TAS (mmolTrolox Equivalent/L)	1.288 \pm 0.323	1.890 \pm 1.212	1.734 \pm 1.207	1.350 \pm 0.861	0.983 \pm 1.163	1.550 \pm 1.073	4,115	0.533
TOS (μ mol H2O2 Equivalent/ L)	26.386 \pm 4.292	25.320 \pm 6.311	33.590 \pm 12.076	22.531 \pm 3.30	31.999 \pm 8.579	22.106 \pm 2.136	16,342	0.006*
OSI	2.157 \pm 0.623	1.751 \pm 0.888	2.496 \pm 1.519	2.069 \pm 2.150	4.160 \pm 5.584	2.340 \pm 1.735	3,372	0.643

MDA: Malondialdehyde; IL-1B: Interleukin-1 beta; IL-6: Interleukin-6; TAS: Total Antioxidant Status; TOS: Total Oxidant Status; OSI: Oxidative Stress Index; LC: L-Carnitine group; LOZN: Low-dose Olanzapine group; LOZN+LC: Low-dose Olanzapine+L-Carnitine group; HOZN: High-dose Olanzapine group; HOZN+LC: High-dose Olanzapine+L-carnitine group; Kruskal-Wallis test

LOZN+LC (LOZN+LC>C, $p=0.001$), Control and HOZN+LC (HOZN+LC>C, $p=0.019$), HOZN and LOZN+LC groups (LOZN+LC>HOZN, $p=0.04$).

When the IL-1 β values were examined, there were statistically significant differences between the Control and LOZN (LOZN>Control, $p=0.028$), Control and LOZN+LC (LOZN+LC>C, $p=0.035$), LC and LOZN (LOZN>LC, $p=0.011$), LC and LOZN+LC (LOZN+LC>LC, $p=0.014$), HOZN and LOZN (LOZN>HOZN, $p=0.032$), HOZN+LC and LOZN (LOZN>HOZN+LC, $p=0.009$), HOZN+LC and LOZN+LC groups (LOZN+LC>HOZN+LC, $p=0.012$).

When the TOS values were examined, there was a statistically significant difference between the groups HOZN+LC and LOZN (LOZN>HOZN+LC, $p=0.003$), HOZN and HOZN+LC (HOZN>HOZN+LC, $p=0.005$), LC and LOZN (LOZN>LC, $p=0.049$), LOZN and LOZN+LC (LOZN>LOZN+LC, $p=0.005$), and HOZN and LOZN+LC groups (HOZN>LOZN+LC, $p=0.010$).

No statistically significant difference was found between the groups in terms of blood FSH, LH, and testosterone levels in our study ($p>0.05$) (Table 1).

Evaluation of Sperm Counts of Groups

The graph shows the sperm counts of all groups evaluated at the end of the six-week experimental protocol. When evaluated in terms of sperm counts, there is a statistically significant difference ($F=4.195$ $p=0.004$). As a result of posthoc analysis, the sperm count of the L-Carnitine applied group was found to be significantly higher than the HOZN and LOZN groups ($p=0.01$, $p=0.033$, respectively). No statistically significant difference was observed between the other groups ($p>0.05$).

When evaluated in terms of sperm motility, there was no statistically significant difference between the groups ($F=1.678$, $p=0.163$) (Figure 1).

Evaluation of Sperm Morphologies

As a result of the evaluation of sperm morphologies, significantly higher abnormal morphology was observed in the HOZN group than in all other groups. Significantly higher abnormal morphology was observed in the HOZN+LC group than in the control group (Figure 2).

In the groups receiving olanzapine, the percentage of sperm with abnormal morphology increased dose-dependently, which was most observed in the HOZN group. The percentage of abnormal morphology decreased in the olanzapine and L-Carnitine administered groups.

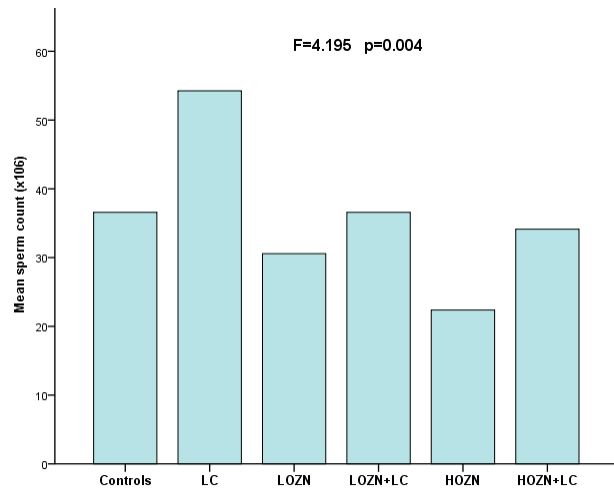


Figure 1
Comparison of Average Sperm Counts Between Groups

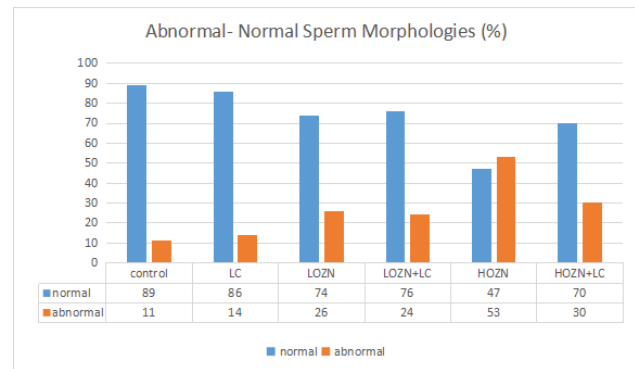


Figure 2
Distribution of Sperm Rates with Abnormal and Normal Morphology by Groups

When the morphological abnormalities were evaluated by classifying them as head, neck, tail, and cytoplasmic residues, it was observed that the cytoplasmic residue ratio increased concerning the Olanzapine dose, which was the highest in the HOZN group, and this ratio decreased with the addition of L-Carnitine to the treatment. When evaluated in terms of head, neck, and tail abnormalities, a higher rate of abnormalities was observed in the Olanzapine-treated groups compared to the control and L-Carnitine groups.

Histopathological Findings

Testicular samples of all groups in our study were observed in terms of the basement membrane, seminiferous tubule structures, interstitial space structures, and cells cytoplasm and nuclei by light

microscopic examination. The samples in the control group were observed to be normal in terms of the examined areas. In the light microscopic examination of LC group testis samples, it was observed that it maintained its normal appearance in the interstitial area, seminiferous tubule structure, and lumen. It was also observed that spermatogenesis continued.

In the light microscopic examination of rat testis samples in the LOZN group, the basement membrane, seminiferous tubule structures, cytoplasm and nuclei of Leydig cells in the interstitial area, vascular structures, Sertoli cells, spermatogonia, and spermatogenic series cells were observed in a smooth structure, while edema was observed in the interstitial area. Spermatogonia were localized between Sertoli cells and were observed in the tail lumen towards the head tubule wall.

Light microscopic examinations of rat testis samples from the LOZN+LC group were similar to the control and L-Carnitine groups. There was no interstitial edema observed in the LOZN group. It was observed that the seminiferous tubule structures were normal, with a normal histological appearance in terms of interstitial area features and cells.

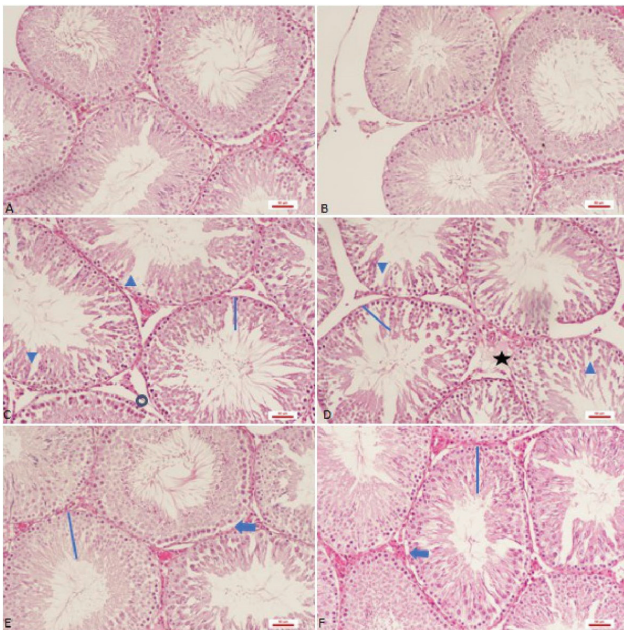


Figure 3
Comparison of Intergroup Histopathological Results

In the light microscopic examination of rat testis samples from the HOZN group, occasional deteriorations and losses in the basal membrane seminiferous tubule structures, and congestion and

edema in the interstitial structure were observed. Some openings in the seminiferous tubule lumens and occasional losses in the interstitial areas were observed. Organizational disorders were occasionally observed in the germinal epithelium. Deterioration and decrease in spermatogenic series in cells were noted. In the light microscopic examination of rat testis tissue samples from the HOZN+LC group, features similar to the HOZN group were observed in the basal membrane and seminiferous tubule structures. It was observed that there were improvements (decreases) in the losses in the interstitial areas in the opening of the seminiferous tubules compared to the HOZN group. It has been understood that the degeneration in the cells continues with the decrease (Figure 3).

Discussion

The effectiveness of antipsychotic drugs is due to their effects on the dopaminergic system, which plays a role in the regulation of emotional life, control of motivation, modulation of perceptions, and regulation of behavior. In this study, the effects of L-Carnitine on histopathological, oxidative stress, and hormone parameters in testis damage induced by Olanzapine were evaluated.

In control, LC, and LOZN+LC groups, normal histological appearance regarding seminiferous tubule structures, interstitial area features, and cells were detected. In the LOZN group, although normal histological appearance was observed in terms of seminiferous tubule structures and cells, edema was observed in the interstitial area. In the HOZN group, histopathological changes such as openings of the seminiferous tubule lumens, losses in the interstitial areas, organizational disorders in the germinal epithelium, and degeneration of the cells were observed. Among the findings we obtained in our study, the opening of the seminiferous tubule lumens, losses in the interstitial areas, organizational disorders in the germinal epithelium, and degeneration in the cells observed in the HOZN group may be considered an indicator of testicular toxicity. The histopathological changes observed in our study indicate that Olanzapine may have dose-dependent toxicity on the testicular tissue since these changes were detected in the HOZN-administered group, and the histopathological appearance of the LOZN group was similar to the control group in terms of other features, together with edema in the interstitial area. The fact that degenerative changes were seen at a lower rate in the HOZN+LC group compared to the HOZN group indicates that L-Carnitine administration causes a regression in the degenerative effect in the testicular tissue.

The effects of Olanzapine on testicular histology have been demonstrated with few studies in the literature (19, 24). In the study of De Siqueira Bringel et al., germ cell desquamation, multinucleated giant cells, vacuolization in Sertoli cells, necrotic and apoptotic germ cells were observed in rats treated with 5 and 10 mg/kg Olanzapine (19). These histopathological changes observed, parallel to our study, show that Olanzapine has degenerative effects on testicular tissue, and this effect is dose-dependent. In the study of Soliman et al., it was stated that it caused epithelial desquamation, epithelial detachment, and apoptotic changes in the germ cells of the rat testis in the group receiving Olanzapine, and vacuolization, endoplasmic reticulum dilatation, and lipid accumulation were shown in Sertoli cells (24). Unlike our study, they detected histopathological changes in the testis with a lower dose (0.5 mg/kg/day) of Olanzapine administration. This effect was thought to be related to the use of Olanzapine for a longer period (14 weeks), even at low doses.

The positive effects of L-Carnitine on testicular tissue and the male reproductive system have been shown in many studies (25- 28). In the study of Deliktas et al., the protective effect of L-Carnitine on ischemia and reperfusion injury caused by testicular torsion was investigated. Histologically, degeneration of germinal epithelial cells, edema of interstitial tissue, and color changes in spermatocytes were observed after ischemia-reperfusion. After administration of L-Carnitine, histological improvement was found close to normal (25). In the study of Khushboo et al., it was shown that the harmful effects of long-term copper consumption on sperm quality and testicular function were improved with L-Carnitine. L-Carnitine therapy has been shown to protect tubules effectively by significantly reducing seminiferous tubule damage (28). It is known that L-Carnitine has positive effects on the male reproductive system, especially with its antioxidant and radical scavenging properties, on sperm maturation, motility, and fertilization capacity (11, 12). In our study, we found that L-Carnitine administration caused a regression in the degenerative effect in the testicular tissue, in line with the literature.

There was no dose-dependent statistical difference in sperm concentration in the olanzapine-treated groups. This finding is consistent with the literature. In the study conducted by De Siqueira Bringel et al., no statistically significant difference was found between the experimental groups regarding sperm count of rats administered i.p. 1-2.5-5-10 mg/kg Olanzapine for 45 days (19). When the groups were compared in terms of sperm morphology, it was seen that the

proportion of sperm with abnormal morphology increased in a dose-dependent manner in the groups receiving Olanzapine; however, administration of L-Carnitine with Olanzapine caused a decrease in abnormal morphology. Significantly higher abnormal morphology was observed in the HOZN group than in all other groups. When the morphological abnormalities were evaluated by classifying them as head, neck, tail, and cytoplasmic residues, it was observed that the cytoplasmic residue ratio increased concerning the Olanzapine dose and was highest in the HOZN group, and this ratio decreased with the administration of L-Carnitine. When evaluated in terms of head, neck, and tail abnormalities, a higher rate of abnormality was observed in the other groups than in the Control and LC groups. These findings show that Olanzapine may negatively affect sperm morphology, and the addition of L-Carnitine may reduce abnormal morphology.

Atypical antipsychotic drugs such as Olanzapine have serious side effects such as weight gain and metabolic dysfunction (31). In our study, statistically significant weight loss was observed only in the L-Carnitine applied group. No significant weight change was observed in the other groups. Unlike the clinical situation, it has been reported that Olanzapine-induced weight gain in rats causes more weight gain in female rats depending on gender (32). The effects of L-Carnitine on weight reduction have been reported in the literature (33). As a result of the data, we obtained in our study, the absence of weight gain in the rats administered Olanzapine and the decrease in body weight in the group administered L-Carnitine is compatible with the literature. In the study of Davey et al., when the body weights of male and female rats given Olanzapine (2 and 4 mg/kg/day) for 3 weeks were compared, significant body weight gain was observed only in female rats. It was thought that gender had a role in the course of some side effects of antipsychotics and that body weight gain in female rats was associated with hyperphagia (34). Weight gain is observed significantly with the use of Olanzapine in clinical practice. However, in rat studies in the literature, it was reported that this finding was not observed in male rats, as in our study. The mechanism of this situation has not been fully clarified.

It is stated that ROS is found at a high rate in the semen analysis of infertile men (35). In our study, a significant difference was found in MDA, IL-1 β , and TOS values, which are the parameters measured in testicular tissue. Considering the MDA values, a significant difference was found between the Control

and LOZN, Control and HOZN+LC, Control and LOZN+LC groups. In our study, it was thought that the increase in MDA levels compared to the control group might be an indicator of increased oxidative stress associated with Olanzapine.

It has been reported in the literature that olanzapine increases IL-1 β levels (36). Consistent with the literature, we also found that IL-1 β levels increased with olanzapine in our study. We may suggest that Olanzapine may cause an increase in inflammation. When the TOS values are examined, there is a significant difference between groups. The higher TOS values in the Olanzapine administered groups, the increase in Olanzapine-related oxidative stress, and the lower TOS values in the Olanzapine and L-Carnitine applied groups were interpreted as the antioxidant effect of L-Carnitine. Eftekhari et al. evaluated the cytotoxic effect of Olanzapine on rat hepatocytes in their study. Olanzapine cytotoxicity in hepatocytes was found to be associated with ROS, potential mitochondrial collapse, increase in lysosomal membrane permeability, and could be statistically significantly inhibited by ROS scavengers, antioxidants, and endocytosis inhibitors (37).

In the study of Bilgic et al., in which the kidney damage and metabolic effects of Olanzapine were examined, they found statistically significant changes in TAS, TOS, and OSI levels and stated that oxidative stress played a role in Olanzapine-induced nephrotoxicity (38). In the study of Togar et al., in which they investigated the genotoxic and oxidative damage potential of Olanzapine in vitro, it was shown that Olanzapine induced oxidative stress due to high doses. It has been stated that tissue damage due to oxidative stress may occur (39). Many studies in the literature have stated that testicular degeneration can develop due to many reasons, and oxidative stress is also effective in these degenerative processes (40- 42). In the study conducted by Ahmed et al. investigating the protective role of L-Carnitine against testicular damage due to γ -ray radiation, it was shown that TNF- α , IL1- β , and IFN- γ mRNA expressions were decreased in the L-Carnitine applied group compared to the γ -ray irradiation group (43). The increase in reactive oxygen species in semen causes lipid oxidation, loss of membrane integrity, and an increase in permeability. It has been reported to cause decreased sperm count and activity, motility, and abnormal morphology as a result of the inactivation of cellular enzymes, structural DNA damage, and cell apoptosis (44, 45).

Many of the antipsychotics block dopamine (D2) in

the central nervous system, leading to an increase in prolactin levels and thus suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which may cause a decrease in GnRH levels and a secondary decrease in serum LH, FSH, and testosterone levels (46, 47). Conflicting results were reported in studies conducted with Olanzapine in rats and examining reproductive hormone levels (12, 47). Yanik et al. (47) found no significant difference in testosterone and LH levels in rats given Olanzapine (4mg/kg/day) and risperidone (2mg/kg/day), but a significant decrease in FSH levels. On the other hand, De Siqueira Bringel et al. found an 84% decrease in plasma testosterone levels in rats given 10 mg/kg olanzapine, while they did not detect a significant difference in plasma testosterone levels in rats given 2.5 and 5 mg/kg Olanzapine (19). No significant difference was found between the groups regarding the blood FSH, LH, and testosterone levels in our study. Considering our study and other studies, we think that the reason for this is that the dose we choose may not be sufficient for significant changes in hormones.

Some results were obtained in our study. First, considering the histopathological changes, the opening of the seminiferous tubule lumens, losses in the interstitial areas, organizational disorders in the germinal epithelium, and degeneration of the cells may be an indicator of the testicular toxicity of Olanzapine. The milder findings in the LOZN group and the more severe degenerative findings in the HOZN and HOZN+LC groups suggest that this effect is dose-dependent. Olanzapine-induced testicular degenerative changes were observed less in the HOZN+LC group than in the HOZN group, indicating that L-Carnitine may positively affect Olanzapine-induced testicular degeneration. Second, the decrease in sperm count due to the damage caused by Olanzapine was reversed with L-Carnitine treatment, resulting in a significant increase in sperm count. Third, it was concluded that abnormal sperm morphology and degenerative histological findings in testicular structure in high-dose Olanzapine administered groups might be associated with Olanzapine-induced oxidative stress in testicular tissue. Following the literature, it was concluded that L-Carnitine may have a positive effect on sperm morphology and testicular degeneration by reducing oxidative damage.

The limitation of the study is the inability to perform immunostaining at the tissue level beyond histopathological imaging. Immunostaining could not be performed due to the thesis work and the use of a limited budget. However, in light of the findings of our study, it is noteworthy that there is a limited

number of studies showing that Olanzapine causes histopathological changes in testicular tissue, the mechanisms of these changes have not yet been clarified, and studies suggesting that Olanzapine has effects on oxidative stress in other organs. Our study is the first to investigate the effects of Olanzapine and L-Carnitine on testicular tissue through oxidative stress parameters. Further animal and human studies are required to fully comprehend the effects of Olanzapine and L-Carnitine on testicular tissue.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Animal experiments were approved by the Local Animal Ethics Committee of Süleyman Demirel University (Ethics No: 14-03, dated 13.04.2018).

Funding

This study was supported by the Süleyman Demirel University Scientific Research Projects Coordination Unit with the project number TTU-2018-6750.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

MA: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Writing-original draft.

FK: Conceptualization, Formal analysis, Funding acquisition, Project administration, Supervision, Writing-review & editing.

HA: Conceptualization, Data curation, Investigation, Methodology, Resources

FNC: Statistical analysis, Formal analysis, Investigation, Methodology

MS: Data curation, Investigation, Methodology, Writing-review & editing.

DUK: Formal analysis, Resources, Visualization

Editorial

Although MS, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Ardiç CM, Ilgın S, Baysal M, Karaduman AB, Kılıç V, Aydoğan-Kılıç G, Uçarcan Ş, Atlı-Eklioğlu Ö. Olanzapine induced reproductive toxicity in male rats. *Sci Rep.* 2021 Feb 26;11(1):4739. doi: 10.1038/s41598-021-84235-4. PMID: 33637793; PMCID: PMC7910427.

2. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition*: McGraw Hill Professional; 2017.
3. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM, Carmody T, Fisher R, Rush AJ. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophrenia research.* 2006;86(1-3):244-50
4. Bella AJ, Shamloul R. Psychotropics and sexual dysfunction. *Central European journal of urology.* 2013;66(4):466
5. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:4310469. doi: 10.1155/2017/4310469.
6. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010 Dec 1;49(11):1603-16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
7. Sánchez A, Calpena AC, Clares B. Evaluating the Oxidative Stress in Inflammation: Role of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 27;16(8):16981-7004. doi: 10.3390/ijms160816981.
8. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797.
9. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):771-6. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
10. Seelaender M, Neto JC, Pimentel GD, Goldszmid RS, Lira FS. Inflammation in the disease: mechanism and therapies 2014. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:169852. doi: 10.1155/2015/169852.
11. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertility and sterility.* 2003;79(2):292-300.
12. Gürbüz B, Yaltı S, Fiçicioğlu C, Zehir K. Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2003;23(6):653-6.
13. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Jan 26;16(1):5. doi: 10.1186/s12958-018-0323-4.
14. Mongioi L, Calogero A, Vicari E, Condorelli R, Russo G, Privitera S, et al. The role of carnitine in male infertility. *Andrology.* 2016;4(5):800-7.
15. Vicari E, Calogero A. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis. *Human Reproduction.* 2001;16(11):2338-42.
16. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Human Reproduction Update.* 1996;2(2):87-102.
17. Odacı E, Bilen H, Hacimuftuoglu A, Keles ON, Can İ, Bilici M. Long-term treatments with low-and high dose olanzapine change hepatocyte numbers in rats. A stereological and histopathological study. *Archives of medical research.* 2009;40(3):139-45.
18. Mitchell M, Riesenberger R, Bari MA, Marquez E, Kurtz D, Falk D, et al. A double-blind, randomized trial to evaluate the pharmacokinetics and tolerability of 30 or 40 mg/d oral olanzapine relative to 20 mg/d oral olanzapine in stable psychiatric subjects. *Clinical therapeutics.* 2006;28(6):881-92.
19. de Siqueira Bringel S, de Amorim Júnior AA, Amorim MJAAL, Brito LT, Morais RN, de Torres SM, et al. Endocrine and testicular changes induced by olanzapine in adult Wistar rats. *Journal of Applied Toxicology.* 2013;33(1):24-31.

20. Terry AV Jr, Warner SE, Vandenhuerk L, Pillai A, Mahadik SP, Zhang G, et al. Negative effects of chronic oral chlorpromazine and olanzapine treatment on the performance of tasks designed to assess spatial learning and working memory in rats. *Neuroscience*. 2008;156(4):1005-16.
21. Yari A, Asadi MH, Bahadoran H, Dashtnavard H, Imani H, Naghii MR. Cadmium toxicity in spermatogenesis and protective effects of L-carnitine in adult male rats. *Biological trace element research*. 2010;137(2):216-25.
22. Topcu-Tarladacalisir Y, Kanter M, Uzal MC. Role of L-carnitine in the prevention of seminiferous tubules damage induced by gamma radiation: a light and electron microscopic study. *Archives of toxicology*. 2009;83(8):735-46.
23. Saudemont G, Prod'Homme C, Da Silva A, Villet S, Reich M, Penel N, Gamblin V. The use of olanzapine as an antiemetic in palliative medicine: a systematic review of the literature. *BMC Palliat Care*. 2020 Apr 22;19(1):56. doi: 10.1186/s12904-020-00559-4.
24. Soliman HM, Wagih HM, Attia GM, Algaidi SA. Light and electron microscopic study on the effect of antischizophrenic drugs on the structure of seminiferous tubules of adult male albino rats. *Folia histochemica et cytobiologica*. 2014;52(4):335-49.
25. Deliktaş H, Gedik A, Nergiz Y, Bircan MK. The Effect of L-Carnitine on Testicular Ischemia-Reperfusion Injury due to Testicular Torsion in Rats. *European Journal of General Medicine*. 2012;9(3).
26. Kanter M, Topcu-Tarladacalisir Y, Parlar S. Antiapoptotic effect of L-carnitine on testicular irradiation in rats. *Journal of molecular histology*. 2010;41(2-3):121-8.
27. Coskun N, Hatipoglu MT, Ozogul C, Korkmaz C, Akyol SN, Micali SC, et al. The protective effects of acetyl L-carnitine on testis gonadotoxicity induced by Cisplatin in rats. *Balkan medical journal*. 2013;30(2):235-41.
28. Khushboo M, Murthy MK, Devi MS, Sanjeev S, Ibrahim KS, Kumar NS, et al. Testicular toxicity and sperm quality following copper exposure in Wistar albino rats: ameliorative potentials of L-carnitine. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(2):1837-62.
29. Zare Z, Mohammadi M, Eimani H, Shafaroudi MM. Prevention of di (2-ethylhexyl) Phthalate-induced Testicular Disturbance in Mice by Co-administration of L-carnitine. *International journal of fertility & sterility*. 2011;5(3):186.
30. Abo-Ghanema II, El-Nasharty M, El-Far A, Ghonium HA. Effect of ginger and L-carnitine on the reproductive performance of male rats. *World Acad Sci Eng Technol*. 2012; 64:980-6.
31. Yüksel N. Temel Psikofarmakoloji. Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği. 2010.
32. Albaugh VL, Judson JG, She P, Lang CH, Maresca KP, Joyal JL, et al. Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis. *Molecular psychiatry*. 2011;16(5):569.
33. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. The effect of (L-) carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity reviews*. 2016;17(10):970-6.
34. Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology*. 2012;221(1):155-69.
35. Alahmar AT. Role of oxidative stress in male infertility: An updated review. *Journal of human reproductive sciences*. 2019;12(1):4.
36. Mahmoud GS, El-Deek HE. Melatonin modulates inflammatory mediators and improves olanzapine-induced hepatic steatosis in rat model of schizophrenia. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):64-75.
37. Eftekhari A, Azarmi Y, Parvizpur A, Eghbal MA. Involvement of oxidative stress and mitochondrial/lysosomal cross-talk in olanzapine cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *Xenobiotica*. 2016;46(4):369-78.
38. Bilgic S, Korkmaz DT, Azirak S, Güvenc AN, Kocaman N, Ozer MK. Olanzapine-induced renal damages and metabolic side effects: the protective effects of thymoquinone. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2018;25(1).
39. Türkez H, Toğar B. The genotoxic and oxidative damage potential of olanzapine in vitro. *Toxicology and industrial health*. 2010;26(9):583-8.
40. Samanta L, Sahoo A, Chainy G. Age-related changes in rat testicular oxidative stress parameters by hexachlorocyclohexane. *Archives of toxicology*. 1999;73(2):96-107.
41. Abarikwu SO, Adesiyun AC, Oyeloja TO, Oyeyemi MO, Farombi EO. Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2010;58(3):874-82.
42. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World journal of urology*. 2010;28(3):359-64.
43. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress and male reproductive biology. *Reproduction, Fertility and development*. 2004;16(5):581-8.
44. Zini A, Libman J. Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. *Cmaj*. 2006;175(5):495-500.
45. Kumar SB, Dada R, Gupta NP. Environmental Toxicants-Induced Male Reproductive Toxicity: Role of Oxidative Stress. *Bio-environmental Issues Affecting Men's Reproductive and Sexual Health: Elsevier*; 2018. p. 305-22
46. Ding J, Shang X, Zhang Z, Jing H, Shao J, Fei Q, et al. FDA-approved medications that impair human spermatogenesis. *OncoTarget*. 2017;8(6):10714.
47. Yanik TA, M. Sezlev, D. Kursungoz, C. Kurt, B. Akay, O. Akarsu, S. Determination of Peripheral Gonadal Hormones after the Treatment of Atypical Antipsychotics, Olanzapine and Risperidone in Wistar Male Rats. *The Endocrine Society's 94th Annual Meeting and Expo. (2012);, June 23–26, Houston, TX.*

THE EFFECT OF FATTY LIVER DISEASE ON PORTAL VEIN FLOW IN OBESE ADOLESCENTS

OBEZ ADOLESANLARDA YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ PORTAL VEN AKIMINA ETKİSİ

Ayşe AYDINOĞLU¹, Müge ATAR², Hüseyin AYDIN³, Özgür PİRGON²

¹ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Isparta, TÜRKİYE

² Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Isparta, TÜRKİYE

³ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Aydınoğlu A, Atar M, Aydın H, Pirgon Ö. The Effect of Fatty Liver Disease on Portal Vein Flow in Obese Adolescents. Med J SDU 2023; 30(3): 294-300.

Öz

Amaç

Çocuklarda obezitenin artması, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının pediatrik yaş grubunda en önemli kronik karaciğer hastalığı haline gelmesine neden olmuştur. Bu çalışmada alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) olan obez çocuklarda portal ven çapı ve kan akım hızını değerlendirmesi ve normal sağlıklı çocuklarla karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

10-18 yaş arası 71 obez adolesan hasta, transaminaz yüksekliği ve ultrasonda hepatosteatoz (NAFLD grubu ve NAFLD olmayan grup) varlığına göre iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı ergen çalışmaya dahil edildi. Her hastadan açlık glukozu, insülin, transaminaz düzeyleri ve tiroid fonksiyonları için kan örnekleri alındı. İnsülin direnci HOMA indeksi kullanılarak hesaplandı. Portal ven ölçümleri, bifurkasyon öncesi ana portal venden yapıldı.

Bulgular

NAFLD grubunda portal ven çapı (8.5 ± 0.9 mm) hem kontrol grubuna (7.8 ± 2.0 mm) hem de NAFLD ol-

mayan obez gruba (7.6 ± 1.1 mm) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede geniş olarak saptandı ($p=0.004$) ve ($p=0.002$). NAFLD olmayan obez grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.460$, $p=0.214$). Portal ven Vmax, Vmin, RI, S/D açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İnsülin direncine göre sınıflandırılan obez gruplarda portal ven çaplarında farklılık olmamasına rağmen, Vmax (33.9 ± 10.3 ve 28.6 ± 10.6 cm/sn, $p=0.03$) ve Vmin (24.8 ± 6.2 ve 20.5 ± 5.5 cm/sn) insülin direnci grubunda önemli ölçüde farklıydı.

Sonuç

Bu çalışmada NAFLD olan obez adolesanlarda portal ven çapı ve akım hızlarının (Vmax ve Vmin) arttığı belirlendi. Bu nedenle özellikle ergenlik döneminde insülin direnci olan obez hastalarda hepatik portal ven steatozuna bağlı hepatik venöz akımda direnç geliştiği düşünüldü. Bu bulgu, karaciğer yağlanmasının devam etmesi durumunda erişkin dönemde portal çapının artacağını ve bunun da portal hipertansiyona yol açacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doppler ultrasonografi, Hepatosteatoz, Obezite

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M. A. / drmugeatar@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.11.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.08.2023

ORCID IDs of the authors:A.A: 0000-0002-8820-8003; M.A: 0000-0002-9153-8580;

H.A: 0000-0003-4704-4759; Ö.P: 0000-0002-1729-2834

Abstract

Objective

The increase in obesity in children has caused nonalcoholic fatty liver disease to become the most important chronic liver disease in the pediatric age group. In this study, we aimed to evaluate the portal diameter and blood flow velocity in obese children with fatty liver (NAFLD) and to compare them with normal healthy children.

Material and Method

71 obese adolescent patients aged 10-18 years were divided into two groups (NAFLD group and non-NAFLD group) according to the presence of elevated transaminases and the presence of hepatosteatosi on ultrasound. 30 healthy adolescents were included in the study as the control group. Blood samples were taken from each patient for fasting glucose, insulin, transaminases, and thyroid functions. Insulin resistance was calculated using the HOMA index. Portal vein measurements were performed from the main portal vein before bifurcation.

Results

The portal vein diameter (8.5 ± 0.9 mm) of the NAFLD group was statistically significantly wide compared

to both the control group (7.8 ± 2.0 mm) and the non-NAFLD obese group (7.6 ± 1.1 mm) ($p= 0.004$) and ($p= 0.002$). There was no significant difference between the non-NAFLD obese group and the control group ($p=0.460$, $p=0.214$). There was no significant difference between the groups in terms of portal vein Vmax, Vmin, RI, S/D. Although there was no difference in portal vein diameter in the obese groups classified according to insulin resistance, Vmax (33.9 ± 10.3 and 28.6 ± 10.6 cm/sec, $p= 0.03$) and Vmin (24.8 ± 6.2 and 20.5 ± 5.5 cm/sec) were significantly different in the insulin resistance group.

Conclusion

In this study, it was determined that portal vein diameter and flow velocities (Vmax and Vmin) increased in obese adolescents with NAFLD. Thus, we suggest that resistance develops in hepatic venous flow due to hepatic portal vein steatosis, especially in obese patients with insulin resistance in adolescence. This finding suggests that when fatty liver continues, portal diameter will increase in adulthood, leading to portal hypertension.

Keywords: Doppler ultrasonography, Hepatosteatosi, Obesity

Introduction

Childhood obesity has an increasing prevalence all over the world, especially in developed countries. The prevalence of obesity in the childhood age group in European countries varies between 2% and 13% (1, 2). Studies have shown that obesity significantly increases the risk of hypertension, type 2 diabetes, hyperlipidemia, cardiovascular system diseases and even some types of cancer (colon, breast, gallbladder, endometrium) (3).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) divided into two subgroups as nonalcoholic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. In patients with nonalcoholic fatty liver disease, fatty liver is observed, but there is no inflammatory infiltration. While Non-alcoholic steatohepatitis is a disease in which findings such as hepatocytes ballooning, inflammatory infiltration, Mallory bodies, megamitochondria and fibrosis are seen, as in alcoholic liver disease, together with fatty liver (4).

NAFLD is a clinicopathological diagnosis that requires

excluding other causes of liver disease (including chronic alcohol use) and delineated by macrovesicular fat deposition in hepatocytes. NAFLD is probably the most common cause of chronic liver disease in children (4, 5). The most important risk factors are obesity and insulin resistance and the prevalence of NAFLD has increased rapidly with the increase in the frequency of these risk factors in children (6, 7).

NAFLD covers a wide range of conditions from steatosis to steatohepatitis and fibrosis. NAFLD can progress to end-stage liver diseases such as liver cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (8, 9). Fat in the liver can cause asymptomatic elevation of liver enzyme levels. Alanine aminotransferase (ALT) is considered the most specific marker of liver damage (10). Although both liver enzymes are not consistent with fibrosis, liver fat infiltration has been reported to be associated with the degree of inflammation in adults and children (11, 12).

The liver is the organ with the most blood supply in the human body. Doppler ultrasonography is a noninvasive, important and reliable method in the

diagnosis and progression of liver diseases, especially in chronic diseases (13). Although this examination method is increasingly used in liver diseases, there are not enough clinical studies on changes in Doppler ultrasound parameters that may occur due to obesity (14, 15). About 80% of the blood coming to the normal liver is from the portal vein and 20% from the hepatic artery. When there is a deterioration in portal blood flow for any reason, there is an increase in hepatic arterial blood flow in order to maintain hepatic blood supply (14). Easy to apply and color Doppler ultrasonography, which is a cheaper method (RDUS), about the presence, direction, velocity, flow rate, presence of collaterals and flow methods in the portal system provides important information (16).

Material and Method

A study group was formed of 16 obese adolescents with high ALT levels (≥ 40 IU/ml) and 55 obese adolescents with normal ALT levels (< 40 IU/ml). A total of 71 obese and 30 normal-weight adolescents were randomly recruited from children admitted to the General Pediatrics outpatient clinic of Suleyman Demirel University between October 2018 and May 2019. A single radiologist performed an upper abdomen ultrasound and portal vein Doppler ultrasound in the radiology department for all participants.

The patients with hepatitis B, Hepatitis C, autoimmune hepatitis, drug-related liver damage, Wilson's disease, alpha 1 antitrypsin deficiency, lysosomal storage diseases, cystic fibrosis, etc., may lead to hepatosteatosis, were excluded.

Metabolic Parameters

Serum glucose, ALT, calcium were studied by spectrophotometric method in a Beckman Coulter AU 5800 (USA) biochemistry autoanalyzer. Serum insulin levels were measured in a Roche Cobas 6000 e600 (Germany) hormone autoanalyzer using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. Serum cortisol levels and serum vitamin D levels were measured in a Roche Cobas e601 (Germany) hormone autoanalyzer using electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. Platelet and MPV measurements in whole blood were studied on the Beckman Coulter Unicel DXH 800 (USA) device by coulter method by detecting and measuring electrical resistance changes as a particle (eg a cell) in a conductive liquid passes through a small opening. Insulin sensitivity index was derived from fasting blood samples. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as fasting insulin concentration (μU

mL) x fasting glucose concentration (mg/dL) /405 (17). Insulin resistance was defined in adolescents as HOMA-IR levels greater than 3.16 (18).

Imaging Techniques

Upper abdomen and Doppler ultrasound measurements were performed after 4 hours of fasting, in the lateral decubitus position, in deep inspiration. Portal vein measurements were performed from the main portal vein before the bifurcation. Liver dimensions were measured as right lobe long axis and left lobe AP diameter.

Statistical Analysis

Descriptive results are shown as mean and standard deviations (SD) as the variables normally distributed. A Kolmogorov-Smirnov test was applied to test the normality of variables. The Pearson's correlation test (r) analyzed the correlations among numerical data. Comparison between groups was performed using ANOVA (post hoc: Kruskal Wallis with Bonferroni correction). A probability value of < 0.05 was considered significant. The SPSS version 18 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses.

Results

The mean age of the healthy control group was 14.9 ± 1.4 years, the mean age of the non-NAFLD obese adolescent group was 14.0 ± 1.9 years, and the mean age of the NAFLD obese adolescent group was 14.5 ± 2.4 years. There was no difference in terms of the mean age of the groups ($p=0.409$). BMI was 21.5 ± 3.1 kg/m² in healthy control patients, 31.6 ± 4.1 kg/m² in non-NAFLD patients, and 30.2 ± 3.5 kg/m² in NAFLD patients ($p<0.05$).

In terms of portal vein diameter, the portal vein diameter (8.5 ± 0.9 mm) of the NAFLD group was statistically significantly increased compared to both the control group (7.8 ± 2.0 mm) and the non-NAFLD obese group (7.6 ± 1.1 mm) ($p=0.004$ and $p=0.002$, respectively). There was no significant difference between the non-NAFLD obese group and the control group ($p=0.460$, $p=0.214$). There was no significant difference between the groups in terms of portal vein Vmax, Vmin, RI, S/D. Demographic characteristics, metabolic parameters and portal vein Doppler ultrasonography results were summarized in Table 1. Patient's mean values according to insulin resistance in obese adolescents and comparisons between groups were evaluated. Although there was no difference in portal vein diameter in the obese groups classified according to insulin resistance, Vmax (33.9 ± 10.3 and 28.6 ± 10.6 cm/sec, $p= 0.03$) and Vmin

Table 1

Demographic characteristics of patients and mean values of metabolic parameters and comparison between groups

	Control	Obese adolescents	
		Non-NAFLD	NAFLD
Female/Male	15/15	34/21	4/12
Age (years)	14.9 ± 1.4	14.0 ± 1.9	14.5 ± 2.4
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 3.1	31.6 ± 4.1 [#]	30.2 ± 3.5
Glucose (mg/dL)	94.4 ± 10.8	94.8 ± 12.2	93.0 ± 11.7
Insulin (μU/mL)	18.2 ± 10.5	34.8 ± 63.9	27.7 ± 11.5
HOMA-IR (mg/dL)	4.3 ± 2.6 [*]	9.2 ± 21.3	6.3 ± 2.6
Cortisol (μg/dL)	10.5 ± 4.7	12.0 ± 11.1	12.2 ± 4.9
ALT (U/L)	14.0 ± 4.7 [*]	18.2 ± 7.1 [#]	58.5 ± 14.4 ^β
Portal vein diameter (mm)	7.8 ± 2.0	7.6 ± 1.1	8.5 ± 0.9 ^β
Vmax (cm/sn)	35.8 ± 21.1	32.0 ± 9.9	35.5 ± 12.2
Vmin (cm/sn)	24.3 ± 8.5	23.6 ± 6.1	24.9 ± 7.0
S/D (Vmax/ Vmin)	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.4
Resistive index (RI)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease BMI: Body mass index, HOMA-IR: Insulin resistance test, ALT: Alanine aminotransferase, Vmax: Highest systolic rate, Vmin: Minimum velocity at the end of diastole, RI: Resistive index, S/D: Vmax/Vmin, *: Group 0-1 results with p<0.05, β: Results between groups 0-2 with p<0.05, #: Results between group 1-2 with p<0.05

Table 2

Mean values according to insulin resistance in obese adolescents and comparison between groups

	Obese adolescents		p value
	IR	Non-IR	
Glucose (mg/dL)	95.7 ± 12.9	89.4 ± 5.8	0.04
Insulin (μU/mL)	38.7 ± 62.5	12.7 ± 3.8	0.03
HOMA-IR (mg/dL)	10.1 ± 20.9	2.8 ± 0.8	0.01
Cortisol (μg/dL)	12.4 ± 10.9	10.9 ± 5.4	0.61
ALT (U/L)	28.7 ± 21.0	21.8 ± 9.3	0.02
Portal vein diameter (mm)	7.8 ± 1.2	7.5 ± 0.8	0.19
Vmax (cm/sn)	33.9 ± 10.3	28.6 ± 10.6	0.03
Vmin (cm/sn)	24.8 ± 6.2	20.5 ± 5.5	0.01
Resistive index (RI)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.26

IR: Insulin resistance, HOMA-IR: Insulin resistance test, ALT: Alanine aminotransferase, Vmax: Highest systolic rate, Vmin: Minimum velocity at the end of diastole, RI: Resistive index

Table 3

Correlations of portal vein diameter (mm) with other metabolic parameters

	NAFLD		Non-NAFLD	
	r	p	r	p
Age	0.254	0.343	0.235	0.08
BMI (kg/m ²)	0.405	0.120	0.171	0.211
Glucose (mg/dL)	0.201	0.455	0.083	0.547
Insulin (µU/mL)	-0.219	0.415	0.004	0.977
HOMA-IR (mg/dL)	-0.178	0.509	0.003	0.983
Cortisol (µg/dL)	-0.025	0.926	0.510	0.000
ALT (U/L)	0.146	0.590	-0.015	0.914
Vmax (cm/sn)	0.335	0.204	0.058	0.671
Vmin (cm/sn)	-0.063	0.815	0.011	0.937
S/D	0.462	0.071	0.022	0.874
Resistive index (RI)	0.558	0.025	0.147	0.290

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, BMI: Body mass index, IR: Insulin resistance, HOMA-IR: Insulin resistance test, ALT: Alanine aminotransferase, Vmax: Highest systolic rate, Vmin: Minimum velocity at the end of diastole, RI: Resistive index, S/D: Vmax/ Vmin, r: Pearson correlation coefficient

(24.8 ± 6.2 and 20.5 ± 5.5 cm/sec) were significantly different in the insulin resistance group (Table 2).

The relationship between portal vein diameter and age, BMI, glucose, insulin, HOMA-IR, cortisol, ALT, Vmax, Vmin, Vmax/Vmin, RI was evaluated in NAFLD and non-NAFLD patients. It was found that portal vein diameter and Vmax/Vmin ratio, resistive index correlation were found in NAFLD patients. As the portal vein diameter increases, the Vmax/Vmin ratio decreases inversely (Table3).

Discussion

Doppler ultrasound is a clinically accepted and widely used method in abdominal examinations, especially in evaluating liver vascularity (19). However, the effects of intrahepatic fat deposition and inflammatory changes in the flow model of the hepatic and portal veins are unknown (20). Balci et al. Evaluated patients with hepatosteatosis (n=105) and healthy individuals (n=35) (20). There is homogeneous diffuse fat infiltration in patient groups. They concluded that as fat infiltration severity increases, portal vein blood flow velocity decreases (21). Similarly, they found that statistically significant difference in portal venous velocity between the control group and patients with

NAFLD (21). In our study, the portal vein diameter of the NAFLD group (8.5 ± 0.9 mm) was statistically significantly increased compared to both the control group (7.8 ± 2.0 mm) and the non-NAFLD obese group (7.6 ± 1.1 mm) in terms of portal vein diameter ($p=0.004$ and $p=0.002$).

Erdoğan et al. (22) found that portal vein Vmax (peak maximum velocity=maximum velocity) and Vmin (peak minimum velocity=minimum velocity) values were significantly lower in patients with fatty liver in a study they conducted with 60 obese and 20 healthy volunteers in the adult age group. And showed a decrease in vascular compliance in the liver as a result of fatty infiltration. Dietrich et al. (20) found that Vmax and Vmin decreased with increasing fat infiltration. In our study, no significant difference was found between Vmax and Vmin. There was no significant difference between the groups regarding portal vein Vmax, Vmin, RI, and S/D. Although there was no difference in portal vein diameter in the obese groups classified according to insulin resistance, Vmax (33.9 ± 10.3 and 28.6 ± 10.6 cm/sec, $p=0.03$) and Vmin (24.8 ± 6.2 and 20.5 ± 5.5 cm/sec) were significantly different in the insulin resistance group ($p=0.01$) increased.

The mean values of portal vein diameter in patients with portal hypertension were found to be different in many studies. For example, Webb et al. (23) 10 mm, and Bolondi et al. (24) published it as 13 mm. Goyal et al. (25) reported the portal vein diameter as 19.4 ± 2.5 mm in patients and 10.4 ± 1.6 mm in the control group in their study. Er et al. (26) portal vein diameter was measured as 14.1 ± 2.4 mm in the patient group and 9.5 ± 0.9 mm in the control group. There was a statistically significant difference between the two groups regarding portal vein diameter. Balci et al. concluded that the pulsatility index and the mean velocity of portal vein blood flow declined as the severity of fat infiltration rose. However, they found no relationship between the degree of hepatic fat fraction and portal venous velocity.

Similarly, they found that the portal venous velocity difference between NAFLD patients and the control group was statistically significant. They thought that by examining portal venous velocities using Doppler ultrasound in patients with NAFLD, portal Doppler values could be useful in the diagnosis of the disease and in monitoring the response to treatment (21). It was found that portal vein diameter and V_{max}/V_{min} ratio, resistive index correlation was found in our NAFLD patients. As the portal vein diameter increased, the ratio of V_{max}/V_{min} decreased proportionally.

Mihmanlı et al., in their article published in 2005 (27), reported that the resistive index decreased with the increase in the degree of steatosis. They stated that the reason for this is that there is compression on the portal triad structures by fat infiltration and that the portal vein is affected earlier and the diastolic flow of the hepatic artery increases, leading to a decrease in the resistive index in order to compensate for the decrease in its flow. Demir et al. The differences in fasting insulin and HOMA-IR levels between the control group and group 1 showed that fatty liver was associated with more insulin resistance even in the early stages that ultrasound could detect. When the control group and NAFLD obese adolescents were compared, they showed a statistically significant difference between fasting insulin and HOMA-IR (28). Mean values for insulin resistance in obese adolescents and comparisons between groups were made. A statistically significant difference was detected in glucose, insulin, HOMA-IR, cortisol, ALT, portal vein diameter, V_{max} , V_{min} , and resistive index parameters between those with and without insulin resistance.

The relationship between portal vein diameter and age, BMI, glucose, insulin, HOMA-IR, cortisol, ALT, V_{max} ,

V_{min} , V_{max}/V_{min} , RI was evaluated in NAFLD and non-NAFLD patients. Portal vein diameter increased in patients with high ALT levels. No significant increase was observed in obese but normal ALT patients and the control group. As portal vein diameter increased in patients with high ALT, V_{max} and V_{min} levels decreased inversely. In conclusion, portal vein diameter increases in patients with hepatosteatosis. As the portal vein diameter increases, V_{max} and V_{min} also decrease. Metabolically poor prognosis is evident in patients with insulin resistance and decreased V_{max} .

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

This study was approved by Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee Decision No. 225 on 23/12/2018. Study was conducted in line with the principles of the "Helsinki Declaration".

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

MA: Data curation; Formal analysis; Validation; Visualization; Writing-original draft.

AA: Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

HA: Formal analysis; Investigation; Visualization; Writing-review & editing.

ÖP: Conceptualization; Resources; Supervision; Writing-review & editing.

References

1. Donohoue PA. Obesity In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173-177

2. Öztora S. Determination of Obesity Prevalence in Primary School Children and Investigation of Risk Factors, Specialization Thesis, Istanbul, 2005.
3. Eker E, Şahin M. Approach to Obesity in Primary Care. *TTB STED* 2002;11:7-246.
4. Sonsuz A. Nonalcoholic Liver Fatigue, Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine Continuing Medical Education Activities, Symposium Series: 58, Istanbul 2007; 91-98.
5. Lavine JE, Schwimmer JB. Pediatric non-alcoholic steatohepatitis. In: Farrell G, George J, Hall P, McCollough A, eds. *Non-alcoholic Steatohepatitis*. Oxford, England: Blackwell Publishing, 2004:229-240.
6. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-505.
7. Kimm SY, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics* 2002;110:1003-1007.
8. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Mar;34(3):255-62.
9. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113-21.
10. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *AmJ Epidemiol*. 2013;178(2):159-171
11. Poynard T, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4:10.
12. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008; 28:386-395.
13. Haktanir A, Cihan BS, Celenk C, Cihan S. Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. *J Ultrasound Med*, 2005;24(3):311-21.
14. Haktanir A, Değirmenci B, Acar M, Yücel A, Albayrak R. Doppler Ultrasonographic Evaluation of Changes in Liver Blood Flow According to Age. *Kocatepe Medical Journal* 2005;6:37-41.
15. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with aging. *Age Aging*, 1999;28:29-33.
16. Mutlu İN, Barut AY, Nazlı MA. Diagnostic Value of Color Doppler Ultrasonography in Portal Hypertension, *Istanbul Medical Journal* 2006;3:12-16
17. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hoffman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2003;4:119-125.
18. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-503.z
19. Zoli M, Merkel C, Saba C. Interobserver and inter-equipment variability of echo-Doppler sonographic evaluation of the superior mesenteric artery. *J Ultrasound Med* 1996;15:99-106.
20. Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R, Herrmann G, Sarrazin C, Caspary WF, et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Aug;171(2):437-43.
21. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:134-140
22. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, et al. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med*. 2008 May;215(1):89-93.
23. Webb LJ, Berger LA, Sherlock S. Grey-scale ultrasonography of portal vein. *Lancet*. 1977 Oct 1;2(8040):675-7.
24. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology*. 1982 Jan;142(1):167-72.
25. Goyal AK, Pokharna DS, Sharma SK. Ultrasonic measurements of portal vasculature in diagnosis of portal hypertension. A controversial subject reviewed. *J Ultrasound Med*. 1990 Jan;9(1):45-8.
26. Er R, Ünal Ö, Tuncer İ, Harman M, Etlik O. Portal and Hepatic Veins in Portal Hypertension: Doppler US Findings. *Van Med J*. 2000; 7(3): 94-97.
27. Mihmanli I, Kantarci F, Yılmaz MH, Gurses B, Selcuk D, Ogun G, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *J Clin Ultrasound*. 2005 Mar-Apr;33(3):95-9.
28. Demir ME. Ultrasound evaluation of metabolic syndrome patients with hepatosteatosis. *J Clin Exp Invest*. 2013;4(2), 153-158

PROSTAT-SPEŞİK MEMBRAN ANTİGEN MENENGIOM TEDAVİSİNDE YER ALABİLİR Mİ?

CAN PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGENE TAKE PART IN MENENGIOMA TREATMENT?

Ali Serdar OĞUZOĞLU¹, Nilgün ŞENOL¹, Hasan YASAN², Ramazan Oğuz YÜCEER³, İbrahim Metin ÇİRİŞ³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Oğuzoğlu AS, Şenol N, Yasan H, Yüceer RO, Çiriş İM. Prostat-Spesifik Membran Antigen Menenjiom Tedavisinde Yer Alabilir Mi? Med J SDU 2023; 30(3): 302-307.

Öz

Amaç

Tümör oluşumunda ve ayırıcı tanısında tümör anjiogenez önemli bir unsur ve değerli bir göstergedir. Menenjiomlar vasküleritesi yüksek tümörler olması nedeni ile bu çalışmada, farklı tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından menenjiomlarda immuno-histokimyasal yöntemlerle prostat-spesifik membran antijen (PSMA) salınımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde opere edilerek Derece I (n=32), Derece II (n=6) ve Derece III (n=10) menenjiom tanısı almış 48 hastadan alınmış olan doku örneklerinde PSMA antikorları immunohistokimyasal metod ile incelendi. Tümör dokusundaki PSMA boyanma yoğunluğu ve yüzdesi incelendi. Tümör epitelinde tümör ve tümör-dışı dokuda PSMA salınımına göre vasküler salınım ve yoğunluk skoru analiz edildi.

Bulgular

Farklı derecelerdeki menenjiom preparatlarında yapılan immunohistokimyasal analizler tümör epitelinde ve stromasında PSMA salınım ve yoğunluk skorları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını gösterdi (p>0.05).

Sonuç

Agresif seyreden, rezekte edilemeyen menenjiomlarda anjiogenezde rol alan bazı moleküler biomarkerlar önem kazanmaktadır. Her ne kadar PSMA açısından anlamlı sonuçlar elde edilmemiş olsa da moleküler ve genetik teknikler geliştikçe tümör biyolojisinin ortaya konup potansiyel hedeflerin belirlenmesi yeni tedavi yolları açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anjiogenez, Antijen, Menenjiom, Prostat-spesifik membran

Abstract

Objective

In tumor development, tumor angiogenesis is an essential component, and a valuable marker in the differential diagnosis of brain tumors. As menenjiomas are highly vascular tumors in this study, we aimed to evaluate the expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in menenjiomas by immunohistochemistry method to determine different target therapies.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.Ş. / drnilgunsenol@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.11.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.07.2023

ORCID IDs of the authors:A.S.O: 0000-0002-1735-4062; N.S: 0000-0002-1714-3150;

H.Y: 0000-0002-5470-6784; R.O.Y: 0000-0002-9418-8862; İ.M.Ç: 0000-0002-5619-4989

Material and Method

Pathologic specimens with the diagnosis Grade I (n=32), Grade II (n=6) ve Grade III (n=10) of 48 patients operated for menengioma in our clinic, were evaluated for PSMA-antibody via immunohistochemical method. PSMA staining intensities in tumor tissue and tumor epithelium were analyzed. Vascular expression in tumoral and extratumoral stroma, and intensity score, according to PSMA expression, in tumoral epithelium were analyzed.

Results

Immunohistochemical analyses of different grade menengioma specimens showed no statistically significant differences between PSMA expression and

PSMA staining intensities in tumor tissue and tumor epithelium ($p>0.05$).

Conclusion

Some molecular biomarkers, that take part in angiogenesis of aggressive and unresectable menengiomas come into prominence. Although no significant results were achieved in terms of PSMA, as the molecular and genetic techniques progress, tumor biology manifestation and determination of potential targets will lead to new treatment procedures.

Keywords: Angiogenesis, Antigen, Menengioma, Prostate-specific membrane

Giriş

Menengiomas erişkinlerde sık görülen vaskülarizasyonu yüksek primer intrakraniyal tümörlerdir (1, 2). Tümör neovaskülarizasyonu tümör durumunun değerlendirilmesi için önemli bir göstergedir (3). PSMA, 11p kromozomda bulunan bir integral membran proteindir (4). Öncelikle prostat kanser hücrelerinde salınımı tespit edilmişken, daha sonra normal endotel haricinde farklı tümörlerin neovasküler endotel hücrelerinde de salınımının olduğu gösterilmiştir (5-9). Vaskülaritesi yüksek olan glial tümör ve metastaz gibi beyin tümörlerinde de salınımının olduğu bildirilmiştir (3, 4, 6, 10, 11).

Diğer neovasküler hedeflerden farklı olarak PSMA normal damar yapısında olmadığı için tümör damarlanmasının bozulmasında ideal bir hedef oluşturmaktadır (12). Bu nedenle tümör tedavisinde PSMA salınımının olduğu damarlanma yapısına sahip tümörlerde PSMA-hedefli ajanların kullanılması tedaviye katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, ekstraaksiyel tümör olan menengiomalarda hedefe yönelik tedavi açısından PSMA'nın etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde opere edilerek menengioma tanısı konmuş 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tüm formalinle sabitlenmiş parafin bloklarından alınan hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanmış kesitler geriye dönük olarak incelendi ve uygun bloklar seçildi. Tüm vakalar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının 5. Baskısına göre Derece I (n=32), Derece II (n=6) ve Derece III (n=10) olarak doğrulandı. İstatiksel analizde veriler

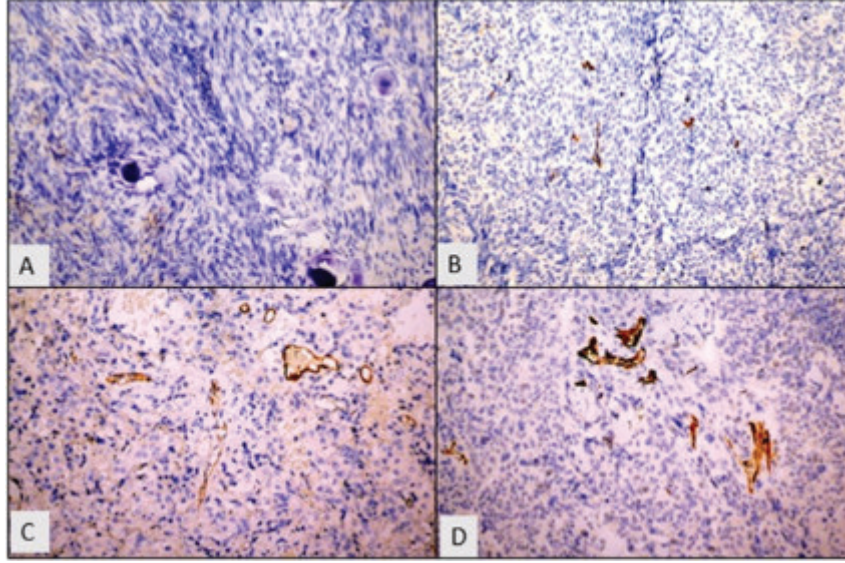
SPSS (versiyon: 19.0) programına yüklenerek veriler tablolarda birey sayısı ve yüzdesi olarak tanımlandı. Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 11.09.2020/262 karar numarası ile onaylandı.

İmmünohistokimyasal Analiz

PSMA antikoru, tümörleri temsil eden bloklara uygulandı ve H&E ile boyanmış bölümlerde bir immünohistokimyasal yöntem kullanılarak bloklar seçildi. İmmünohistokimya çalışması için bloklarda 4 um aralıklarla kesitler alındı. PSMA antikoru (Klon 3E6, izotip: IgG1, Kappa, DAKO flex, stabilize edici protein ve 0.015 mol/L sodyum azid içeren bir tampon içinde sıvı formda sağlanan kullanıma hazır monoklonal fare antikoru) veri sayfasında belirtildiği gibi üreticinin talimatlarına göre hazırlandı. Doku örnekleri, otomatik bir immünohistokimya cihazında bir antikor pozitif kontrol ve bir negatif kontrol olarak prostat doku örnekleri ile birlikte boyandı.

İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar, santal sinir sistemi patolojisi konusunda deneyimli üç patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. PSMA immünohistokimyasal olarak boyanmış slaytlar ışık mikroskobu altında incelendi ve pozitif sitoplazmik boyanma ve/veya pozitif sitoplazmik membran boyanması olduğu kabul edildi. Tümörün epitelyal ve stromal odaklarındaki vasküler yapılar, H&E ile boyanmış tümör bölümlerinden belirlendi ve aynı anda boyanmış PSMA slaytları, aşağıdaki dokulardaki yüzde ve yoğunluk skorlarına göre PSMA ekspresyonu için değerlendirildi: Derece I (Şekil 1A), Derece II (Şekil 1B), Derece III (Şekil 1C,1D). Vasküler endotel hücrelerinin yüzdesi, vasküler yüzde puanı olarak kabul edildi



Şekil 1

Resim 1: A) Derece I menenjiomda PSMA ile ekspresyon izlenmedi. B) Derece I menenjiomda PSMA ile 1+ boyanma izlendi. C) Derece II menenjiomda PSMA ile 2+ boyanma izlendi. D) Derece III menenjiomda PSMA ile 3+ boyanma izlendi. (A,B,C,D: DAB PSMA 200X)

ve PSMA ekspresyonunun seviyesi, yoğunluk puanı olarak kabul edildi. PSMA için pozitif boyanan vasküller endotel hücrelerinin yüzdesi 0: % 0-5; 1: %6-25; 2: %26-50 ve 3: >50%. Yoğunluk puanı 1: zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak sınıflandırıldı. PSMA ekspresyonu, tümör epitelinin yoğunluğuna göre 1: yok/zayıf, 2: orta ve 3: güçlü olarak puanlandı (13, 14).

İstatistiksel Analiz

Verilerin toplanmasından sonra, Statistical Package for Social Science (SPSS) sürüm 19 (IBM şirketi) kullanılarak nicel ve nitel verilerin analizi yapılmıştır. $p < 0.05$ olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Derece I ve II menenjiomların epitelinde boyanma izlenmezken, Derece III menenjiomlarda %50'den az olsa da 5 olguda boyanma görüldü. Tümör stromasındaki PSMA ekspresyonu incelendiğinde; Derece III menenjiomlarda hem yüzde hem de yoğunluk olarak daha fazla boyanma izlendi. PSMA ile Derece I, II ve III menenjiomların damar ve epitelinde immünohistokimyasal yöntem kullanılarak yapılan incelemede PSMA boyanma yüzdeleri ve boyanma yoğunluğu yüzdeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 1-4).

Tablo 1 Menenjiom epitelinde PSMA boyanma yüzdesi

Derece	0 (%0-5)	1 (%6-25)	2 (%26-50)	3 (>%50)	Toplam
I	32/32	0/32	0/32	0/32	32
II	6/6	0/6	0/6	0/6	6
III	5/10	4/10	1/10	0/10	10

p değeri: 0,449>0,05

Tablo 2 Menenjiom epitelinde PSMA boyanma yoğunluğu yüzdesi

Derece	0	1	2	3	Toplam
I	32/32	0/32	0/32	0/32	32
II	6/6	0/6	0/6	0/6	6
III	5/10	4/10	1/10	0/10	10

p değeri: 0,449>0,05

Tablo 3 Menenjiom damarlarında PSMA boyanma yüzdesi

Derece	0 (%0-5)	1 (%6-25)	2 (%26-50)	3 (>%50)	Toplam
I	17/32	10/32	5/32	0/32	32
II	2/6	2/6	1/6	1/6	6
III	2/10	4/10	3/10	1/10	10

p değeri: 0,421>0,05

Tablo 4 Menenjiom damarlarında PSMA boyanma yoğunluğu

Derece	0	1	2	3	Toplam
I	17/32	8/32	0/32	7/32	32
II	2/6	0/6	1/6	3/6	6
III	2/10	2/10	3/10	3/10	10

p değeri:0,074>0,05

Tartışma

Menenjiomlarda neoanjiogenezin prognostik rolü net olmamakla birlikte, anjiogenezin menenjiomlarda hızlı büyüme, rekürrens gelişimi ve surveyin kılınmasında etkili olduğu bilinmektedir (15). Ancak yaptığımız çalışmada, en azından yüksek dereceli menenjiomlarda yüksek olabileceğini öngördüğümüz ve anjiogenez ile ilişkili PSMA salınımının hem yüksek hem de düşük dereceli menenjiomlarda anlamlı olmadığı görülmüştür.

Literatürde tümör-ilişkili neovaskülarizasyonla ilgili yapılan çalışmaların aksine benign vasküler tümörlerde

(hemangiom) PSMA salınmadığını belirten çalışmalar vardır. Bu durum endotelin kendiliğinden bir değişim geçirmesi ve büyük olasılıkla anjiogenik faktörlerle stimüle olmaması ile ilişkilendirilmiştir (16). Bu bağlamda çalışmamız benign menenjiomlar için literatürle uyumlu görülmektedir.

Tubre ve arkadaşlarının 96 menenjioma hastasını kapsayan, endotelial PSMA salınımını değerlendirdikleri çalışmalarında %98,9 olguda endoteliden PSMA salınımı II. ve III. derece tümörlerde I. derece tümörlere göre çalışmamızla benzer şekilde yüksek bulunmuş olup, çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (17).

⁶⁸Gallium-PSMA PET/CT rekürren prostat tümörlerinin tetkikinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak literatürde ⁶⁸Gallium-PSMA PET/CT tutulumunun bildirildiği menenjiom vakalarının olması aslında somatostatin reseptör pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (18-23). Menenjiomlarda da somatostatin-reseptör-2 salınımının olması ⁶⁸Gallium işaretli somatostatin-analoglarının tutulumunu arttırmıştır (19). Bunun yanısıra literatürde tümör vasküler endotel hücrelerinde de PSMA salındığı için, diğer benign ve malign lezyonlarda ⁶⁸Gallium-PSMA tutulumunun olabileceği öne sürülmüştür (24, 25).

Tümör neoanjiogenezi ve kan beyin bariyeri (KBB)'ndeki hasar sonucunda PSMA salınımının olması nedeniyle çeşitli enflamatuvar durumlar ve neoplastik beyin lezyonlarında yapılan görüntüleme yöntemlerinde PSMA tutulumunun olduğu bildirilmiştir (12). Menenjiomlarda da KBB'nin bozulabildiğini bildiren çalışmalar olması, görüntüleme yöntemleri ile PSMA tutulumunun olabileceğini ancak menenjiom anjiogenezi ile PSMA salınımının ilişkili olmadığını göstermektedir (26).

Primer ve metastatik tümörlerin büyümesinde önemli olan anjiogenez, stimülatör ve inhibitörler arasındaki dinamik etkileşimler sonucunda ortaya çıkan oldukça karmaşık bir süreçtir (16). Anjiogenez ilişkili PSMA salınımının gösterildiği tümörlerde PSMA selektif bir anti-anjiogenez hedef olarak kullanılabilir. (16).

Menenjiom damar endotel hücrelerinden PSMA salınımının olmaması neoanjiogenezin derecesine ve yapısına bağlı olabilir. Ancak farklı tümörlerin farklı evrelerinde neovaskülarizasyonda PSMA salınımı arasındaki ilişki henüz net olarak bilinmemektedir.

Sonuç

Vasküleritesi yüksek tümörler olmasına rağmen menenjiomlarda PSMA salınımının anlamlı düzeyde saptanmaması, bu tümörler için PSMA üzerinden yeni ek tedavi protokolüne yönelik planlanabilecek çalışmalardan uzaklaştırmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna göre yürütülmüş ve Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11.09.2020/262 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş

onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (TSG 2020-8134 numara) ile finansal olarak desteklenmiştir.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

A.S.O: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Metodoloji; Makalenin Yazımı.

N.Ş.: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

H.Y.: Araştırma; Makalenin Düzenlenmesi.

R.O.Y: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

İ.M.Ç: Analizler; Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından HY ve İMÇ derginin bölüm editörleri arasında görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiçbir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

1. Martinez NL, Khanna O, Farrell CJ. A narrative review of targeted therapy in meningioma, pituitary adenoma, and craniopharyngioma of the skull base. *Chin Clin Oncol* 2020;9(6):75.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 2019;21:v1-v100.
3. Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, Hatano K, Joraku A, Lizumi Y, Masuda Y, Nishiyama H, Matsumura A. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. *J of Neuro-Oncology* 2018;138:581-589.
4. Akhtar NH, Pail O, saran A, et al. Prostate-specific membrane antigen based therapeutics. *Advanced in Urology*. 2012;2012:973820. doi: 10.1155/2012/973820.
5. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1987;7:927-35.
6. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB, et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59:3192-8.
7. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res*. 1997;57:3629-34.

8. Kiess AP, Banerjee SR, Mease RC, Rowe SP, Rao A, Foss CA, Chen Y, Yang X, Cho SY, Nimmagadda S, Pomper MG. Prostate specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *Quart J Nucl Med Mol Imaging* 2015;59:241-268.
9. Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan S, Lyanshchenko SK, Carrasquillo JA, Heller G, Martinez DF, Cheal SM, Lewis JS, Fleisher M, Keppler JS, Reiter RE et al. First in human imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake. *J Nucl Med* 2016;57:1858-1864.
10. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastasis. *Cancer Cell International*. 2014;14.
11. Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, et al. Prostate Specific Membrane Antigen as a potential Novel Vascular Target for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2011;135:1486-9.
12. Mahzouni P, Shavakhi M. Prostate-specific membrane antigen expression in neovasculature of glioblastoma multiforme. *Adv Biomed Res*. 2019;8:18.
13. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA et al Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis* 2014;122(6):482-9.
14. Wernicke AG, Kim S, Liu H, Bander NH, Pirog EC Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy. *Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2017;25(4):271-6.
15. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas. *Brain Tumor Pathol* 2011;28:99-106.
16. Chang SS, Keefe DSO, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2674-81.
17. Tubre T, Hacking S, Alexander A, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Meningioma: A Promising Therapeutic Target. *J neuropathol Exp Neurol* 2022;81(12):1008-1017.
18. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;24:486-495.
19. Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of nuclear medicine and molecular imaging*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
20. Gupta N, Verma R, Belho ES. Prostate-Specific Membrane Antigen-Avid Meningioma Detected in 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45(9): 692-693.
21. Haemels M, Jentjens S, Cleeren F, et al. All that glitters is not prostate cancer: incidental finding of PSMA-avid meningioma. *Hell J Nucl Med* 2020;23(1):79-80.
22. Jiang JY, Yip JWL, Kang C, et al. Incidental prostate-specific membrane antigen-avid meningioma detected on 68Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT. *Radiol Case Rep* 2021;16(11):3422-3425.
23. Junqueira MZ, Rocha NH, Sapienza MT. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT Uptake in Intraventricular Meningioma in the Choroid Plexus. *Clin Nucl Med* 2021;46(1):58-59.
24. de Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imag* 2020;20: 23.
25. Bilgin R, Ergül N, Çermik TF. Incidental meningioma mimicking metastasis of prostate adenocarcinoma in ⁶⁸Ga-labeled PSMA PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine* 2016;41(12):956-958.
26. Meewes C., Bohuslavizki K. H., Krisch B., Held-Feindt J., Henze E., Clausen M. Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(9):1338-1345.

DISTAL THIRD TIBIAL FRACTURE SURGERY WITH FIBULAR FIXATION: IS IT NECESSARY FOR UNION AND ALIGNMENT?

DİSTAL TİBİA KIRIKLARINDA FİBULAR FİKSASYON: KAYNAMA VE DİZİLİM AÇISINDAN GEREKLİ MİDİR?

Necmettin TURGUT¹, Ahmet İNCE², Abdullah Meriç ÜNAL³

¹ Başkent University, Adana Turgut Noyan Training and Research Center, Department of Orthopedics and Traumatology, Adana, TÜRKİYE

² Aydın State Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Aydın, TÜRKİYE

³ Meddem Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Turgut N, İnce A, Ünal AM. Distal Third Tibial Fracture Surgery with Fibular Fixation: Is It Necessary for Union and Alignment? Med J SDU 2023; 30(3): 308-315.

Öz

Amaç

Distal 1/3 tibia kırıklarının tedavi yönetimi tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı aynı zamanda yapılan fibular fiksasyonun kaynama oranlarını arttırıp arttırmadığını ve dizilim açısından gerekliliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya distal 1/3 tibia kırığı nedeniyle tek bir merkezde Ocak 2016 ile Haziran 2020 arasında opere edilmiş 106 hasta alındı. Kırıklar plafond seviyesinden 3-12 cm arası mesafede lokalize olarak belirlendi. Hastalar fibulanın durumuna göre üç gruba ayrıldı: Grup 1 (bir fibula kırığı var ancak fibular fiksasyon yapılmamış, 47 vaka), Grup 2 (bir fibula kırığı var, eş zamanlı fibular fiksasyon yapılmış, 38 vaka) and Grup 3 (intakt fibula, 21 vaka). Tüm fibular fiksasyon cerrahileri kilitli kompresyon plakları ile, tibial fiksasyon ise kiltli kompresyon plakları veya intramedüller çivileme ile yapıldı. Primer sonuç ölçütleri kaynama ve dizilim olarak belirlendi. Yaş, cinsiyet, AO sınıflaması, fibula kırık seviyesi, açık kırık varlığı, implant tipi ve cerrahiye kadar geçen süre değerlendirildi.

Bulgular

Açık kırık varlığı haricindeki değişkenlerin hem kaynama oranlarını hem de dizilimi etkilemediği izlendi. Kaynama oranı eş zamanlı fibula fiksasyon grubunda açık kırık varlığında anlamlı oranda daha düşük saptandı ($p<0.001$). Kapalı kırıklar lojistik regresyon analizi yapıldığında daha iyi kaynama oranlarına sahipti (OR=5,00 (%95 CI 2,24-11,48)).

Sonuç

Mevcut çalışma distal 1/3 tibia kırıklarında eş zamanlı bir fibular fiksasyon ameliyatının ne kaynama oranları ne de dizilim üzerine olumlu etkisi olmadığını gösterdi. Bundan dolayı, daha iyi sonuçlar almak için distal tibia kırıklarında bir fibular fiksasyon cerrahisi zorunluluk değildir ve açık kırık varlığında hem ek cerrahinin getirdiği yük hem de daha düşük kaynama oranı nedeni ile yapılmamasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Distal tibia kırığı, Eş zamanlı fibular fiksasyon, Fibula kırığı, Gustilo Anderson sınıflaması, İntramedüller çivileme, Kaynamama

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.T. / drnecmettinturgut@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.01.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 25.08.2023

ORCID IDs of the authors: N.T: 0000-0003-4994-5059; A.İ: 0000-0001-6467-2111;

A.M.Ü: 0000-0001-9576-5994

Abstract

Objective

The management of distal third tibial fractures remain controversial. The aim of the present study was to evaluate whether concurrent fibular fixation changes union rates and aids in alignment in the case of distal third tibia fractures.

Material and Method

The study included 106 distal third tibia fracture operation cases in which the distance from the fracture to the plafond was between 3-12 cm at a single centre between January 2016 and June 2020. The patients were divided into three groups according to the status of the fibula: Group 1 (without fibular fixation with the presence of a fibula fracture, 47 cases), Group 2 (concurrent fibular fixation with the presence of a fibular fracture, 38 cases) and Group 3 (intact fibula, 21 cases). All fibular fixation surgeries were performed with locked plates (LCP) and tibial fixation with either LCP or intramedullary nailing (IMN). The primary outcome measures were union and alignment. Age, gender, AO classification, fibula fracture location, presence of an open fracture, implant type and time delay for surgery were also assessed.

Results

None of the variables except the presence of an open fracture was significant for the union rates or alignment. The union rate was significantly less if there was an open fracture in the concurrent fibular fixation group ($p < 0.001$). Closed fractures were associated with better union rates according to the logistic regression analysis (OR=5,00 (%95 CI 2,24-11,48)).

Conclusion

The present study suggests that a concurrent fibular fixation in the case of distal third tibia fractures improves neither the union rates nor the alignment. Therefore, we conclude that a fibular fixation is not a necessity in achieving better results and should not be performed in case of an open fracture considering the lesser union rate and the burden involved with an additional surgery.

Keywords: Concurrent fibular fixation, Distal tibia fracture, Fibula fracture, Gustilo Anderson classification, Intramedullary nailing, Nonunion

Introduction

The management of adult distal third tibial fractures is an ongoing debated issue. These fractures are stabilised with different surgical procedures, including plate osteosynthesis, intramedullary nailing (IMN) or external fixation, except those not amenable for surgery. All treatment methods have advantages and disadvantages. Coexistence of fibular fracture is as high as 80% and indicates a higher energy trauma which can lead to an open fracture and more soft tissue injury (1). The treatment for a concurrent fibular fracture in extra articular distal tibia fractures is another controversial issue regarding whether it should be necessarily fixed, except for pilon fractures, where fibular fixation has evidence of improving both clinical and radiological outcomes (2). Nonunion and malunion are among the most common complications of distal third tibial fractures, and fibular fixation mainly aims to prevent these consequences (3). The effects of fibular fixation have been investigated in several clinical and biomechanical studies, but no clinical guidelines or a consensus have been established (4). The researchers examined the effects of fibular

fixation on distal tibia healing and reached different conclusions, both in favour of and against it. Kumar et al. and Strauss et al. stated in their cadaveric biomechanical studies that an ipsilateral fibular fixation or the absence of a concomitant fibular fracture brings more stability when distal tibial fractures are stabilised with an IMN or a locked plate (5, 6). Contrarily, some researchers found an increased nonunion rate in distal tibia fractures when the fibula was intact or fixated (7, 8). The osteosynthesis of the fibula leads to higher operation morbidity which also leads to extra soft tissue problem, increased cost, and longer operation time. Therefore, inconsistent results have led surgeons to uncertainty, and new studies questioning the necessity of a fibular fixation are required to clearly define the indications.

This study was performed to research whether a concurrent fibula fixation in the treatment of distal third tibia fractures improve union rates and provide better alignment and to evaluate the variables affecting the outcomes. We hypothesize that an additional fibular fixation surgery would not improve the outcomes in case of union and alignment.

Material and Method

The present study was performed after receiving approval from the local ethics committee (10/21/2020-397) and after all participants had signed the consent form. A total of a consecutive 168 patients who had sustained distal third tibia fractures at a single center between January 2016 and June 2020 were evaluated for this retrospective study. The inclusion criteria were as follows: (1) distal third extraarticular tibia fracture (AO 42A, AO 42B, AO 42C), (2) distance from the fracture to plafond should be between 3-12 cm, (3) the presence of skeletal maturity, (4) acute fracture, (5) having no previous surgery in the ipsilateral leg and (5) having at least a six-month follow-up. The exclusion criteria comprised: (1) pilon tibia fractures (AO 43A, AO 43B, AO 43C), (2) Gustilo Anderson type IIIB-C fractures, (3) primarily operated with an external fixation, (4) refractures and (5) pathologic fractures. The definition of a distal tibial fracture is not certain in the literature, and there are different suggestions regarding which site is an AO 42 fracture or an AO 43 fracture. We included distal tibia fractures located between 3 to 12 cm for more objective results regarding previous articles, and all were extra articular (4). Distal third tibial fracture patients who met the inclusion and exclusion criteria after reviewing our hospital database and demographic data, including patients' age, gender, injury mechanisms, surgical records, time delay to surgery, complications and additional procedures, were obtained from a chart review. Time delay was defined as the total number of days until surgery from the initial date of trauma.

All surgeries were performed in a standard manner under general or spinal anaesthesia. All patients had venous thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparin and infection prophylaxis with first generation cephalosporins. LCPs were used as the implant type in all fibular fixation surgeries. Fibular fixation was always initially performed prior to tibial surgery. Tibia fractures were fixed with a reamed IMN, which included at least two interlocking distal screws or an LCP. The decision regarding a fibular fracture fixation and the choice of implant for distal tibial fractures were not randomized and were based on the preference of the surgeon preoperatively.

Radiologic data were obtained from X-ray views using the picture and archiving system. Fracture type, initial postoperative alignment, loss of alignment and fracture union evaluations were based on the preoperative, immediate postoperative and the end of the six-month visit anteroposterior and lateral views. Each fracture was classified based on the preoperative

X-rays according to the AO/OTA Müller long bone classification (9). Open fractures were classified according to the Gustilo Anderson classification. Fibular fractures were further analyzed for fracture location according to tibial fractures. Immediate postoperative views were analyzed regarding initial alignment. Loss of coronal and sagittal alignment was assessed by comparing immediate postoperative views and follow-up views. Malalignment was accepted as more than five degrees of angulation in coronal plane and more than 10 degrees of angulation in the sagittal plane (10).

The patients were examined routinely at six weeks, 12 weeks, and 24 weeks. Range of motion of ankle and knee exercises began immediately after the operation, and the patients were encouraged to undergo rehabilitation. Partial weightbearing with crutches began at six weeks after tibial plating if a visible callus occurred as a sign of consolidation on x-rays. The IMN patients were permitted to walk with partial weightbearing on the first postoperative day. A fracture union was the primary outcome, and it was assessed both radiologically and clinically. A fracture union was confirmed if a bridging callus of at least three cortices of four cortices were observed at the end of the sixth-month orthogonal views radiologically with no tenderness or pain clinically.

Statistical Analysis

The statistical analyses of the study were performed using SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as mean \pm SD and frequency (percentage) for continuous and categorical variables. The normality was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. The comparison of the variables according to the status of the fibula was performed by the Kruskal-Wallis test. The post-hoc K-W tests were performed for significant results, and the results were shown by the same symbols. The relation between categorical variables was determined by the Monte Carlo Exact Chi-square test. A univariate logistic regression model was established for the status of the fibula. In all analyses, a $p < 0.05$ value was considered a statistically significant result by taking the type-I error as 5%.

Power Analysis

The power analysis was performed by G-Power 9.1.2 (Universitaet Kiel, Germany). The analytic tests were chosen by the chi-square test, and the statistical test was detected as Goodness-of-fit test: Contingency tables. The effect size was considered 0.4, with an error of 5% and a power of 0.90. The sample size was calculated as 103 with critical $X^2 = 11.07$.

Results

There were 132 eligible patients who met the inclusion criteria for this study, and 26 of them were excluded during the follow-up period for various reasons (Figure 1). Eventually, 106 patients who underwent surgery for distal third tibia fractures were included for further analyses. These patients were divided into three groups according to the status of the fibula: Group 1, presence of a fibular fracture without its fixation – 47 cases; Group 2, presence of a fibular fracture with its fixation – 38 cases; and Group 3, intact fibula – 21 cases.

Age ranged from 16 to 65 years, and the mean age of the participants was 43,28±17,23. A total of 63.2% (n:67) were male and 36.8% (n:39) female. Age and gender distribution were not significantly different among study groups (p:0.134, p:0.143, respectively);

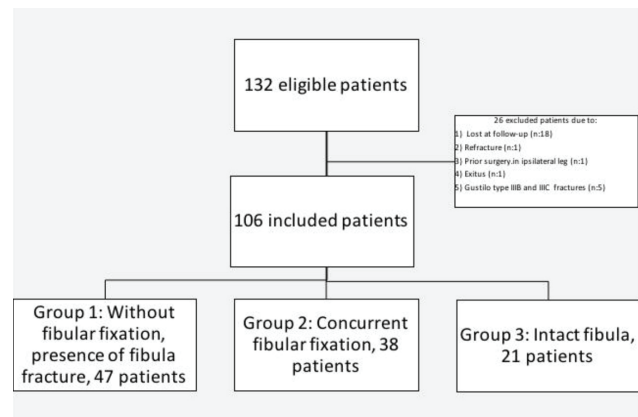


Figure 1 Included patients who were divided into groups.

however, the distance from the distal extent of the tibial fracture to the plafond was significantly shorter in Group 2 compared with the other groups (p:0.001),

Table 1 Baseline characteristics of the patients.

		Group 1 (n=47)	Group 2 (n=38)	Group 3 (n=21)	
Variables	Unit	Mean±SD			p
Age	year	42,36±14,05	47,53±20,97	37,67±14,89	0,134
Distance to plafond	cm	7,96±2,45 ⁺	5,90±2,50 ^{+,‡}	8,18±2,96 [‡]	0,001*
Time delay	day	1,09±1,23	1,34±1,56	1,33±1,56	0,745
Categories		N (%)	N (%)	N (%)	
Gender	Male	14 (29,8)	15 (39,5)	10 (47,6)	0,143
	Female	33 (70,2)	23 (60,5)	11 (52,4)	
AO class	42A	33 (70,2)	23 (60,5)	17 (81,0)	0,413
	42B	11 (23,4)	13 (34,2)	4 (19,0)	
	42C	3 (6,4)	2 (5,3)	0	
Open/closed fractures	Closed	39 (83,0)	32 (84,2)	19 (90,5)	0,439
	Type I	2 (4,3)	3 (7,9)	1 (4,8)	
	Type II	5 (10,6)	3 (7,9)	0	
	Type IIIA	1 (2,1)	0	1 (4,8)	
Injury mechanism	Simple fall	12 (26,1)	12 (31,6)	9 (42,9)	0,055
	Vehicle accident	28 (60,9)	24 (63,2)	11 (52,4)	
	Sports injury	3 (6,5)	1 (2,6)	1 (4,8)	
	Work accident	2 (4,3)	1 (2,6)		
	Assault	1 (2,2)			

*: significant at 0.05 level according to Kruskal-Wallis test

+,‡: same symbols denote the significant pairwise comparison according to K-W post-hoc test

which showed that an adjunctive fibular fixation was more preferred as expected when the fracture was closer to the plafond in this cohort. The most common injury mechanism was a simple fall (59,4%) while the others were listed as vehicle accident, work accident, sports injury or assault. No significant differences were found among treatment groups according to the AO fracture types and the Gustilo Anderson open fracture types. Sixteen fractures were open: there were six type I, eight type II and two type IIIA fractures according to the Gustilo Anderson classification. The baseline characteristics (age, gender), distance of fracture to plafond, injury mechanism, AO classification and Gustilo Anderson open fracture classification were shown in Table 1.

A total of 18 patients had nonunions, and of those, eight were in Group 1, eight in Group 2 and two in Group 3. The independent variables, which were listed as age, gender, the distance from the fracture to the plafond, AO classification of tibia fracture, fibula fracture location, implant type (IMN vs. plating) and presence of an open fracture, were evaluated in each group to determine whether they had an effect on union. A closed fracture was associated with a

higher union in Group 2 ($p < 0.0001$), although it was not significant in Groups 1 or 3 ($p > 0.05$). The other researched parameters were not significantly different (Table 2).

Assessment of Alignment

Malalignment was accepted as more than five degrees of angulation in a coronal plane and more than 10 degrees of angulation in a sagittal plane (10). When comparing malalignments, there were no significant differences between the groups ($p > 0.05$). Initial malalignment was observed in 13 patients (12,2%). Twelve (11 valgus and 1 varus deformity) were a coronal malalignment and one was a recurvatum deformity in the sagittal plane. None of these patients were undergone further revision surgery. Four patients had additional surgeries in the first postoperative six-month period. Loss of initial alignment occurred in just one patient due to the failure of the plating fixation, and the revision plating had been done in the third month. Two patients with IMN for a distal tibia fracture had received dynamization of the nails for the lack of union in the fourth month after the initial surgery. The other patient had a wound problem, and the wound was healed with debridement, a fasciocutaneous

Table 2 Comparison of the variables on union for each group.

Variables	Unit	Group 1		p	Group 2		p	Group 3		p
		Nonunion (n=8)	Union (n=39)		Nonunion (n=8)	Union (n=30)		Nonunion (n=2)	Union (n=19)	
		Mean±SD			Mean±SD			Mean±SD		
Age	year	42,50±13,92	42,33±14,25	0,923	43,25±17,41	48,637±21,94	0,61	26,00±14,14	38,89±14,79	0,238
Distance to plafond	cm	9,23±2,74	7,70±2,35	0,111	6,18±3,06	5,83±2,39	0,902	11,00±0,28	7,88±2,96	0,19
Time delay	day	1,13±0,99	1,08±1,28	0,667	0,63±0,74	1,53±1,67	0,183	2,00±0,00	1,26±1,36	0,343
Categories		N (%)	N (%)		N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Gender	Male	2 (25,0)	12 (30,8)	0,748	1 (12,5)	14 (46,7)	0,083	0	10 (52,6)	0,167
	Female	6 (75,0)	27 (69,2)		7 (87,5)	16 (53,3)		2 (100,0)	9 (47,4)	
AO class	42A	7 (87,5)	26 (66,7)	0,225	2 (25,0)	21 (70,0)	0,063	2 (100,0)	15 (78,9)	0,482
	42B	1 (12,5)	10 (25,6)		4 (50,0)	9 (30,0)		0	4 (21,1)	
	42C	0	3 (7,7)		2 (25,0)	0		
Open/closed	Closed	5 (62,5)	34 (87,2)	0,208	3 (37,5) ^a	29 (96,7) ^a	<0,001*	2 (100,0)	17 (89,5)	0,677
	Typel	2 (25,0)	0		2 (25,0) ^b	1 (3,3) ^b		0	1 (5,3)	
	Typell	0	5 (12,8)		3 (100,0) ^c	0 ^c		
	TypellIA	1 (12,5)	0			0	1 (5,3)	
Tibial implant	LCP	5 (62,5)	25 (64,1)	0,932	7 (87,5)	29 (96,7)	0,309	1 (50,0)	11 (57,9)	0,834
	IMN	3 (37,5)	14 (35,9)		1 (12,5)	1 (3,3)		1 (50,0)	8 (42,1)	
Fibula fracture level	Same	4 (50,0)	13 (33,3)	0,377	8 (100,0)	25 (83,3)	0,252	
	Above	4 (50,0)	26 (66,7)		0	3 (10,0)		
	Below		0	2 (6,7)		

*: significant at 0.05 level according to Monte Carlo Exact Chi-square test
a, b, c: same superscript letters denote the significant pairwise comparison

flap and a semi-thickness split graft operation. All the patients who received additional procedures had a complete union.

Logistic Regression Analysis

The aim of a rigid fixation of the fibula using a LCP is a stable. In a further analysis, Group 2 and Group 3 were combined considering this aim and compared with Group 1. Group 1 was determined as the reference category to determine the effect of the variables on union. A univariate logistic regression model was created using the 'Forward LR' method. The results of the goodness of fit were significant ($-2LL=84,97$; R^2 Nagelkerke =0,513). A closed fracture had a significantly positive effect, and $OR=5,00$ (%95 CI 2,24-11,48) was calculated. The other variables were not significant.

Discussion

The factors influencing the union of distal third tibial fractures can be classified as patient related (BMI, age, gender, smoker/nonsmoker), surgery related (surgical technique, implant type) and the nature of injury (energy level, soft tissue injury, fracture complexity, fracture location and concomitant fibula fracture). One of the most debated risk factors is a concomitant fibular fracture accompanying a distal third tibia fracture, which is an indication of a high-energy level trauma. The subject of debate is whether it should be stabilized. The most important findings of the present study demonstrate that the union rate of distal third tibia-fibula fractures is not associated with a concurrent fibular fixation. Several clinical studies have underscored the importance of the benefits of fibular fixation. Taylor et al. stated that fibular fixation had no positive effect postoperatively both for short-term and long-term follow-up and underlined the implant cost and the increase in additional operative time (11). Javdan et al. researched whether a concurrent fibula fixation was advantageous in their randomized study on 49 AO 43A1-3 extra articular distal tibia fractures and did not observe any advantages regarding malunion, union time or complications in favour of a fixation of the fibula (12). Rouhani et al. also concluded that a concurrent fibular fixation did not add any advantages for distal tibia fractures (13). A cadaveric study, which confirms the present study, reached a conclusion unlike other cadaveric studies that no improved stability could be obtained when multidirectional screws were used in the IMN of distal tibia fractures and proposed the fixation of the fibula if needed for aid reduction (14). Kumar et al. stated as a conclusion in their cadaveric biomechanical study that an ipsilateral fibular fixation brings more rotational

stability when a distal tibial fracture is stabilized with an IMN (5). In another biomechanical study, Morin et al. similarly found increased resistance to torsional forces in distal third tibia fractures when concurrent fibula plating was added, although they stated that their findings could be irrelevant in vivo (15). Strauss et al. stated in their cadaveric biomechanical study that an ipsilateral fibular fixation or the absence of a concomitant fibular fracture brings more stability when distal tibial fractures are stabilized with an IMN or a LCP (5, 6).

An intact fibula and an added fibular fixation are also considered a contributing factor to a nonunion or delayed union in the literature (16). Thus, an extra group of intact fibula was added to the study, but none of the patients in Group 3 had an adverse effect, such as nonunion or malalignment, compared to the other groups.

A postoperative malalignment is another discussed subheading. Several authors emphasised the importance of fibular plating to avoid malalignment during distal tibia fracture surgery. Egol et al. recommended fibular plating to achieve better alignment and to maintain the alignment in the long-term for unstable distal tibia-fibula fractures, which were between 4 to 11 cm to the plafond (17). Taylor et al. modelled this study and conversely found no benefits of the concurrent fixation of the fibula in preventing loss of coronal or sagittal malalignment (11). Kariya et al. found a better rotational alignment and AOFAS score when the fibular fixation was done, although no positive effect on coronal and sagittal alignment was observed (18). The authors of this study argue that alignment is not related to the fibular fixation and is a consequence of accepting the malalignment during surgery. In this study, we observed an initial malalignment in 13 patients, and all underwent an operation with a closed reduction technique for IMN. Loss of alignment was observed in just one patient; inadequate stabilisation was the main reason, and it was revised with an adequate length of plate and screws. Open reduction and internal fixation with a plate were the most preferred techniques in the cohort of this study, which could explain why we observed less malalignment and loss of alignment issues. Intramedullary nailing is associated with more malunion compared to plating (19).

Tibia fractures are prone to nonunion, and it is the most common bone associated with nonunion (20). An open distal tibia fracture that shows the presence of a high-energy trauma is one of the common causes for nonunion, which results in challenges for trauma

surgeons due to the probable complications and the management of patients (21). This trauma leads to wound contamination, decreases the blood supply, harming the periosteum and muscle, and creates an inappropriate environment for bone healing. Thakore et al. determined that the Gustilo grade of fractures was the greatest predicting factor for nonunion development (22). Open fractures were shown to be the only associated factor with nonunion in this study regardless of how the fibula was treated, as shown by the logistic regression analysis. One of the most striking results of the present study was that the union rate was significantly lower if fibular fixation had been done in case of an open fracture in Group 2. This result may have been caused by additional fibular fixation harming and disrupting circulation in the lower leg.

There are several limitations of the present study. First, its retrospective nature caused difficulty in data collection and led to a group of non-included patients being lost in a six-month follow-up period. The limitations of databases precluded us to investigate smoking status, which is one of the patient-related factors for nonunion. The treatment methods were not randomized, and the decisions were not unified for the same characteristic fractures because multiple surgeons were involved in the study. The number of nonunion patients is also small, which could be a misleading factor for conclusions.

The surgical treatment of distal third tibial fractures still a controversial issue in orthopedics and traumatology. Also, the necessity and efficacy of a concurrent fibular fixation is much less clear. According to the results of this study, fibular fixation had no beneficial effect regarding tibial union rate or alignment. The authors of this study believe that it may not need to perform a fibular fixation considering probable wound problems and increased cost of an additional surgical procedure except the syndesmosis or ankle mortise is injured. Future randomized prospective studies are needed to provide insights into this issue.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. The current study was approved by the local ethical committee (10/21/2020-397) of Suleyman Demirel University.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish

was obtained from all individual participants included in the study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

N.T: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft, Writing-review & editing.

A.İ: Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Writing-original draft

A.M.Ü: Methodology, Supervision, Writing-original draft; Writing-review & editing.

Editorial

Although AMÜ, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, he has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Barei DP, Nork SE, Bellabarba C, Sangeorzan BJ. Is the Absence of an Ipsilateral Fibular Fracture Predictive of Increased Radiographic Tibial Pilon Fracture Severity? *J Orthop Trauma*. 2006, 20:6–10. 10.1097/01.bot.0000189589.94524.ff
2. Lee YS, Chen SW, Chen SH, Chen WC, Lau MJ, Hsu TL. Stabilisation of the fractured fibula plays an important role in the treatment of pilon fractures: a retrospective comparison of fibular fixation methods. *Int Orthop*. 2009, 33:695–9. 10.1007/s00264-008-0654-4
3. Kwok CS, Crossman PT, Loizou CL. Plate Versus Nail for Distal Tibial Fractures. *J Orthop Trauma*. 2014, 28:542–8.
4. Liu X, Xu W, Xue Q, Liang Q. Intramedullary Nailing Versus Minimally Invasive Plate Osteosynthesis for Distal Tibial Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Surg*. 2019, 11:954–65. Doi: 10.1111/os.12575
5. Kumar A, Cain LE, Smith RA, Daniels AU, Crates JM, Charlebois SJ. Effect of Fibular Plate Fixation on Rotational Stability of Simulated Distal Tibial Fractures Treated with Intramedullary Nailing. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2004, 86:185–6. Doi: 10.2106/00004623-200401000-00035
6. Strauss EJ, Alfonso D, Kummer FJ, Egol KA, Tejwani NC. The Effect of Concurrent Fibular Fracture on the Fixation of Distal Tibia Fractures: A Laboratory Comparison of Intramedullary Nails With Locked Plates. *J Orthop Trauma*. 2007, 21:172–7.
7. Torino D, Mehta S. Fibular Fixation in Distal Tibia Fractures. *J Orthop Trauma*. 2016, 30:S22–5.
8. Bhandari M, Guyatt G, Walter SD, Tornetta P, Schemitsch EH, Swionkowski M, Sanders D. Randomized trial of reamed and unreamed intramedullary nailing of tibial shaft fractures. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008, 90:2567–78. Doi: 10.2106/JBJS.G.01694

9. Müller ME, Nazarian S, Koch P, Schatzker J. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. Springer-Verlag; Berlin 1990.
10. Vallier HA, Le TT, Bedi A. Radiographic and Clinical Comparisons of Distal Tibia Shaft Fractures (4 to 11 cm Proximal to the Plafond): Plating Versus Intramedullary Nailing. *J Orthop Trauma*. 2008, 22:307–11.
11. Taylor BC, Hartley BR, Formaini N, Bramwell TJ. Necessity for fibular fixation associated with distal tibia fractures. *Injury*. 2015, 46:2438–42. [10.1016/j.injury.2015.09.035](https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.09.035)
12. Javdan M, Tahririan M, Nouri M. The Role of Fibular Fixation in the Treatment of Combined Distal Tibia and Fibula Fracture: A Randomized, Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017, 6:48. [10.4103/2277-9175.205190](https://doi.org/10.4103/2277-9175.205190)
13. Rouhani A, Elmi A, Akbari Aghdam H, Panahi F, Dokht Ghafari Y. The role of fibular fixation in the treatment of tibia diaphysis distal third fractures. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012, 98:868–72. [10.1016/j.otsr.2012.09.009](https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.09.009)
14. Attal R, Maestri V, Doshi HK, Onder U, Smekal V, Blauth M, Schmoelz W. The influence of distal locking on the need for fibular plating in intramedullary nailing of distal metaphyseal tibiofibular fractures. *Bone Joint J*. 2014, 96-B:385–9. [Doi: 10.1302/0301-620x.96b3.32185](https://doi.org/10.1302/0301-620x.96b3.32185)
15. Morin PM, Reindl R, Harvey EJ, Beckman L, Steffen T. Fibular fixation as an adjuvant to tibial intramedullary nailing in the treatment of combined distal third tibia and fibula fractures: A biomechanical investigation. *Can J Surg*. 2008, 51:45–50. [Doi: 10.1016/S0008-428X\(08\)50009-9](https://doi.org/10.1016/S0008-428X(08)50009-9)
16. Varsalona R, Liu GT. Distal tibial metaphyseal fractures: the role of fibular fixation. *Strateg Trauma Limb Reconstr*. 2006, 1:42–50. [Doi: 10.1007/s11751-006-0005-1](https://doi.org/10.1007/s11751-006-0005-1)
17. Egol KA, Weisz R, Hiebert R, Tejwani NC, Koval KJ, Sanders RW. Does fibular plating improve alignment after intramedullary nailing of distal metaphyseal tibia fractures? *J Orthop Trauma*. 2006, 20:94–103.
18. Kariya A, Jain P, Patond K, Mundra A. Outcome and complications of distal tibia fractures treated with intramedullary nails versus minimally invasive plate osteosynthesis and the role of fibula fixation. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020, 30:1487–98. [Doi: 10.1007/s00590-020-02726-y](https://doi.org/10.1007/s00590-020-02726-y)
19. Vallier HA, Cureton BA, Patterson BM. Randomized, Prospective Comparison of Plate versus Intramedullary Nail Fixation for Distal Tibia Shaft Fractures. *J Orthop Trauma*. 2011, 25:736–41.
20. Hak DJ. Management of aseptic tibial nonunion. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011, 19:563–73. [Doi: 10.5435/00124635-201109000-00007](https://doi.org/10.5435/00124635-201109000-00007)
21. Eralp IL. Treatment of infected nonunion of the juxta-articular region of the distal tibia. *ACTA Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(2):139-46. [doi: 10.3944/AOTT.2015.15.0147](https://doi.org/10.3944/AOTT.2015.15.0147).
22. Thakore R V., Francois EL, Nwosu SK, et al. The Gustilo–Anderson classification system as predictor of nonunion and infection in open tibia fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017, 43:651–6. [Doi: 10.1007/s00068-016-0725-y](https://doi.org/10.1007/s00068-016-0725-y)

KNOWLEDGE AND AWARENESS LEVELS OF 4TH AND 5TH CLASSROOM STUDENTS OF A MEDICINE FACULTY ABOUT CORONARY ARTERY DISEASE

BİR TIP FAKÜLTESİ 4. VE 5. SINIF ÖĞRENCİLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI HAKKINDAKİ BİLGİ VE FARKINDALIK DÜZEYLERİ

Ali BAĞCI¹, Tuba BOZOKLU², Mustafa Emrecan ULUDAĞ², Elif ŞEN², Hüseyin Emre GÜL², Özge Nur AKGÜN², Fatih AKSOY¹

¹ Suleyman Demirel University, Medical School, Department of Cardiology, Isparta, TÜRKİYE

² Suleyman Demirel University, Medical School, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Bağcı A, Bozoklu T, Uludağ ME, Şen E, Gül HE, Akgün ÖN, Aksoy F. Knowledge and Awareness Levels of 4th and 5th Classroom Students of a Medicine Faculty About Coronary Artery Disease. Med J SDU 2023; 30(3): 316-323.

Öz

Amaç

Koronar arter hastalığı (KAH) dünyada mortalite ve morbiditede ilk sırada yer almaktadır. Hekimlerin bu konuda bilgi, beceri ve bilinç düzeyinin yüksek olması bu kronik hastalıkla mücadelede önem arz etmektedir. Bu çalışma ile hekim adaylarının KAH ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyini belirlemek ve anket sonrasındaki geliştirilmesi gereken alanlara katkı sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 1 Nisan 2022 ile 1 Mayıs 2022 tarihleri arasında Suleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi 4. ve 5. Sınıf 600 öğrenciye sosyal medya haberleşme araçlarından yada yüzyüze ulaşılarak KAH ile ilgili bilgi ve bilinç düzeyini ölçen anket aracılığıyla tanımlayıcı ve kesitsel olarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 348 katılımcının 200'ü (%57,5) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 23,14±1,1 , kilo ortalaması 68,6± 10,7 , boy ortalaması ise 169,73± 12,7 olarak hesaplandı. Ankete katılan öğrencilerin 223'ü (%65) dönem 5 öğrencisi

olup 125'i (%35) dönem 4 öğrencisidir. Toplam öğrencinin 314'ü (%90) kardiyoloji stajını tamamlamıştır. Katılımcıların KAH hakkında kendi bilgi düzeylerini 1 ile 5 arasında değerlendirmelerini istediğimizde; katılımcıların %48,2'ü kendi bilgi düzeylerine 3 puan vermiştir. Ayrıca ankete katılan öğrencilerin %74,7'si (n=260) miyokard iskemisinde en spesifik belirticinin troponin I olduğunu bilmektedir. KAH'nın takibinde en olumlu etkiyi hangi yaşam tarzı değişikliği yapar sorusuna ise %52,2'si (n=182) sigarayı bırakmak olarak işaretlemiş olup doğru cevabı vermişlerdir. Akut koroner sendromda hayat kurtarıcı tedavinin sorgulandığı anket sorusuna katılımcıların %24,4'ü (n=85) stent implantasyonu seçeneğini işaretleyerek doğru cevabı vermiştir. Bu cevabı %36,2 (n=126) ile hızlı etkili nitrat seçeneği izlemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak tıp fakültesi öğrencilerinin KAH ile bilgi ve bilincini artırmak KAH ile mücadele için önemli olup bu çalışma eksik olan noktaların belirlenmesine katkı sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bilgi ve bilinç düzeyi, Koroner arter hastalığı, Tıp fakültesi öğrencileri

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: A.B. / dr.alibagci@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 31.01.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.08.2023

ORCID IDs of the authors: A.B: 0000-0002-8792-6329; T.B: 0000-0002-3290-793X;

M.E.U: 0000-0002-1363-0218; E.Ş: 0000-0001-6799-4933; H.E.G: 0000-0002-4228-8124;

Ö.N.A: 0000-0001-7934-4700; F.A: 0000-0002-6480-4935

Abstract

Objective

Coronary artery disease (CAD) ranks first in mortality and morbidity in the World. Physicians' high level of knowledge, skills, and awareness on this subject is essential in the fight against this chronic disease. This study aimed to determine the knowledge and awareness levels of physician candidates about CAD and to contribute to the areas that need to be developed after the survey.

Material and Method

This cross-sectional and descriptive study was conducted on 600 students from the 4th and 5th grades of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine between April 1, 2022, and May 1, 2022. The questionnaire that measured the level of knowledge and awareness about CAD was administered through social media communication networks or face-to-face.

Results

Of the 348 participants included in our study, 200 (57.5%) were women. The mean age of the participants was 23.14 ± 1.1 , their average weight was 68.6 ± 10.7 , and their average height was 169.73 ± 12.7 .

Of the students who participated in the survey, 223 (65%) were fifth-grade students, and 125 (35%) were fourth-grade students. Of the students, 314 (90%) completed their cardiology internship. When we asked the participants to rate their level of knowledge about CAD between 1 and 5, 48.2% of the participants gave 3 points to their knowledge level. In addition, 74.7% (n=260) of the students who participated in the survey know that troponin I is the most specific marker in myocardial ischemia. 52.2% (n=182) marked smoking as the question of which lifestyle changes the most in the follow-up of CAD and gave the correct answer. When they surveyed the life-saving treatment in CAD, 24.4% (n=85) of the study population gave the correct answer by marking the stent implantation option. This response was followed by the fast-acting nitrate option with 36.2% (n=126).

Conclusion

As a result, increasing the knowledge and awareness of the faculty of medical students about CAD is important for the fight against CAD, and this study contributed to the determination of the missing points.

Keywords: Coronary artery disease, Faculty of medicine students, Level of knowledge and awareness

Introduction

Coronary Artery Disease (CAD) is the clinical picture that occurs when the myocardium cannot be fed due to narrowing or occlusion of the coronary arteries that feed the heart, resulting from the accumulation of fatty material called atherosclerotic plaque (1, 2). Atherosclerosis is a chronic, progressive, inflammatory, systemic disease involving the walls of elastic vessels. This inflammatory process constitutes the pathogenesis of CAD. Symptoms and findings in CAD result from regional blood flow differences due to CAD (1).

CAD is a cardiovascular disease affecting the human population and is a significant cause of mortality (1). According to data in the USA, CAD was identified as the most common type of heart disease, causing 360.900 deaths in 2019 (3). About 18,2 million adults aged 20 years have CAD (4).

CAD manifests clinically in 4 ways: sudden death, chronic coronary heart disease (CHD), acute myocardial ischemia syndromes, and congestive heart failure. According to epidemiological studies,

the first sign of CAD is sudden death in 20-25%, angina pectoris in 35%, AMI in 30%, unstable angina in 10%, and ischemic cardiomyopathy accompanied by congestive heart failure in 1-2% (5). The life expectancy of patients with clinical diagnosis varies from 1 minute to decades, with an average of 10-12 years (5). This variability depends on the stability of the disease, i.e., the development of acute ischemic events.

One of the important difficulties in controlling CAD is the lack of information about drugs used in treating CAD, unhealthy diets, and a sedentary lifestyle. This deficiency causes increased mortality and morbidity (6).

Physicians' adequacy of knowledge on this subject is important in the treatment and follow-up of CAD. In this context, in our study, we investigated the level of knowledge and awareness about the risk factors for CAD among 4th and 5th grade students of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine in order to observe the knowledge and awareness of the 4th and 5th year medical faculty students who have completed and are taking their cardiology internship, to contribute

to the areas that need to be developed after the survey and to evaluate the education program of cardiology.

Material and Method

Study Population

The study was carried out between April 1, 2022, and May 1, 2022, by contacting 600 students of 4th and 5th-grade Süleyman Demirel University Faculty of Medicine through social media communication networks or face-to-face. Students who participated in the survey voluntarily were asked to answer 30 multiple-choice or open-ended questions. There is an option "I don't know" in questions that measure knowledge, and questions about lifestyle consist of yes or no options. Three hundred forty-eight students who agreed to answer the questionnaire were included in the study. The survey questions consisted of questions about the anatomy of the coronary arteries, the risk factors related to coronary artery disease, the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome developing based on CAD, and how much the students applied CAD awareness in their lifestyles in the light of this information, apart from questions about demographic data. Informed consent was obtained from all volunteers participating in the study, and the study was conducted in accordance with the ethical standards included in the 1964 Declaration of Helsinki and its later adaptations.

Statistical Analysis

The study's data were analyzed with the SPSS 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago) package program. Data were expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and percentages for categorical variables. In addition, the differences between the distributions of the answers given to the questions were examined by Chi-square analysis. Statistically, $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Of the 348 participants in our study, 200 (57.5%) were women. The mean age of the participants was 23.14 ± 1.1 , the mean weight was 68.6 ± 10.7 , and the mean height was 169.73 ± 12.7 . Of the students who participated in the survey, 223 (65%) were 5th-grade students, and 125 (35%) were 4th-grade students. Of the students included in the study, 314 (90%) completed their cardiology internship and 34 (10%) were students who continued their internship. 19.5% ($n=68$) of the participants use cigarettes and tobacco products (Table 1). The body mass index value of the participants was calculated as 22.94 ± 1.7 .

While 82.8% of the participants did not have any chronic disease, participants with chronic disease ($n=47$) had the most common psychiatric disease ($n=13$). This is followed by metabolic disease ($n=11$),

Table 1

Demographic information of the students participating in the survey

Variables	Number (n)	Percent (%)	Average value
Gender:			
Female	200	57,5	
Male	148	42,5	
Age (years, average)			23,14
Height (cm, average)			169,73
Weight (kg, average)			68,6
Total number	348	100	
Class-4	125	35	
Class-5	223	65	
Cardiology intership;			
Completed	314	90	
Didn't complet	34	10	
Cigaret:			
Smoker	68	19,5	
Not smoker	280	80,5	

Table 2

Data on the level of knowledge and awareness of the students participating in the survey about coronary artery disease

	number(n)	percent(%)
Please rate your level of knowledge about coronary artery disease between 1-5?		
1 point	11	3
2 point	49	13,8
3 point	168	48,2
4 point	91	26,1
5 point	29	8,9
How many main coronary arteries are there in the human body?		
1 pc	0	0
2 pc	195	56
3 pc	102	29,3
4 pc	27	7,8
I don't know	24	6,9
Which branch(s) of the left anterior descending artery?		
R. Marginalis Dexter	27	7
Circumflex Artery	153	44
Diagonal Artery	119	34,2
Septal Artery	97	29
I don't know	94	27,6
Which of the following is not a preventable risk factor for coronary artery disease?		
Family history	329	94,6
Dyslipidemia	6	1,7
Hypertension	5	1,4
Obesity	1	0,2
cigaret	7	2,1
What do you think is our definition of coronary artery disease?		
It is a condition that occurs when blood flow to the heart decreases due to atherosclerosis developing in the coronary artery.	338	97
Other answers	10	3
What is the cardinal sign of coronary artery disease?		
Angina	325	93,3
Palpitations	5	1,4
Dyspnea	13	3,7
I don't know	6	1,6
Which of the following lifestyle changes is most effective in coronary artery disease patients?		
Smoking cessation	182	52,2
Regular physical examination	149	42,8
Decreasing alcohol consumption	11	3,1
I don't know	6	1,9

Table 3

Data on the level of knowledge and awareness of the students participating in the survey about acute coronary syndrome

Which one of the following is a life-saving treatment for acute coronary syndrome?		
Stent implantation	85	24,4
Mono antiplatelet therapy	62	17,8
Fast acting nitrates	126	36,2
Statins	15	4,3
Beta-blockers	22	6,4
I don't know	38	10,9
What is the most important medical treatment in acute coronary syndrome?		
Dual antiplatelet therapy	106	30,4
Other therapies	242	69,6
What is the most important cause of mortality after acute coronary syndrome?		
Arrhythmia	118	33,9
Ventricular Septum Rupture	40	11,4
Chordo Tendinea Ruptürü	23	6,7
Pericarditis	9	2,6
Stroke	73	20,9
I don't know	85	24,5
Which one of the following is the most specific marker of myocardial ischemia?		
Troponin I	260	74,7
CK-MB	84	24,1
Other markers	4	1,2

immunological disease (n=10), respiratory system disease (n=9), cardiovascular system disease (n=6), cerebrovascular system (n=2), and genitourinary system disease (n=2). Among the people who have at least one of the diseases we questioned in their families, Hypertension ranks first at 72.2%; Diabetes Mellitus follow it at 57.5%, Hyperlipidemia at 35.2%, coronary artery disease at 29.3%, Myocardial Infarction (MI) with 22.3% and Cerebrovascular accident with 11.7%.

When we asked the participants to rate their knowledge about CAD (Coroner Artery Disease) between 1 and 5, 48.2% of the participants gave 3 points to their knowledge level. This was followed by students who gave 4 points to the level of knowledge with 26.1%. While 56% of the participants correctly knew how many main coronary arteries there were, 6.9% said they did not know. While 27.6% of the participants did not know the branches of the left anterior artery, 44% knew that the Circumflex Artery and 34.2% knew that

the diagonal artery was a branch of the left anterior artery. %97 of the participants (n=338) confirmed the definition of coronary artery disease, and 93.3% (n=325) confirmed that the major sign of CAD was angina pectoris. At the same time, students can distinguish between preventable and unavoidable risk factors of CAD with a rate of 94.6%. In addition, 74.7% (n=260) of the students who participated in the survey know that troponin is the most specific marker in myocardial ischemia. This was followed by CK-MB response with 24.1% (n=85) responses. 52.2% (n=182) of them marked quitting smoking and gave the correct answer to the question of which lifestyle change has the most positive effect in the follow-up of CAD. This was followed by the response of doing regular exercise with 42.8% (n=149). When the most important cause of mortality in acute coronary syndrome was questioned, 33.9% (n=18) of the participants chose the arrhythmia option and gave the correct answer. This was followed by the "I don't know" option with 24.5% (n=85). 24.4% of the participants

(n=85) gave the correct answer to the questionnaire questioning life-saving treatment in acute coronary syndrome by marking the option of stent implantation. This response was followed by the fast-acting nitrate option with 36.2% (n=126). (Table 2, 3)

19.5% of the participants (n=68) smoke. 65% of smokers smoke an average of 13 cigarettes a day. 37.9% (n=26) of smokers do not plan to quit anytime soon. 70.1% (n=244) of the participants exercise regularly. 29.9% of them live sedentarily. 62% of the participants (n=216) consume 1-3 servings of fruit and vegetables per week. The rate of those who do not consume is 6.6% for fruit and 5.7% for vegetables. The rate of those who pay attention to a diet rich in fiber is 58.3% (n=203). In addition, 36.2% (n=126) of the participants consume two meals a week, 28.2% consume two meals a month, and 27% rarely consume fast food.

Discussion

The knowledge and awareness of physicians who will diagnose, follow up and treat CAD, the most essential part of cardiovascular diseases, which is the first cause of mortality in the World, is important in the fight against this disease (2, 7). In this study, the level of knowledge of term 4 and 5 students about CAD and whether it has an effect on their life in the light of this information were investigated. In the obesity classification made by the World Health Organization (WHO), the BMI calculated within the scope of the body mass index value is 22.94, and it is within the normal range (between 18.5-24.99 normal) according to the reference range of the WHO (8). While 82.8% of the participants did not have any chronic disease, participants with chronic disease (n=47) had the most common psychiatric disease (n=13). In another study on the evaluation of healthy lifestyle behaviors in which medical and nursing students participated, 7.67% of 534 participants had chronic diseases. In our study population, the frequency of chronic diseases is approximately two times higher than usual (9).

Hypertension ranks first at 72.2% among people who have at least one family member with one of the diseases from our survey; Diabetes Mellitus follows it with 57.5%, Hyperlipidemia at 35.2%, coronary artery disease at 29.3%, Myocardial Infarction (MI) with 22.3% and Cerebrovascular Event with 11.7%. In another study of 683 people on the relationship between healthy living behaviors and medical education in medical school students, it was stated that 38.4% of the families of the students had a chronic disease, 51.8% did not have a chronic illness, and

9.8% did not know about it. In our study population, the proportion of individuals with a family history of chronic disease is inconsistent and much higher than in a previous study (10).

When we asked the participants to rate their knowledge of coronary artery disease between 1 and 5, 48.3% of the participants gave 3 points to their knowledge level. This showed that these participants felt that they had an intermediate level of knowledge about coronary artery disease. While the rate of participants (those who gave 1 or 2 points) who think that their level of knowledge is below the average/insufficient is 17% in total, The rate of participants who believe that their knowledge level is good (giving 4 or 5 points) is 34.7%. This makes people believe that adequate education on this subject still needs to be at the desired level. While 55.7% of the participants correctly knew how many main coronary arteries there were, 7.2% stated that they did not know (11). The fact that 78% of the wrong answers were "3" brings to mind the possibility that the main coronary artery branches are perceived as three different arteries: The diagonal artery, Left Circumflex Artery, and the Right Coronary artery (7). In addition, 75% of the participants correctly identified the most specific marker of MI as Troponin I, while 24.1% confused CK-MB, 0.6% (12). This shows that cardiac-specific markers are accurately known in our sample. In light of this data, it is seen that the students of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine are at a sufficient level in making the acute diagnosis of coronary artery disease.

When it comes to drugs that reduce mortality in acute coronary syndrome, The rate at which the students knew it was beta-blocker (13) is 64.7%, the rate of correctly knowing as an ACEI/ARB (14) is 57.8%, and the rate of correctly knowing statin (15) is 28.7%. This indicates that statin needs to be emphasized more as a mortality-reducing drug. In addition, 19% of the participants gave the wrong answer to the same question as digoxin and 12.1% as furosemide.

52.3% of participants knew that smoking cessation was the most effective lifestyle change (16). Regular exercise constitutes 89.7% of the wrong answers. 63.8% of the participants did not know or misunderstood the life-saving treatment in ACS, and 69% did not know the most important treatment in the first year (17). This makes us think that the emergency intervention of this disease and the treatment in the following period may not be correct, and the mortality due to ACS will be high. 33.9% of the participating students knew that the most important cause of mortality due to ACS was an arrhythmia (18). 20.9%

of the wrong answers are Stroke, and 11.4% are Ventricular Septum Ruptures. 24.5% have yet to learn. The lack of general information on this subject makes us think that Arrhythmia that may develop due to ACS will adversely affect the survival of the patient and the prognosis of ACS in the patient.

19.5% of the participants smoke. The overall rate is consistent with the results of the previous study on the knowledge and opinions about smoking among the 3rd year students of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine (19) and the study of attitudes towards tobacco in Europe (20). 65% of participants smoke an average of 13 cigarettes per day. 37.9% of smokers (25% of all respondents) do not intend to quit anytime soon. This shows that the relationship between smoking, which is at the top of the risk factors that pave the way for ACS, and ACS cannot be internalized among students.

70.1% of the participants exercise regularly, and 29.9% live sedentarily. This again shows that the relationship between sedentary living, which is among the risk factors that pave the way for ACS, such as smoking, and comorbid conditions is internalized.

More than half of the participants consume 1-3 servings of fruit and vegetables per week. The rate of those who do not consume is 6.6% for fruit and 5.7% for vegetables. On the other hand, the rate of those who pay attention to a diet rich in fiber is 58.3%. In addition, 36.2% of the participants consume two meals a week, 28.2% consume two meals a month, and 27% rarely consume fast food. These data show us that the consumption of fruits and vegetables, which are indispensable for a healthy diet, of Medical Faculty Term 4 and 5 students is lower than the content of a healthy diet defined by the World Health Organization (21) and that fast food consumption, namely saturated fat (22). Industrial fat intake (23) is at a substantial level. This shows that students are insufficient to apply the knowledge that a healthy diet reduces the mortality of ACS to their own lives.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. The authors have access to all data and share all responsibility. All authors have reviewed and accepted the article. Ethics committee approval required for the study was obtained from Süleyman Demirel Ethics Committee (No:72867572-050.01.04-188824).

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

AB: Study concept; Conceptualization; Analysis; Methodology; Writing-original draft.

TB: Data collection; Drafting the manuscript.

MEU: Data collection, Drafting the manuscript.

EŞ: Data collection; Drafting the manuscript.

HEG: Data collection; Drafting the manuscript.

ÖNA: Data collection; Drafting the manuscript.

FA: Analysis; Interpretation of data; Writing-review & editing.

References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337.
3. Fryar CD, Chen TC, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;103:1-8.
4. Shah NS, Lloyd-Jones DM, O'Flaherty M, Capewell S, Kershaw K, Carnethon M, et al. Trends in cardiometabolic mortality in the United States, 1999-2017. *Jama*. 2019;322(8):780-2.
5. Yılmaz Nişancı P, Oktay A, Onat A, Azmi Özler D, Sansoy V, Soydan İ, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul, Türkiye: TKD; 1999.
6. Heydari A, Ziaee ES, Gazrani A. Relationship between disease awareness and adherence to therapeutic regimen among cardiac patients. *International journal of community-based nursing and midwifery*. 2015;3(1):23.

7. Bağcı A, Aksoy F, Oskay T, Işık İB, Türker Y, Okudan YE, et al. Akut miyokard infarktüsünde yeni gelişen atriyal fibrilasyon ile SYNTAX skoru arasındaki ilişki. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;9(3):7-14.
8. Status WP. The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. 1995;854(9).
9. Demir E, Artantaş AB. Tıp ve hemşirelik öğrencilerinde sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi: kesitsel bir çalışma. Ankara Medical Journal. 2018;18(2):186-97.
10. Ceylan A. Tıp fakültesi öğrencilerinde sağlıklı yaşam davranışları ve tıp eğitimi ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ University. 2016.
11. Bağcı A. Koroner arter hastalığında SYNTAX skorunun yeri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;9(4):44-50.
12. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Revista espanola de cardiologia (English ed). 2017;70(12):1082.
13. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first-line agents. Cardiovascular drugs and therapy. 2016;30(4):357-65.
14. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. The Lancet. 2021;397(10279):1085-94.
15. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. The Lancet. 2007;370(9601):1781-90.
16. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, Iida M, Ishigaki Y, Ishibashi S, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2018;GL2017.
17. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2021;42(14):1289-367.
18. Chu S, Liu L, Shi L, Han X, Meng L, Ding W, et al. Arrhythmia associated with acute coronary syndrome: occurrence, risk factors, therapy and prognosis: a single-centre study. Heart. 2012;98(Suppl 2):E275-E.
19. Aksoy F, Kaya K, Kızılkaya ZT, Çot SN, Batu HF, Hasoğlu İ, et al. Bir tıp fakültesi 3. sınıf öğrencilerinin sigara ile ilgili bilgi ve görüş durumları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;26(1):90-5.
20. Cattaruzza MS, West R. Why do doctors and medical students smoke when they must know how harmful it is? The European Journal of Public Health. 2013;23(2):188-9.
21. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Vol. 916. Geneva: World Health Organization, 2003.
22. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation (10 – 14 November 2008 Geneva). Rome: FAO; 2010.
23. WHO/NMH/NHD. Eliminate industrially-produced trans-fatty acids [Internet]. [cited 18 April 2018]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/replace-trans-fats/replace-action-package.pdf>

RATLARDA AMİODARONA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE GİLABURU (*Viburnum opulus* L.)'NUN ETKİSİ

EFFECT OF GILABURU (*Viburnum opulus* L.) ON LUNG TOXICITY INDUCED BY AMIODARONE IN RATS

Dilek BAYRAM¹, Nazife KARAKEÇİ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Bayram D, Karakeçi N. Ratlarda Amiodarona Bağlı Akciğer Toksikitesini Üzerine Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nin Etkisi. Med J SDU 2023; 30(3): 324-332.

Öz

Amaç

Amiodaron (AD), benzofuran türevi, yapısal olarak tiroksine benzeyen lipofilik bir anti-aritmik ajandır. Waughn-Williams ilaç sınıflandırma sisteminde, sınıf III potasyum kanal blokeri olarak ventriküler taşikardi tiplerine ve atriyal fibrilasyona karşı kullanılan ilaçlardan biridir. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) dünyada Avrasya ve Kuzey Afrika'da ormanların çevresinde ve yurdumuzda en yaygın olarak Kayseri ilinde bulunan ve tıbbi kullanım amacına sahip olan kırmızı, üzümü, bir meyvedir. Gilaburu (GL) içerdiği organik asitlerle, fenolik bileşiklerle, çeşitli aminoasitlerle, vitaminlerle yüksek anti-oksidatif, anti-proliferatif, anti-inflamatuvar etkinliğinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda; amiodaronun rat akciğer dokusu üzerinde oluşturduğu toksite üzerine gilaburunun koruyucu etkinliğinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 32 adet 300-350 gr ağırlığında erkek Wistar cinsi rat rastgele seçilerek, Kontrol, AD verilen grup, AD+GL verilen grup, GL verilen grup şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Deneyde 10 gün süre boyunca ratlara ip olarak 100 mg/kg AD, oral gavaj yoluyla 100 mg/

kg gilaburu toz meyve ekstraktı serum fizyolojik içinde çözdürülerek verilmiştir. Deney sonunda akciğer dokuları alınarak immunohistokimyasal ve histokimyasal tekniklerle incelenmiştir.

Bulgular

Yapılan histokimyasal incelemelerde AD grubuna ait akciğer dokularında oluşan hasarlanmaya karşın, kombine grupta hasarın azaldığı gözlemlendi. İmmunohistokimyasal boyama (TNF- α ve iNOS) sonucunda da AD grubunda boyanmanın fazla, kombine grupta boyanmanın daha az olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak Amiodaronun oluşturduğu akciğer hasarına karşı gilaburunun koruyucu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer toksisitesi, Amiodaron, Amiodaron toksisitesi, Gilaburu, *Viburnum opulus* L.

Abstract

Objective

Amiodarone (AD) is a benzofuran derivative, a lipophilic anti-arrhythmic agent structurally similar to thyroxine. It is one of the drugs used against ventricular

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: D.B. / dilekbayram@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 04.11.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.12.2022

ORCID IDs of the authors:D.B: 0000-0003-3568-2673; N.K: 0000-0001-8119-078X

tachycardia types and atrial fibrillation as a class III potassium channel blocker in the Vaughn-Williams drug classification system. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) is a red, berry-like fruit that is found around the forests in Eurasia and North Africa in the world and most commonly in Kayseri province in our country and has medicinal uses. Many studies has been shown Gilaburu (GL) to high antioxidative, antiproliferative, anti-inflammatory activity with the contain organic acids, phenolic compounds, various amino acids and vitamins. In our study, we aimed to investigated whether gilaburu has a protective effect on the toxicity of amiodarone on rat lung tissue.

Material and Methods

In the study, 32 male Wistar rats weighing 300-350 g were randomly selected and divided 4 groups as, Control, AD, AD+GL and GL group. In the experiment, 100 mg/kg AD was administered ip to rats for 10 days, and 100 mg/kg gilaburu powdered fruit extract was

dissolved in physiological saline by oral gavage. At the end of the experiment, lung tissues were taken and examined by immunohistochemical and histochemical techniques.

Results

In the histochemical examinations, it was observed that the damage occurred in the lung tissues of the AD group, but the damage decreased in the combined group. As a result of immunohistochemical staining (TNF- α and iNOS), it was observed that the staining was more in the AD group and less in the combined group.

Conclusion

As a result, we think that gilaburu has a protective effect against lung damage caused by Amiodarone.

Keywords: Amiodarone, Amiodarone toxicity, Gilaburu, Lung toxicity, *Viburnum opulus* L.

Giriş

Anti-aritmik ilaçlar, farklı türdeki ritim bozukluklarının önlenmesi, ortadan kaldırılması veya stabil tutulması için kullanılırlar (1). Amiodaron (AD), atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmi, atriyal flutter, paroksizmal supraventriküler taşikardi gibi aritmilerin tedavisinde sık kullanılan bir antiaritmik ajandır (2, 3). Bu ajanların K⁺ kanallarını bloke etme yetenekleri vardır. Bu yetenekleri ile kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli süresini arttırır ve refrakter süreyi (kalbin erken elektriksel uyarılara dirençli olduğu süre) uzatır (4). Amiodaron; en uzun etkili ve en geniş spektrumlu antiaritmik olup negatif inotropik etkisi olmadığından özellikle kalp yetersizliği tanısı olan hastalarda ritim kontrolü sağlanması amacıyla günümüzde aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Etkili bir anti-aritmik ilaçtır, ancak uzun süreli tedavi birkaç organ sistemini etkileyen çok çeşitli yan etkilere neden olabilir. AD'nin yan etkileri arasında, pulmoner alveolit (5), tiroid fonksiyon bozuklukları (hipotiroidizm ve hipertroidizm), ciltte mavi-gri diskolorasyon, karaciğer fonksiyon anormallikleri, korneada mikroopasiteler oluşmasıdır (6). Amiodaron'a bağlı akciğer toksisitesi sıklıkla uzun süreli yüksek dozda kullanıma bağlı oluşur. Akciğer üzerine yan etkileri genellikle interstisiyel pnömoni şeklinde görülmektedir (7).

Gilaburu (GL) *Viburnum opulus* L., taksonomik olarak Caprifoliaceae familyasına ait, dünyada genellikle cranberry, European cranberrybush adıyla bilinen bir bitkidir. Gilaburu meyvesi; protein, organik asitler, fe-

nolik bileşikler, şeker ve vitaminler bakımından zengin içeriğe sahip bir bitkidir. Başlıca Kayseri ilimizde yetişmektedir. Meyvesi genellikle sonbaharda ekim ayında toplanmaktadır. Geleneksel bir içecek olarak tüketilmektedir. Yapılan çalışmalarda bitkinin yaprakları, çiçekleri, meyveleri, çekirdekleri incelenmiş ve karotenoid, fenolik asit, flavonoid, proantosiyanidin, vitamin, mineral, glutatyon içeriğinden oldukça zengin olduğu ve antioksidan etkinliğinin olduğu belirtilmiştir (8, 9). Gilaburu; dolaşım, solunum, sindirim rahatsızlıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde de uzun süredir geleneksel olarak kullanılmaktadır (10). Gilaburu meyvesinin suyunda bulunan flavonoidlerin antiproliferatif, antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar etki gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda Amiodaronun oluşturduğu akciğer toksitesine karşı gilaburunun koruyucu etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Bu amaçla deney sonunda elde edilen akciğer dokularına histokimyasal yöntem kullanılarak hematoksilin-eozinle boyama yapıldı. Ayrıca immünohistokimyasal yöntem ile Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) boyaması yapıldı ve ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı, Histo- loji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, Wistar cinsi 300-350 gr aralığında toplam 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde üretilmiş olan sıçanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), ısı (25 °C) koşullarında bulundu. Deney süresince su ve besine sınırsız erişim (ad libitum) izni verildi.

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (HADYEK-15.09.2022 Tarih 06/68' nolu Karar.) ve tüm çalışma boyunca etik kurallara uyuldu.

Deney Planı

Deney hayvanı olarak 32 adet Wistar cinsi rat (sıçan) kullanılmıştır. Ratlar rasgele seçilerek 4 gruba ayrılmışlardır (Tablo 1).

Amiodaron (Cordarone/3ml I.V, Sanofi Aventis) için dozaj literatüre dayanarak 100 mg/kg olarak belirlenmiştir. (12,13). Her rat için vücut ağırlığına göre hesaplanmış ve intraperitoneal olarak deney süresince, aynı saatte enjeksiyonları yapılmıştır. Gilaburu (Viburnum Plus, Talex Pharma) toz ekstrakt miktarı da 100 mg/kg olarak belirlenmiş ve 10 ml fizyolojik salinde çözülmüştür (14). Oral gavaj yöntemiyle uygulanmıştır (Tablo 2).

Deney sonunda anestezi [Ketamin HCl (Ketasol %10, 10 ml Richter Pharma) 90 mg/kg ve Ksilazin HCl

Rompun %2, Bayer) 10mg/kg] uygulanarak tüm ratlar sakrifiye edilmiştir. Histokimyasal ve immunohistokimyasal değerlendirmeler için alınan akciğer dokuları formaldehit içerisinde alınmıştır.

Histokimyasal Analizler

Doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Dokulara rutin takip prosedürü uygulandı. Takip sonunda elde edilen parafin bloklardan 3-5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen eozinle boyandı. Boyama sonunda kesitler ışık mikroskobu (Olympus CX21 FS) altında değerlendirilerek fotoğraflandı.

İmmünohistokimyasal Analizler

Parafin bloklara gömülen akciğer doku örneklerinden 3-5 mikrometre kalınlığında alınan kesitler immünohistokimyasal analizler için lizinli lamlara aktarıldı. Elde edilen örnekler iNOS (Rabbit anti-iNOS antibody, Abcam Cat No: ab178945) ve TNF- α (Rabbit anti-TNF- α antibody, Abcam Cat No: ab205587) antikorları kullanılarak boyama yapıldı. Daha sonra ışık mikroskobu (Olympus CX21 FS) altında semi-kantitatif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. Ölçüm değerleri homojen dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle çalışıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığını değerlendirmede Kruskal-Wallis

Tablo 1 Deney modeli

Deney Grupları	Grup başına hayvan adedi
Kontrol grubu	8
Amiodaron verilen grup	8
Amiodaron + Gilaburu verilen grup	8
Gilaburu verilen grup	8

Tablo 2 Uygulama prosedürü

Ajan	Uygulama Dozu	Uygulama Yolu	Uygulama Sıklığı	Deney süresi
Amiodaron	100mg/kg	İntraperitoneal	Günde 1 kez	10 gün
Gilaburu	100mg/kg	Oral Gavaj	Günde 1 kez	10 gün

Varyans analiz testi kullanıldı. Anlamlı bulunan varyans analiz sonuçları Mann-Whitney U ile sorgulandı. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Deney Sonunda Rat Sayısı

Deneyin 6.gününde AD verdiğimiz gruptaki bir rat öldü. Deneyin 7. Gününde yine AD grubunda bir ratta solunum sıkıntısının olduğu fark edildi. 3 gün boyunca 3 ml serum fizyolojik verilerek durumu takip edildi. Son enjeksiyonu yapıldığı gece öldü. Dolayısıyla AD grubunda 6 hayvan kaldı.

Histokimyasal Bulgular

Histokimyasal değerlendirmede, morfolojik değişiklikleri gözlemek ve değerlendirmek için rutin H&E boyama yapıldı (Tablo 3).

Kontrol grubuna ait akciğer doku kesitlerinde normal histolojik görünüm gözlemlendi (Şekil 1).

AD grubuna ait akciğer dokularında bazı yapısal değişiklikler gözlemlendi. Bu değişiklikler; alveoller arası

septumda yangısal hücre infiltrasyonuna bağlı kalınlaşma, vasküler konjesyon, alveollerde dejenerasyon, perivasküler alanda mononükleer hücre infiltrasyonları, alveoler konjesyon, peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi, yağ hücresi hiperplazisi şeklinde izlendi (Şekil 1).

AD+GL grubuna ait akciğer dokularında, yapısal olarak AD grubuna kıyasla düzelmeler olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

GL grubunda ise kontrol grubuna yakın bir görünüm gözlemlendi (Şekil 1).

İmmünohistokimyasal Bulgular

iNOS İmmün Boyama

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan akciğer doku kesitlerindeki iNOS yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı-nitel değerlendirme yöntemi kullanıldı (16,17). Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama iNOS boyanma dereceleri Tablo 4' te verilmiştir.

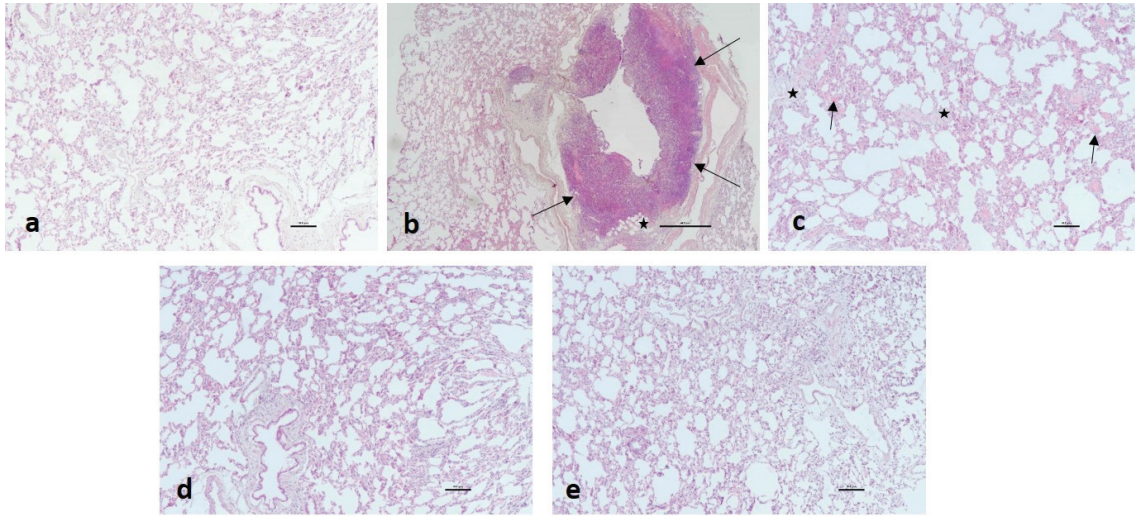
İmmünohistokimyasal değerlendirmede; kontrol grubunda boyanma gözlenmedi (Şekil 2).

Tablo 3

Akciğer dokusunda gözlenen yapısal değişiklikler ve Kruskal-Wallis p değerleri.

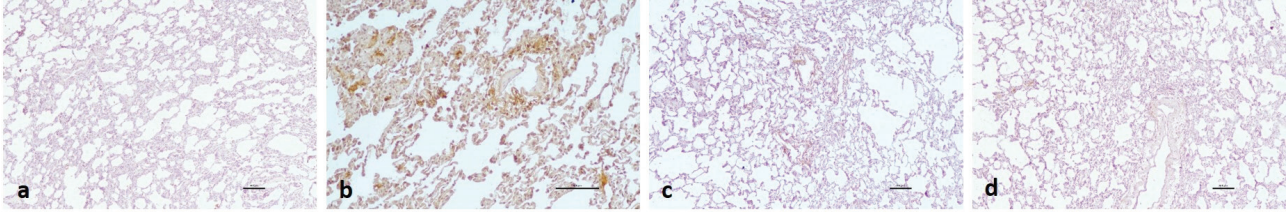
Deney Grupları	Grup I (Kontrol) n=8					Grup II (AD) n=6					Grup III (AD+GL) n=8					Grup IV (GL) n=8					Kruskal-Wallis p Değerleri
	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	
Mononükleer hücre infiltrasyonu	7	1	0	0	-	0	0	1	5	+++	0	6	2	0	+	8	0	0	0	-	$p<0,05$
Vasküler Konjesyon	8	0	0	0	-	0	0	1	5	+++	1	5	2	0	+	7	1	0	0	-	$p<0,05$
Peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi	6	2	0	0	-	0	0	1	5	+++	0	3	5	0	+	7	1	0	0	-	$p<0,05$
Alveoler konjesyon	8	0	0	0	-	0	2	4	0	++	3	5	0	0	+	8	0	0	0	-	$p<0,05$
Alveoller arası septumda kalınlaşma	7	1	0	0	-	0	0	2	4	+++	1	5	2	0	+	7	1	0	0	-	$p<0,05$
Yağ hücre hiperplazisi	8	0	0	0	-	0	0	4	2	++	5	2	1	0	-	7	1	0	0	-	$p<0,05$

*Skorlama: (-) negatif skor: yapısal değişiklik gözlenmediğini, (+) 1 pozitif skor: hafif derecede, (++) 2 pozitif skor: orta derecede, (+++) 3 pozitif skor ciddi bir yapısal değişikliğin gerçekleştiğini ifade etmektedir (12,15).



Şekil 1

Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X) ormal histolojik görünüm gözlemlendi. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu; peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi (siyah ok), yağ hücre hiperplazisi (yıldız) 4X c) AD grubuna ait rat akciğer dokusu; bağ dokusu artışı (yıldız), hemorajik alanlar (siyah ok) (10X) d) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna kıyasla iyileşme gözlemlendi. e) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); Kontrol grubuna yakın bir görünüm gözlemlendi. (H&E)



Şekil 2

İNOS immün boyama. a) Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); boyanma izlenmemekte. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); yoğun boyanma izlenmekte. c) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna göre zayıf bir boyanma izlenmekte. d) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); kontrol grubuna benzer şekilde boyanma izlenmemekte.

AD grubunda, kontrol grubuna kıyasla yoğun bir boyanma gözlemlendi. Özellikle perivasküler alanda ve alveollerin çevresinde yoğun boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 2).

AD+GL grubunda ise AD grubuna kıyasla daha hafif bir boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 2).

GL grubunda ise kontrol grubuna yakın hafif bir görüntü gözlemlenmiştir (Şekil 2).

TNF- α İmmün Boyama

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan akciğer doku kesitlerindeki TNF- α boyanma yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı-nitel değerlendirme yöntemi kul-

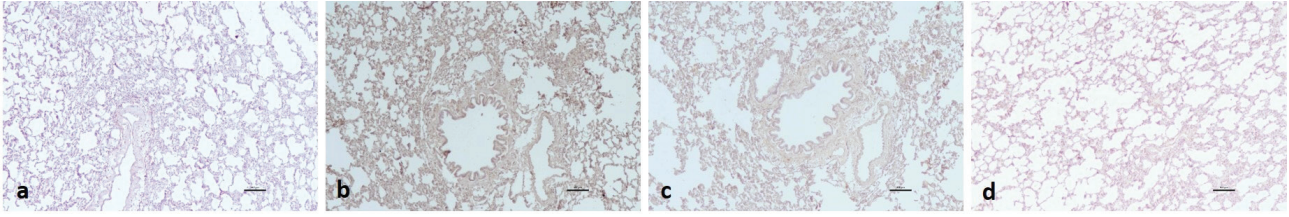
lanıldı (17). Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama TNF- α boyanma dereceleri Tablo 5'te verilmiştir.

Kontrol grubuna ait akciğer dokularına TNF- α immün boyanma gözlemlenmemiştir (Şekil 3).

Kontrol grubuna kıyasla, AD grubu akciğer dokularında yoğun bir boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 3).

AD+GL grubunda, AD grubuna kıyasla daha hafif bir boyanma izlendi (Şekil 3).

GL grubunda kontrol grubuna yakın şekilde ya hiç boyanma gözlemlenmedi ya da çok hafif şekilde bir boyanma gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 3

TNF- α immün boyama. a) Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); boyanma izlenmemekte. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); yoğun boyanma izlenmekte. c) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna göre zayıf bir boyanma izlenmekte. d) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); kontrol grubuna benzer şekilde boyanma izlenmemekte.

Tablo 4

Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama iNOS boyanma dereceleri

Boyanma Dereceleri	Kontrol	AD	AD+GL	GL
	-	++	+	-/+

* (-): Boyanma yok, (-/+): Çok hafif boyanma, (+): Az boyanma, (++) : Orta derecede boyanma, (+++): Yoğun boyanma

Tablo 5

Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama TNF- α boyanma dereceleri

Boyanma Dereceleri	Kontrol	AD	AD+GL	GL
	-	++	+	-/+

* (-): Boyanma yok, (-/+): Çok hafif boyanma, (+): Az boyanma, (++) : Orta derecede boyanma, (+++): Yoğun boyanma

Tartışma

Amiodaron, yan etkilerine rağmen sınıfındaki birçok anti-aritmik ajana göre etkisi yüksek ve hayati öneme sahip bir ilaçtır. Hastane dışında gerçekleşen kardiyak arrest gibi geri dönüşü zor olabilen klinik durumlarda dahi ilk tercih edilen ilaçlar listesindedir (18). Amiodaronun olumsuz sistemik etkilerinin çoğu, farmakokinetik özellikleri ve bunun sonucunda doku birikimi ile ilgilidir. Amiodaronun en ciddi, korkulan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden olumsuz etkileri, Amiodaron kaynaklı Pulmoner Toksikitedir (APT). APT ayrıca "Amiodaron akciğer hastalığı" olarak veya "Amiodaron pnömonisi" adıyla anılır (19). Amiodaron pulmoner toksisitesi, görüntüleme ve patoloji açısından klinik olarak ilaca bağlı akciğer hasarının ayırt edici bir şeklidir. İndisansı yaklaşık %5-15 arasındadır (20). Amiodaron, yağ ve dokularda, özellikle akciğer-

lerde sekestrasyon yapan lipofilik bir ilaçtır. Akciğer dokusundaki konsantrasyonu, diğer organlarınkinden 4-7 kat daha yüksektir, tedavi kesildikten sonra akciğer dokusunda bir yıl kalır (21).

AD'nin tavsiye edilen daha düşük idame dozu, azalmış bir genel insidansa dönüşmüş olsa da, APT ortaya çıkabilir (22). Ortalama olarak, 200 mg'dan daha az bir dozajla tedavi gören hastaların %0,1-0.5'inde, 400 mg'dan fazla dozaj kullananların %5-15'inde ve yine dozajı 1200 mg'ın üzerinde olan hastaların ise %50'sinde APT gelişebilmektedir (23, 24). Günde 1000 mg intravenöz yükleme dozu, APT gelişme riskini artırır (25). Semptomlar spesifik değildir ve halsizlik, orta ateş, vücut ağırlığı kaybı, haftalar ve aylar arasında ilerleyen efor sırasında dispne, ön planda olabilen ve APT' nin klinik veya görüntüleme başlangıcından önce olabilen non-produktif öksürük ve plöre-

tik göğüs ağrısıdır (26). APT'nin en ayırt edici özelliği histolojik görünümüdür. Bu, köpüklü bir sitoplazmayı veya histiyositlerin, pnömositlerin ve diğer lokal akciğer hücrelerinin vakuolasyonunu ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki köpüklü alveolar makrofajları içerir (27). Pulmoner toksisitenin tedavisi, amiodaron kullanımının kesilmesini ve sıklıkla kortikosteroid verilmesini içerir. Amiodaronun uzun yarı ömrü nedeniyle daha uzun süreli bir tedaviye ihtiyaç duyulabilir (28). Bader Al Shammari ve arkadaşları yaptıkları mekanistik çalışmada uzun süreli AD kullanıma bağlı gelişen akciğer pnömonisini değerlendirmişlerdir (28). Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlara 6 hafta boyunca haftada 5 kez 175mg/kg dozda amiodaron uygulamışlardır. Çalışma sonunda AD kaynaklı akciğer dokusunda kollajen lif miktarında artış ve tip II pnömosit lezyonu gözlemişler ve buna bağlı olarak akciğer doku empadansının arttığını ileri sürmüşlerdir (29). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde AD'nin akciğer toksisitesine sebep olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda değerlendirilen immünohistokimyasal analizlerde AD'nin sebep olduğu toksisiteyi, literatürdeki bulguları destekler nitelikte sonuçlanmıştır. AD grubunda akciğer dokusunda perivasküler alanda iNOS boyanmanın pozitif olması, enflamasyona bağlı olarak vasküler endotel hücrelerinde iNOS enziminin tetiklenmesi sonucu Nitrik Oksit (NO) üretimini arttırdığını göstermiştir. Akut enflamasyonun bir mediatörü olan TNF- α sitokin düzeyine bakılmak için uygulanan immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre akciğer doku parankiminde enflamasyonun olduğu gösterilmiştir. Ek olarak Mohammed W'nin yaptığı çalışma da kan örneklerinde TNF- α ve NO seviyelerine bakılmış ve AD grubunda artış görülmüştür (12). Bu sonuç çalışmamızda kullandığımız immünohistokimyasal boyama sonuçlarımızı desteklemektedir.

Gilaburu, *Viburnum Opulus* L., Dünyada genellikle cranberry, European cranberrybush adıyla bilinen bir bitkidir (30). *Viburnum* cinsinden Gilaburu dünyada Avrasya ve Kuzey Afrika'da ormanların çevresinde ve yurdumuzda en yaygın olarak Kayseri ilinde bulunan ve tıbbi kullanım amacına sahip olan bir bitkidir (31). GL, dolaşım, solunum, sindirim rahatsızlıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Laima Česonienė ve arkadaşlarının *Viburnum opulus* genotiplerinin biyokimyasal ve tarımsal biyolojik çeşitliliği üzerine yaptıkları çalışmada elde ettikleri veriler, bitkinin fonksiyonel gıda ve farmakoloji alanı için potansiyel bir biyolojik aktif madde kaynağı olduğunu doğrulamıştır. *Viburnum opulus*'u biyokimyasal olarak terapötik ajan olarak kullanılmasında öne çıkaran özellikler, büyük miktarda fenolik, karotenoid, askorbik asit ve diğer sağlığı teşvik edici bileşiklere

sahip olmasıdır (10). Hayriye B. ve arkadaşları, gilaburu meyvesinin içeriğinde yüksek A, E vitamini, likopen, beta-karoten, redükte ve okside glutatyon içerdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca çalışmada Kayseri ilinde farklı yörelerde yetişen meyvelerin içerikleri karşılaştırılmış ve Melikgazi ilçesinde yetişen gilaburu meyvesinin en yararlı olduğu ortaya konulmuştur (32).

Yapılan çalışmalarda gilaburunun klorojenik asit, gallik asit, malik asit, ellarjik asit, kateşin, quercetin, ferulik asit gibi organik asit ve fenolik bileşiklere sahip olduğu gösterilmiştir (33-34). Meyvenin çekirdek içeriğinde ise aspartik asit, valin, glisin, serin, glutamik asit, lösin, prolin, izölösin, arjinin, tirozin, alanin, fenilalanin, histidin, treonin, lisin ve gibi aminositlerin varlığına rastlanılmıştır (35). Altun ve arkadaşları deneysel çalışmalarında sıçanlarda *Viburnum opulus* bitkisinin hepatoprotektif olduğu ve yüksek glikoz değerlerini düşürerek dengelediği gösterilmiştir. Bu etkinin, ekstraktın içerdiği glikozitler ve polifenoller gibi içeriklerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (11). İlhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ürolitiyazisi tetikleyen sodyum okzalat üzerine gilaburunun etkisini incelemişler ve GL'nin geleneksel tıpta böbrek taşı tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (36). Bir başka çalışmada Gilaburu meyve suyunun çeşitli ve geniş aralıktaki gram pozitif-gram negatif bakterilerin gelişimi üzerinde yüksek oranda inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (37). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gilaburu meyve suyunun antioksidan özelliğinden dolayı bazı tümoral oluşumlarda azalma sağladığı, iskelet ve kas sistemini rahatlatıcı, yüksek tansiyona sahip hastalarda damar sistemini rahatlatıcı, yatıştırdığı, kalp güçlendirici etkide olduğu, kabızlık ve idrar problemlerine karşı tedavi edici olduğu belirtilmiştir (38-40).

Ülger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gilaburu suyunun kolon kanserinin başlangıç aşamasındayken ilerlemesini yavaşatabileceğini öne sürmüşlerdir (41). Dilek C.'nin farelerde deneysel olarak oluşturulan EAT (Ehrlich Assit Tümör) modeline karşı gilaburu suyu uyguladıkları çalışmada, tedavi grubundaki kanser hücrelerinin karaciğer ve böbrekte daha az tutulum yapması ve metastaz yapmaması gilaburunun antikanserijenik etkinliğinin bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür (42). Gilaburu kemoterapötik ilaçların yan etkilerini önlemek amacıyla da literatürde araştırılmış antioksidanlardan biridir. Yaptığımız çalışmada amiodaron kaynaklı akciğer toksitesi üzerine gilaburunun iyileştirici etkisini gözlemledik. Bu sonuçlarımız literatürde yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Ülkemizde endemik olarak yetişen ve literatürde birçok etkinliği ile ele alınan Gilaburu sağlık sektörü ve

ilaç sektörü için önemli bir yere sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce literatürde Amiodaron toksisitesine karşın Gilaburu meyve ekstraktının kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Rat akciğer dokusu üzerindeki amiodaron kaynaklı toksisitenin iyileştirilmesi ve önlenmesinde gilaburunun sahip olduğu yüksek fenolik bileşiklerin ve organik asitlerin varlığının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımız da bu sonucu desteklemektedir. Ancak amiodaron toksisitesinin moleküler düzeydeki mekanizmaları in vivo ve in vitro çalışmalarıyla desteklenmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışmada, Wistar cinsi 300-350 gr aralığında toplam 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde üretilmiş olan sıçanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), ısı (25 °C) koşullarında bulunduruldu. Deney süresince su ve besine sınırsız erişim (ad libitum) izni verildi.

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (HADYEK-15.09.2022 Tarih 06/68' nolu Karar.) ve tüm çalışma boyunca etik kurallara uyuldu.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

DB: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

NK: Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme

Kaynaklar

1. Roden DM, Darbar D, Kannankeril PJ. Antiarrhythmic Drugs. In: Cardiovascular Medicine, Willerson JT, Wellens HJJ, Cohn JN, Holmes DR. (eds) . London; Springer, 2007; p.2085-2100
2. Sivritepe R, Uçak Basat S, Yiğit E, Aktaş HŞ. Amiodaron Kullanımına Bağlı Gelişen Hipotiroidi Tablosu" Konuralp Tıp Dergisi, 2018; 10(2):253-255.
3. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. The American journal of medicine 2005;118(7):706-14.
4. Abbott GW, Levi R. Antiarrhythmic Drugs. In: Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application. Elsevier, 2013; p.426-44. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-1679-5.00024-7>.

5. Sevinç C. İlaçlara Bağlı Akciğer Toksikitesi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Antalya, Türkiye; p.130-135, 2008.
6. Turk U, Turk BG, Yılmaz SG, Tuncer E, Alioğlu E, Dereli T. Amiodarone-induced multiorgan toxicity with ocular findings on confocal microscopy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2015; 22(2):258-60.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2008; 22(2):111-118.
8. Polka D, Podsedek A, Koziołkiewicz M. Comparison of Chemical Composition and Antioxidant Capacity of Fruit, Flower and Bark of *Viburnum opulus*. Plant Foods Hum Nutr 2019; 74:436-442 .
9. Taşkın O, Aşık B, İzli N. Gilaburu Bitkisinin (*Viburnum opulus* L.) Meyve, Sap ve Yapraklarının Mineral İçeriği. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi. 2019; 22(2):178-182.
10. Česonienė L, Daubaras R, Vencloviene J. Biochemical and agro-biological diversity of *Viburnum opulus* genotypes. Cent. Eur. J. biol. 2010; 5: 864-871.
11. Altun ML, Özbek H, Saltan G, Yılmaz BS. Original Article Hepatoprotective and Hypoglycemic Activities of *Viburnum opulus* L. Turk J. Pharm. Sci. 2010; 7 (1):35-48.
12. Mohammed W. Attenuation of Amiodarone-Induced Lung , Liver And Kidney Toxicity by Nitric Oxide Synthase Inhibitor, Aminoguanidine in Rats. European of Biomedical. 2020; 6(6):22-31.
13. Datta S, Waghay T, Torres M, Glusman S. Amiodarone Decreases Heat, Cold, and Mechanical Hyperalgesia in a Rat Model of Neuropathic Pain. Anesthesia and Analgesia 2004; 98:178-184.
14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical biochemistry 2005; 38(12):1103-11.
15. Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, Ranard RC, Ragsdale B, Perse RM, Rusnock EJ, Wolke A, Benjamin SB, Seeff LB. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. Human pathology, 1990; 21(1):59-67.
16. Schemitt E, Colares JR, Hartmann R, Morgan-Martins MI, Marroni CA, Tuñón MJ, Marroni NP. Effect of glutamine on oxidative stress and inflammation in a rat model of fulminant hepatic failure. Nutricion Hospitalaria 2016; 33:210-219.
17. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis. The Journal of surgical research, 2010; 162(1):95-109.
18. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. Trends in cardiovascular medicine, 2016; 26(7):597-602.
19. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, Goldhammer JE. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021; 35(5):1485-1494.
20. Sato N, Kojima K, Horio Y, Goto E, Masunaga A, Ichiyasu H, Kohrogi H. Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. Chest. 2013; 143(4):1146-1150.
21. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(1):82-7.
22. Fung RCY, Chan WK, Chu CM, Yue CS. Low dose amiodarone-induced lung injury. C. 113, International journal of cardiology. Netherlands; 2006; 144-5.
23. Greene HL, Graham EL, Werner JA, Sears GK, Gross BW, Gorham JP, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol. A 1983; 2(6):1114-28.
24. Morady F, Sauve MJ, Malone P, Shen EN, Schwartz AB, Bhandari A, et al. Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Am J Cardiol.1983; 52(8):975-9.
25. Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar HL. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. Ann Thorac Surg. 2001; 72(5):1760-1.

26. Camus P, Colby TV, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity In; Drug Induced and Iatrogenic Respiratory Disease, London; Hodder Arnold Company, 2010; p.240-260
27. Kataoka H, Matsuno O. Age-related pulmonary crackles (rales) in asymptomatic cardiovascular patients. Ann Fam Med. 2008; 6(3):p.239-45.
28. Al-Shammari B, Khalifa M, Bakheet SA, Yasser M. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. Oxid Med Cell Longev. 2016. doi: 10.1155/2016/6265853.
29. Santos FB, Xisto DG, Negri EM, Capelozzi VL, Faffe DS, Rocco PRM, Zin WA. Effects of amiodarone on lung tissue mechanics and parenchyma remodeling. Respiratory Physiology & Neurobiology 2008; 162(2):126-131.
30. Özer E, Kalyoncu İH, Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nun Yeşil Çelikle Çoğaltma İmkânlarının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi 2007; 21(43):46-52
31. Yıldız R, Ekici H. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nun Farmakolojik Açısından Değerlendirilmesi. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 2019; 10 (1):16-23.
32. Boyacı H, Çöteli E, Karataş F. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvesindeki A, E Vitamini, Beta-Karoten, Likopen, Redükte ve Okside Glutasyon Miktarlarının Araştırılması. Erzincan University Journal of Science and Technology,2016; 9:111-117.
33. Çam, M. Kayseri Bölgesi'nde Tüketilen Gilaburu (*Viburnum opulus*) Meyve Suyunun Organik asit ve Fenolik Bileşiklerinin Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi. 2005.
34. Kalyoncu İH, Ersoy N, Elidemir AY, Korali ME, Some physico-chemical characteristics and mineral contents of gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruits in Turkey. Int. J. Agric. Biosyst. Eng. 2013; 7424-426.
35. Kajszcak D, Zakłós-Szyda M, Podśedek A, Viburnum opulus L.-A Review of Phytochemistry and Biological Effects. Nutrients. 2020; 12(11):3398.
36. İlhan M, Ergene B, Süntar İ, Özbilgin S, Saltan Çitoğlu G, Demirel MA, Keleş H, Altun L, Küpeli Akkol E. Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of *Viburnum opulus* L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. Evidence Based-Complementary and Alternative Medicine, 2014; 2014:1-10. doi:10.1155/2014/578103.
37. Cesonienė L, Daubaras R, Viškelis P, Sarkinas A. Determination of the total phenolic and anthocyanin contents and antimicrobial activity of *Viburnum opulus* fruit juice. Plant foods for human nutrition 2012; 67(3):256-261.
38. Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomas-Barberan FA, Datta N, Singanusong R. Flavonoids in Food and their health benefits. Plants Foods for Human nutrition 2004; 59:113-122.
39. Kraujalyte V, Venskutonis PR, Pukalska S, Cesonine L. Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberry bush (*Viburnum opulus* L.) genotypes. Food Chemistry 2013; 141:3695-3702.
40. Karaçelik AA, Küçük M, İskefiyeli Z, Aydemir S, De Smet S, Miserez B, Sandra P. Antioxidant components of *Viburnum opulus* L. Determined by on-line HPLC-UV-ABTS radical scavenging and LCUV-ESI-MS methods. Food chemistry 2015; 175:106-114.
41. Ulger, H, Ertekin, T, Karaca O, Canoz O, Nisari M, Unur E, Elmalı F. Influence of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon cancer. Toxicology and industrial health, 2013; 29(9):824-829.
42. Ceylan D. Farelerde Deneysel Olarak Oluşturulan Ehrlich Assit Tümör (Eat) Üzerine Gilaburu (*Viburnum Opulus*) Meyve Suyunun Etkileri. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi. 2015.

SIÇANLARDA SODYUM VALPROAT KAYNAKLI MİDE HASARI ÜZERİNE RUTİN'İN OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON VE APOPTOZ ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

PROTECTIVE EFFECT OF RUTIN ON OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN VALPROAT-INDUCED GASTRIC TOXICITY

Sibel Çiğdem TUNCER¹, Cihan GÜR², Nurhan AKARAS³, Fatih Mehmet KANDEMİR¹

¹Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE

²Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

³Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE

Cite this article as: Tuncer SÇ, Gür C, Akaras N, Kandemir FM. Sıçanlarda Sodyum Valproat Kaynaklı Mide Hasarı Üzerine Rutin'in Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Apoptoz Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Med J SDU 2023; 30(3): 334-342.

Öz

Amaç

Sodyum valproat, antiepileptik ilaçlardan en yaygın kullanılanlardan birisi olup uzun süreli maruziyet sonucunda toksik etkilidir. Uzun süreli sodyum valproat maruziyeti dokularda özellikle oksidatif stres ve inflamasyon artışına neden olmaktadır. Rutin, birçok bitkide doğal olarak bulunan antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilere sahip bir flavanoiddir. Bu çalışmada, sodyum valproat kaynaklı mide doku hasarı üzerine doğal bir antioksidan olan rutinin kullanımı ve muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

35 adet Wistar albino cinsi sıçan kontrol, rutin, sodyum valproat, sodyum valproat+rutin-50mg ve sodyum valproat+rutin-100mg grupları olmak üzere 5 gruba ayrıldı. 14 gün boyunca 500 mg/kg dozda sodyum valproat uygulamasıyla birlikte 50 veya 100 mg/kg rutin uygulaması oral gavaj yolla yapıldı. 15. günde sıçanlar dekapite edilerek mide dokuları alındı. SOD, KAT, GPx aktiviteleri ile MDA, GSH seviyeleri ile oksidatif stres hasarı spektrofotometrik yöntem ile analiz

edildi. NF-κB, TNF-α, COX-2 ve MMP-9 transkripsiyon düzeyleri ile inflamasyon hasarı ve Bax, Bcl-2, Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyleri ile apoptotik hasar analizi RT-PCR yöntemi ile analiz edildi. Ayrıca konjesyon, hemoraji, mukoza hasarı, hücre infiltrasyonu ve bez dilatasyonu açısından skorlama için hematoksilin-eozin boyama ile histolojik analizler yapıldı.

Bulgular

Mide dokularında kontrol grubuna göre sodyum valproat grubunda MDA düzeyi ile NF-κB, TNF-α, MMP-9, COX-2, Bax ve Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyleri artmış (p<0.05), KAT, SOD, GPX aktiviteleri ile GSH düzeyi ve Bcl-2 mRNA transkripsiyon düzeyi azalmıştır (p<0.05). Rutin uygulamasıyla birlikte sodyum valproata bağlı tüm bu değişikliklerde tersi yönde aktivite meydana gelmiştir (p<0.05).

Sonuç

Mide dokularında sodyum valproat maruziyetinin neden olduğu toksik etkiye karşı rutinin potansiyel koruyucu özelliklere sahip olduğu sonucuna varıldı.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.Ç.T. / cigdemtuncer@aksaray.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 14.02.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.06.2023

ORCID IDs of the authors: S.Ç.T: 0000-0002-6250-5093; C.G: 0000-0001-6775-7858;

N.A: 0000-0002-8457-9448; **F.M. K:** 0000-0002-8490-2479

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, İnflamasyon, Mide Toksisitesi, Oksidatif stres, Rutin, Valproat

Abstract

Objective

Sodium valproate is one of the most commonly used antiepileptic drugs and is toxic after long-term exposure. Long-term exposure to sodium valproate causes an increase in oxidative stress and inflammation in tissues. Rutin is a flavonoid naturally found in many plants with antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic effects. This study aimed to investigate the use and possible outcomes of rutin, a natural antioxidant, on gastric tissue damage caused by sodium valproate.

Material and Method

35 Wistar albino rats were divided into 5 groups: control, rutin, sodium valproate, sodium valproate+rutin-50mg, and sodium valproate+rutin-100mg. For 14 days, a 500 mg/kg dose of sodium valproate and 50 or 100 mg/kg of rutin were administered by oral gavage. On the 15th day, rats were decapitated and gastric tissues were removed. SOD, CAT, GPx activities, MDA, GSH levels, and oxidative stress damage were analyzed by spectrophotometric method. Inflammation damage by

NF- κ B, TNF- α , COX-2, and MMP-9 transcription levels and apoptotic damage by Bax, Bcl-2, and Caspase-3 mRNA transcription levels were analyzed by RT-PCR method. Histologic analysis with hematoxylin-eosin staining was also performed to score for congestion, hemorrhage, mucosal damage, cell infiltration and gland dilatation.

Results

In gastric tissues, MDA level and NF- κ B, TNF- α , COX-2, MMP-9, Bax and Caspase-3 mRNA transcription levels increased ($p<0.05$), CAT, SOD, GPX activities, GSH level and Bcl-2 mRNA transcription level decreased ($p<0.05$) in sodium valproate group compared to control group. Rutin administration resulted in a reversal of all these changes due to sodium valproate ($p<0.05$).

Conclusion

It was concluded that rutin has potential protective properties against the toxic effect of sodium valproate exposure in gastric tissues.

Keywords: Apoptosis, Gastric Toxicity, Inflammation, Rutin, Oxidative stress, Valproate

Giriş

Valproat (2-propilpentanoik asit - SVP), bazı epilepsi türlerinin ve bipolar bozukluk, nöropatik ağrı ve migren gibi birçok nörolojik durumun tedavisinde kullanılan sentetik bir ilaçtır (1). SVP etkisini γ -aminobütirik asit (GABA) metabolizmasının inhibisyonu ve sinir uçlarına GABA geri alımının durdurulması ile göstermektedir (2). SVP'in kullanımı genel olarak güvenli bir ilaç kategorisinde sınıflandırılmasına rağmen bazı durumlarda kullanımı ciddi toksik etkilere neden olmaktadır (3). Toksikite, terapötik düzeye ulaşmak için doz ayarlamaları ile, metabolik bozukluğu olan hastalarda, ilaç-ilaç etkileşimlerinde veya kendine zarar verme girişimlerinde ortaya çıkabilmektedir (4). Toksik etkileri, hematolojik sistem, sinir sistemi ve sindirim sistemi gibi çoklu organ sistemlerinde görülmektedir (5). SVP'in uzun süreli kullanımı mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, sedasyon, kilo alımı, saç dökülmesi, hepatotoksosite, ensefalopati ve miyopatiye neden olabilir (6). Tüm bu nedenlerden dolayı nörolojik hastalıklara karşı kullanılan ilaçlardan SVP'in hedef dışı toksisitesi, tedavi gören bazı hastalar için büyük bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (1). SVP'in

toksik etkisinin altında yatan çeşitli mekanizmalardan oksidatif stres ve inflamasyonun indüklenmesi en fazla bilinenler arasındadır. SVP, muhtemelen ROS üretimini artırarak lipid peroksidasyonuna neden olarak malondialdehit (MDA) düzeyini arttırmaktadır. Aynı zamanda katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ve glutatyon (GSH) düzeyini azaltarak antioksidan kapasiteyi düşürmektedir (3). Oksidatif stres artışı, bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) yolağını tetikleyerek inflamatuvar süreci de beraberinde getirir. Bu nedenle, SVP toksisitesine karşı özellikle bu mekanizmaları düzenleyici doğal etken maddeler üzerinde yapılan araştırmalar, yoğun bir şekilde devam etmektedir (3).

Flavonoidler, bitkilerde doğal olarak bulunan sekonder metabolitlerdir (7). Flavonoidler, antioksidan, anti-inflamasyon, antialerjik, antiviral, antibakteriyel ve antitümör özellikleri nedeniyle popüler araştırma alanıdır (8). Rutin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon-3-ramnoglukozit), karabuğday, ıspanak, domates yaprağı, elma, soğan ve çayda doğal olarak bulunan flavonoid glikozittir (9). Araştırmalarda rutin antiinflamatuvar,

antioksidan, antihipertansif, antiapoptotik, antiotofajik ve nöroprotektif özellikleri nedeniyle, başta oksidatif stresin neden olduğu hastalıklara ve lipid peroksidasyonuna karşı olmak üzere birçok hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (10).

Çalışmadaki amaç, sıçanlarda SVP ile oluşturulan mide hasarında doğal bir flavanoid olan rutin oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz hasarında kilit parametreler üzerine etkilerinin biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik yöntemler ile araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları ve Deneysel Prosedür

Deneyde 220-250 gr, 9-10 haftalık, 35 adet Sprague dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar 24-25°C sabit sıcaklık ve 12 saatlik karanlık-aydınlık siklusu sağlanarak standart kafeslerde barındırıldı. Normal içme suyu ve standart sıçan yemi ile ad libitum olarak beslendi. Etik kurul izni Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alındı (11.11.2022 - 2022/12-265). Tüm hayvan deneyleri Atatürk üniversitesi hayvan deneyleri merkezinde yapıldı. Deney hayvanları her grupta rastgele 7 sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Dozlar literatürden faydalanılarak belirlenmiştir (3).

1. Kontrol Grubu: 14 gün oral gavaj yolla serum fizyolojik verildi.
2. Rutin Grubu: 100 mg/kg rutin oral gavaj yolla olarak 14 gün verildi.
3. Sodyum Valproat Grubu (SVP): 14 gün 500 mg/kg sodyum valproat oral gavaj yolla verildi.
4. Sodyum Valproat+Rutin 50 Grubu (SVP+RU-TİN50): 14 gün 500 mg/kg sodyum valproat oral gavaj yolla verildi ve 30 dakika sonra 50 mg/kg oral gavaj yolla rutin 14 gün verildi.
5. Sodyum Valproat+Rutin 100 Grubu (SVP+RU-TİN100): 14 gün 500 mg/kg sodyum valproat oral gavaj yolla verildi ve 30 dakika sonra 100 mg/kg oral gavaj yolla rutin 14 gün verildi.

Doku Alımı

Rutin son uygulamasından 24 saat sonra (15.gün) sıçanlar hafif sevofloran anestezisi altında dekapite edilerek mide dokuları alındı. Alınan mide dokularının bir kısmı histopatolojik analizler için %10'luk formalin solüsyonuna alınırken diğer kısmı biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -20 °C'de saklandı.

Lipit Peroksidasyon Analizi

Lipit peroksidasyon analizi için MDA düzeyi belirlendi. Analiz için sıçanların mide dokuları %1,15 potasyum klorür (KCl) solüsyonu içerisinde homojenize edildikten sonra homojenizatlar 15 dk. boyunca 3,500 RPM'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant kısmı analizlerde kullanıldı. MDA seviyeleri, Placer et al. tarafından geliştirilen metot kullanılarak spektrofotometrik (Bio-Tek, A.B.D.) yöntem ile belirlendi (11).

Antioksidan Analizi

Antioksidan durum analizi için KAT, SOD, GPx aktiviteleri ve GSH seviyeleri sıçan mide dokularından ölçüldü. SOD ve KAT düzeylerinin ölçümü için süpernatantlar, lipit peroksidasyondaki gibi elde edildi. GPx aktivitesinin ve GSH seviyelerinin belirlenmesi için kullanılan süpernatantlar ise 10,000 RPM'de 20dk. santrifüj sonucu elde edildi. SOD aktivitesi Sun et al. yöntemine göre (12); KAT aktivitesi, Aebi yöntemine göre (13); GPx aktivitesi, Lawrence ve Burk tarafından geliştirilen yöntemine göre (14); GSH seviyeleri ise Sedlak ve Lindsay'ın belirlediği yöntemine göre ölçüldü (15). Enzim aktivitelerini hesaplamak için mide dokularının toplam protein içeriği gerekiyordu. Bunu belirlemek için Lowry et al. yöntemi kullanıldı (16). Analizlerde spektrofotometrik (Bio-Tek, A.B.D.) yöntem kullanıldı.

RT-PCR Analizi

Sodyum valproat ve rutin uygulamaları sonrası ratlardan alınan mide dokuları öncelikle homojenize (TissueLyser II, Qiagen) edildi. Daha sonra RT-PCR analizleri için dokulardan total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Bunun için hibrizol reagent (Lot no: 0920-CC-945, HibriGen, Türkiye) kullanıldı ve tüm işlemler üreticinin talimatlarına uyularak gerçekleştirildi. İzole edilen RNA'ların konsantrasyonları NanoDrop (BioTek Epoch) cihazında belirlendi. Sonraki aşamada total RNA'lar çift zincirli cDNA'lara dönüştürüldü. cDNA'lar oluşturulurken iScript cDNA Synthesis Kit'i (Bio-Rad, A.B.D.) kullanıldı ve işlemler üreticinin talimatlarına birebir uyularak gerçekleştirildi. cDNA oluşumunun doğrulanması için yine NanoDrop cihazında ölçüm alındı ve 260/280 oranları kontrol edildi. Sonrasında elde edilen cDNA'lar NF-κB, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve Siklooksijenaz (COX-2), Bax, Bcl-2, Kaspaz-3 ve Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) genlerinin görel mRNA transkript seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı. mRNA transkript seviyeleri QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix (Kat no:204143; Qiagen, Almanya) ile Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazında üreticinin talimatları doğrultusunda oluşturulan reaksiyon ile belirlendi. Reaksiyon karışımında kullanılan ve Tablo 1'de dizilimleri sunulan primerler Oligo 6.0 primer design programında tasarlandı. β-aktin internal kontrol olarak kullanıldı.

Tablo 1 Primerlerin dizilimleri

Gene	Sequences (5'-3')	Length (bp)	Accession no
NF-κB	F: AGTCCCGCCCTTCTAAAAC R: CAATGGCCTCTGTGTAGCCC	106	NM_001276711.1
TNF-α	F: CTCGAGTGACAAGCCCCTAG R: ATCTGCTGGTACCACCAGTT	139	NM_012675.3
COX-2	F: AGGTTCTTCTGAGGAGAGAG R: CTCCACCGATGACCTGATAT	240	NM_017232.3
Bax	F: TTTCATCCAGGATCGAGCAG R: AATCATCCTCTGCAGCTCCA	154	NM_017059.2
Bcl-2	F: GACTTTGCAGAGATGTCCAG R: TCAGGTA CTAGTCATCCAC	214	NM_016993.2
Kaspaz-3	F: ACTGGAATGTCAGCTCGCAA R: GCAGTAGTCGCCTCTGAAGA	270	NM_012922.2
MMP9	F: AGCTGGCAGAGGATTACCTG R: ATGATGGTGCCACTTGAGGT	230	NM_031055.2
b-Actin	F: CAGCCTTCCTTCTTGGGTATG R: AGCTCAGTAACAGTCCGCCT	360	NM_031144.3

Cihazın verdiği CT değerleri ile $2^{-\Delta\Delta CT}$ metoduna göre genlerin normalizasyonları gerçekleştirildi (17).

Histopatolojik Analiz

Deney sonunda sıçan mide dokuları %10'luk formalin solüsyonu içinde tespit amacıyla 48 saat tutuldu. Rutin histolojik takip prosedürlerine uyarak dokulardan parafin bloklar elde edildi. Ardında mikrotom aracılığıyla 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandı. Bütün gruplar X10 ve X20' lik büyütmede incelenerek konjesyon, hemoraji, mukoza hasarı, hücre infiltrasyonu ve bez dilatasyonu açısından skorlandı. Skorlama her bir parametre için (0 =Değişiklik yok, 1 =Hafif, 2 =Orta, 3 =Ağır) şeklinde puanlandı. Toplam maksimum skor 15 olacak şekilde hesaplandı. Histopatolojik analizler; bilgisayar destekli mikroskopla (Olympus CX 43, Japonya) fotoğraflandı ve başka bir histolog tarafından kör incelemeye tabi tutuldu incelendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizlerden elde edilen veriler, GraphPad Prism 5.0 yazılımından yararlanılarak ortalama±standart sapma olarak verildi. Veriler, çoklu karşılaştırmalar için Tukey'nin post hoc testleri ile tek yönlü ANOVA kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

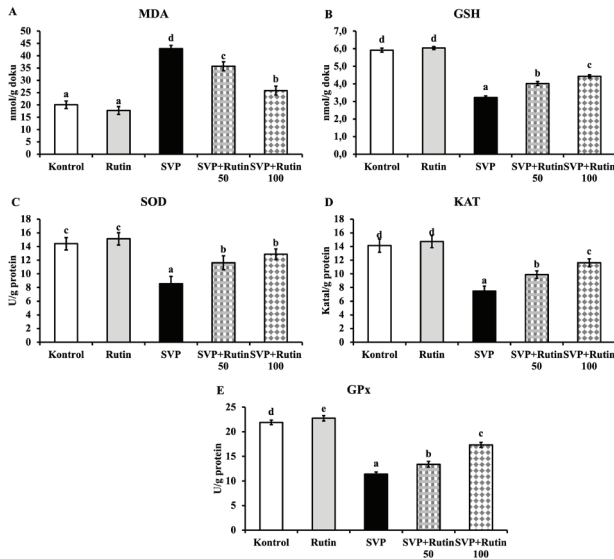
Oksidatif Stres Bulguları

Mide dokularında antioksidan düzeyi için süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ile GSH düzeyleri ve oksidan düzeyi için ise MDA seviyesi ölçülmüştür.

Elde edilen bulgulara göre, oksidan olan MDA düzeyi kontrol grubuna göre SVP grubunda artmıştır ($p < 0.05$). SVP grubuna göre SVP+Rutin50 ve SVP+Rutin100 gruplarında ise MDA düzeyinde azalma meydana gelmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 1). Antioksidan düzeylerine göre, kontrol grubuna göre SVP grubunda SOD, KAT ve GPx aktivitelerinde ve GSH düzeyinde azalma ($p < 0.05$), SVP grubuna göre SVP+Rutin50 ve SVP+Rutin100 gruplarında artış meydana gelmiştir ($p < 0.05$). Rutinin farklı dozları kıyaslandığında 100 mg/kg daha fazla etki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Rutin grubunda ise kontrol grubuna göre sadece GPx aktivitesinde anlamlı bir artış ($p < 0.05$) varken diğer parametrelerde herhangi bir anlamlı değişiklik yoktur (Şekil 1).

İnflamasyon Bulguları

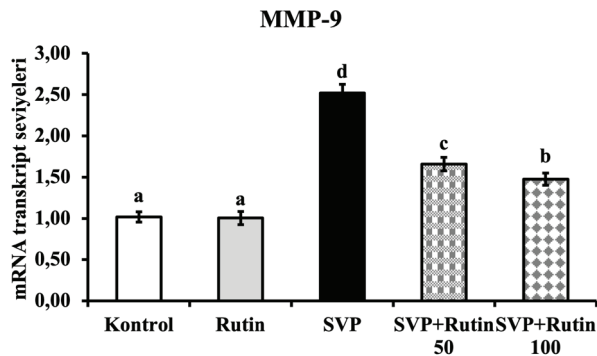
Mide dokularında inflamasyon ile ilişkili NF-κB, TNF-α ve COX-2 transkript düzeyleri RT-PCR metoduyla incelenmiştir. Kontrol grubuna göre SVP grubunda NF-



Şekil 1

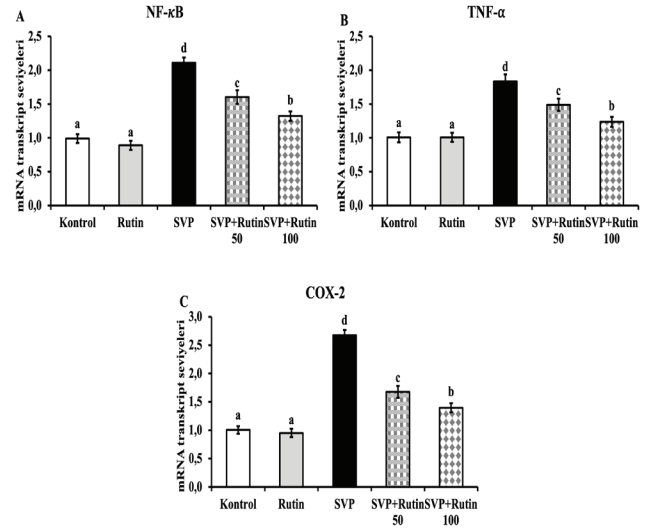
Grupların mide dokularında oksidan ve antioksidan bulguları. Sütunlar üzerindeki harfler grupların birbirleriyle arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. $p < 0,05$.

kB, TNF- α ve COX-2 mRNA transkript düzeylerinde anlamlı artış olmuştur ($p < 0,05$). SVP grubuna göre SVP+Rutin50 ve SVP+Rutin100 gruplarında ise bu parametrelerde anlamlı azalma olmuştur ($p < 0,05$). Rutinin farklı dozları kıyaslandığında 100 mg/kg daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Rutin grubunda ise kontrol grubuna göre tüm bu parametrelerde herhangi bir anlamlı değişiklik yoktur (Şekil 2). İnflamasyonda kilit ve son noktalardan olan MMP-9 düzeylerinde de benzer bulgular tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3

Grupların mide dokularında MMP-9 parametresi üzerine SVP ve Rutin etkileri. Sütunlar üzerindeki harfler grupların birbirleriyle arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. $p < 0,05$.

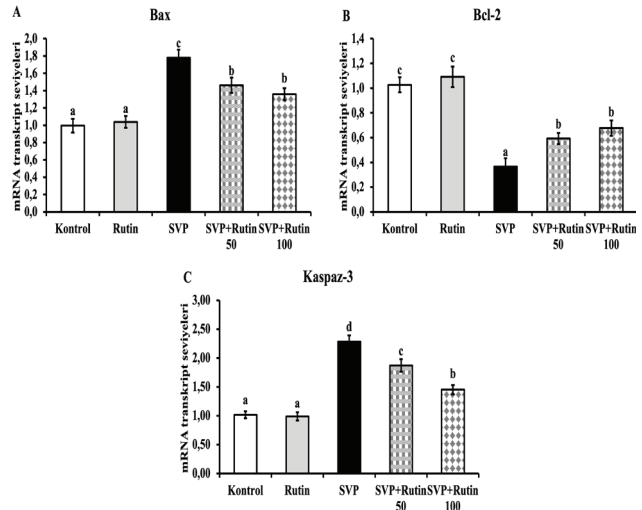


Şekil 2

Grupların mide dokularında inflamasyon parametreleri üzerine SVP ve Rutin etkileri. Sütunlar üzerindeki harfler grupların birbirleriyle arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. $p < 0,05$.

Apoptoz Bulguları

Mide dokularında apoptoz düzeyini belirlemek amacıyla, Bax, Bcl-2 ve Kaspaz-3 mRNA transkript düzeyleri RT-PCR metoduyla ölçülmüştür.



Şekil 4

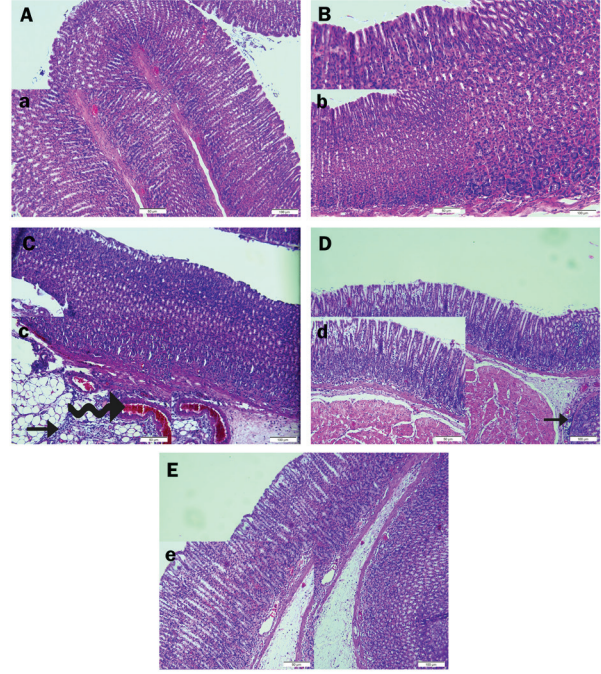
Grupların mide dokularında Bax, Bcl-2 ve Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyi üzerine SVP ve rutin etkileri. Sütunlar üzerindeki harfler grupların birbirleriyle arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. $p < 0,05$.

mRNA transkript bulgularına göre, SVP grubunda kontrol grubuna apoptotik faktörler olan Bax ve Kaspaz-3 düzeylerinde artış ($p<0.05$), antiapoptotik faktör olan Bcl-2 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. SVP grubuna göre SVP+Rutin50 ve SVP+Rutin100 gruplarında ise bu durum tersine dönmüş, Bax ve Kaspaz-3 düzeylerinde azalma ($p<0.05$), Bcl-2 düzeylerinde artış olmuştur ($p<0.05$). Rutinin farklı dozları kıyaslandığında 100 mg/kg daha fazla etki olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Rutin grubunda ise kontrol grubuna göre tüm bu parametrelerde herhangi bir anlamlı değişiklik yoktur (Şekil 4).

Histolojik Bulgular

Kontrol ve Rutin grubu mide ışık mikroskopik görüntüler incelendiğinde epitel düzgün dizilişli tek katlı prizmatik hücreler şeklinde görüldü. Gastrik mukozaya normal ve gastrik bezler bol, sıkı ve iyi düzenlenmiş yapı görüldü (Şekil 5A, 5B). SVP grubu incelendiğinde ise lamina propriasında ve submukozasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Özellikle bu gruptaki mukozalarda deskuamasyon gözlemlendi. Ayrıca vasküler konjesyon diğer gruplara göre daha fazla göze çarptı. Bu grupta lamina propriada bulunan gastrik bezlerin yer yer dilatasyona uğradığı tespit edildi (Şekil 5C). Sodyum valproat ile birlikte rutin uygulanan grupların mide histopatolojik görüntülerine bakıldığında, SVP grubuna göre patolojik değişikliklerin azaldığı gözlemlendi. Özellikle epitel ve mukozadaki hasarda azalma vardı. Bu gruplarda, dilatasyonun ve inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunun hafiflediği saptandı. Özellikle 100 mg/kg rutin dozunun sodyum valproat ile birlikte verilmesi sonucu görüntüler kontrol grubuna daha yakın olduğu gözlemlendi (Şekil 5D, 5E). Gruplara ait histopatolojik hasar skoru incelendiğinde ise SVP grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında skorun istatistiksel olarak arttığı görülürken, rutin ile

birlikte verilen tedavi gruplarında ise histopatolojik hasar skorunda anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). Özellikle yüksek doz olan 100mg/kg dozunun daha etkili olduğu gözlemlendi (Tablo 2).



Şekil 5

Mide dokusunun ışık mikrografları (H&E boyama; bar: küçük harfler 50 μ m – büyük harfler 100 μ m). (A,a): Kontrol grubu, (B,b): Rutin grubu, (C,c): SVP grubu; kıvrık ok: vasküler konjesyon, ok: inflamatuvar hücre infiltrasyonu, (D,d): SVP+Rutin 50 grubu, (E,e): SVP+Rutin 100 grubu. (F): Histopatolojik hasar skoru (* $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; # $p<0.05$ SVP ile karşılaştırıldığında, + $p<0.05$ SVP+Rutin 50 ve SVP+Rutin 100 karşılaştırıldığında. Veriler, ANOVA ve ardından Tukey testi kullanılarak analiz edildi.

Tablo 2

Histopatolojik hasar skoru

	Konjesyon	Hemoraji	Mukozal hasar	İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Dilatasyon	Toplam Skor
Kontrol	0,78±0,22	0,33±0,00	0,44±0,22	0,33±0,19	0,66±0,19	2,54±0,22 ^a
Rutin	0,55±0,11	0,22±0,11	0,11±0,11	0,77±0,11	0,66±0,19	2,32±0,19 ^a
SVP	2,44±0,22	1,89±0,11	2,11±0,22	2,11±0,11	2,11±0,11	10,65±0,38 ^d
SVP+Rutin50	1,66±0,19	1,00±0,00	1,22±0,11	1,55±0,11	1,33±0,19	6,76±0,44 ^c
SVP+Rutin100	1,22±0,11	0,89±0,11	0,44±0,22	1,00±0,00	0,78±0,22	3,91±0,31 ^b

Aynı sütündeki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade eder * $p<0,05$. Veriler, ANOVA ve ardından Tukey testi kullanılarak analiz edildi.

Tartışma

Epilepsi, kronik nörolojik bir hastalık olup tüm dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen en ciddi hastalıklarından birisi olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) raporlarına göre, epilepsi çocukları etkileyen en yaygın dördüncü nörolojik hastalıktır (18). SVP, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı anti-epileptik ilaçlardan birisidir (19). Gastrointestinal rahatsızlıklar, SVP uygulamasının yaygın yan etkileri arasındadır (20). Rutin birçok bitkide doğal olarak bulunan, özellikle antioksidan özelliği nedeniyle farklı dokularda toksik ajanlara karşı koruyucu etkili bir flavanoiddir (21). Literatür taramasında Rutinin SVP kaynaklı mide toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olup olmadığına dair bir bilgiye rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, SVP kaynaklı mide dokusu hasarında rutin oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz üzerine etkileri araştırılmıştır.

Hücre zarında lipitler en önemli bileşenlerden birisi olduğundan dolayı reaktif oksijen türevleri (ROS) düzeyindeki artış lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. MDA, çoklu yağ asitlerinin metabolizması sonucu açığa çıkan son ürünlerdendir (22). MDA, oksidatif stres düzeyinin önemli bir göstergesiyken, KAT, SOD ve GPx gibi enzimler, oksidatif stresi azaltarak antioksidan özellik göstermektedir (23). Oksidatif strese karşı koruyucu diğer faktörlerden birisi de ROS ürünlerini bağlayan GSH'tır (24). Oksidatif stresin SVP toksisitesindeki ana faktörlerden biri olduğu öngörülmektedir (3). Mevcut çalışmada, oksidatif stres bulgularına göre, SVP maruziyetine bağlı olarak mide dokularında MDA düzeylerinde artış ve antioksidan enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinde azalma meydana gelmiştir. Diğer taraftan rutin uygulamasıyla birlikte artış gösteren MDA düzeylerinde azalma görülürken, azalan antioksidan enzimler KAT, SOD ve GPx ile GSH düzeylerinde artışlar meydana gelmiştir. Özellikle rutin 100mg/kg dozunda bu aktivitesi daha ön plandadır. Nitekim mevcut çalışmaya benzer olarak Tüzüner ve ark. tarafından sunulan çalışmada, SVP'nin mide dokusunda dengesiz bir oksidan/antioksidan hücresel süreç oluşturduğu, MDA'nın arttığı ve SOD aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (25). Kandemir ve ark. ise çalışmalarında, rutin antioksidan enzimlerin aktivitelerini ve GSH seviyelerini artırarak oksidatif strese karşı önemli bir koruma sağladığını rapor etmişlerdir (3). Oksidatif stres bulguları bir arada değerlendirildiğinde, mide dokusunda SVP maruziyetinin oksidatif stresi arttırarak dokuda hasara neden olduğu, rutin tedavisinin ise bu etkiyi azaltarak mide dokularında oksidatif strese karşı antioksidan özelliğiyle iyileştirici etki göstermiştir.

İnflamasyon, dokularda oksidatif stresin uzamasına bağlı oluşan olaylardan birisidir ve NF- κ B'nin ekspresyonu ile tetiklenir (3). NF- κ B'nin aktive olmasıyla TNF- α ve COX-2 gibi proinflamatuvar sitokin genlerinde aktivasyon başlayarak inflamatuvar yanıt meydana gelir (26). TNF- α , inflamasyonun oluşmasında aktif rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin bir tanesidir (27). COX-2, NF- κ B geni tarafından eksprese edilerek normal dokularda ROS üretimi ile ilişkili inflamatuvar bir etkidir (28). MMP-9, doku gelişimi ve homeostazı sırasında, proliferasyonu, hücresel göçü ve hücresel farklılaşmayı düzenleyebilen adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere hücre dışı moleküller üzerinde kontrol sağlayarak önemli bir rol oynamaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin MMP-9'un ekspresyonunu indükleyebildiği iyi bilinmektedir (29). Sunulan çalışmada, inflamasyon bulgularına göre, SVP maruziyetinin NF- κ B'yi ve NF- κ B'nin uyardığı TNF- α ve COX-2 mRNA transkript düzeylerinde artışa neden olduğu ve mide dokularında inflamasyonu tetiklediği tespit edilmiştir. SVP ile birlikte rutin uygulandığında bu durum rutine bağlı olarak tersi etki göstermiştir. Rutin uygulamasıyla birlikte tüm bu inflamasyon parametrelerinde azalma meydana gelmiştir. Rutinin 100mg/kg dozunda antiinflamatuvar aktivitesi daha fazladır. Mevcut çalışmaya benzer şekilde, Çağlayan ve ark. rutin uygulamasının NF- κ B, TNF- α seviyelerini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdiğini rapor etmişlerdir (7). İnflamasyon bulguları bir arada değerlendirildiğinde, SVP kaynaklı inflamasyonun neden olduğu mide doku hasarında rutin etkili bir iyileştirici ajan olarak ön plana çıkabilir.

Oksidatif stres durumunun uzaması diğer taraftan dokuda apoptozu da başlatmaktadır (30). Açığa çıkan ROS ürünleri büyük oranda mitokondride üretilir ve programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz gelişiminde önemli etkiye sahiptir (7). Aşırı ROS üretimi, gastrik mukozal epitel hücrelerinde apoptozu neden olarak gastrik mukozal hasara ve mukozal bariyer yıkımına aracılık etmektedir (31). Apoptoz, temel olarak hasarlanmış veya tehlikeli hale gelen hücreleri ortadan kaldırarak vücuttan uzaklaştıran koruyucu mekanizmadır. Ancak sağlıklı hücrelerde, hücresel stres veya hasar oluşturmaktadır (32). Apoptozda kilit faktörlerden birisi Kaspaz-3 olup (33) aktivasyonu sonrasında çoğu hücresel hedefin proteolitik bozulmasına ve sonunda hücre ölümüne neden olmaktadır. Bax, apoptotik faktör olup mitokondride membran gözeneklerini açarken, Bcl-2 ise tersi etki göstererek mitokondriyal membran gözeneklerinin açılmasını önleyerek antiapoptotik etki göstermektedir (34). Mevcut çalışmanın apoptoz bulgularına göre, mide dokularında SVP maruziyetine bağlı olarak apoptotik faktörlerden Bax ve Kaspaz-3 mRNA transkript düzey-

leri artmış, antiapoptotik faktör Bcl-2 mRNA transkript düzeyinde azalma meydana gelmiştir. SVP ile birlikte rutin uygulandığında bu durum tersi etki göstermiştir. Bax ve Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyinde azalma, Bcl-2 mRNA transkripsiyon düzeyinde artış meydana gelmiştir. Özellikle rutin 100mg/kg dozunda antiapoptotik aktivitesi daha ön plandadır. Dolayısıyla, SVP toksisitesinin mide dokusunda apoptozu tetiklediği ve rutin uygulamasının meydana gelen apoptoza karşı koruyucu etkili olduğu söylenebilir. Daha önceki bir çalışmada, rutin apoptozise karşı farklı dokularda koruyucu etki gösterdiği ve kaspaz-3, Bax ve sitokrom c ekspresyonlarında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (35).

Histolojik bulgulara göre, SVP kaynaklı tüm oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik hasar aynı zamanda doku düzeyinde de tespit edilmiştir. SVP kaynaklı mide dokusu histopatoloji bulgularına göre, epitellerde erozyon, deskuamasyon ve inflamasyona bağlı hücrel infiltrasyon sonucunda hücrel yapılarda bozulmalar tespit edilmiştir. Özellikle lipid peroksidasyonun artışı ile bu hasar düzeylerinin arttığını öngörmekteyiz. SVP ile birlikte rutin uygulandığında ise meydana gelen tüm hasar düzeylerinde azalmalar tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmada, SVP'nin mide dokularında lipid peroksidasyonunu artırarak ve antioksidanların düzeyini azaltarak oksidatif strese neden olduğu tespit edilmiştir. Oksidatif stresteki artışın, NF-κB yolağını tetikleyerek inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stresin ayrıca apoptoza da neden olduğu belirtilebilir. Sonuç olarak, temelde oksidatif stres ile tetiklenen bu yolların SVP tarafından tetiklenerek mide dokusunda toksik etki oluşturduğu ve rutin ile antioksidan özelliği sayesinde mide dokusunu bu toksik etkilere karşı koruduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Etik kurul izni Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alındı (11.11.2022 - 2022/12-265).

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

SÇT: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Kaynakların Sağlanması; Makalenin Yazımı.

CG: Biyokimyasal ve moleküler Analizler; Proje Yönetimi; Denetim; Validasyon; Görselleştirme.

NA: Histolojik analizler ve yorumlanması; Validasyon; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

FMK: Çalışmanın planlanması; Finansman Eldesi; Kaynakların Sağlanması; İstatistiksel Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- Ola OS, Adewole KE. Anticlastogenic and Hepatoprotective Effects of Kolaviron on Sodium Valproate-Induced Oxidative Toxicity in Wistar Rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* 2021;8(1):167-179
- Adewole KE, Attah AF, Osawe SO. Exploring phytotherapeutic approach in the management of valproic acid-induced toxicity. *Advances in Traditional Medicine*. 2021;1-21. Doi: 10.1007/s13596-021-00575-6
- Kandemir FM, İleriturk M, Gur C. Rutin Protects Rat Liver and Kidney From Sodium Valproate-Induce Damage by Attenuating Oxidative Stress, ER Stress, Inflammation, Apoptosis And Autophagy. *Mol Biol Rep* 2022;49(7):6063-6074
- Patel AR, Nagalli S. Valproate Toxicity. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560898/>
- Mei X, Wu HC, Ruan M, Cai LR. Acute Liver Failure With Thrombotic Microangiopathy Due To Sodium Valproate Toxicity: A Case Report. *World J Clin Cases* 2021;9(17):4310-4317
- Sharma A, Sinha S, Narang A, Chouhan DK, Gupta S. Waddling Gait: A Complication of Valproate Therapy and a Thought Beyond Vitamin D Deficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2020;20(1):e104-e108
- Çaglayan C, Kandemir FM, Darendelioğlu E, Yıldırım S, Kucukler S, Dortbudak MB. Rutin Ameliorates Mercuric Chloride-Induced Hepatotoxicity in Rats via Interfering with Oxidative Stress, Inflammation And Apoptosis. *J Trace Elem Med Biol* 2019;56:60-68
- Kandemir FM, Çaglayan C, Aksu EH, et al. Protective Effect of Rutin on Mercuric Chloride-Induced Reproductive Damage in Male Rats. *Andrologia* 2020;52(3):e13524
- Çaglayan C, Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Eser G. Rutin Protects Mercuric Chloride-Induced Nephrotoxicity via Targeting of Aquaporin 1 Level, Oxidative Stress, Apoptosis and Inflammation in Rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;54:69-78
- Çelik H, Kandemir FM, Çaglayan C, et al. Neuroprotective Effect Of Rutin Against Colistin-Induced Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis in Rat Brain Associated with the CREB/BDNF Expressions. *Mol Biol Rep* 2020;47(3):2023-2034
- Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of Product of Lipid Peroxidation (Malonyl Dialdehyde) in Biochemical Systems. *Anal Biochem* 1966;16(2):359-364
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500
- Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126
- Lawrence RA, Burk RF. Glutathione Peroxidase Activity in Selenium-Deficient Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;71(4):952-958

15. Sedlak J, & Lindsay RH. Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Anal Biochem* 1968;25(1):192–205
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265–275
17. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods* 2001;25(4):402-8
18. Soliman SS, Sedik GA, Elghobashy MR, Zaazaa HE, Saad AS. Greenness Assessment Profile of a Qbd Screen-Printed Sensor for Real-Time Monitoring of Sodium Valproate. *Microchem J* 2022;182:107859
19. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative Study of Magnesium, Sodium Valproate, and Concurrent Magnesium-Sodium Valproate Therapy in the Prevention of Migraine Headaches: A Randomized Controlled Double-Blind Trial. *J Headache Pain* 2021;22(1):21
20. Badria FA, Fayed HA, Ibraheem AK, State AF, Mazyed EA. Formulation of Sodium Valproate Nanospanlastics as a Promising Approach for Drug Repurposing in the Treatment of Androgenic Alopecia. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):866. doi:10.3390/pharmaceutics12090866
21. Gur C, Kandemir FM. Molecular and Biochemical Investigation of the Protective Effects of Rutin Against Liver and Kidney Toxicity Caused by Malathion Administration in a Rat Model. *Environ Toxicol* 2022;10.1002/tox.23700
22. Aksu EH, Kandemir FM, Özkara M, et al. Rutin Ameliorates Cisplatin-Induced Reproductive Damage via Suppression of Oxidative Stress and Apoptosis in Adult Male Rats. *Andrologia* 2017;49(1),10.1111/and.12593
23. Çelik H, Kucukler S, Çomaklı S, et al. Morin Attenuates Ifosfamide-Induced Neurotoxicity in Rats via Suppression of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis. *Neurotoxicology* 2020;76:126-137
24. Gur C, Kandemir O, Kandemir FM. Investigation of the Effects of Hesperidin Administration on Abamectin-Induced Testicular Toxicity in Rats Through Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, Apoptosis, Autophagy, and JAK2/STAT3 Pathways. *Environ Toxicol* 2022;37(3):401-412
25. Alev-Tüzüner, B., Tunalı, S., Üstündağ, Ü.V., İpekçi, H., Emekli-Alturfan, E., Tunalı-Akbay, T., Yanardağ, R., Yarat, A. (2023). Chard extract increased gastric sialic acid and ameliorated oxidative stress in valproic acid-administered rats. *Food and Health*, 9(2), 139-147. <https://doi.org/10.3153/FH23013>
26. Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, et al. Protective Effects of Morin Against Acrylamide-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity: a Multi-Biomarker Approach. *Food Chem Toxicol* 2020;138:111190
27. Öz M, Şimşek H. The Antinociceptive Effect Of Adalimumab, a TNF-Alpha Inhibitor, in a Mice Model of Inflammatory Pain. *Türk Doğa ve Fen Dergisi* 2020;11(3):89-93
28. Elshawi OE, Nabeel AI. Modulatory Effect of a New Benzopyran Derivative via COX-2 Blocking and Down Regulation of NF-Kb Against T-Radiation Induced-Intestinal Inflammation. *J Photochem Photobiol B* 2019;192:90-96
29. Silva NJ, Nagashima M, Li J, et al. Inflammation and Matrix Metalloproteinase 9 (Mmp-9) Regulate Photoreceptor Regeneration in Adult Zebrafish. *Glia* 2020;68(7):1445-1465
30. Ekinçi-Akdemir FN, Bingöl Ç, Yıldırım S, et al. The Investigation of the Effect of Fraxin on Hepatotoxicity Induced by Cisplatin in Rats. *Iran J Basic Med Sci* 2020;23(11):1382
31. Şimşek H, Akaras N. Acacetin ameliorates acetylsalicylic acid-induced gastric ulcer in rats by interfering with oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *International Journal of Medical Biochemistry*, 2023;6(2), 96-103.
32. Akcılar R, Akcılar A, Koçak C, et al. Effects of Ukrain on Intestinal Apoptosis Caused by Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(12):22158–22166
33. Şimşek H, Demiryürek Ş, Demir T, et al. Assessment of Expressions of Bcl-XI, B-FGF, Bmp-2, Caspase-3, PDGFR-A, Smad1 and TGF-B1 Genes in a Rat Model of Lung Ischemia/Reperfusion. *Iran J Basic Med Sci* 2016;19(2):209
34. Kuzu M, Kandemir FM, Yıldırım S, et al. Morin Attenuates Doxorubicin-Induced Heart and Brain Damage by Reducing Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;106:443-453
35. Çelik H, Kandemir FM, Çağlayan C, et al. Neuroprotective effect of rutin against colistin-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat brain associated with the CREB/BDNF expressions. *Molecular biology reports*, 2020;47:2023-2034

INVESTIGATION OF PREDICTIVE FACTORS FOR CLINICAL REMISSION IN RESPONSE TO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (RTMS) TREATMENT IN DEPRESSIVE DISORDER

DEPRESİF BOZUKLUKTA TEKRARLAYAN TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (RTMS) TEDAVİSİNE YANIT OLARAK KLİNİK REMİSYON İÇİN PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Özgen ÖZÇELİK¹, Buket CİNEMRE¹, Ali ERDOĞAN¹, Özmen METİN¹

¹ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE

Cite this article as: Özçelik Ö, Cinemre B, Erdoğan A, Metin Ö. Investigation of Predictive Factors for Clinical Remission in Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Depressive Disorder. Med J SDU 2023; 30(3): 344-352.

Öz

Amaç

Depresif bozukluk nedeniyle Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) tedavisi alan hastaların sosyo-demografik ve klinik verilerinin incelenmesi ve bu verilerin rTMS tedavisine verilen remisyon yanıtı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

120 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Richard-Campbell Uyku Ölçeği (RCUÖ) puanları analiz edildi.

Bulgular

Hastaların %60'ı (72/120) kadındı ve yaş ortalaması 42.80±12.80 idi. HAM-D skorlarına göre (7 ve altı) hastaların %41,4'ü (46/111) tedavi sonunda remisyondaydı. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçek puanları değerlendirildiğinde, tedavi sonrası HAM-D

puanları ve BAÖ puanları anlamlı olarak azalırken (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$), tedavi sonrası RCUÖ puanları anlamlı olarak arttı ($p<0.001$). rTMS tedavisi ile remisyon yanıtını yordayan faktörleri araştırmak üzere ikili regresyon analizi yapıldı. Tedavi başlangıcında HAM-D skorunun yüksek olması remisyon ile negatif prediktif ilişki gösterirken ($p<0.001$), tedavinin ikinci haftasında HAM-D skorlarında azalma remisyon ile pozitif prediktif ilişki gösterdi ($p=0.009$).

Sonuç

rTMS tedavisinin depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığını ve uyku kalitesini iyileştirdiğini söyleyebiliriz. Ayrıca rTMS tedavisi öncesi şiddetli depresyonun remisyonla girme olasılığını azalttığı, tedavinin ikinci haftasında görülen depresyon şiddetindeki azalmanın ise bu olasılığı artırdığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Prediktif faktörler, Remisyon, Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon, rTMS

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: A.E. / erdoganali006@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.02.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.08.2023

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö: 0000-0003-1558-4080; B.C: 0000-0001-6480-1454;

A.E: 0000-0003-0329-6778; Ö.M: 0000-0001-7679-6357

Abstract

Objective

It was aimed to examine the socio-demographic and clinical data of patients treated with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for depressive disorder and to evaluate the relationship of these data with remission response to rTMS treatment.

Material and Method

The medical records of 120 patients were evaluated retrospectively. Hamilton Depression Scale (HAM-D), Beck Anxiety Scale (BAI), and Richard-Campbell Sleep Scale (RCSQ) scores were analyzed.

Results

60% (72/120) of the patients were women and the mean age was 42.80 ± 12.80 years. According to the HAM-D scores (7 and below), 41.4% (46/111) of the patients were in remission at the end of the treatment. In addition, when the pre-treatment and post-treatment scale scores were evaluated, HAM-D scores and BAI scores

decreased significantly after treatment (respectively; $p < 0.001$, $p < 0.001$), while RCSQ scores increased significantly after treatment ($p < 0.001$). Binary regression analysis was performed to investigate the predictive factors for remission of depressive symptoms after rTMS treatment. A high HAM-D score at the beginning of the treatment showed a negative predictive relationship with remission ($p < 0.001$), while a decrease in HAM-D scores at the second week of treatment showed a positive predictive relationship with remission ($p = 0.009$).

Conclusion

We may suggest that rTMS treatment reduces depression and anxiety symptoms and improves sleep quality. In addition, it can be said that the severe depression before the rTMS treatment reduces the likelihood of going into remission, whereas the decrease in the severity of depression observed in the second week of the treatment increases this likelihood.

Keywords: Depression, Predictive factors, Remission, Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS

Introduction

Depressive disorder (DD) is a widespread disease worldwide. Prevalence rates of depression are 5.0% and 5.7% among adults and those over 60 years of age, respectively. Affecting an estimated 3.8% of the total population (1), DD is one of the important causes of disability (2). Although there are several treatment options for DD, approximately 30% of people treated with first-line antidepressants do not achieve remission after two or more treatment trials and are considered treatment-resistant. There are various treatment options for treatment-resistant depression (3), one of which is Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) therapy. TMS and rTMS are essentially similar methods. The most important difference between TMS and rTMS is repetition. In TMS, stimulation is applied only once. In rTMS, magnetic pulses are applied repeatedly at a certain time and frequency. Approved by the American Food and Drug Administration (FDA) in 2008 for this indication (4), rTMS has been increasingly used as a neuromodulatory treatment method in a variety of psychiatric diseases (5, 6)

Whereas rTMS has been shown to be effective in treatment-resistant DD patients (7, 8), the question of which patients will respond to the treatment is worthy of consideration. The predictive factors for treatment response to rTMS in depression can be classified as patient-related, disease-related, and TMS procedure-

related factors (9). In a study with 388 depressive patients treated with rTMS, initial severe depressive and anxiety symptoms predicted a lower probability of remission, while having a job was a positive predictor of remission. Additionally, a higher number of treatment failures was associated with a lower probability of remission (10). In a meta-analysis, 16 double-blind randomized placebo-controlled studies using high-frequency rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) were examined. It has been reported that the antidepressant effect of rTMS is better in patients with unipolar depression, less severe depressive episodes, treatment-resistant depression, non-psychotic depression, and those receiving concomitant antidepressant treatment (11). All these findings suggest that the response to rTMS can be predicted in DD. Understanding the predictors of response to rTMS treatment in DD will assist clinicians in selecting appropriate patients for rTMS treatment and possibly improving treatment outcomes.

This study aimed to examine the socio-demographic and clinical characteristics of patients who received rTMS treatment for DD and to evaluate their relationship with remission response to rTMS treatment.

Material and Method

Sample and Procedure

This study is a retrospective study conducted by scanning patients' medical records who applied to the

TMS unit of Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, between February 1, 2019, and June 1, 2020. One hundred twenty outpatients diagnosed with depressive disorder according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the study. In our TMS unit, patients are referred to rTMS with the treatment indication determined based on the evaluation of three clinicians. Thus, the study group included patients who did not respond to at least one antidepressant pharmacotherapy of sufficient duration and dose and thus were considered treatment resistant.

Following the evaluation process, all patients are required to sign a written informed consent form before treatment, and at the same time, detailed socio-demographic data of all patients are obtained. A variety of clinical rating scales is also regularly applied to all patients by psychiatrists during the whole treatment course.

Neurosoft brand Neuro-MS/D magnetic stimulator device is used for rTMS application. Computer software support is used to determine the application parameters, and the coil is manually manipulated. In the first session of the rTMS application, the region corresponding to the DLPFC in the patient's cranium is determined after the patient's motor threshold is determined with the "5 cm technique". Since this area will be used in later applications, it is marked on a white cap that the patient wears on his head. The area marked as DLPFC is checked with the EEG 10-20 system, and its accuracy is confirmed. After the coil is placed on the patient's head manually, the appropriate protocol for the patient's diagnosis is selected via computer software, and the treatment is started. The rTMS parameters applied in our clinic for depressive disorder are listed in Table 1.

The inclusion criteria for the study were as follows: Being over the age of 18, having a diagnosis of either bipolar or unipolar depression in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders (DSM-5) criteria, being literate and having a cognitive capacity to complete the rating scales. Patients with neurological disorders and metal implants in body parts close to the head and neck or pacemakers of any kind were not included.

Socio-demographic data and scores of Hamilton Depression Scale (HAM-D) (12), Beck Anxiety Scale (BAI) (13), and Richard-Campbell Sleep Scale (RCSQ) (14) were the data analyzed in the study.

The Clinical Research Ethics Committee of Akdeniz University, Faculty of Medicine, approved the study (KAEK-437, dated 24.06.2020), which was carried out following the rules of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The data of the study were analyzed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences version 22, Chicago, IL, USA) program. Continuous variables are represented as mean \pm standard deviation and median, and categorical variables as numbers and percentages. After normality testing with the Shapiro-Wilk test, the independent t-test was used to compare the normally distributed continuous variables between groups, whereas the Mann-Whitney U test was used for the non-normally distributed variables. Categorical variables were compared with the Chi-square test or Fisher exact probability analysis. Wilcoxon test was used to evaluate two dependent samples. Binary logistic regression analysis was used to examine the cause and effect relationship between the binary dependent variable and the independent variables.

Table 1 rTMS* parameters in depression protocol

	Depression Protocol
Frequency	10
TMS* intensity (%RMT*)	120
Pulses per train	40
Inter-train intervals (seconds)	6
Pulses per session	3000
Total time per session	12 minutes 16 seconds

*RMT: Resting Motor Threshold; TMS: Transcranial Magnetic Stimulation; rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Table 2 Sociodemographic and clinical characteristics of the study group.

		n (120)	%
Gender	Female	72	60.0
	Male	48	40.0
Marital Status	Unmarried	43	35.8
	Married	65	54.1
	Divorced etc.	12	10.1
Education	Literate	3	2.5
	Primary	39	32.5
	Secondary	30	25.0
	University	48	40.0
Employment status	Employed	32	26.7
	Unemployed	56	46.7
	Student	15	12.5
	Retired	17	14.1
Diagnosis	Bipolar Depression	12	10.0
	Unipolar Depression	108	90.0
History of inpatient treatment	Yes	62	51.7
	No	58	48.3
History of suicide attempt	Yes	87	72.5
	No	33	27.5
History of self-mutilation (n=118)	Yes	18	15.2
	No	100	84.8
Post-partum onset of disease (n=72)	Yes	23	32.0
	No	49	68.0
Antidepressant use (n=110)	Selective serotonin reuptake inhibitor	41	37.3
	Selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor	62	56.4
	Tricyclic	7	6.3
Physical illness	Yes	65	54.2
	No	55	45.8
Monthly income (Turkish Lira)	0-2500	31	25.8
	2501-5000	62	51.7
	5001-7500	17	14.2
	7501 and more	10	8.3
Stressful life event preceding the onset of illness	Yes	89	74.1
	No	31	25.9
Type of depression	Typical	73	60.8
	Catatonic	2	1.7
	Melancholic	25	20.8
	Atypical	12	10.0
	Psychotic	6	5.0
Compliance with rTMS*	Seasonal	2	1.7
	Completed	103	85.8
	Dropped out	14	11.7
	Maintenance	3	2.5
Age (years) (mean±SD) (min-max)		42.80±12.80 (18-73)	
Duration of index episode (months) (mean±SD) (min-max)		7.64±11.30 (1-84)	
Age at onset of first episode (years) (mean±SD) (min-max)		28.32±11.72 (13-60)	
Total illness duration (years) (mean±SD) (min-max)		11.53±9.11 (1-45)	
Total number of episodes (mean±SD) (min-max)		6.10±5.62 (1-25)	
Number of rTMS sessions (mean±SD) (min-max)		30.17±8.49 (7-51)	

*rTMS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Statistical significance level was determined as $p \leq 0.05$ in the study.

Results

The mean age of the study group was 42.80 ± 12.80 years, and 60% (n=72) were female. The number of patients with left-hand dominance was 5 (4.2%), and those with right-hand dominance were 115 (95.8%). 109 (90.8%) patients were treated with a 10-minute depression protocol, whereas the remaining 11 (9.2%) underwent a 20-minute

session. The TMS application region was the left DLPFC in almost all patients (N=119) except for one patient who received magnetic stimulation on the left motor cortex (MC) area. The mean follow-up period after TMS treatment was 7.5 (min: 1, max: 12) months. 91.6% (n=110) of the patients used antidepressant medication. Also 55.8% (n=67) of the patients was on antipsychotics and 19.1% (n=23) on benzodiazepines. Nine (7.5%) patients had previously received electroconvulsive therapy (ECT). Other socio-demographic and clinical data of the patients are summarized in Table 2.

Table 3

Comparison of patients in remission and non-remission after treatment in terms of sociodemographic characteristics.

n		In remission (n=46)		Non-remission (n=65)		p
		n	%	n	%	
Gender	Female	27	58.6	41	63.1	0.641
	Male	19	41.4	24	36.9	
Education	Primary and lower	11	23.9	29	44.6	0.025
	Secondary and higher	35	76.1	36	55.4	
Diagnosis	Bipolar Depression	3	6.5	8	12.3	0.357
	Unipolar depression	43	93.5	57	87.7	
Type of depression	Typical	27	58.6	41	63.1	0.641
	Others	19	41.4	24	36.9	
History of inpatient treatment	Yes	19	41.3	31	47.7	0.505
	No	27	58.7	34	52.3	
Stressful life event preceding the onset of illness	Yes	28	60.8	52	80.0	0.011
	No	18	39.2	13	20.0	
History of suicide attempt	Yes	12	26.0	18	27.7	0.851
	No	34	74.0	47	82.3	
History of self-mutilation	Yes	9	19.5	7	10.7	0.161
	No	37	80.5	58	89.3	
Age (years) (Mean±SD)		41.57±12.97		44.57±12.71		0.227
HAM-D before treatment* (Mean±SD)		14.02±6.63		19.69±5.58		<0.001
BAI before treatment * (Mean±SD)		19.80±15.36		23.94±12.64		0.124
RCSQ before treatment * (Mean±SD)		78.71±13.13		69.35±17.88		0.006
Number of hospitalisations (Mean±SD)		0.80±1.29		1.08±1.87		0.401
Total number of episodes(Mean±SD)		5.46±6.15		6.46±5.22		0.098
Number sessions (Mean±SD)		31.78±6.96		31.26±7.61		0.804
Number of pulses (Mean±SD)		2797.83±586.70		2873.85±449.40		0.531

*HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory, RCSQ: Richard- Campbell Sleep Questionnaire

In our study, a HAM-D score of 7 and below indicated a clinical remission. To examine the factors associated with remission, data 111 patients who received at least 20 sessions of rTMS (optimal treatment dose) treatment was evaluated. Nine patients who did not complete the optimal treatment dose were not included in the evaluation. Among these, 46 (41.4%) patients met the criteria for remission. Patients in remission and non-remission were compared in terms of some characteristics (Table 3).

Binary regression analysis was performed to investigate the predictive factors for remission of depressive symptoms after rTMS treatment. In the regression model, remission status was taken as the binary dependent variable (i.e., remission vs. non-remission). The independent variables were the pre-treatment HAM-D mean score, the educational status of the patients, and the presence of a stressful life event, which indicated significant statistical differences between remitting and non-remitting patients. The difference between HAM-D scores measured pre-treatment and the second week of treatment was also included in the model as another independent variable. As a result; the regression model showed ($\chi^2(4) = 35.53$, $p < 0.001$) that higher HAM-D score at the beginning of treatment showed a negative predictive relationship with remission ($p < 0.001$), while a decrease in HAM-D scores at the second week of treatment, that is, a decrease in the severity of depressive symptoms showed a positive predictive relationship with remission ($p = 0.009$) (Table 4). A

one-unit increase in HAM-D score before treatment increased the probability of non-remission by 20%, while a one-unit improvement in HAM-D score in the second week decreased the probability of remission by 13%.

Ratings of clinical scales pre-treatment and post-treatment were also evaluated. Accordingly, HAM-D scores decreased significantly after treatment (median=9) compared to before treatment (median=18) ($p < 0.001$). BAI scores were significantly lower after treatment (median=13) than before treatment (median=22) ($p < 0.001$). RCSQ scores increased significantly after treatment (median=84.80) compared to pretreatment (median=79.20) ($p < 0.001$).

Discussion

As a result of our study, 41.4% of DD patients who received optimal rTMS entered remission according to the HAM-D score. Additionally, in the whole study group, post-treatment HAM-D and BAI scores were significantly lower than before treatment, and post-treatment RCSQ scores increased significantly compared to pre-treatment. As for the factors associated with remission, this study showed that patients who did not go into remission after treatment had higher pre-treatment HAM-D scores, lower education levels, and more stressful life events at the onset of the first disease. A high HAM-D score at the beginning of treatment was also found to be a

Table 4

Binary logistic regression analysis, predictive factors for remission.

Değişken	Beta	SH	χ^2	p	OR	95% Confidence interval
Constatnt	2.33	0.85	7.59	0.006	-	-
HAM-D* difference in second week	0.12	0.05	6.88	0.009	1.13	[1.03, 1.24]
HAM-D* before treatment	-0.23	0.05	18.72	<0.001	0.80	[0.72, 0.88]
Stressful life event preceding the onset of illness (no)	0.54	0.52	1.06	0.304	1.71	[0.62, 4.74]
Education (high education level)	0.85	0.51	2.82	0.093	2.34	[0.87, 6.32]

OR=Odds Ratio, SH= Standart Hata, $\chi^2(4) = 35.53$, $p < 0.001$, McFadden R2 = 0.24.

*HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale

negative predictor of remission, whereas a decrease in HAM-D scores in the second week of treatment was a positive predictor.

rTMS is an effective treatment in treatment-resistant DD (8). In a review of 18 studies including 1970 participants, Gaynes et al. reported that active TMS was more effective in reducing the severity of depressive symptoms than the sham procedure. Active TMS provided an average reduction of 4 or more points in HAM-D scores compared to the sham procedure (15). In another study with 33 patients, a significant decrease in HAM-D scores was reported with rTMS. In addition, no significant differences were found between unipolar and bipolar DD patients in terms of efficacy and tolerability (16). The findings of our study are compatible with the literature showing a significant decrease in HAM-D scores with rTMS.

A significant decrease was also found in BAI scores with rTMS in our study. Similar to our study, Trevizol et al. reported that when rTMS was used in the treatment of DD, there was also a significant decrease in anxiety symptoms (17). In another study, comorbid anxiety symptoms in DD and obsessive-compulsive disorder patients improved significantly with rTMS (5). Taken together, suggest that rTMS can also be an effective treatment option for anxiety disorders.

rTMS is a treatment that also affects sleep quality. Low-frequency rTMS, which stimulates the right DLPFC or posterior parietal cortex, has been found to be effective in reducing cortical hyperexcitability and improving sleep quality in patients with chronic primary insomnia (18). In another study, decreases in HAM-D, sleep-related components of HAM-D, and Athens Insomnia Scale scores were reported with rTMS (19). In our study, RCSQ scores increased significantly with rTMS, supporting the possibility that rTMS may also improve sleep quality, but it is not obvious whether this is due to the improvement of depression or not.

Although rTMS is an effective treatment for DD, some patients still do not go into remission. In a meta-analysis, remission rates for high-frequency and low-frequency rTMS were reported as 21.9% and 16.4%, respectively (20). In a randomized controlled study with 164 DD patients, the overall remission rate was reported as 39% (21). In our study, the remission rate among the patients was 41.4%, showing that rTMS does not provide remission in all patients with treatment-resistant DD. This raises the question of whether we can predict which patients will go into remission with rTMS. Studies suggest resting-

state functional connections before treatment may be a biomarker of rTMS treatment response (22). It has also been reported that there may be patient-related predictive factors (9). In a study conducted with 102 treatment-resistant DD patients, rTMS was effective in treating resistant patients, but the effect decreased with increasing age, implying that age may be a predictor and that the protocol should be adjusted to age (23). A meta-analysis including 54 studies reported that studies with favorable response rates with rTMS treatment mainly consisted of female patients; and thus, gender could be a predictor of response (24). In another study which evaluated 19 patients with DD using the temperament and character inventory, higher persistence scores were found to be a significant predictor of response to rTMS (25). Rostami et al. studied 248 DD (102 unipolar, 146 bipolar) patients who received 20 sessions of DLPFC rTMS (High-frequency rTMS, low-frequency rTMS, bilateral rTMS) to investigate determinants of rTMS response. They reported that the type of depression (unipolar and bipolar) had no significant effect on the rTMS response, while age (young patients) was an important predictor of treatment response. In addition, when compared with somatic symptoms, cognitive, and affective symptoms were found to be an important predictors of treatment response to rTMS (26). Disease severity before treatment is also reported as a predictor. In a study evaluating 41 patients with a diagnosis of DD who received rTMS therapy, it has been reported that the remission rate is associated with the initial severity of depression, while the total number of rTMS sessions or the duration of treatment are not predictors of remission (27). A study analyzing the data from 11 studies, including 1132 participants, reported that lower depression severity before rTMS, shorter duration of the current episode, and recurrent depressive episodes increased the likelihood of treatment response (28). Similarly, in our study, low depression severity before treatment was associated with a favorable response to rTMS. Thus we can say that rTMS should be preferred in patients with less severe depression, and other treatment methods such as ECT should be considered primarily in patients with severe depression. In addition, the decrease in depression severity observed in the second week was another significant predictor of remission in our study. We think this finding is important because the earlier the change occurs, the earlier to decide about continuing the treatment. Prolonging the duration of untreated depression may lead to excessive loss in many areas related to the disease, especially in functionality. Thus, the lack of a sufficient improvement in depression in the second week will bring to mind the evaluation of other

treatment options for a particular patient and will save time in terms of effective treatment.

Having a relatively large sample and being one of the preliminary studies conducted regarding rTMS treatment in depression in our country are the important features of this study. Limitations, on the other hand, are the retrospective design, almost all the patients undergoing the same protocols and continuing to use pharmacotherapy, and the absence of a control group.

Conclusion

Findings of this study indicate that low depression severity before treatment and an improvement in depression symptoms in the second week of treatment is associated with a good response to rTMS treatment. These two predictive factors may be helpful in making a personalized treatment plan for the patient in clinical practice. That is to say; clinicians may predict which patient is likely to get remission with rTMS treatment and may start treatment accordingly. It may also help the clinician decide whether to continue the treatment by looking at the patient's clinical response in the early phase of the treatment. We suggest that studying predictive factors in different diseases with different protocols, using a prospective design, and having a control group might be of great use in future studies.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The Clinical Research Ethics Committee of Akdeniz University, Faculty of Medicine, approved the study (KA EK-437, dated 24.06.2020), which was carried out following the rules of the Declaration of Helsinki.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

ÖÖ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Writing-original draft.

BC: Conceptualization; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

AE: Investigation; Validation; Writing-original draft.

ÖM: Writing-original draft; Writing-review & editing.

References

1. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. WHO. [cited 18.08.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58(3):175-89.
3. Kverno KS, Mangano E. Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2021; 59(9):7-11.
4. Dowd SM, Rado J, Welch MJ, Janicak PG. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Current Psychiatry* 2008; 7(12):27-31.
5. Yaşar AU, Cinemre B, Erdoğan A. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Comorbid Nicotine Addiction with Major Depressive Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Bağışlılık Dergisi* 2022; 23(3):1-1. doi: 10.51982/bagimli.1016942.
6. Topcuoğlu M, Cinemre B, Erdoğan A, Nabyeva N. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Group of Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder Patients: A Descriptive Study. *Acta Medica* 2022; 53(2):114-122.
7. Leblhuber F, Geisler S, Ehrlich D, Steiner K, Reibnegger G, Fuchs D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant depression: changes of specific neurotransmitter precursor amino acids. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128(8):1225-1231.
8. Adu MK, Shalaby R, Chue P, Agyapong VIO. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Depression: A Scoping Review. *Behav Sci (Basel)* 2022; 12(6):195.
9. Kar SK. Predictors of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression: A Review of Recent Updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019; 17(1):25-33.
10. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Predictors of remission after repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depressive disorder: An analysis from the randomised non-inferiority THREE-D trial. *EclinicalMedicine* 2020; 22:100349.
11. Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32(3):193-203.
12. Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23(1):56-62.
13. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(6):893-7.
14. Richards K. Techniques for measurement of sleep in critical care. *Focus Crit Care* 1987; 14(4):34-40.
15. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(5):477-89.
16. MacMaster FP, Croarkin PE, Wilkes TC, McLellan Q, Langevin

- LM, Jaworska N, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Youth with Treatment Resistant Major Depression. *Front Psychiatry* 2019; 10:170.
17. Trevizol AP, Downar J, Vila-Rodriguez F, Konstantinou G, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on anxiety symptoms in patients with major depression: An analysis from the THREE-D trial. *Depress Anxiety* 2021; 38(3):262-271.
 18. Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Brigo F, Golaszewski S, Pucks-Faes E, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. *Sleep Med* 2020; 71:113-121.
 19. Antczak JM, Poleszczyk A, Wichniak A, Rakowicz M, Parnowski TJ. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. *Psychiatr Pol* 2017; 51(5):845-857.
 20. Cao X, Deng C, Su X, Guo Y. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry* 2018; 9:413.
 21. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(9):884-893.
 22. Cash RFH, Zalesky A, Thomson RH, Tian Y, Cocchi L, Fitzgerald PB. Subgenual Functional Connectivity Predicts Antidepressant Treatment Response to Transcranial Magnetic Stimulation: Independent Validation and Evaluation of Personalization. *Biol Psychiatry* 2019; 86(2):e5-e7.
 23. Pallanti S, Cantisani A, Grassi G, Antonini S, Cecchelli C, Burian J, et al. rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review. *CNS Spectr* 2012; 17(1):24-30.
 24. Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10:727-56.
 25. Siddiqi SH, Chockalingam R, Cloninger CR, Lenze EJ, Cristancho P. Use of the Temperament and Character Inventory to Predict Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression. *J Psychiatr Pract* 2016; 22(3):193-202.
 26. Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(10):1961-1970.
 27. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC, Dretsch MN, Williams KA, Cole JT. Severity of Depression Predicts Remission Rates Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry* 2015; 6:114.
 28. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016; 33(8):746-53.

HÜCRE KÜLTÜRÜ ORTAMINDA KARVAKROLÜN KOBALT KlorÜR İLE İNDÜKLENEN KİMYASAL HİPOKSİDEKİ KORUYUCU ROLÜ

PROTECTIVE ROLE OF CARVACROL IN COBALT CHLORIDE-INDUCED CHEMICAL HYPOXIA IN CELL CULTURE MEDIA

Ahmi ÖZ¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Öz A. Hücre Kültürü Ortamında Karvakrolün Kobalt Klorür ile İndüklenen Kimyasal Hipoksidedeki Koruyucu Rolü. Med J SDU 2023; 30(3): 354-361.

Öz

Amaç

Hipoksi nöronal hasar açısından en önemli faktörlerden biridir. Nöronlarda eksprese edilen TRPM7 katyon kanallarının hipoksi ve hücrel pH değişimleri dahil birçok faktörle aktive olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada deneysel çalışmalarda hipoksi modeli oluşturmak için sıklıkla kullanılan kobalt klorür (CoCl₂) ile indüklenen in vitro hipoksi modelinde TRPM7 katyon kanallarının güçlü blokörü karvakrolün hücrel sağkalım ve ölüm parametreleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

SH-SY5Y hücreleri kültür flasklarında çoğaltıldı. Hücrelere hipoksi uygulaması için 200 µM CoCl₂ içeren medyum ile 24 saat inkübasyon yapıldı. Karvakrolün etkisinin sınındığı grupta ise hücreler TRPM7 kanal inhibisyonunu sağlamak üzere 1 saat karvakrol (250 µM) içeren medyum ile inkübe edildikten sonra hipoksi uygulanarak inkübasyon tamamlandı. Ardından kültür kaplarından kaldırılan hücreler, apoptoz testi, MTT hücre canlılığı analizi, reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi tayini, mitokondriyal membran depolarizasyonu (MMD) tayini ve kaspaz 3, 8 ve 9 enzim aktiviteleri tayini yapıldı.

Bulgular

Kontrolle kıyasla hipoksi uygulaması yapılan grupta hücre canlılığı azalırken canlılığın azaldığını gösteren diğer parametrelerde (apoptoz, ROT üretimi, MMD ve kaspaz aktivitelerinde) artış olduğu belirlendi. Karvakrol ön inkübasyonu sonrasında CoCl₂ ile hipoksi uygulanan grupta ise hücrel canlılığın düştüğünü gösteren parametrelerin yalnız CoCl₂ uygulanan gruba kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı gözlemlendi.

Sonuç

Karvakrol uygulaması ile hipoksik koşulların ortaya çıkardığı anormal hücrel hasar durumu ve hücrel ölüm mekanizmaları yavaşlatılabilmektedir. TRPM7 katyon kanal ekspresyonu iyi bilinen SH-SY5Y hücrelerinde karvakrolün olumlu etkilerinin daha çok TRPM7 kanalları aracılı gerçekleştiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, Karvakrol, Nöronkoruma, TRPM7 Katyon Kanalı

Abstract

Objective

Hypoxia is among the most important factors regarding to neuronal injury. TRPM7 cation channels,

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: A. Ö. / ahmioz@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 08.03.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.07.2023

ORCID IDs of the authors: A.Ö: 0000-0003-1881-8460

which are expressed in neurons, and it is well known that TRPM7 channels are activated by many factors including hypoxia and cellular pH changes. Therefore, in this study, it was aimed to investigate the effect of carvacrol, a potent inhibitor of TRPM7 cation channels, on cellular survival and apoptotic parameters in an in vitro hypoxia model induced by cobalt chloride (CoCl₂), which is frequently used to do hypoxia in experimental studies.

Material and Method

The SH-SY5Y cells were grown in cell culture flasks. Cells were incubated for 24 hours with medium containing 200 µM CoCl₂ to induction of hypoxia. In the group, in which the effect of carvacrol was tested, the cells were incubated with a medium containing carvacrol (250 µM) for 1 h to TRPM7 channel inhibition, and the incubation was completed by applying hypoxia for 24 h. Then, the cells detached from the culture flasks and apoptosis test, MTT cell viability analysis, reactive oxygen species (ROT) production determination, mitochondrial membrane depolarization (MMD) determination and caspase 3,

8 and 9 enzyme activities were performed.

Results

It was demonstrated that while cell viability decreased in the hypoxia-induced group compared to the control, there was an increase in other parameters (apoptosis, ROS production, MMD and caspase activities) that reduced to cell viability. It was observed that the parameters reducing cellular viability were significantly decreased in the hypoxia-treated group upon carvacrol pre-incubation compared to the CoCl₂ group.

Conclusion

Carvacrol administration can be slowed down to abnormal cellular damage and cell death mechanisms caused by hypoxic conditions. It is thought that the positive effects of carvacrol in SH-SY5Y cells, whose TRPM7 cation channel expression is well known, are mediated by mostly TRPM7 channels.

Keywords: Carvacrol, Hypoxia, Neuroprotection, TRPM7 Cation Channel

Giriş

Kan oksijen düzeylerinin eşik altına düşmesiyle dokulara yetersiz oksijen gönderimi ile ortaya çıkan durum hipoksi olarak tanımlanmaktadır (1). Nöronal hücre hasarının başlıca faktörlerinden biri de hipoksidir. Hipoksik koşulların deneysel olarak indüklenebilmesi için hipoksik kabinlerin yanı sıra yaygın olarak literatürde kullanılan bir diğer yöntem de kobalt klorür (CoCl₂) uygulamasıdır (2). Aşırı reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi, oksidatif stres ve hipoksi indükleyici faktör-1 alfa (HIF-1α) ekspresyonu artışı gibi fiziksel hipoksiye bağlı hücresel ve moleküler değişiklikler CoCl₂ uygulaması ile de ortaya çıktığından bu yaklaşım kimyasal hipoksi modeli olarak bilinmektedir (3). HIF-1α aynı zamanda bir transkripsiyon faktörüdür ve hipoksik koşullarda çeşitli gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde rol alır (4).

Geçici reseptör potansiyeli (TRP) katyon kanal ailesinin melastatin alt ailesine mensup TRPM7 kanalları ise hipoksinin de içinde bulunduğu bir dizi çevresel faktörden etkilenmektedir (5). Kapılanma mekanizmasına bakıldığında pH, hipoksi, oksidatif stres ve kolesterol gibi fiziksel faktörler ve kimyasal ajanlarla aktive olabilen bu kanalların bilinen en etkili antagonistlerinden biri de karvakroldür (6, 7). Karvakrol, kekik ve hardal türleri gibi çoğu aromatik bitki esansiyel yağın-

da bulunan fenolik yapıda bileşiktir (8). Karvakrolün antioksidan (9), antibakteriyel (10), antimikrobiyal (11) ve anti-enflamatuvar (12) etkileri üzerine çeşitli araştırmalar literatürde mevcuttur. Karvakrolün etkin bir TRPM7 antagonisti olarak kullanılabileceği ve bu kanallar üzerinde kapatıcı etkiye sahip olduğu da bir süredir bilinmektedir (13). TRP kanalları ve karvakrol üzerine yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise karvakrolün TRPM7'nin yanı sıra TRPM2 ve TRPV4 katyon kanallarının da antagonisti olarak kullanılabileceğine dikkat çekilmiştir (14). SH-SY5Y hücreleri ise hem kolinerjik hem de dopaminerjik nöron benzeri nörokimyasal yapılarından dolayı nörolojik hastalıkların araştırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır (15). Ayrıca TRPM7 ve TRPV4 katyon kanallarının da içinde bulunduğu TRP ailesine üye kanallardan bazıları SH-SY5Y hücrelerinde doğal olarak eksprese edilmektedir (16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda TRPM7 kanallarının açılma-kapanma mekanizmasının düzenlenmesiyle kanseri de içeren çeşitli patolojilerde etkili sonuçlar alınabileceği de vurgulanmaktadır (17, 18). Ancak literatürde CoCl₂ ile başlatılan hipokside TRPM7 kanallarının olası rolünü araştıran sınırlı sayıda çalışma olduğundan bu çalışmada güçlü bir TRPM7 kanal antagonisti olan karvakrolün CoCl₂ ile başlatılan hipoksideki olası etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

SH-SY5Y hücre hattı (CRL-2266, ATCC, ABD) 1:1 DMEM:HAM'S F12 (D8437, Sigma Aldrich, ABD) bazal medyumunu, fetal sığır serumu (FBS, F7524, Sigma Aldrich, ABD) ve Penisilin-Streptomisin (P4458, Sigma Aldrich, ABD) antibiyotik solüsyonu ile hazırlanan büyütme medyumunda kültüre edildi (37 °C sıcaklık ve %5 CO₂). Sayıları eşit şekilde flasklara ekilen hücreler ilk 24 saat inkübasyondan sonra flasklar gruplara ayrılarak kimyasal inkübasyon çalışmalarına başlandı. Gruplar 1- Kontrol, 2- CoCl₂, 3- Karvakrol+ CoCl₂ olacak şekilde belirlendi. Kontrol grubu büyütme medyumunda herhangi bir kimyasal madde ile inkübe edilmezken, ikinci grup 200 µM CoCl₂ (C8661, Sigma Aldrich, ABD) ile 24 saat inkübe edildi (2). Üçüncü grup ise önce 250 µM karvakrol ile 1 saat inkübasyon sonrasında 200 µM CoCl₂ içeren medyuma geçilerek inkübasyonu 24 saate tamamlandı. Tüm inkübasyonlar tamamlanınca deneysel analizlere geçildi. Her gruba ait protein absorbans değerleri Bradford reaktifi kullanılarak belirlendi. Analiz sonuçları protein değerlerine nispetle normalize edildi (19).

Hücre Canlılığı Analizi

Grupların inkübasyonlarından sonra hücre canlılığını belirlemede MTT testi kullanılmıştır. Mitokondriyal aktivitesi yüksek olan hücrelerde MTT boyası (M2128, Sigma Aldrich, ABD) ile 37 °C de 90 dk inkübe edilen hücrelerde boyama tamamlanınca suda çözünmeyen formazan kristalleri oluşmaktadır. Dimetil sülfoksit (D8418, Sigma Aldrich, ABD) ile çözdürülen kristaller kuyucuk okuyucu cihazında (Tecan Infinite M200 Pro, Avusturya) 490 nm (referans) ve 650 nm dalga boylarında okumalar yapılarak alınan veriler kontrole nispetle grafiklendirilmiştir (20). 96'lık plakada (Costar, ThermoFisher Sci., ABD) yapılan hücre canlılık testi için hücreler kuyucuk başına ~5x10³ hücre olacak şekilde ekildi. Bir gece inkübatörde bekletilen plakada kuyucuklar gruplara ayrılıp inkübasyon yapıldı. Bu gruplar; Kontrol, CoCl₂ (200 µM, 24 saat), Karvakrol (250 µM, 24 saat), Karvakrol (250 µM, 1 saat), Rutenyum Kırmızısı (RuRed, 1 µM, 24 saat), RuRed (1 µM, 1 saat), Karvakrol+CoCl₂ (önce 1 saat 250 µM Karvakrol ardından 200 µM CoCl₂ ile 24 saat inkübasyon), RuRed+CoCl₂ (önce 1 saat 1 µM Rutenyum Kırmızısı ardından 200 µM CoCl₂ ile 24 saat inkübasyon) gruplarıdır.

Apoptoz Testi

Hücresel apoptoz seviyelerinin belirlenebilmesi amacıyla Bicolor Apopercantage Dye (Belfast, Kuzey İrlanda) kullanılmıştır. Bu test plazma membran bütünlüğü bozulan hücrelerin apoptoz boyası ile daha fazla boyanması sonucu hücrelerin içerisine biriken

boyadan daha fazla absorbans eldesi prensibine dayanmaktadır. Sonuçta daha fazla boyanan hücreler daha koyu renk ve yüksek absorbans vereceğinden grupların inkübasyonlarından sonra kaldırılan hücreler 37 °C de 30 dk apoptoz boyası inkübasyonundan sonra hücrelerden kuyucuk okuyucu cihazında 550 nm dalga boyunda okumalar yapılarak alınan veriler kontrole nispetle grafiklendirilmiştir (21).

Promotör Analizi

TRP kanallarından antagonisti karvakrol olan TRPM7 ve TRPV4'ün insan gen dizisi üzerindeki HIF1-α bağlanma bölgeleri ökaryotik promotör veri tabanı (<https://epd.epfl.ch/>) kullanılarak sorgulanmıştır (25). Genlerin transkripsiyonun başladığı -1000 ve +100 baz bölgesi içindeki muhtemel HIF1- α bağlanma noktaları varsayılan p değeri 0.001 olarak belirlenip gösterilmiştir.

Mitokondriyal Membran Depolarizasyonu

(MMD) Tayini

Mitokondriyal membran potansiyeli değişimine göre mitokondriyal birikebildiğinden JC-1 (420200, Sigma Aldrich, ABD) boyası MMD tayini için hücresel oksidatif parametrelerin konu edildiği çalışmalarda ve iyon kanalı araştırmalarında sıklıkla kullanılan testlerdendir. Grupların inkübasyonlarından sonra kaldırılan hücreler MMD tayininde JC-1 floresan boyası ile 37 °C de 30 dk inkübe edilip boyama sonunda kuyucuk okuyucuda 488 nm dalga boyu uyarım (eksitasyon), 590 nm (JC-1 kümeleşmeleri) ve 525 nm (JC-1 monomerleri) yayılım (emisyon) dalga boylarında okunup yayılımların oranıyla (590/525) veriler hesaplandı. Alınan veriler kontrole nispetle grafiklendirilmiştir (22).

Reaktif Oksijen Türleri (ROT) Üretimi Tayini

Grupların inkübasyonlarından sonra kaldırılan hücrelerdeki ROT üretimini belirlemek için dihidrorodamin-123 (DHR-123, D1054, Sigma Aldrich, ABD) boyası kullanılmıştır. Bu boyanın uygulama prensibi ise floresan ışımaya yapmayan formunun (DHR-123) ROT varlığında floresan rodamin-123 formuna dönüşmesiyle floresan okumalar yapılarak ROT düzeylerine dair veriler sağlanmasıdır. Boya ile 37 °C de 30 dk inkübasyon tamamlanınca kuyucuk okuyucu cihazında 488 nm eksitasyon (uyarım), 530 nm ve 590 nm emisyon (referans) dalga boylarında okumalar yapılarak alınan veriler kontrole nispetle grafiklendirilmiştir (23).

Kaspaz 3, 8 ve 9 Enzim Aktiviteleri Tayini

Grupların inkübasyonlarından sonra kaldırılan hücrelerdeki kaspaz enzim aktivitelerini tayin etmek için hücreler enzimlerin substratlarından oluşan solüsyonla inkübe edildi. Ardından enzim inhibitörleri uygulanarak hücresel kaspaz 3, 8 ve 9 enzimatik aktivite-

leri 360 nm uyarım (eksitasyon) ve 460 nm yayılım (emiyon) dalga boylarında kuyucuk okuyucu cihazında okumalar yapılarak alınan veriler kontrole nispetle grafiklendirilmiştir (24).

İstatistiksel Analiz

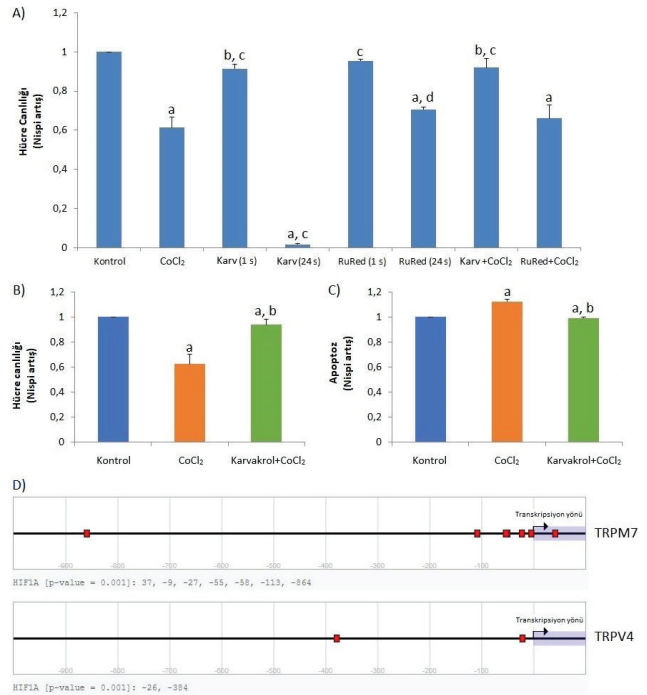
Deneysel sonuçlar ortalama±standart sapma olarak ifade edildi (SD). Gruplar arasındaki farklılıkların önemi tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) testi ile değerlendirildi. Veriler SPSS, sürüm 13 (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılarak analiz edildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hücre Canlılığı Analizi Bulguları

96'lı kuyucukta yapılan inkübasyonlardan sonra hücrelerden alınan MTT hücre canlılığı verileri Şekil 1A'da sunulmuştur. Buna göre CoCl_2 (200 μM , 24 saat) uygulamasının hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir. 24 saat 250 μM karvakrol uygulamasının ise hücre canlılığını ciddi ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Kısa süre karvakrol (250 μM , 1 saat) uygulamasından sonra taze medyum ile 24 saat inkübasyonu tamamlanan grupta ise kontrole kıyasla anlamlı bir hücre canlılık değişimi saptanmamıştır. Spesifik olmayan TRPV4 antagonisti RuRed ile TRPV4 kanallarının da etkinliği araştırılmaya çalışılmıştır. Buna göre 24 saat 1 μM RuRed uygulamasının hücre canlılığını azalttığı gözlenmiştir. Kısa süre RuRed (1 μM , 1 saat) uygulamasından sonra taze medyum ile 24 saat inkübasyonu tamamlanan grupta ise kontrole kıyasla anlamlı bir hücre canlılık değişimi saptanmamıştır. Karvakrol+ CoCl_2 (önce 1 saat 250 μM Karvakrol ardından 200 μM CoCl_2 ile 24 saat inkübasyon) grubunda ise CoCl_2 'nin neden olduğu hücre ölümünün karvakrol tarafından baskılandığı ve kontrol düzeylerine yaklaştığı gözlenmiştir. RuRed+ CoCl_2 (önce 1 saat 1 μM RuRed ardından 200 μM CoCl_2 ile 24 saat inkübasyon) grubunda ise CoCl_2 'nin neden olduğu hücre ölümünün RuRed tarafından onarılamayıp yalnız CoCl_2 grubundakine benzer seviyelerde canlılık ölçülmüştür.

Şekil 1B'de sunulan MTT hücre canlılığı analizi bulgularında ise üç grup halinde (Kontrol, CoCl_2 , Karvakrol+ CoCl_2) flaskta çalışılan hücrelerde benzer sonuçlar alınmıştır. Hücre canlılık seviyelerinin ölçülmesiyle CoCl_2 ile oluşturulan hipoksi modelinin kontrole kıyasla hücre canlılığı azalttığı, karvakrol uygulamasından sonra hipoksiye maruz bırakılan grupta ise belirgin ölçüde hücre canlılıkta artış ve kontrol grubu seviyelerine yakınlaşma görülmüştür. Elde edilen veriler apoptoz testi bulgularıyla örtüşmektedir.



Şekil 1

SH-SY5Y hücrelerinin 96'lık plakaya ekilmesiyle elde edilen hücre canlılığı testi bulguları (A) (a: $p < 0,001$ Kontrol grubuna kıyasla, b: $p < 0,05$ Kontrol grubuna kıyasla, c: $p < 0,001$ CoCl_2 grubuna kıyasla, d: $p < 0,01$ CoCl_2 grubuna kıyasla). Yalnızca hipoksi ve karvakrol ön inkübasyonu üzerine hipoksi uygulaması ile oluşan gruplara ait MTT hücre canlılığı testi (B) ve apoptoz testi (C) bulguları (a: $p < 0,001$ Kontrol grubuna kıyasla, b: $p < 0,001$ CoCl_2 grubuna kıyasla). Karvakrolün antagonist etki yaptığı insan TRPM7 ve TRPV4 katyon kanallarının promotör bölgeleri üzerindeki olası HIF1- α transkripsiyon faktörü bağlanma noktalarının gösterimi. TRPM7 promotörü üzerinde 7, TRPV4 promotörü üzerinde 2 bağlanma bölgesi kırmızı kutu ile gösterilmiştir (D).

Apoptoz Testi Bulguları

Apoptoz testi bulgularına ait veriler Şekil 1C'de sunulmuştur. Hücre apoptoz seviyelerinin ölçülmesiyle CoCl_2 ile oluşturulan hipoksi modelinin kontrole kıyasla hücre apoptozunu artırdığı gözlenmiştir. Karvakrol uygulamasından sonra hipoksiye maruz bırakılan grupta ise belirgin ölçüde apoptozda gerileme ve kontrol grubu seviyelerine yakınlaşma görülmüştür.

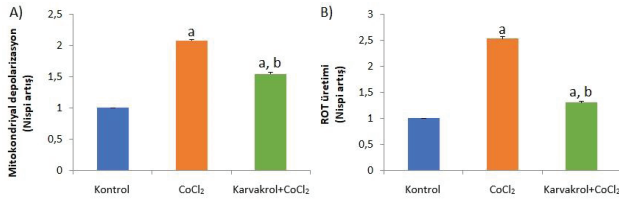
Promotör Analizi Bulguları

İnsan TRPM7 ve TRPV4 gen dizileri üzerindeki HIF1- α bağlanma bölgeleri belirlenmiş ve Şekil 1D'de sunulmuştur. Transkripsiyonun başladığı -1000 ile +100 bazlar arasında kalan promotör bölgesinde ökaryotik promotör veri tabanı üzerindeki JASPAR

2018 eklentisi ile yapılan inceleme sonucunda HIF1- α 'nın olası bağlanma bölgeleri araştırılmıştır. Bu analiz sonucunda hem TRPM7 hem de TRPV4 kanal gen dizisi üzerinde HIF1- α 'nın bağlanma bölgesi olduğu tespit edilmiştir.

MMD Tayini Bulguları

MMD tayini bulguları Şekil 2A'da sunulmuştur. Hücrel MMD seviyelerinin ölçülmesiyle CoCl_2 ile oluşturulan hipoksi modelinin hücrel MMD seviyelerini kontrole kıyasla ciddi ölçüde artırdığı gözlenmiştir. Karvakrol uygulamasından sonra hipoksiye maruz bırakılan grupta ise belirgin ölçüde MMD gerilemesi izlenmesine rağmen bu seviyelerin halen kontrole kıyasla yüksek olduğu değerlendirilmiştir.



Şekil 2

SH-SY5Y hücrelerine yalnız hipoksi ve karvakrol ön inkübasyonu üzerine hipoksi uygulaması ile oluşan gruplara ait mitokondriyal membran depolarizasyonu testi (A) ve ROT üretim tayini analizi (B) bulguları (a: $p < 0,001$ Kontrol grubuna kıyasla, b: $p < 0,001$ CoCl_2 grubuna kıyasla).

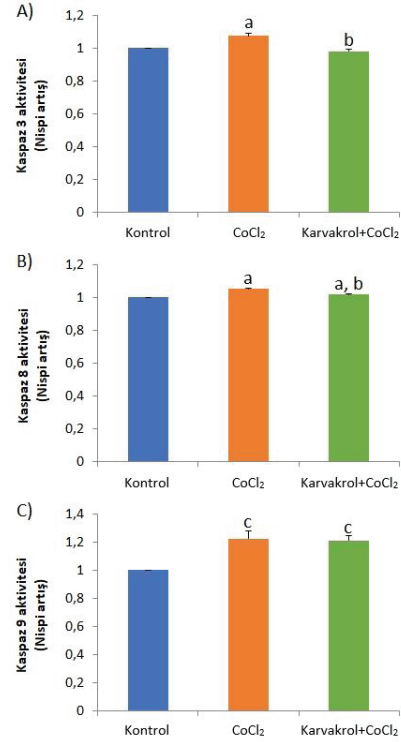
ROT Üretimi Tayini Bulguları

ROT üretimi tayini bulguları Şekil 2B'de sunulmuştur. Hücrel ROT üretimi seviyelerinin ölçülmesiyle CoCl_2 ile oluşturulan hipoksi modelinin hücrel ROT üretim seviyelerini kontrole kıyasla önemli düzeyde artırdığı gözlenmiştir. Karvakrol uygulamasından sonra hipoksiye maruz bırakılan grupta ise belirgin ölçüde ROT üretiminde düşüş izlenmesine rağmen bu seviyelerin halen kontrole kıyasla yüksek olduğu değerlendirilmiştir.

Kaspaz 3, 8 ve 9 Enzim Aktiviteleri Tayini Bulguları

Kaspaz enzimlerine ait enzimatik aktivite bulguları Şekil 3'te sunulmuştur. Hücrel kaspaz 3 (Şekil 3A), kaspaz 8 (Şekil 3B) ve kaspaz 9 (Şekil 3C) enzimatik aktivite düzeylerinin ölçülmesiyle CoCl_2 ile oluşturulan hipoksi modelinin hücrel kaspaz 3, 8 ve 9 enzimlerinin aktivitesini kontrole kıyasla önemli düzeyde artırdığı gözlenmiştir. Karvakrol uygulamasından sonra hipoksiye maruz bırakılan grupta kaspaz 3 aktivitesini tamamen kontrol seviyelerine indirdiği gözlenmiştir. Kaspaz 8 aktivitesinin kontrol seviyelerine yaklaştığı göz-

lenirken kaspaz 9 aktivitesinde kontrole kıyasla halen CoCl_2 de olduğu gibi yüksek seviyelerde seyrettiği değerlendirilmiştir.



Şekil 3

SH-SY5Y hücrelerine yalnız hipoksi ve karvakrol ön inkübasyonu üzerine hipoksi uygulaması ile oluşan gruplara ait kaspaz 3 (A), kaspaz 8 (B) ve kaspaz 9 (C) enzim aktivite tayini bulguları (a: $p < 0,001$ Kontrol grubuna kıyasla, b: $p < 0,001$ CoCl_2 grubuna kıyasla, c: $p < 0,005$ Kontrol grubuna kıyasla).

Tartışma

Oksijen tüketimi, normal fizyolojik oksijen koşulları altında hücrelerin enerji ihtiyacını sağlayan en önemli hücrel metabolik süreçlerden biridir. Nöronal hücreler yüksek oksijen tüketim ihtiyacı nedeniyle hipoksiye karşı hassasiyet göstermektedir. Deneysel hipoksinin kimyasal modeli olan CoCl_2 uygulaması sıklıkla araştırmalarda kullanılmaktadır. Deneysel modellerin bir özelliği de patolojik belirteçleri yansıtabilmesidir (26). CoCl_2 uygulamasının hipoksi belirteci olan HIF-1 α ekspresyonunu artırdığı ve hipoksik koşulları yansıttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (27,28). Hipoksi ile HIF-1 proteininin ekspresyon artışı ve HIF-1 ile indüklenen düzenleyici gen ekspresyonlarının tetiklenmesi doku oksijen konsantrasyonunun azalmasına karşı hücrenin hayatta kalmasını sağlamak için çeşitli hücre içi adaptif sinyal yollarını aktive edilmektedir (29,30). Hücrede ROT'un aşırı üretimi-

nin iki ana nedeni, yüksek miktarda oksijen tüketimi ve hücrel oksidan durumunu etkileyen hipoksidir. Hipoksik koşulların hücrel ROT düzeylerini artırdığı da bilinmektedir. Son elektron alıcısı olan moleküler oksijenden yoksunluk elektron taşınmasındaki aksamalar nedeniyle mitokondriyal ROT üretimi artışına sebep olmaktadır (31). ROT'un hücrel metabolik fonksiyonları düzenleyen lipitler, nükleik asitler ve proteinler gibi organik yapısal bileşenler üzerinde yıkıcı etkileri vardır. TRP kanal ailesinin ROT'a duyarlı kanal tiplerini barındırması bu kanalları potansiyel terapötik hedef haline getirmektedir (32). Karvakrol TRPM7'nin en sık kullanılan antagonisti olmasına rağmen güncel çalışmalar karvakrolün TRPV4 gibi başka kanallar üzerine de etkili olabileceği üzerinde durmaktadır (33). TRPM7'nin farklı antagonistlerinin konu edildiği diğer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızdan elde edilen karvakrol inkübasyonuna bağlı hücre canlılığında artma ve apoptozun azalması bulgularına benzer sonuçların alınmış olması karvakrol uygulamasıyla hipoksi tahribatındaki azalma ve diğer hücrel parametrelerdeki değişimlerin hipoksiye duyarlı aktivasyon gösterebilen TRPM7 katyon kanalları aracılığı olduğunu düşündürmektedir (34). Transkripsiyon faktörleri, gen ekspresyonunun başlatılması için gen üzerinde belirli dizilere bağlanabilen ve RNA polimerazın transkripsiyona başlayacağı bölgeleri işaretleyen proteinlerdir. Hipoksik koşullarda ekspresyonu artan ve hücrede biriken HIF-1 α da bir transkripsiyon faktörüdür (35). Yapılan biyoinformatik incelemede HIF1- α 'nın hem TRPM7 hem de TRPV4 katyon kanallarının promotör bölgelerinde farklı sayıda olası bağlanma bölgeleri olabileceğini göstermiştir. Ancak hücre canlılığı verilerinden hareketle rutenyum kırmızısı uygulamasıyla TRPV4 inhibisyonunun CoCl_2 ile indüklenen hipoksida karvakrolün hücre canlılığı üzerine olan koruyucu etkisi kadar etkili olmadığını gözlenmiştir. TRPM7 katyon kanalları ise hipoksinin yanı sıra ROT'a duyarlı aktivasyon gösterebilen kanallardandır (36). TRPM7 katyon kanallarının aşırı aktivasyonu ile hücrel apoptoz mekanizmaları üzerine doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır (5). TRPM7 katyon kanalları hücre canlılığı ve özellikle embriyonal gelişim süreçlerinde önemli kanallardandır. TRPM7'nin delesyonu embriyonal gelişimi olumsuz etkilediği bilinmektedir (37). Ayrıca TRPM7 katyon kanalları ile ilgili yapılmış araştırmalar nöronlarda da eksprese edilen bu kanalların hücre sağkalımı üzerinde rolü olabileceğini göstermiştir (38). Benzer şekilde siRNA uygulamaları ile ekspresyonu baskılandığında da hücrel canlılıkta anlamlı azalmalar görülebilmektedir (16). Bu gibi nedenlerle TRPM7 temelli stratejilerde genom düzenleme metotları yerine farmakolojik inhibisyon yöntemleri de ön plana çıkmaktadır. TRPM7 katyon kanallarını far-

makolojik olarak inhibe etmenin hipoksik koşullarda nöronlardan nörit uzantılarını geri çekme davranışını azalttığı bildirilmiştir. Hipoksinin nöronlara bu olumsuz etkisini azaltmada TRPM7 kanal inhibisyonunun önemi daha önce de vurgulanmıştır (5,39). Bir başka araştırmada ise karotis ligasyonu ile iskemiye maruz bırakılan yeni doğan farelere karvakrol uygulamasının beyin infarkt lezyon alanlarını, nöronal hücre ölümünü ve apoptotik markör protein ekspresyonlarını baskılamada etkili olduğu, karvakrol uygulanmayan gruplarda ise tam aksine sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (40). Benzer şekilde çalışmamızdan elde edilen bulgulara bakıldığında karvakrol uygulamasıyla SH-SY5Y hücrelerinde apoptozun azaldığı, kaspaz enzim aktivitelerindeki anlamlı farklılıklar, ROT üretiminin ve MMD'nin baskılanması ile hücrel canlılığın arttığı görülmektedir. Bu sonuçlar karvakrolün sadece fiziksel hipoksi veya iskemi uygulamasıyla etkili olmadığını aynı zamanda CoCl_2 ile başlatılan kimyasal hipoksi modelinde de benzer güçlü etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca karvakrolün bu olumlu etkilerini güçlü antioksidan özelliğinin yanı sıra TRPM7 gibi katyon kanalları üzerindeki antagonistik etkisi ile olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak hipoksinin hücrel hasara sebep olan etkisini azaltmada TRPM7 kanal inhibitörlerinin ve karvakrolün önemi giderek artmaktadır. Bununla birlikte in vivo hayvan deneyleri ile small hairpin / small interfering RNA (sh/siRNA) temelli post-translasyonel modifikasyon yöntemleriyle de kanal ekspresyonlarının baskılandığı ve hipoksi modellerinin uygulandığı yeni araştırmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Yazar Katkıları

AÖ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi, Formal Analizler, Araştırma, Metodoloji, Validasyon, Görüşeleştirme, Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- Span PN, Bussink J. Biology of hypoxia. *Semin Nucl Med.* 2015;45(2):101–9.
- Uğuz AC, Öz A, Yılmaz B, Altunbaş S, Çelik Ö. Melatonin attenuates apoptosis and mitochondrial depolarization levels in hypoxic conditions of SH-SY5Y neuronal cells induced by cobalt chloride (CoCl₂). *Turkish Journal of Biology.* 2015;39(6):896–903.
- Ardyanto TD, Osaki M, Tokuyasu N, Nagahama Y, Ito H. CoCl₂-induced HIF-1 α expression correlates with proliferation and apoptosis in MKN-1 cells: A possible role for the PI3K/Akt pathway. *Int J Oncol.* 2006;29(3):549–55.
- Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(1):1–15.
- Sun HS. Role of TRPM7 in cerebral ischaemia and hypoxia. *Journal of Physiology.* 2017;595(10):3077–83.
- Sun Y, Sukumaran P, Varma A, Derry S, Sahmoun AE, Singh BB. Cholesterol-induced activation of TRPM7 regulates cell proliferation, migration, and viability of human prostate cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2014;1843(9):1839–50.
- Li M, Du J, Jiang J, Ratzan W, Su LT, Runnels LW, et al. Molecular Determinants of Mg²⁺ and Ca²⁺ Permeability and pH Sensitivity in TRPM6 and TRPM7s. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(35):25817–25830.
- Bytyqi-Damoni A, Kestane A, Taslimi P, Tuzun B, Zengin M, Bilgili HG, et al. Novel carvacrol based new oxypropanolamine derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies. *J Mol Struct.* 2020;1202:1–12.
- Mastelic J, Jerkovic I, Blažević I, Poljak-Blaži M, Borović S, Ivančić-Baće I, et al. Comparative study on the antioxidant and biological activities of carvacrol, thymol, and eugenol derivatives. *J Agric Food Chem.* 2008;56(11):3989–96.
- Xu J, Zhou F, Ji BP, Pei RS, Xu N. The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. *Lett Appl Microbiol.* 2008 Sep;47(3):174–9.
- López-Mata MA, Ruiz-Cruz S, Silva-Beltrán NP, Ornelas-Paz JDJ, Zamudio-Flores PB, Burrueal-Ibarra SE. Physicochemical, antimicrobial and antioxidant properties of chitosan films incorporated with carvacrol. *Molecules.* 2013;18(11):13735–53.
- de Carvalho FO, Silva ÉR, Gomes IA, Santana HSR, do Nascimento Santos D, de Oliveira Souza GP, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of carvacrol in the respiratory system: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research.* 2020;34(9):2214–29.
- Parnas M, Peters M, Dadon D, Lev S, Vertkin I, Slutsky I, et al. Carvacrol is a novel inhibitor of *Drosophila* TRPL and mammalian TRPM7 channels. *Cell Calcium.* 2009;45(3):300–9.
- Nazıroğlu M. A novel antagonist of TRPM2 and TRPV4 channels: Carvacrol. *Metab Brain Dis.* 2022;37(3):711–28.
- Xicoy H, Wieringa B, Martens GJM. The SH-SY5Y cell line in Parkinson's disease research: a systematic review. *Mol Neurodegener.* 2017;12(10):1–11.
- Öz A, Çelik Ö. The effects of neuronal cell differentiation on TRPM7, TRPM8 and TRPV1 channels in the model of Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2022;44(1):24–37.
- Alanazi R, Nakatogawa H, Wang H, Ji D, Luo Z, Feng BGZ ping, et al. Inhibition of TRPM7 with carvacrol suppresses glioblastoma functions in vivo. 2022;(March):1483–91.
- Abumaria N, Li W, Clarkon AN. Role of the chanzyme TRPM7 in the nervous system in health and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2019;76(17):3301–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03124-2>
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1–2):248–54.
- Yazğan Y, Nazıroğlu M. Involvement of TRPM2 in the Neurobiology of Experimental Migraine: Focus on Oxidative Stress and Apoptosis. *Mol Neurobiol.* 2021;58(11):5581–601.
- Öz A, Çelik Ö, Övey İS. Effects of different doses of curcumin on apoptosis, mitochondrial oxidative stress and calcium influx in DBTRG glioblastoma cells. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress.* 2017;9(2):617–29.
- Çiğ B, Yıldızhan K. Resveratrol diminishes bisphenol A-induced oxidative stress through TRPM2 channel in the mouse kidney cortical collecting duct cells. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2020;40(6):570–83.
- Övey İS, Nazıroğlu M. Effects of homocysteine and memantine on oxidative stress related TRP cation channels in in-vitro model of Alzheimer's disease. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2020;41(3):273–83.
- González D, Espino J, Bejarano I, López JJ, Rodríguez AB, Pariente JA. Caspase-3 and -9 are activated in human myeloid HL-60 cells by calcium signal. *Mol Cell Biochem.* 2010;333(1–2):151–7.
- Dreos R, Ambrosini G, Périer RC, Bucher P. The Eukaryotic Promoter Database: expansion of EPDnew and new promoter analysis tools. *Nucleic Acids Res.* 2015 Jan;43:D92-6.
- Öz A. Experimental cell culture models for investigating neurodegenerative diseases. *J Cell Neurosci Oxid Stress.* 2019;11(2):835–51.
- Chen Y, Liu L, Xia L, Wu N, Wang Y, Li H, et al. TRPM7 silencing modulates glucose metabolic reprogramming to inhibit the growth of ovarian cancer by enhancing AMPK activation to promote HIF-1 α degradation. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2022;41(1):1–19.
- Römmelt C, Munsch T, Drynda A, Lessmann V, Lohmann CH, Bertrand J. Periprosthetic hypoxia as consequence of TRPM7 mediated cobalt influx in osteoblasts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019;107(6):1806–13.
- Ranjbar Taklimie F, Gasterich N, Scheld M, Weiskirchen R, Beyer C, Clarner T, et al. Hypoxia Induces Astrocyte-Derived Lipocalin-2 in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar;20(6).
- Song S, Park JT, Na JY, Park MS, Lee JK, Lee MC, et al. Early expressions of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor increase the neuronal plasticity of activated endogenous neural stem cells after focal cerebral ischemia. *Neural Regen Res.* 2014 May;9(9):912–8.
- Kung-Chun Chiu D, Pui-Wah Tse A, Law CT, Ming-Jing Xu I, Lee D, Chen M, et al. Hypoxia regulates the mitochondrial activity of hepatocellular carcinoma cells through HIF/HEY1/PINK1 pathway. *Cell Death Dis.* 2019 Dec;10(12):934.
- Öz A, Uğuz AC. Migren patogenezinde oksidatif strese duyarlı TRP kanallarının rolleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2016;22(4):144–50.
- Nazıroğlu M. A novel antagonist of TRPM2 and TRPV4 channels: Carvacrol. *Metab Brain Dis.* 2022;37(3):711–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00887-1>
- Sun HS, Horgen FD, Romo D, Hull KG, Kiledal SA, Fleig A, et al. Waixenicin A, a marine-derived TRPM7 inhibitor: a promising CNS drug lead. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(12):1519–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-00512-4>
- Slemc L, Kunej T. Transcription factor HIF1A: downstream targets, associated pathways, polymorphic hypoxia response element (HRE) sites, and initiative for standardization of reporting in scientific literature. *Tumor Biology.* 2016;37:14851–61.
- Coombes E, Jiang J, Chu XP, Inoue K, Seeds J, Branigan D, et al. Pathophysiologically relevant levels of hydrogen peroxide induce glutamate-independent neurodegeneration that involves activation of transient receptor potential melastatin 7 channels. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(10):1815–27.
- Jin J, Desai BN, Navarro B, Donovan A, Andrews NC, Clapham DE. Deletion of *Trpm7* disrupts embryonic development and thymopoiesis without altering Mg²⁺ homeostasis. *Science (1979).* 2008;322(5902):756–60.

38. Sun Y, Sukumaran P, Singh BB. Magnesium-Induced Cell Survival Is Dependent on TRPM7 Expression and Function. *Mol Neurobiol.* 2020;57(1):528–38.
39. Turlova E, Ji D, Deurloo M, Wong R, Fleig A, Horgen FD, et al. Hypoxia-Induced Neurite Outgrowth Involves Regulation Through TRPM7. *Mol Neurobiol.* 2023;60(2):836–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03114-9>
40. Chen W, Xu B, Xiao A, Liu L, Fang X, Liu R, et al. TRPM7 inhibitor carvacrol protects brain from neonatal hypoxic-ischemic injury. 2015;1–13.

THE CURATIVE ROLE OF LINALOOL IN RIFAMPICIN-INDUCED BRAIN TISSUE DAMAGE

RİFAMPİSİN KAYNAKLI BEYİN DOKUSU HASARINDA LİNALOOL'UN İYİLEŞTİRİCİ RÖLÜ

Meltem ÖZGÖÇMEN¹, Sebile AZIRAK²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adıyaman, TÜRKİYE

Cite this article as: Özgöçmen M, Azırak S. The Curative Role of Linalool in Rifampicin-Induced Brain Tissue Damage. Med J SDU 2023; 30(3): 362-370.

Öz

Amaç

Bu çalışmada antihiperglisemik, hipolipidemik ve antioksidan özelliklere sahip olan linalool (LN), rifampisine (RF) bağlı olarak oluşabilen nörodejenerasyonlar ve nöral bozuklukların tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Bu amaçla, RF'ye bağlı oluşabilecek nörotoksitede, antioksidan özelliği olan LN'nin koruyucu etkinliği hem gen ekspresyonu seviyesinde hem de biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

30 adet sağlıklı erkek Sprague-Dawley rat beş gruba ayrıldı (Grup 1: Kontrol grubu; Grup 2: Çözücü Kontrol (Dimetilsülfoksit-DMSO) grubu; Grup 3: Rifampisin (RF) grubu; Grup 4: Linalool (LN) grubu; Grup 5: Rifampisin-Linalool (RF+LN) grubu. Biyokimyasal ve histolojik analizler ile gen ekspresyon seviyeleri için beyin dokuları, kan glikoz seviyelerini ölçmek için kan örnekleri alındı.

Bulgular

Rifampisin uygulaması, beyin ağırlığını azaltırken, CYP1A1 ve CYP1A2 mRNA gen ekspresyonunu ve kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde artırmıştır. Diğer yandan RF+LN grubunda CYP1A1 ve CYP1A2 mRNA gen ekspresyonu ve kan glukoz düzeylerinde anlamlı

azalmalar olurken, beyin ağırlığında anlamlı düzelme gözlenmiştir. Histolojik bulgular LN verilen gruplarda, RF ye bağlı oluşan hasarların azaldığını göstermiştir.

Sonuç

LN'nin beyin dokusunu RF'nin toksik etkilerinden korumada oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beyin; CYP1A1, CYP1A2, Linalool, Rifampisin

Abstract

Objective

In this study linalool (LN), which has antihyperglycemic, hypolipidemic and antioxidant properties, is intended to be used in the treatment of neurodegenerations and neural disorders that may occur due to rifampicin (RF). For this reason, it was aimed to examine the effects of LN on the expression of genes, biochemical and histopathological parameters in these metabolic pathways against neurotoxicity that may occur due to RF, and to investigate the protective effects of LN, which has antioxidant properties.

Material and Method

Thirty healthy male Sprague-Dawley rats were divided into five groups (group 1; control, group 2; solvent

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M.Ö. / meltemozgocmen@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 13.04.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.05.2023

ORCID IDs of the authors:M.Ö: 0000-0003-3190-4486; S.A: 0000-0001-9040-6773

control (DMSO); group 3, RF; group 4, LN; group 5; RF+LN). Brain tissues were taken for biochemical, histological and gene expressions analyses. Blood samples were taken to measure blood glucose levels.

Results

Rifampicin treatment significantly increased CYP1A1 and CYP1A2 mRNA gene expression and blood glucose levels, while reducing brain weight according to findings. On the other hand, there was a significant decrease in CYP1A1 and CYP1A2 mRNA gene expression and blood glucose levels in the RF+LN

group, while a significant improvement in brain weight was observed and as a result of histological analyzes, it was observed that the damage caused by RF decreased in the groups given LN.

Conclusion

LN was found to be highly effective in protecting the brain from the toxic effects of RF.

Keywords: Brain, CYP1A1, CYP1A2, Linalool, Rifampicin.

Introduction

Rifampicin (RF) or rifampin is an antibiotic drug from the rifamycin group with a bactericidal effect. It is generally used in the treatment of mycobacterial infections (tuberculosis, leprosy, etc.) (1).

Rifampicin has some side effects. A 56-year-old patient developed bilateral retrobulbar neuritis that progressed to sensory polyneuropathy and severe optic atrophy 3 months after initiation of an antituberculosis regimen with isoniazid, ethambutol, and rifampicin (2). Widely used antibacterial agents such as RF have been associated with various neurotoxic reactions such as seizure disorders, encephalopathy, as central nervous system toxicities, neuropsychiatric symptoms and swollen fontanelles (3).

CYP1A1 and CYP1A2 are two of the individual members of cytochrome P450 (CYP), one of the most important enzyme groups involved in drug metabolism (4). *CYP1A1/1A2 enzymes have been shown to play a key role in the expression of all genes.* CYPs are a super family of enzymes that catalyze the metabolic activation and detoxification of a wide variety of xenobiotics, including clinically used drugs, drugs of abuse, toxins (5). In addition, CYPs are involved in the metabolism of various endogenous chemicals such as bile acids, hormones, neurosteroids, eicosanoids, cholesterol, and vitamins (6).

The genes encoding cytochrome P450 are regulated by endogenous hormones such as growth hormone, corticosteroids, thyroid and sex hormones secreted from the hypothalamus-pituitary (7). Therefore, it has been reported that brain CYPs play an important role in the control of personality and behavior, brain activity, sensitivity and neuronal disorders. Members of the CYP family most active in the metabolism of toxic and chemical carcinogens include CYP1A1, 1A2, 1B1 and

2E1(8, 9).

The mammalian brain depends on glucose as its main energy source, and glucose metabolism is critical to brain physiology and function. Insulin secreted by the pancreas plays a major role in the regulation of glucose metabolism in peripheral tissues. The brain is an insulin sensitive organ and insulin has been shown to protect neurons against neurodegenerative disorders. Impaired insulin signaling causes oxidative neuronal damage and puts the brain at risk of neurodegeneration (10).

Oxidative stress through the production of reactive oxygen species (ROS) has been suggested as the main cause underlying the development of insulin resistance, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and β -cell dysfunction (11, 12). Hyperglycemia triggers several metabolic signaling pathways that lead to inflammation, cytokine secretion, cell death and thus diabetic complications. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) results from hyperglycemia that induces inflammatory responses and oxidative stress that damage nerve tissue (13). Hyperglycemia is also known to increase ROS production and cause oxidative stress. The increase in the production of ROS and the decrease in antioxidant capacity increase the inflammatory response and apoptosis (14).

Medicinal and aromatic plants are used for antidiabetes, anticancer, antihypertension, anticardiovascular, antileprosy, etc., due to their ability to synthesize therapeutic bioactive secondary metabolites has pharmacological properties. Although there are no treatment strategies to reduce oxidative stress in general, antioxidants are thought to be effective in this regard (15, 16). In our study, we used linalool (LN), a natural monoterpene, to eliminate or reduce the common side effects of RF.

Linalool has antioxidant activity, and antimicrobial, anxiolytic, antiviral, antidepressive, anticancer, anti-inflammatory, antinoceptive, anti-hyperlipidemic, analgesic, anxiolytic, and neuroprotective effects. LN has powerful antioxidant properties and eliminates ROS produced by various toxic substances (17).

Studies have shown that LN has neuroprotective effects against cortical neuronal damage induced by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R) (18). However, the protective and therapeutic effects of LN in combination with RF on the brain have not been studied. In this study, it was aimed to investigate the effects of LN by giving RF to rats with gene expression, biochemical and histopathological analysis.

Material and Method

Ethical Approval

All experiments in this study were approved by Adiyaman University Animal Experiments Ethics Committee (2021/026).

Chemicals

Rifampicin (CAS RN: 13292-46-1) were purchased from TCI (Tokyo Chemical Industry) Chemicals. Linalool and all other chemicals used in the study were purchased from Sigma Aldrich.

Animals and Experimental Design

The study was carried out on a total of 30 healthy, 8-12 weeks old male Sprague Dawley rats, with an average weight of 220-270 g, Rats were housed at 21 ± 2 °C, $45\% \pm 5\%$ humidity, and a 12:12 h light: dark cycle in a well-ventilated room. Free access to feed and water was provided. The rats were randomly divided into 5 equal groups according to the inducing and protective agents given to the rats. The first was used as a control. The second group, solvent control, 50 mg/kg/day Dimethyl sulfoxide (DMSO) was applied. The third group was given 50 mg/kg/day of rifampicin (19). The fourth group was given linalool 50 mg/kg/day (20). The fifth group was given linalool 50 mg/kg/day (20) followed by rifampicin 50 mg/kg/day.

Preparation of Test Solutions

Rifampicin (50 mg/kg/day) was prepared by dissolving in dimethyl sulfoxide (DMSO, Sigma, USA) and stored at -20 °C (21, 22). Linalool was administered alone as 50 mg/kg/day.

Treatments of Test Solutions

Except for the intraperitoneal application of linalool, all

applications were administered daily by oral gavage for 15 days.

Measurement of Blood Glucose Level

Blood glucose levels were measured with Abbott Labs Architect C16000 systems (Abbott GmbH & Co, Germany) and the commercial Abbott kits were utilized. Blood glucose levels were determined by spectrophotometric method in the wavelength range of 340-380 nm (23, 24). Glucose levels were expressed as mg/dl serum.

Genetic Analysis

RNA Extraction, cDNA Synthesis and Quantitative PCR Analysis

Fresh frozen rat brain was processed for RNA extraction using AccuZol™ Total RNA Extraction Solution (Bioneer, K-3090) under RNase-free conditions following the manufacturer's instructions and quantified by measuring absorbance at 260/230 nm and 260/280 nm with the NanoDrop spectrophotometer (Denovix DS). -11) and stored at -80 °C until use. For Q-PCR, the first 5 µg of total RNA was reverse transcribed using AccuPower® RT PreMix (Bioneer K-2041) using appropriate controls to ensure no genomic DNA contamination.

qRT-PCR was used to detect the expression level of CYP1A1 and CYP1A2 and was performed using the ExiCycler™96 qRT-PCR system (Bioneer) following the instructions of AccuPower GreenStar qPCR Pre-Mix (Bioneer, Cat No: K-6210). The GAPDH gene was amplified as an internal control. The primers were for CYP1A1 forward, 5'- ATGAGTTTGGGGAGGTTACTGGT -3' and reverse, 5'- ACTTCTTATTCAAGTCCTTGAAGCA-3' (25), CYP1A2 forward 5'- AGTC-CAGGAACACTATCAAGACTTCA-3' and reverse 5'- AGGGATGAGACCACCGTTGTC-3' (25). GAPDH forward, 5'- CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3' and reverse, 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3' (23). The PCR conditions were: 95 °C for 1 minute, then 45 cycles at 95 °C for 5 seconds and 55 °C for 40 seconds. The $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method was used to calculate the relative mRNA expression.

Histological Procedure

The brain tissues were fixed in 10% formalin solution for 24 hours and washed in tap water one night after fixation. Tissue samples were dehydrated in through increasing concentrations of ethanol, cleared with xylene, and embedded in paraffin. The sections at 4 µm thickness taken from paraffin blocks by using microtome (Leica SM2000R, Germany) were stained by Hematoxylin–Eosin (H–E), and then covered with entellan.

Immunohistochemical Procedure

Tissues of 4µm thicknesses were obtained and were stained with CAS-8 primary ab (rabbit Caspase 8 antibody, ab25901, Abcam, Cambridge, USA, 1:100) and iNOS primary ab (rabbit anti iNOS antibody, ab3523 Abcam, Cambridge, USA, 1:100) by using a sensitive peroxidase-labelled streptavidin-biotin detection system (B40931, Abcam, Cambridge, USA) and were covered with entellan. At last, tissue samples were analysed and evaluated, the receptor densities observed were identified using the semi-quantitative evaluation method (26).

Histological Evaluation

All specimens were examined under light microscope (Nikon Eclipse Ni-U, JAPAN) and were photographed by digital camera (Nikon DS-Ri2, JAPAN). On the specimens stained with Hematoxylin–Eosin, a semi-quantitative analysis of histopathological results were then calculated to allow comparison between the groups. All groups were analysed and evaluated according to scoring by Refaiy (26).

Histopathological findings were graded as follows:

- 0 (-), negative score: No structural changes,
- 1 (+), 1 positive score: Light structural changes,
- 2 (++) , 2 positive score: Middle structural changes,
- 3 (+++) , 3 positive score: Serious structural changes

Immunohistochemical Evaluation

The staining intensity were identified using the semi-quantitative evaluation method on immunohistochemically staining sections (26). Samples were analyzed by examining five different sections in each

sample, which were then scored from 0 to 3 (-, +, ++, +++) according to the intensity of staining.

Immunoreactivity scores were graded as follows:

- 0 (-), negative score: absence of immunopositive reaction,
- 1 (+), 1 positive score: slight immunopositive reaction,
- 2 (++) , 2 positive score: moderate immunopositive reaction,
- 3 (+++) , 3 positive score: strong immunopositive reaction.

For evaluation, 10 different fields for every section at a magnification under 20X objective for all groups. Results were subjected to statistical analysis.

Statistical Analysis

Data were analyzed and Mann-Whitney U and one-way ANOVA test were conducted as described in (27) via SPSS 18 software for all analysis. Differences were considered as significant for P<0.05. The values were expressed as mean ± standard deviation (S.D), as appropriate, and at least in triplicate.

Results

Effects of RF and LN on Fresh Brain Weight (g) and Fresh Brain Weight/Body Weight Ratio

Brain weight measurements were shown in Table 1. It is seen that the brain weight of the animals treated with RF decreased and this decrease was statistically significant compared to the control, LN, RF+LN groups (p=0.000). On the contrary, a statistically significant increase was found in the brain weight of the

Table 1

Comparison of fresh brain weight (g) and fresh brain weight/body weight ratio between the groups.

STUDY GROUPS						
	Control	DMSO	RF	LN	RF+LN	p value
Fresh brain weight (g)	2,01±0,0038 ^{c,e}	1,9796±0,0033 ^{c,e}	1,7266±0,0112 ^{a,b,d,e}	1,9851±0,0030 ^{c,e}	1,8678±0,0187 ^{a,b,c,d}	0,000
Fresh brain weight/body weight ratio	0,0065±0,00003 ^{b,c,e}	0,0065±0,00002 ^{c,e}	0,0061±0,00003 ^{a,b,d,e}	0,0065±0,00002 ^{c,e}	0,0066±0,00003 ^{a,b,c,d}	0,000

Each group represents the mean ± SEM for experimental rats. The was used ANOVA test a; Significant from control; b; Significant from DMSO; c;Significant from RF; d; Significant from LN; e; Significant from RF+LN. p<0.05. Abbreviations: RF: rifampicin 50 mg/kg/day; DMSO: dimethyl sulfoxide; LN: linalool 50 mg/kg/day RF+LN: 50 mg/kg/day rifampicin+50 mg/kg/day linalool.

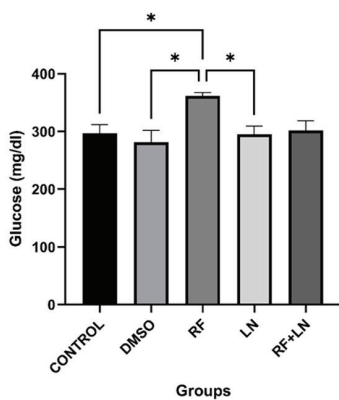


Figure 1

Effect of RF and LN on blood glucose level in rats in a 15-day experiment. Each group represents the mean \pm SEM for six rats. The was used one-way ANOVA with Graphpad 9 Prism. Data are the mean \pm SEM of six individual rats. * $p < 0.05$. Abbreviations: RF: rifampicin 50 mg/kg/day; DMSO: dimethyl sulfoxide; LN: linalool 50 mg/kg/day RF+LN: 50 mg/kg/day rifampicin+50 mg/kg/day linalool.

RF+LN group compared to the RF group ($p = 0.000$) (Table 1). In addition, the fresh brain weight/body weight ratio was statistically different between all groups ($p = 0.000$) (Table 1). According to results, LN showed preventive and ameliorative effect against the common side effects of RF.

Biochemical Results

Effects of RF and LN on Blood Glucose Levels

The effects of RF and LN on blood glucose levels are summarized in Figure 2. Significant differences were detected between the various treatments for glucose levels in rats. In RF group rats, blood glucose levels had statistically significantly higher compared to control, DMSO and LN group rats ($p < 0.05$). However, although blood glucose values were low in the RF+LN group than the RF group, it was not statistically significant ($p = 0.0768$, $p > 0.05$).

Genetic Results

Effect of RF and LN on Expressions of CYP1A1 and CYP1A2 Gene

Figures 2A and 2B show the effects of RF versus LN on CYP1A1 and CYP1A2 mRNA expression in all study groups. CYP1A1 ($p < 0.0001$) and CYP1A2 ($p < 0.01$) mRNA expressions were significantly increased in the RF group compared to the control, DMSO, LN and RF+LN groups. The RF+LN group significantly reduced CYP1A1 ($p < 0.0001$) and CYP1A2 ($p < 0.01$) mRNA levels compared to the RF group (Fig. 2A and 2B).

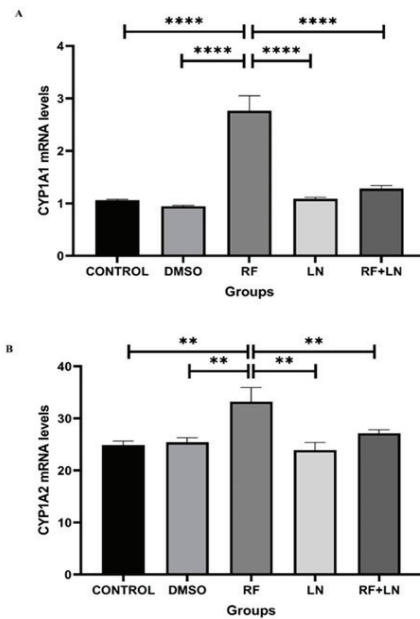


Figure 2

Effect of RF and LN on expressions of CYP1A1 (A) and CYP1A2 (B) mRNA in rat brain. Results were analyzed by real-time PCR and the values obtained were normalized against the expression of the endogenous control GAPDH. The were used ANOVA with Graphpad 9 Prism. Data are the mean \pm SEM of six individual rats. **** $p < 0.0001$, ** $p < 0.01$. Abbreviations: RF: rifampicin 50 mg/kg/day; DMSO: dimethyl sulfoxide; LN: linalool 50 mg/kg/day RF+LN: 50 mg/kg/day rifampicin+50 mg/kg/day linalool.

Histological Findings

Normal histological structures were observed in the control, DMSO and LN groups (Figs. 3 A, B, and D). Histopathological findings were observed in RF and RF+LN groups such as mononuclear cell infiltration, neuropil vacuolization, neuron degeneration, picnotic nucleus in neurons and hemorrhagic areas, decrease in the number of neurons ($p < 0.05$), (Figs. 3 Cand E). Mentioned tissue damages were decreased in RF+LN group compared to RF group ($p < 0.05$), (Fig. 3 E).

Immunohistochemical Results

It was observed that the CAS-8 and iNOS receptors in the brain sections were stained very slightly in the control, DMSO and LN groups (Figs. 4A, A1, B, B1, D, D1), (Table 2). On the other hand, they were more intensely stained in the RF and RF+LN groups compared to the control, DMSO and LN groups ($p < 0.05$), (Figs. 4C, C1, 4E, E1), (Table 2).

The staining intensity of the receptors is highest in RF and RF+LN groups, respectively, while less in control, DMSO and LN groups ($p < 0.05$), (Fig. 4), (Table 2).

Table 2

The mean immunoreactivity scores for iNOS and Cas-8 positive cells in brain tissues of the groups.

	Control	DMSO	RF	LN	RF+LN
iNOS	0.13±0.344 ^{c,e}	0,28±0,254 ^{c,e}	2,88±0,154 ^{a,b,d,e}	0.18±0.363 ^{c,e}	1,68±0,154 ^{a,b,c,d}
Cas -8	0.15±0.363 ^{c,e}	0,13±0,62 ^{c,e}	2,15±0,263 ^{a,b,d,e}	0.13±0.254 ^{c,e}	1,42±0,254 ^{a,b,c,d}

Values are expressed as means ± SD. The relationships between groups and results are assessed by one-way ANOVA. a, b, c, d, e; different characters indicate statistically significant differences in the same column p<0.05, p<0.001. a; Significant from control; b; Significant from DMSO; c; Significant from RF; d; Significant from LN; e; Significant from RF+LN.

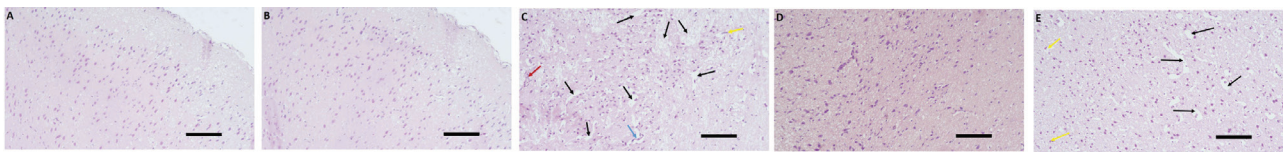


Figure 3

Histopathological findings in brain tissues belonging to control and experimental groups: A, B, D; Control, DMSO and LN groups; normal histological structure of brain. C, RF group; picnotic nukleus in neurons (yellow arrow), mononuclear cell infiltration (red arrow), neuropil vacuolization (black arrows), neuron degeneration (blue arrows). E, RF+LN group; mild histopatological findings, H-E, x20.

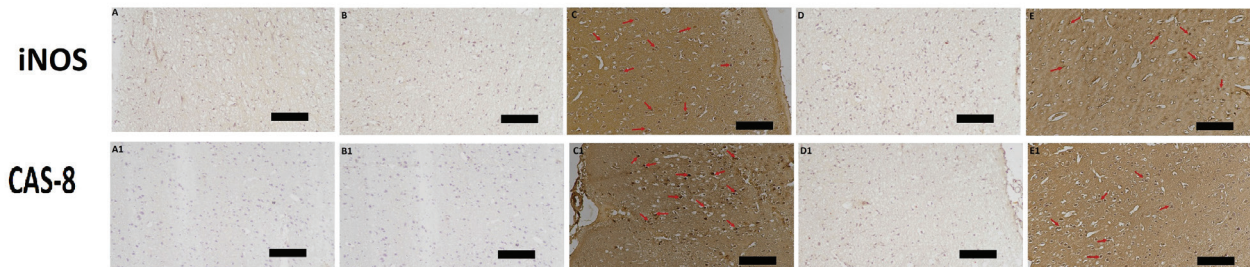


Figure 4

iNOS and CAS-8 immune stainings in brain tissues belonging to control and experimental groups. A-A1, B-B1, D-D1; Control, DMSO and LN groups; no positive staining, C-C1, RF group; intensive positive staining, E-E1, RF+LN group; mild positive stainings, A-B-C-D-E; iNOS, A1-B1-C1-D1-E1; Caspase 8, immün satining, x20.

iNOS immunoreactivity was stronger than CAS-8 for RF and RF+LN groups (p<0.05), (Fig. 4 C, C1, 4E, E1).

Discussion

In recent years, several studies have demonstrated the presence of drug-metabolizing enzymes, particularly cytochrome P450s, in all brain regions of different species and in various brain cells (28). The possibility of CYP1A1/1A2 being localized and inducible at

the brain-CSF barrier and in leaky areas of the blood brain barrier where they may act as a protective metabolic barrier was examined (29).

In present study, rifampicin (RF) was metabolized by the cytochrome P450 (CYP) dependent monooxygenase system. RF induced CYP1A1 and CYP1A2. In a previous study, cells that differentiate into stem cells transformed into neuronal subtypes showed significant induction in the expression of AHR, CAR,

PXR, CYP1A1, 2B6, 2E1, 3A4 and GSTP1-1 when exposed to the universal CYP inducer RF, supporting the results obtained from this study. (30). Abnormalities in the brain such as neurodegeneration, incidence of dementia and mild cognitive impairment occur due to neuronal redox imbalance and oxidative damage (31).

According to present findings, was found that the brain weights and also the ratio of brain/body weight of rats treated with RF decreased. It was thought that this situation is due to cytotoxicity and apoptosis that develops increased CYP1A1/1A2 expression in the brain caused by RF. In a previous study, showing increased cytotoxicity, micronuclei formation, caspase 3/7 activity, apoptosis and DNA damage in cells due to increased expression of CYP1A1/1A2 provides consistent evidence supporting this findings (32). In another study, it was reported that increased CYP1A1/1A2 expression causes apoptosis and cell damage by increasing oxidative stress (33). Studies have shown that bioactive and unstable intermediate metabolites are produced by the catalytic effect of CYP enzymes from ubiquitous environmental carcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), and these metabolites are cytotoxic and mutagenic and are generally detoxified by the enzymatic effect of phase II enzymes. (34). Studies have found a positive relationship between stimulation of CYPs and oxidative stress (35). In the studies, it was observed that the formation of DNA adducts increased as a result of the induction of the CYP1A1 enzyme (36). In a study, it was reported that rifampicin can cross the blood-brain barrier and cause obstruction in the meninges (37). These enzymes are thought to be involved in various central nervous system functions, especially in the protection of brain tissue from toxic substances, neurosteroid synthesis and drug metabolism (38). In this study, similar findings were observed with genetic results.

According to the results obtained from the present study, it was thought that LN protects brain tissues from apoptosis and cytotoxicity, especially by reducing CYP1A1/1A2 mRNA expression against the side effects of RF, and LN achieves this effect by eliminating ROS caused by CYP1A1/1A2 expressions, thanks to its antioxidant property. In a study, treatment with LN showed attenuation of cancer activity by inhibiting mRNA expression of proapoptotic markers such as Bcl-2, Cas-3, CYP1A1 and NFkB (39). Caputo et al (2021) found that LN prevented neurotoxicity by inhibiting the increase in the production of intracellular ROS and the activation of caspase-3 (40). In studies was found that apoptotic pathway was caused by the intrinsic mitochondrial pathway with the decreased

cleaved caspases (3-8) (41-43). Similar findings were also observed immunohistochemically with staining iNOS and Cas-8 in this study. The higher degree of iNOS staining than Cas-8 staining, indicates that apoptosis occurred due to the increase in NO.

In an another study, conducted on diabetic rats, consumption of cinnamon, the active ingredient of which is LN, significantly reduced blood glucose, triglyceride, total cholesterol, VLDL, LDL and urea levels, while on the contrary increased GSH activity (44). Similar findings were observed in this study as well.

The brain is a glucose-dependent organ that can be damaged by both hypoglycemia and hyperglycemia, and has a key role in the control of energy metabolism, glucose metabolism and body fat content (45). In present study, blood glucose levels increased significantly in rats treated with RF, while treatment with LN improved blood glucose levels. The study, which reported that plasma glucose and insulin increased by 192% and 45%, respectively, when 600 mg of RF was administered to the subjects once a day for 7 days supports our findings (46). It has been suggested that elevated glucose levels in diabetes mellitus with RF have deleterious effects on cells through the lysosomal mechanism (47). Deepa et al shown that LN treatment restored glucose metabolizing enzymes, collagen content and GLUT-1 expression and protect from oxidative stress and inflammation in diabetic rats (48).

In present study, high blood glucose level caused apoptosis and cytotoxicity by increasing ROS in the brain. A study showing that high glucose levels cause an increase in ROS in the brain and neuronal apoptosis by increasing both oxygenase-1 (HO-1) expression from astrocytes supports this study's findings (49). Niemi et al have reported that RF reduces the blood sugar-lowering effect of glimepiride, an antidiabetic drug. (50). Therefore, blood glucose levels should be closely monitored, especially if RF is added to or removed from the treatment of a diabetic patient. Studies have shown that 1-week treatment with rifampicin impairs glucose tolerance in healthy volunteers (46).

Conclusion

Studies show that there is a lack of literature on the expression and inducibility of xenobiotic metabolizing CYPs in the brain. For this purpose, in this study, it was determined that the ameliorative and preventive effects of LN on CYP1A1 and CYP1A2 expressions, brain weights and blood glucose levels in the brain tissues of RF administered rats. However, further clinical studies are needed on this subject.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

All experiments in this study were approved by Adiyaman University Animal Experiments Ethics Committee and were performed according to ethical rules (2021/026) and the researchers paid great attention to the welfare of animals during the study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

All data and materials are available in the article and/or supplementary files.

Authors Contributions

M.Ö: Investigation, Histological-Immunohistological analyzes, Data curation, Validation, Visualization, Writing.

S.A: Investigation, Data curation, Validation, Visualization, Writing.

References

- Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Internal medicine*. 2013;52(21):2457-60.
- Leppert D, Waespe W. Neurotoxicity of antituberculous drugs in a patient without active tuberculosis. *Italian journal of neurological sciences*. 1988 Feb;9(1):31-4.
- Snavely SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Annals of internal medicine*. 1984 Jul;101(1):92-104.
- Hiratsuka M. In vitro assessment of the allelic variants of cytochrome P450. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(1):68-84.
- Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends in pharmacological sciences*. 2011 Dec;32(12):708-14.
- Liu M, Hurn PD, Alkayed NJ. Cytochrome P450 in neurological disease. *Current drug metabolism*. 2004 Jun;5(3):225-34.
- Rysz M, Bromek E, Haduch A, Sadakierska-Chudy A, Daniel WA. Damage to the Brain Serotonergic System Increases the Expression of Liver Cytochrome P450. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2015 Sep;43(9):1345-52.
- Kim JH, Stansbury KH, Walker NJ, Trush MA, Strickland PT, Sutter TR. Metabolism of benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-diol by human cytochrome P450 1B1. *Carcinogenesis*. 1998 Oct;19(10):1847-53.
- Ioannides C, Lewis DF. Cytochromes P450 in the bioactivation of chemicals. *Current topics in medicinal chemistry*. 2004;4(16):1767-88.
- Muller AP, Haas CB, Camacho-Pereira J, Brochier AW, Gnoatto J, Zimmer ER, et al. Insulin prevents mitochondrial generation of H₂O₂ in rat brain. *Experimental neurology*. 2013 Sep;247:66-72.
- Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *International journal of clinical practice*. 2006 Mar;60(3):308-14.
- Yang H, Jin X, Kei Lam CW, Yan SK. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011 Nov;49(11):1773-82.
- Cheng YC, Chu LW, Chen JY, Hsieh SL, Chang YC, Dai ZK, Wu BN. Loganin Attenuates High Glucose-Induced Schwann Cells Pyroptosis by Inhibiting ROS Generation and NLRP3 Inflammasome Activation. *Cells*. 2020 Aug 23;9(9):1948. doi: 10.3390/cells9091948.
- Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Pal A. High glucose augments ROS generation regulates mitochondrial dysfunction and apoptosis via stress signalling cascades in keratinocytes. *Life sciences*. 2020;241:117148.
- Ahmad KA, Yuan Yuan D, Nawaz W, Ze H, Zhuo CX, Talal B, et al. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free radical research*. 2017 Apr;51(4):428-38.
- Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*. 2015 Jun 5;97:55-74.
- Wang W, Li N, Luo M, Zu Y, Efferth T. Antibacterial activity and anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil compared to that of its main components. *Molecules*. 2012 Mar 5;17(3):2704-13.
- Park H, Seol GH, Ryu S, Choi IY. Neuroprotective effects of (-)-linalool against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury. *Archives of pharmacal research*. 2016;39(4):555-64.
- Hussain T, Subaiea GM, Firdous H. Hepatoprotective Evaluation of *Trapa natans* against Drug-induced Hepatotoxicity of Antitubercular Agents in Rats. *Pharmacognosy magazine*. 2018 Apr-Jun;14(54):180-5.
- Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Uremis N, Uremis M. Linalool exhibits therapeutic and protective effects in a rat model of doxorubicin-induced kidney injury by modulating oxidative stress. *Drug Chem Toxicol*. 2022 Sep;45(5):2024-2030. doi: 10.1080/01480545.2021.1894751.
- Karlson AG, Ulrich JA. Stability of rifampin in dimethylsulfoxide. *Applied microbiology*. 1969 Oct;18(4):692-3.
- Oh CT, Moon C, Choi TH, Kim BS, Jang J. *Mycobacterium marinum* infection in *Drosophila melanogaster* for antimycobacterial activity assessment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013 Mar;68(3):601-9.
- Langnaese K, John R, Schweizer H, Ebmeyer U, Keilhoff G. Selection of reference genes for quantitative real-time PCR in a rat asphyxial cardiac arrest model. *BMC molecular biology*. 2008 May 28;9:53.
- Aydın G, Adaleti R, Boz ES, Yücel FM, Özhan HK, Aksaray S. Investigation of Anti-HCV S/CO Value in Detecting Viremia in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2020 Jan;54(1):110-9.
- Kitamura R, Matsuoka K, Nagayama S, Otagiri M. Time-dependent induction of rat hepatic CYP1A1 and CYP1A2 expression after single-dose administration of the anti-angiogenic agent TSU-68. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2008;23(6):421-7.
- Refaiy A, Muhammad E, ElGanainy EO. Semiquantitative smoothelin expression in detection of muscle invasion in transurethral resection and cystectomy specimens in cases of urinary bladder carcinoma. *African Journal of Urology*. 2011 2011/03/01;17(1):6-10.
- Gibson-Corley KN, Olivier AK, Meyerholz DK. Principles for valid histopathologic scoring in research. *Veterinary pathology*. 2013 Nov;50(6):1007-15.
- Strobel H, Thompson C, Antonovic L. Cytochromes P450 in brain: function and significance. *Current drug metabolism*. 2001;2(2):199-214.

29. Morse DC, Stein AP, Thomas PE, Lowndes HE. Distribution and induction of cytochrome P450 1A1 and 1A2 in rat brain. *Toxicology and applied pharmacology*. 1998 Sep;152(1):232-9.
30. Singh AK, Kashyap MP, Jahan S, Kumar V, Tripathi VK, Siddiqui MA, et al. Expression and inducibility of cytochrome P450s (CYP1A1, 2B6, 2E1, 3A4) in human cord blood CD34(+) stem cell-derived differentiating neuronal cells. *Toxicological sciences*. 2012 Oct;129(2):392-410.
31. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 18;20(4):874. doi: 10.3390/ijms20040874.
32. Li X, He X, Chen S, Le Y, Bryant MS, Guo L, et al. The genotoxicity potential of luteolin is enhanced by CYP1A1 and CYP1A2 in human lymphoblastoid TK6 cells. *Toxicology letters*. 2021 Jun 15;344:58-68.
33. Pyo MC, Shin HS, Jeon GY, Lee KW. Synergistic Interaction of Ochratoxin A and Acrylamide Toxins in Human Kidney and Liver Cells. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2020;43(9):1346-55.
34. Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2006;21(4):257-76.
35. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, et al. An environmental contaminant, benzo (a) pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Journal of dermatological science*. 2011;62(1):42-9.
36. Bartsch H, Rojas M, Alexandrov K, Camus AM, Castegnaro M, Malaveille C, et al. Metabolic polymorphism affecting DNA binding and excretion of carcinogens in humans. *Pharmacogenetics*. 1995;5:84-90.
37. Awodele O, Akintonwa A, Osunkalu VO, Coker HA. Modulatory activity of antioxidants against the toxicity of Rifampicin in vivo. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2010 Jan-Feb;52(1):43-6.
38. Malaplate-Armand C, Leininger-Muller B, Batt AM. Astrocytic cytochromes p450: an enzyme subfamily critical for brain metabolism and neuroprotection. *Revue neurologique*. 2004 Jul;160(6-7):651-8.
39. Khalil HE, Ibrahim HM, Darrag HM, Matsunami K. Insight into Analysis of Essential Oil from *Anisosciadium lanatum* Boiss.-Chemical Composition, Molecular Docking, and Mitigation of Hepg2 Cancer Cells through Apoptotic Markers. *Plants*. 2021 Dec 26;11(1):66. doi: 10.3390/plants11010066.
40. Caputo L, Piccialli I, Ciccone R, de Caprariis P, Massa A, De Feo V, Pannaccione A. Lavender and coriander essential oils and their main component linalool exert a protective effect against amyloid- β neurotoxicity. *Phytother Res*. 2021 Jan;35(1):486-493. doi: 10.1002/ptr.6827.
41. Jeong K, Shin YC, Park S, Park JS, Kim N, Um JY, et al. Ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi prevents oxidative damage and neuroinflammation and memorial impairments in artificial senescence mice. *Journal of biomedical science*. 2011 Feb 8;18(1):14.
42. Gómez-Apo E, Silva-Pereyra J, Soto-Abraham V, Mondragón-Maya A, Sanchez-Lopez J. Immunohistochemical analysis of caspase expression in the brains of individuals with obesity or overweight. *Obesity science & practice*. 2023 Apr;9(2):137-44.
43. Yeh SH, Huang WS, Chiu CH, Chen CL, Chen HT, Chi DY, et al. Automated Synthesis and Initial Evaluation of (4'-Amino-5',8'-difluoro-1'H-spiro[piperidine-4,2'-quinazolin]-1-yl)(4-[(18)F]fluorophenyl)methanone for PET/MR Imaging of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Molecular imaging*. 2021;2021:9996125.
44. Çelik R, Mert H, Comba B, Mert N. Effects of cinnamaldehyde on glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, some biochemical and hematological parameters in diabetic rats. *Biomarkers*. 2022 May;27(3):270-7.
45. Scheen AJ. Central nervous system: a conductor orchestrating metabolic regulations harmed by both hyperglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetes & metabolism*. 2010 Oct;36 Suppl 3:S31-8.
46. Rysä J, Buler M, Savolainen MJ, Ruskoaho H, Hakkola J, Hukkanen J. Pregnane X receptor agonists impair postprandial glucose tolerance. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013 Jun;93(6):556-63.
47. Perry W. Rifampicin, halothane and glucose as mediators of lysosomal enzyme release and tissue damage. *Medical hypotheses*. 1988 Jun;26(2):131-4.
48. Deepa B, Venkatraman Anuradha C. Effects of linalool on inflammation, matrix accumulation and podocyte loss in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicology mechanisms and methods*. 2013 May;23(4):223-34.
49. Yang CM, Lin CC, Hsieh HL. High-Glucose-Derived Oxidative Stress-Dependent Heme Oxygenase-1 Expression from Astrocytes Contributes to the Neuronal Apoptosis. *Molecular neurobiology*. 2017 Jan;54(1):470-83.
50. Niemi M, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *British journal of clinical pharmacology*. 2000 Dec;50(6):591-5.

PRİMER TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİNDE, KLORHEKSİDİN GLUKONAT VE POVIDON İYOTUN CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONUNA ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF CHLORHEXIDINE GLUCONATE AND POVIDONE IODINE ON SURGICAL SITE INFECTION IN PRIMARY TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

Selda URFA¹, Büşra SAYGIN², Yasemin CİCİBAŞ¹, Bekir BALLI¹, Ayşe Dudu GÜLKAN¹, Süleyman AKKUZU¹, Fatih İNCİ³

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ortopedi Ameliyathanesi, Ankara, TÜRKİYE

² Ankara Bilkent Şehir hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Urfa S, Saygin B, Cicibaş Y, Ballı B, Gülkan AD, Akkuzu S, İnci F. Primer Total Diz Artroplastisinde, Klorheksidin Glukonat ve Povidon İyotun Cerrahi Alan Enfeksiyonuna Etkinliğinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2023; 30(3): 372-379.

Öz

Amaç

Hasta cildi patojen mikroorganizmalar için majör bir kaynaktır. Cerrahi öncesinde, cilt temizliğinin antiseptiklerle yapılarak bu patojenlerin cerrahi alandan uzaklaştırılması standart bir yöntemdir. Klorheksidin glukonat (KG) ve Povidon iyot (Pİ) bu amaç için önerilen iki farklı antiseptiktir. Bu antiseptiklerin kontamine cerrahilerdeki etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, temiz cerrahilerdeki etkinliğini bildiren çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada, temiz cerrahi olan primer total diz artroplastisinde klorheksidin glukonatın cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliğinin povidon iyot ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Cerrahi alan cilt temizliğinde KG (110 hasta) ve Pİ (135 hasta) kullanılan toplam 245 primer total diz artroplastisi hastasının verileri incelendi. Hastalar kullanılan antiseptiğe göre KG grubu ve Pİ grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Grupların demografik özellikleri benzerdi

($p>0,05$). KG grubunda, cerrahi alandan cerrahi öncesi ve sonrasında alınan sürüntü örnekleri mikrobiyolojik olarak incelendi ve çalışmanın birincil sonucu olarak KG'nin cerrahi alan asepsisine anlık etkinliği değerlendirildi. Her iki grupta cerrahi alanda gelişen enfeksiyon komplikasyonu; yüzeysel enfeksiyon (minör komplikasyon) ve derin enfeksiyon (majör komplikasyon) olarak kaydedildi. Çalışmanın ikincil sonucu olarak cerrahi alan komplikasyonları her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular

KG kullanılmadan önce cerrahi alandan alınan sürüntü örneklerinin hepsinde en az bir patojen mikroorganizma ürerken, KG kullanıldıktan sonra alınan sürüntü örneklerinin hiçbirinde üreme olmadı. KG ve Pİ grubunda cerrahi alan komplikasyonları sırasıyla; minör komplikasyonlar (%4,54 ve %5,18) ve majör komplikasyonlar (%0,9 ve %1,8) olarak bulundu. Minör ve majör komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmanın birincil sonucunda, primer total diz artroplastisinde

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: F.İ. / fatihinci@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 13.08.2023

ORCID IDs of the authors: S.U:0000-0002-7887-6024; B.S: 0000-0002-9060-2587;

Y.C: 0000-0002-2591-6440; B.B: 0000-0001-7837-3112; A.D.G: 0000-0002-6809-1848;

S.A: 0000-0002-7253-9019; F.İ: 0000-0002-7960-4880

klorheksidin glukonat kullanıldığında cerrahi alanda tam bir asepsi oluşturmaktadır ve ikincil sonuç olarak cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliği açısından klorheksidin glukonatın povidon iyot ile karşılaştırılmasında gruplar arasında fark olmadığı sonucu elde edildi.

Sonuç

Bu çalışma temiz cerrahi olan primer total diz artroplastisinde antiseptiklerin etkinliğini değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. Primer total diz artroplastisinde klorheksidin glukonat kullanıldığında cerrahi alanda tam bir asepsi oluşturmaktadır ve cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede povidon iyot gibi etkindir.

Anahtar Kelimeler: Asepsi, Cerrahi alan enfeksiyonu, Klorheksidin glukonat, Povidon iyot, Primer total diz artroplastisi

Abstract

Objective

Patient skin is a major source for pathogenic microorganisms. Before surgery, it is a standard method to clean the skin with antiseptics and remove these pathogens from the surgical area. Chlorhexidine gluconate (CG) and Povidone iodine (PI) are two different antiseptics recommended for this purpose. Although there are many studies showing the effectiveness of these antiseptics in contaminated surgeries, studies reporting their effectiveness in clean surgeries are limited. In this study, it was aimed to compare the effectiveness of chlorhexidine gluconate on surgical site infection with povidone iodine in primary total knee arthroplasty, which is a clean surgery.

Material and Method

The data of a total of 245 primary total knee arthroplasty patients who used CG (110 patients) and PI (135 patients) for surgical site skin cleansing were analyzed. The patients were divided into 2 groups as KG group and PI group according to the antiseptic used. Demographic characteristics of the groups were

similar ($p>0.05$). In the KG group, swab samples taken from the surgical field before and after surgery were microbiologically examined and the immediate efficacy of chlorhexidine gluconate on surgical site asepsis was evaluated as the primary outcome of the study. Complication of infection in the surgical field in both groups; superficial infection (minor complication) and deep infection (major complication) were recorded. As a secondary outcome of the study, surgical site complications were compared between both groups.

Results

At least one pathogenic microorganism was grown in all swab samples taken from the surgical area before the use of CG, while there was no growth in any of the swab samples taken after using CG. Complications of the surgical field in the KG and PI groups, respectively; minor complications (4.54% vs. 5.18%) and major complications (0.9% vs. 1.8%) were found. There was no statistically significant difference between the groups in terms of minor and major complications ($p>0.05$). In the primary result of the study, when chlorhexidine gluconate is used in primary total knee arthroplasty, it creates complete asepsis in the surgical field, and as a secondary result, there is no difference between the groups in the comparison of chlorhexidine gluconate with povidone iodine in terms of its effectiveness in surgical site infection.

Conclusion

This study is one of the rare studies evaluating the efficacy of antiseptics in primary total knee arthroplasty, which is a clean surgery. When chlorhexidine gluconate is used in primary total knee arthroplasty, it creates complete asepsis in the surgical area and is as effective as povidone iodine in preventing surgical site infection.

Keywords: Asepsi, Chlorhexidine gluconate, Povidone iodine, Primary total knee arthroplasty, Surgical site infection

Giriş

Primer total diz artroplastisi (TDA) sonrası enfeksiyon görülme sıklığı %1-3 oranında olup, tedavide zorluklara ve yıkıcı sonuçlara yol açabilir (1-5). Bu yıkıcı sonuçlardan dolayı artroplastisi enfeksiyonlarını önleyici yöntemlerin belirlenmesine gereksinim vardır (2).

Hastanın cildi patojenler için major bir kaynak olup, cerrahi alan enfeksiyonlarının azaltılması için bu pa-

tojenlerin cerrahi öncesi cilt temizliği ile cerrahi alandan uzaklaştırılması enfeksiyon kontrol komitesi tarafından önerilen standart bir bakım yöntemidir (1). Klorheksidin Glukonat (KG) ve Povidon İyot (Pİ), cilt temizleyicisi olarak önerilen antiseptiklerdendir (5-9). KG bakterilerin duvar geçirgenliğini bozarak bakterisidal etki gösterirken Pİ ise yıllardır cerrahi alan antiseptisinde kullanılan bir ajan olup Pİ solüsyonundan serbest iyot salınması etkisiyle cerrahi alanda bakterisidal etki gösterir, bu bakterisidal özellikleri sayesinde

her iki antiseptik cerrahi alanda bakteri kolonizasyonunu azaltarak cerrahi alan enfeksiyonu gelişme riskini azaltmaktadır (5, 9-11). Literatürde, TDA cerrahisi öncesi cilt temizliği için kullanılan Pİ antiseptiğine bağlı cilt reaksiyonları ve ciltte kimyasal yanık gelişen olgular bildirilmiştir (12-14). KG ve Pİ antiseptiklerinin kontamine cerrahilerde etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen (5, 8), primer TDA gibi temiz cerrahilerde bu iki antiseptiğin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır.

Bu çalışmada, temiz cerrahi olarak kabul edilen primer TDA'da klorheksidin glukonat ve povidon iyotun cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliklerini karşılaştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu çalışmanın birincil amacı, primer total diz artroplastisinde klorheksidin glukonatın cilt florasındaki bakteri kolonizasyonuna anlamlı etkinliğini değerlendirmek, ikincil amaç olarak ise klorheksidin glukonatın erken dönem cerrahi alan enfeksiyonu üzerine etkinliğini povidon iyot ile karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastane etik kurul onayı alındı (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi etik Kurulu, Tarih:03.11.2021, No: E1-21-2060). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü ve bilgilendirilmiş onam beyanı alındıktan sonra başladı. Ocak 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında primer TDA yapılan 245 hastada, cilt temizliği için kullanılan KG ve Pİ antiseptiklerinin cerrahi alan üzerine etkinlikleri karşılaştırıldı. Klorheksidin

glukonat kullanılan (KG grubu) ve povidon iyot kullanılan (Pİ grubu) olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. KG grubunda ardışık 110 hastanın prospektif verileri ve Pİ grubundaki 135 hastanın sisteme kayıtlı verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru, diyabet ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 1).

Primer total diz artroplastisi, cerrahi alan açısından temiz cerrahi olarak kabul edilir ve bu hastaların tümüne cerrahiden bir saat önce intravenöz olarak 1 gram sefazolin sodyum antibiyotik profilaksisi yapıldı. Tüm hastaların cerrahi alan cilt temizliği ameliyathane masasında cerrahiden hemen önce KG veya Pİ antiseptiği ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: primer TDA yapılan ve cerrahi öncesi cilt temizliğinde KG veya Pİ antiseptiği kullanılan hastalar. Dışlama kriterleri; 18 yaş altı; romatoid artrit, steroid kullanımı, kronik karaciğer hastalığı, kontrolsüz diyabet, immünsupresyon durum olması, antiseptik bileşenlerine karşı alerji ve düzenli olarak kontrole gelmeyen hastalar.

Sürüntü Örneklerinin Alınması

Cerrahi alandan cilt temizliği yapılmadan hemen önce (1 nolu sürüntü örneği) ve KG ile cilt temizliği yapıldıktan sonra (2 nolu sürüntü örneği) sürüntü örnekleri alındı. Standart olarak tüm hastalarda aynı sahadan (patella cildi üzerindeki cerrahi alandan) steril sürüntü

Tablo 1

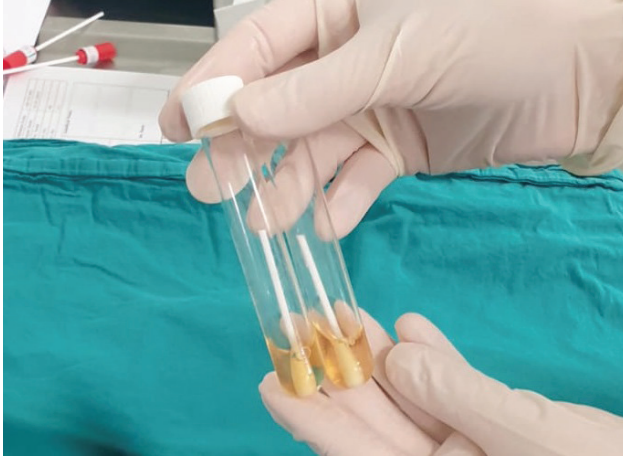
Hastaların demografik verileri. KG (Klorheksidin Glukonat), Pİ (Povidon İyot), VKİ (Vücut Kitle İndeksi), ASA (American Society of Anesthesiologists)

	KG grubu (n=110)	Pİ grubu (n=135)	p değeri
Yaş (ortalama yıl) (Range)	67,05 (±6,6) (52-83)	66,18 (±6,5) (48-83)	0,629
Cinsiyet			
Kadın (n)	89	103	0,395
Erkek (n)	21	32	0,424
VKİ (kg/m ²)	28,73 (±4,23) (19-39)	29,21 (±3,77) (21-39)	0,404
ASA skoru ortalaması (0-3)	1,84 (±0,79) (0-3)	1,85 (±0,73) (0-3)	0,738
Diyabet (n)	31	37	0,414
Sigara kullanımı (n)	20	27	0,387

çubuğu (microcult-Transport SWAP, GÜL-KA Kimya Yenimahalle -Ankara) ile sürüntü örnekleri alındı (Resim 1). Alınan sürüntü örnekleri, üzerinde hasta adı, sürüntünün alınma tarih ve saatinin yazılı olduğu sıvı besiyeri (5 ml Brain Heart Infusion Broth: Beyin-kalp sıvı besiyeri) tüplerine konarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi (Resim 2).



Resim 1
Steril sürüntü çubuğu ile cerrahi alan patella cilt yüzeyinden örnek alınması.



Resim 2
Alınan sürüntü örneklerinin sıvı besiyerine konması.

Sürüntü Örneklerinin Laboratuvar Yöntemi ile İncelenmesi

Laboratuvara ulaştırılan 1 ve 2 nolu sürüntü örnekleri, 37 °C etüvde bir gecelik inkübasyondan sonra % 5 koyun kanlı agar besi-yerine 1 µl kalibre öze ile kantitatif yöntemle ekildi. Besiyerleri 37°C etüvde bir gecelik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Üreme olmayan plaklarda inkübasyon süresi 48 saate uzatıldı. Üreme olan plaklardaki bakteriler MALDI-TOF (Matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı) MS (Kütle spektrometresi) yöntemi (BioMerieux, Fransa) ile tanımlandı ve koloni sayıları not edildi.

KG ile cilt temizliği sonrası alınan 2 nolu örneklerde üreme olursa koloni sayısındaki azalma oranını saptamak için örneklerin ileri dilüsyonla ekiminin yapılması planlandı, ancak 2 nolu örneklerin hiçbirinde üreme olmadığı için örnekler dilüsyonla çalışılmadı. Koyun

kanlı agar besi-yerinde üremesi olmayan örneklerin sıvı besi-yerindeki asıl numunelerinin inkübasyon süresi olası üreme ihtimaline karşı 5 güne uzatıldı ve 5 gün sonunda sıvı besi-yerinde bulanıklık oluşmamış örnekler üreme olmadı olarak kabul edildi.

KG antiseptiği ile cilt temizliği hem öncesi hem de sonrası alınan sürüntü örnekleri aynı koşullarda inkübasyona ve değerlendirmeye alınarak laboratuvar yönetiminde standardizasyon sağlandı. Örneklerin kantitatif yöntemle ekilmesiyle KG'nin bakterilerin koloni sayısını azaltma oranının saptanması hedeflendi. KG uygulandıktan sonra alınan sürüntü örneklerinde üreme olmaması üzerine kantitatif veriler kullanılmadı.

Klorheksidin Glukonat ve Povidon İyot Antiseptiklerinin Cerrahi Alan Enfeksiyonu Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırması

Tüm hastalar cerrahi sonrası altı hafta süreyle yara yeri takibi yapıldı ve bu sürede gelişen cerrahi alan enfeksiyonları kayıt altına alındı. Antiseptiğe bağlı cilt reaksiyonu ve turnike ilişkili kimyasal yanık olup olmadığı kaydedildi. Cerrahi alanda lokal ısı artışı, kızarıklık, yarada açılma ve yara yerinden akıntı olup olmaması gibi bulgular enfeksiyonun klinik takibinde kullanıldı. Enfeksiyon açısından klinik şüphe varsa kanda beyaz küre, sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi bakıldı ve enfeksiyon takibinde kullanıldı. Cerrahi alanda gelişen enfeksiyonlar; cerrahi tedavi gerektirmeden antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşen yüzeysel enfeksiyonlar "minör komplikasyon" ve cerrahi tedavi gerektiren derin enfeksiyon varlığı ise "major komplikasyon" olarak kaydedildi. KG ve Pİ kullanımının cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliğini değerlendirmek üzere; minör ve major komplikasyonlar gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 2).

İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların demografik verilerinin istatistiksel analizi için, Fischer-Exact testi ve non parametrik Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ve kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile özetlendi. Gerekli varyasyonların test edilmesinden sonra, gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı fark belirlenmesi durumunda Dunn'ın Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırma sonuçları yorumlandı. Kategorik değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma için Pearson ki kare, gözdedeki denek sayısı az olduğunda Monte Carlo (MC) Pearson Ki kare testi sonucu verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows Version 21.0 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Tablo 2

Klorheksidin glukonat grubunda cilt temizliği öncesinde alınan 1 nolu sürüntü örneklerinde üreyen patojen mikroorganizmalar

Üretilen patojen mikroorganizma	1.üreme (n=110)	2.üreme (n=51)	3.üreme (n=8)
<i>Micrococcus luteus</i>	11	3	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	20	4	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29	14	3
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2	
<i>Staphylococcus hominis</i>	21	7	1
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	1	1	
<i>Staphylococcus simulans</i>	1		
<i>S. cohnii sub. urealyticum</i>	1		
<i>Micrococcus lylae</i>	1		1
<i>Bacillus spp.</i>	1		
<i>Bacillus cereus group</i>	1	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	3	
<i>Enterococcus hirae</i>	1		
<i>Bacillus altitudinis/pumilis</i>	1	2	
<i>Globicatella sanguinis</i>	1		
<i>Kocuria rhizophila</i>		1	
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1		
<i>Coagulase-Negative Staphylococci</i>	1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		
<i>Moraxella osloensis</i>			1
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1		1
<i>Staphylococcus equorum</i>	1		1
<i>Corynebacterium spp</i>		3	
<i>Paenibacillus lautus</i>		1	
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>		1	
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1	1	
<i>Dermabacter hominis</i>		1	
<i>Aerococcus viridans</i>		1	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1	
<i>Bacillus flexus</i>		1	
<i>Staphylococcus caprae</i>		2	

Bulgular

Klorheksidin glukonat grubunda prospektif 110 hasta ve Pİ grubunda geriye dönük sisteme kayıtlı verileri kullanılan 135 retrospektif hasta olmak üzere toplam 245 hastanın verileri değerlendirildi, bu iki grubun demografik verileri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1). Pİ grubunda 1 hastada uyluk proksimalde cerrahi yaradan bağımsız turnike ilişkili kimyasal yanık izlendi, yüzeysel yara pansumanı ile cilt reaksiyonu tamamen düzeldi.

Klorheksidin glukonat cilt temizliği öncesi alınan "1 nolu sürüntü örneklerinin" hepsinde en az bir patojen mikroorganizma üremesi olurken, KG kullanıldıktan sonra alınan "2 nolu sürüntü örneklerinin" hiçbirinde patojen mikroorganizma üremesi olmadı. 1 nolu sürüntü örneklerinde en fazla üreyen patojen mikroorganizmalar sırasıyla; Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis, Staphylococcus haemolyticus ve Micrococcus luteus olarak gözlemlendi (Tablo 2).

Cerrahi alan enfeksiyonu açısından minör komplikasyon; KG grubunda 110 hastanın beşinde (%4,54) ve Pİ grubunda 136 hastanın yedisinde (%5,14) gözlemlendi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.209$). Major komplikasyon; KG grubunda bir hastada (%0,9) ve Pİ grubunda ise iki hastada (%1,47) gözlemlendi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.095$) (Tablo 3).

Çalışmanın birincil sonucu olarak primer TDA cerrahisi öncesinde KG antiseptiği ile cilt hazırlığı yapıldığında cerrahi alanda etkin bir asepsi elde edildiği sonucu elde edildi. Çalışmanın ikincil sonucu olarak; primer TDA cerrahisi öncesi cilt hazırlığında klorheksidin glukonat ve povidon iyot kullanılması erken dönem cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliği açısından fark bulunmadı, cerrahi alan enfeksiyonunun azaltılmasında her iki antiseptiğin benzer etkinlikte olduğu sonucu elde edildi.

Tartışma

Hastalık kontrol merkezi ve uluslararası sağlık güvenliği ağı tarafından cerrahi alan; temiz, temiz-kontamine ve kirli olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır (19, 20). Cerrahi alanda, üriner sistem, genital sistem, intestinal ve solunum yollarında enflamasyon ve enfeksiyon saptanmayan cerrahiler "temiz cerrahi" olarak tanımlanır (20). Cerrahi öncesi değerlendirmemizde, cerrahi alanda ve diğer sistemlerde enfeksiyon/enflamasyon saptanmadığı için primer TDA yaptığımız tüm hastalar temiz cerrahi olarak kaydedildi.

Cerrahi yapılacak hasta cildinde dekolonizasyon ile antisepsi elde edilmesi, cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde oldukça önemlidir (15). KG bakterisidal etkili bir ajan olup cerrahi öncesi cilt temizliği için enfeksiyon kontrol komitesi klavuzlarında önerilen antiseptik ajanlardan biridir (1, 2). Cho ve ark.larının yaptığı bir çalışmada, cilt hazırlığı için KG ve Pİ antiseptiğinin birlikte kullanımının cilt florasında antisepsi elde edilmesinde Pİ antiseptiğine göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (16). Temiz cerrahilerden olan primer TDA cerrahisi öncesinde cilt temizliği için KG kullanıldığında cerrahi alanda tam bir asepsi yaparak patojen mikroorganizma kolonizasyonunu azaltması açısından etkin olduğunu saptadık. Bunun sonucu olarak KG antiseptiğinin primer TDA'da cerrahi alanda dekolonizasyon ile antisepsi elde edilmesi açısından güvenle kullanılabilirliği sonucunu elde ettik.

Antiseptiklerin kirli ve temiz-kirli cerrahilerde etkinliğini değerlendiren literatürde çok sayıda çalışma mevcuten temiz cerrahilerde kullanılan antiseptiklerin etkinliğini değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır (8). Peel ve ark.ları, 6023 katılımcıyı içeren cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde cilt hazırlığını değerlendiren meta-analiz çalışmasında KG antiseptiğinin Pİ antiseptiğine göre cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede %21 daha etkili olduğunu bildirmiştir (17). Başka bir çalışmada, temiz cerrahi alan olarak kabul edilen ayak ve ayak bileği cerrahisinde cilt temizliğinde

Tablo 3

Cerrahi alanda gelişen komplikasyonların gruplar arasında karşılaştırılması.
KG (Klorheksidin Glukonat), Pİ (Povidon İyot).

	KG grubu (n=110)	Pİ grubu (n=136)	p değeri
Minör komplikasyon, n(%)	5 (%4,54)	7 (%5,14)	0,209
Major komplikasyon, n (%)	1 (%0,90)	2 (%1,47)	0,095

kullanılan KG'nin bakteri kolonizasyonunu azaltmada ve cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede daha etkili olduğu sonucunu bildirmişlerdir (18). Çalışmamızda, temiz cerrahi alan olarak kabul edilen primer TDA'da KG ve Pİ antiseptiklerinin cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliğini karşılaştırdık, bu iki farklı antiseptiğin erken dönemde cerrahi alan enfeksiyonuna etkinliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını saptadık ($p>0.05$). Primer TDA'da her iki antiseptiğin de erken dönemde cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede etkinlik açısından benzer olduğu sonucunu elde ettik.

Çalışmanın eksik yönlerinden biri hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca, Pİ kullanılan hasta verilerinin retrospektif verilerden elde edilmesi çalışmanın diğer bir zayıf yönüdür. Cerrahi alanda KG'nin anlık etkinliğini değerlendirerek asepsi oluşturduğunu gösteren prospektif bir çalışma olması ve temiz cerrahi olan primer TDA'da iki farklı antiseptiğin etkinliğini karşılaştıran nadir çalışmalardan biri olması bu çalışmanın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak, primer TDA'da kullanılan klorheksidin glukonat cerrahi alanda etkin olarak anlık asepsi oluşturmaktadır ve cerrahi alan enfeksiyonunu azaltmada povidon iyot kadar etkilidir. Temiz cerrahi alan olarak kabul edilen primer TDA'da, antiseptiklerin etkinliğini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik onayı, hastane etik kurulundan alınmıştır (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu, Tarih:03.11.2021, No: E1-21-2060). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

SU: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin yazımı.

BS: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal analizler; Araştırma; Validasyon

YC: Verilerin izlenmesi; Metodoloji

BB: Verilerin işlenmesi; Araştırma

ADG: Verilerin işlenmesi; Validasyon; Kaynakların sağlanması

SK: Verilerin işlenmesi; Formal analizler

Fl: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin yazılması.

Kaynaklar

1. Kapadia BH, Elmallah RK, Mont MA. A Randomized, Clinical Trial of Preadmission Chlorhexidine Skin Preparation for Lower Extremity Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Dec;31(12):2856-2861. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.043.
2. Bozic KJ, Grosso LM, Lin Z, et al. Variation in hospital-level risk-standardized complication rates following elective primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(8):640.
3. Frank RM, Cross MB, Della Valle CJ. Periprosthetic joint infection: modern aspects of prevention, diagnosis, and treatment. *J Knee Surg* 2015;28(2):105.
4. Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, et al. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty* 2010;25(6 Suppl):103
5. Darouiche RO, Wall Jr MJ, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 2010;362(1):18.
6. Kuyyakanond T, Quesnel LB. The mechanism of action of chlorhexidine. *FEMS Microbiol Lett* 1992;100(1-3):211.
7. Napolitano LM. Decolonization of the skin of the patient and surgeon. *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:Suppl 3:S3-S15.
8. Ayoub F, Quirke M, Conroy R, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for pre-operative skin preparation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Open*. 2015;1:41-46
9. Sızlan A, Dündaröz R, Dabak M, Yıldırım T, Dağlı G, Özyurt M. Povidon – İyot Solüsyonlarının Güvenilirliği. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;8(1):14-17
10. Rackur H, New aspects of mechanism of action of povidone-iodine. *J Hosp Infect*. 1985 Mar;6 Suppl A:13-23. doi: 10.1016/s0195-6701(85)80041-4.
11. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. 2017 Aug;44:260-268. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.06.073.
12. Ellanti P, Hurson C. Tourniquet-associated povidone-iodine-induced chemical burns. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 5;2015:bcr2014208967. doi: 10.1136/bcr-2014-208967.
13. Nahlieli O, Baruchin AM, Levi D, Shapira Y, Yoffe B. Povidone-iodine related burns. *Burns*. 2001 Mar;27(2):185-8. doi: 10.1016/s0305-4179(00)00081-4.
14. Yang JH, Lim H, Yoon JR, Jeong HI. Tourniquet associated chemical burn. *Indian J Orthop*. 2012 May;46(3):356-9. doi: 10.4103/0019-5413.96366.
15. Edwards PS, Lipp A, Holmes A. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003949.

16. Cho MR, Choi WK, Che SH, Song SK. Efficacy of skin preparation solutions in patients with total knee replacement: A randomized controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2023 Jan-Apr;31(1):10225536231165358. doi: 10.1177/10225536231165358.
17. Peel TN, Watson E, Lee SJ. Randomised Controlled Trials of Alcohol-Based Surgical Site Skin Preparation for the Prevention of Surgical Site Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Feb 9;10(4):663. doi: 10.3390/jcm10040663.
18. Bibbo C, Patel DV, Gehrmann RM, Lin SS. Chlorhexidine provides superior skin decontamination in foot and ankle surgery: a prospective randomized study. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Sep;438:204-8. doi: 10.1097/01.blo.0000167832.47464.22.
19. Gibson A, Tevis S, Kennedy G. Readmission after delayed diagnosis of surgical site infection: a focus on prevention using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Am J Surg*. 2014; 207:832–839.
20. World Health Organization (WHO). Protocol for Surgical Site Infection Surveillance With a Focus on Settings With Limited Resources. 2018. Available at: <http://www.who.int/infection-prevention/tools/surgical/SSI-surveillance-protocol.pdf>. Accessed February 26, 2020.

COMPARISON OF TRUNK CONTROL, MANUAL DEXTERITY, AND REACTION TIME ACCORDING TO DIFFERENT STATUS OF BALANCE IN PEOPLE WITH PARKINSON DISEASE

PARKİNSON HASTALARINDA FARKLI DENGE DURUMLARINA GÖRE GÖVDE KONTROLÜNÜN, EL FONKSİYONUNUN ve EL REAKSİYON ZAMANININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hatice YAKUT¹, Zülal BEKAR², Tuba MADEN³, Süleyman KUTLUHAN⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

³ Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Yakut H, Bekar Z, Maden T, Kutluhan S. Comparison of Trunk Control, Manual Dexterity, and Reaction Time According to Different Status of Balance in People with Parkinson Disease. Med J SDU 2023; 30(3): 380-387.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı Parkinson hastalarında farklı denge durumlarına göre gövde kontrolünün, el fonksiyonlarının ve reaksiyon zamanının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 6'sı kadın toplamda 25 Parkinson hastası dahil edildi. Bireyler Berg Denge Ölçeği (BDÖ) kesme puanlarına göre Orta risk grubu (n=11) ve Düşük risk grubu (n=14) olarak ikiye ayrıldı. Gövde kontrolü ve fonksiyonlarını değerlendirmek için statik oturma ve dinamik oturma dengesi, gövde koordinasyonu alt parametrelerinden oluşan Gövde Bozukluk Ölçeği (GBÖ) ile değerlendirildi. El kavrama kuvveti Jamar el dinamometresi ile, el fonksiyonları Purdue Pegboard testi ile el reaksiyon zamanı ise Ruler Drop testi ile bilateral ölçüldü.

Bulgular

Gövde kontrolü için gruplar karşılaştırıldığında gövde bozukluk ölçeği toplam skorunda ve dinamik oturma alt parametresinde düşük risk grubu lehine anlamlı fark vardı (p=0.030, p=0.005). Ancak statik oturma ve koordinasyon alt parametrelerinde gruplar arası fark yoktu (p=0.181, p=0.558). Her iki elin el kavrama kuvvetinde, el becerisinde ve reaksiyon zamanında gruplar arası fark görülmedi (p>0.05).

Sonuç

Parkinson hastalarında orta riskli denge grubunun dinamik oturma dengesi ve gövde bozukluğu düşük risk grubundan kötü iken, el fonksiyonları ve reaksiyon zamanı benzerdir. Parkinsonlu bireylerde proksimal stabilizasyonda ve dengede kilit rol oynayan gövde ve distal mobilite için el fonksiyonlarının incelendiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: El kavrama kuvveti, Parkinson hastalığı, Reaksiyon zamanı, Üst ekstremité

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.Y. / haticeyakut@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 11.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.08.2023

ORCID IDs of the authors: H.Y: 0000-0002-0033-0144; Z.B: 0000-0002-2076-1152;

T.M: 0000-0001-8713-0825; S.K:0000-0001-9749-2467

Abstract

Objective

This study aims to compare trunk control, manual dexterity, and reaction time according to different balance states in people with Parkinson's Disease (PwPD).

Material and Method

A total of 25 PwPD, 6 of whom were women, were included in the study. Individuals were divided into the Moderate-risk group (n=11) and the Low-risk group (n=14) according to the Berg Balance Scale (BBS) cut-off scores. To evaluate trunk control and functions, static and dynamic sitting balance were evaluated with the Trunk Impairment Scale (TIS), which consists of trunk coordination sub-parameters. Hand grip strength was measured with the Jamar hand dynamometer, manual dexterity was measured bilaterally with the Purdue Pegboard Test, and hand reaction time was measured bilaterally with the the Ruler Drop Test.

Results

When the groups were compared for trunk control, there was a significant difference in the dynamic sitting subparameter and the total score of the trunk impairment scale in favor of the low-risk group ($p=0.030$, $p=0.005$). However, there was no difference between the groups in static sitting and coordination sub-parameters ($p=0.181$, $p=0.558$). There was no difference between the groups in the grip strength, dexterity, and reaction time of both hands ($p>0.05$).

Conclusion

While the dynamic sitting balance and trunk impairment of the moderate-risk balance group was worse than the low-risk group, manual dexterity and reaction time were similar. Further studies are needed to examine manual dexterity for trunk and distal mobility, which play a key role in proximal stabilization and balance in PwPD.

Keywords: Hand grip strength, Parkinson's Disease, Reaction time, Upper extremity

Introduction

Parkinson's Disease is a progressive neurodegenerative disease characterized by the involvement of motor skills. Resting tremors, rigidity, bradykinesia, and gait disturbances are cardinal features of the disease (1). People with Parkinson's Disease (PwPD) often have poor dexterity and reduced grip strength (2). Fine motor deficits seen in PwPD, inability to control grip strength/strength, poor manual dexterity, and difficulties in reaching the amplitude, speed, and coordination required for grasping movement can be listed as motor dysfunction (3). Grip strength, which is closely related to activities of daily living, is an important indicator of motor disorders and quality of life. Excessive grip strength and temporal delays are characteristic of impaired hand functions. As impaired sensorimotor integration and movement disorders progress in PwPD, uncontrolled increase in grip strength, slowing of grasping, dystonia, prolongation of the time to lift objects, and prolongation of the movement phase of manual dexterity can be observed (3, 4).

In the progression of the disease, the symptoms generally progress from distal to proximal, starting from resting tremors in the hand and progressing towards the trunk and in the direction of disrupting the balance (5). The most common disorders in PwPD are loss of ambulation and balance (6). Balance losses and falls are 2 or 3 times more common in PwPD compared to he-

althy elderly people (7). Balance losses are based on multiple factors in the nature of the disease, such as cognitive impairment starting from postural instability, apathy, anxiety, depression, and non-motor disorders (7, 8). The part that plays an important role in postural instability is the trunk. Trunk control is considered a prerequisite for balance and upper extremity functions. It has been shown that there is a strong relationship between postural control and fine motor functions (9, 10).

For quality movement in the distal, stabilization should be better in the proximal (9). During the upper extremity functions, the body's center of gravity should change with arm movements, and adaptation to the changing gravity center should be provided. Good trunk control is needed in this dynamic process of maintaining balance (11, 12).

Studies examining this link between trunk control, balance, and hand functions are available in the literature (12-15). Among these studies conducted on different populations, studies involving PwPD are very few (9, 11). Investigation of parameters such as grip strength, dexterity, and reaction time including hand functions according to balance status in individuals with Parkinson's Disease will help fill the gap in the literature. In light of all this information, our study was planned to compare trunk control, manual dexterity, and reaction times according to different balance states in PwPD.

Material and Method

The approval for this study was obtained from the Süleyman Demirel University Clinical Research Ethics Committee with the decision number 216 on 16.11.2017. The research is a comparative-cross-sectional study. The sample of the study consisted of PwPD who came to Süleyman Demirel University Neurology Clinic between November 2017 and July 2018. The inclusion criteria for the study were being in the 55-80 age range, being diagnosed with Parkinson's Disease, having a score of 1-3 according to the Hoehn & Yahr Scale, Mini-Mental State examination score being ≥ 22 in educated subjects (16), and ≥ 18 in uneducated subjects, not having any orthopedic problems that could interfere with the tests and evaluations, and having good orientation and cooperation. Exclusion criteria were determined as having an orthopedic problem (such as DeQuervain's Tenosynovitis, shoulder pathology, cervical radiculopathy) that could hinder the evaluation, presence of evidence of systemic disease (Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, or any degenerative or non-degenerative neurological conditions), having more than one complaint of pain in the upper extremity, the presence of a history of surgery on the forearm, presence of signs of psychiatric disease such as dementia that may affect the answers given, any drug and alcohol use that may affect cognitive functions.

Twenty-five PwPD were included in the study. All participants continued their regular drug use. Evaluations were made during the "on" period, which was determined 1-1.5 hours after drug intake. The patients were divided into 2 groups as those with low ($n=14$) and moderate ($n= 11$) risk in terms of balance. The sociodemographic information of individuals such as age, gender, and educational status was recorded. To determine the dominant hand, it was questioned which hand the individuals wrote with. The patients' balance was evaluated using Berg Balance Scale (BBS). BBS is a valid and reliable test used to test the ability to maintain balance while performing functional activities (17). Fourteen items assess static sitting and standing balance, as well as daily activities including transfers, turning, and picking up objects from the ground. Scoring is given between 0-4 (4: normal performance and 0: not able to do the movement) according to the person's ability to do what is asked of him/her safely and independently. The total score is 56 points and 0-20 points indicate high risk and 21-40 points show moderate risk (18).

The Trunk Impairment Scale (TIS) was used to assess trunk control and functions. TIS consists of 3 sub-pa-

rameters (static sitting balance (0-7 points), dynamic sitting balance (0-10 points), and trunk coordination (0-6 points)). The total score is a minimum of 0 and a maximum of 23 points, and it is accepted that higher scores show better performance. It is a valid and reliable scale in the early stages of PwPD (19). The hand grip strength of individuals was measured with the gold standard Jamar® Hand Dynamometer. The measurement method with high validity and reliability was carried out in the standard position recommended by the American Association of Hand Therapists. Measurements were made in a sitting position, shoulder in adduction and neutral rotation, elbow in 90° flexion, forearm in mid-rotation and supported, and wrist in neutral position. The patients were asked to squeeze the dynamometer as hard as possible, not exceeding 10 seconds. Measurements were made sequentially, starting with the dominant hand, and 3 measurements were made from each hand, and the mean scores were recorded in kilograms (20).

Purdue Pegboard test (Lafayette, MODEL 32020) was used to measure manual dexterity and speed. Before the test was applied, all the materials of the test were introduced to the individuals. Starting from the dominant side of the participants, pins (25), nuts (20), washers (40), and pins (25) were placed in the four compartments at the top of the test board, respectively. Before starting the test period at each step, participants were asked to experiment. One point was given for each nail placed by the individuals within 30 seconds. The test was repeated 3 times bilaterally and the mean value was recorded. The test is a valid and reliable measure of hand functions in PwPD (21).

The Ruler Drop test was used to measure hand reaction time. With the elbow flexed to 90 degrees and the dominant hand in a neutral position, the subjects were asked to catch the ruler upright after the ruler was released from above in the sitting position with the forearm supported on the table. The ruler was left with the lower end between the index and thumb of the person. For the individual to hold the ruler left by the tester, the tips of the thumb and forefinger should be 8-10 cm ahead of the table edge, and the upper parts of the thumb and forefinger should be parallel to each other. The hands of the individuals were fixed during the test and the value read at the top point of the ruler gave the reaction time. The measurement was repeated bilaterally 5 times. The highest and lowest trials were discarded and the mean of the remaining ones was recorded (22).

Statistical Analysis

SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Ar-

monk, NY: IBM Corp.) package program was used for data analysis. Parameters were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables were expressed as numbers. The conformity of the data to the normal distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney test was used for the comparison of differences between groups. The Chi-square test was used to examine the differences between categorical variables. The multiple analysis of variance MANCOVA (covariate: age) was used for the comparison of the study groups in TIS. The significance level was accepted as $p < 0.05$ in all analyses.

Results

The sociodemographic characteristics of individuals and the BBS scores are shown in Table 1. Gender, education level, marital status, and dominant side were similar between the groups ($p > 0.05$). When the disease duration of the individuals was compared, there was no difference between the groups ($p = 0.687$). Individuals in the low-risk group were younger than those in the moderate-risk group ($p = 0.028$). When the groups were compared for trunk control, there was a significant difference in the dynamic sitting subpara-

Table 1 The demographics and basal clinical features of the participants (n = 25)

	Moderate risk group (n=11)	Low risk group (n=14)	z	p
Gender (F/M)	4/7	2/12	1.650	0.350 ^a
Age (years) (mean\pmSD)	70.63 \pm 8.50	63.57 \pm 7.19	2.199	0.028 ^{b*}
BMI (kg/m²)	27.51 (3.44)	29.13 (4.75)	1.598	0.115 ^a
Education level				
Primary education (8 years)	5	4	1.396	0.498 ^a
Secondary Education (8-12 years)	3	7		
Higher Education (12 years<)	3	3		
Marital Status				
Single	1	-	1.695	0.440 ^a
Married	10	14		
Onset (years) (mean\pmSD)	5.27 \pm 3.49	6.85 \pm 5.64	0.660	0.687 ^b
Laterality, R/L	10/1	11/3	0.733	0.604 ^a
BBS (Score) (mean\pmSD)	35.45 \pm 5.82	48.57 \pm 3.85	4.228	0.000 ^{b*}

* $p < 0.05$; a: Chi-Square Test; b: Mann Whitney U test; F: Female; M: Male; BMI: Body mass index; R: Right; L: Left; SD: Standart deviation; BBS: Berg balance scale

Table 2 Comparison of trunk control by groups

	Moderate risk group (n=11) (mean \pm SD)	Low risk group (n=14) (mean \pm SD)	z	p
Total TIS score (range 0-23)	15.90 \pm 3.78	18.92 \pm 3.40	3.554	0.030*
Static balance (range 0-7)	5.81 \pm 1.25	6.42 \pm 0.75	1.768	0.181
Dynamic balance (range 0-10)	6.63 \pm 2.01	8.57 \pm 1.82	5.681	0.005*
Trunk Coordination (range 0-6)	3.45 \pm 1.75	3.92 \pm 1.81	0.706	0.558

* $p < 0.05$; MANCOVA test; SD: Standart deviation; TIS: Trunk impairment scale

Table 3 Comparison of hand functions by groups

	Moderate risk group (n=11) (mean±SD)	Low risk group (n=14) (mean±SD)	z	p
D-Grip strength (kg)	52.74±21.11	61.75±16.39	0.712	0.477
ND-Grip strength (kg)	48.37±18.80	54.36±17.61	0.493	0.622
D-PPT (score)	3.28±1.01	2.68±1.15	1.177	0.239
ND-PPT (score)	3.83±0.66	3.17±0.99	1.616	0.106
D-RDT (cm)	22.69±4.94	19.31±4.27	1.588	0.112
ND-RDT (cm)	23.81±5.31	22.05±4.98	0.904	0.366

*p<0.05; Mann Whitney U test; SD: Standart deviation; D: Dominant; ND: Non-dominant; PPT: Purdue Pegboard Test; RDT: Ruler Drop Test

meter and the total score of the TIS in favor of the low-risk group ($p=0.005$, $p=0.030$) (Table 2). However, there was no difference between the groups in static sitting and coordination sub-parameters ($p=0.181$, $p=0.558$) (Table 2). The comparison of the parameters of hand functions between groups is presented in Table 3. Accordingly, there was no difference between the groups in the grip strength, dexterity, and reaction time of both hands ($p>0.05$).

Discussion

In this study, which was conducted to compare trunk control, hand functions, and reaction time in PwPD according to different balance states, the main finding was that hand grip strength, dexterity, and hand reaction times were similar between the groups. There was a significant difference between the groups in the dynamic sitting balance sub-parameter of trunk control and the total score of trunk impairment in moderate and low-risk groups.

Postural instability and balance problems are the most common findings in PwPD, and approximately 75% of patients have a history of falling. Patients' ability to control body mass is not sufficient to maintain balance during activities of daily living (23). Since the upper body constitutes two-thirds of the whole body weight, the control of trunk movements is very important in providing postural stability (24). Uncoordinated and uncontrolled trunk movements increase balance loss and falls. In a study evaluating trunk movements in the sitting position in PwPD with and without a history of falling, it was shown that trunk control was affected in PwPD with a fall history, and it was noted that excessive oscillations in the mediolateral direction were higher than in the anteroposterior direction (25). In the

study by Cole et al. examining muscle activation for trunk stabilization in PwPD with poor balance during walking, it was found that lumbar multifidus and thoracic erector spinae muscle activation was higher and trunk stabilization was affected more than the group with good balance (26). In our study, the trunk control scores of the group with poor balance were lower, as reported in the literature. The affected trunk control performance that was observed in the clinic was statistically significant in dynamic sitting balance and total score of TIS. While there was no difference in other sub-parameters of trunk control, the only difference in dynamic balance can be explained by the postural strategy that the moderate-risk group could not use to compensate for balance losses. Loss of balance is compensated by corrective movements such as the hip strategy, which requires hip, pelvis, and trunk control. Although not evaluated in the present study, in this strategy, the body is largely responsible for meeting the stresses (27). In the examination of trunk control, we think that dynamic sitting performance is more functional than other sub-parameters and reflects the patient's clinic more. The fact that the BBS is more focused on dynamic balance than static balance measurements and the difference in dynamic sitting balance supports this idea.

It is required that good proximal stabilization for good distal mobility (9). Proximal stabilization requires synergistic control among body segments (such as the trunk, spine, and pelvis). In other words, good trunk control provides good distal functionality (28). A relationship was found between postural control and manual dexterity and hand grip strength, which was evaluated using the BBS, in people over the age of 65 without neurological problems (14). In a study examining the relationship between postural control and manual dex-

terity in young and old PwPD, it was shown that balance affects manual dexterity in elderly PwPD (9). It has been shown in the literature that hand grip strength in PwPD can predict the severity of the disease. It has also been shown that the better the grip strength, the better the manual dexterity (2). Trunk control was not included in these studies. Dexterity was evaluated with the Nine-Hole Peg Test. In another study, the effects of two different treatment methods effective in trunk control on hand functions and balance were investigated (11). In addition, it was emphasized that the relationship between dexterity and other motor functions such as trunk control should be examined in future studies (9). In our study, which we created in line with these studies, we tried to reveal the differences in trunk control and dexterity in PwPD who have different balance problems. However, contrary to the literature, we did not find a significant difference in hand functions and reaction speed according to different balance conditions. We think that this result occurred because the disease was not advanced and that all aspects of trunk control were not affected yet.

Individuals use hand functions as a compensatory mechanism to prevent falling, and individuals with low hand grip strength cannot prevent falling (29). In these studies, where there is a difference in hand grip strength, there is no pathogenesis of neurological origin. We think that there may be many factors affecting hand grip strength in pathophysiology such as Parkinson's that affects hand functions. Factors such as dystonia, bradykinesia, rigidity, age, gender, and disease duration were considered to be confounding factors, and it was concluded that the relationship between balance and hand grip strength was not as pure as in the elderly population.

When the studies investigating hand function in PwPD were examined, hand function was evaluated with the nine-hole peg test because it was easily accessible in most of the studies (2, 9, 11). The Purdue pegboard test, which we used in our study, was found to be more sensitive than other timed tests measuring hand functions (30).

In falling and loss of balance, the speed of catching objects is as important as the force (31). Considering the diversity of kinetic findings in PwPD, it is inevitable that reaction time is affected (32). The effects of visual control and reaction speed on balance have been shown in young individuals (33). In addition, advanced age involvement, kinetic findings, and loss of balance in PwPD may explain the delays in reaction time. It has been stated that the reaction time varies according to the evoked sensation ratios, the severity of the

stimulus, general muscle tone, motivation, fatigue, and emotional state (34). In the same study, it is mentioned that the existence of many factors affecting the reaction time and the change of these factors according to various places and times will change the measurements. In our study, the reason why the reaction times were similar according to the equilibrium state was considered a variable factor. Even if the trunk control performances of individuals with poor balance are the same, we think that grip speed, which is a motor response to falling, should be affected. It has been shown that the decrease in the amplitude of movement (hypokinesia), and the absence of spontaneous movements (akinesia) accompanying bradykinesia in PwPD, is insufficient in the complexity of PwPD, although clinical evaluations are easy (30). Presenting data on this complex structure of hand functions in PwPD with clinical measurements will form the basis for future studies.

Dynamic sitting balance and trunk impairment were affected and hand functions and reaction time were preserved in the moderate-risk group for falls in PwPD. Gross motor skills required for maintaining balance and fine motor skills required for manual dexterity are integral parts of being independent in daily life. For this reason, there is a need for further studies that examine balance and hand functions in more detail in PwPD.

Important limitations of the present study were that hand functions and balance were not evaluated with more technological devices, fall risk assessment was not made, the staging of individuals according to the Modified Hoehn-Yahr Scale was not known, and daily life activity or quality of life assessments of the functionality of individuals were not included.

Conclusion

While the dynamic sitting balance and trunk impairment of the moderate-risk balance group is worse than the low-risk group in PwPD, hand functions and reaction time are similar. Further studies are needed to examine hand functions for trunk and distal mobility, which play key roles in proximal stabilization and balance in PwPD.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approved this study (16.11.2017/No: 216). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Authors can confirm that all relevant data are included in the article and/or its supplementary information files. Data sharing is not applicable.

Authors Contributions

HY: Conceptualization; Investigation; Methodology; Writing-original draft; Writing-review & editing.

ZB: Conceptualization; Data curation; Formal analysis.

TM: Investigation; Writing-original draft; Visualization

SK: Supervision; Writing-review & editing.

References

- Riya M, Palkar A, Kumar A. Effect of Motor Imagery on Hand Function in Parkinson's Disease: A Pilot Randomised Control Trial. *Indian Journal of Physiotherapy & Occupational Therapy*. 2022;16(1):86-94.
- Paz TdSR, de Britto VLS, Yamaguchi B, Israel VL, Swarowsky A, Correa CL. Hand function as predictor of motor symptom severity in individuals with Parkinson's Disease. *Gerontology*. 2021;67(2):160-7.
- Kandaswamy D, MuthuKumar M, Alexander M, Prabhu K, Krot-hapalli SB. Quantitative assessment of hand dysfunction in patients with early Parkinson's Disease and focal hand dystonia. *Journal of movement disorders*. 2018;11(1):35.
- Fellows SJ, Noth J. Grip force abnormalities in de novo Parkinson's Disease. *Movement disorders*. 2004;19(5):560-5.
- Steinbart E, Learning J. *Parkinson's disease: Challenges, progress and hope*. Lakeway, Texas: National Center of Continuing Education; 2013.
- Pohar SL, Jones CA. The burden of Parkinson disease (PD) and concomitant comorbidities. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;49(2):317-21.
- Canning CG, Allen NE, Nackaerts E, Paul SS, Nieuwboer A, Gilat M. Virtual reality in research and rehabilitation of gait and balance in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(8):409-25.
- Gera G, Freeman D, Blackinton MT, Horak F, King L. Identification of balance deficits in people with Parkinson disease; is the sensory organization test enough? *International journal of physical medicine & rehabilitation*. 2016 Feb;4(1):322. doi: 10.4172/2329-9096.1000322.
- Kalkan AC, Kahraman T, Ugut BO, Colakoglu BD, Genc A. A comparison of the relationship between manual dexterity and postural control in young and older individuals with Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;75:89-93.
- Rosenblum S, Josman N. The relationship between postural control and fine manual dexterity. *Physical & occupational therapy in pediatrics*. 2003;23(4):47-60.
- Evrım G, Dönmez B, Çakmur R, Balci B. Erken Evre Parkinson Hastalarında Pilates ve Elastik Bantlama Uygulamalarının El Fonksiyonları, Postüral Kontrol Ve Gövde Kontrolü Üzerine Etkisi-Randomize Kontrollü Çalışma. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;9(1):29-36.
- Yang S-H, Chung E-J, Lee J, Lee S-H, Lee B-H. The effect of trunk stability training based on visual feedback on trunk stability, balance, and upper limb function in stroke patients: A randomized control trial. *Healthcare*. 2021;9(5):532. doi: 10.3390/healthcare9050532.
- Korkmaz NC, Akman TC, Oren GK, Bir LS. Trunk control: The essence for upper limb functionality in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:101-6.
- Fatih S, Karaali HK, Ilgin D, Yüksel E, Özcan Ö, Arslan T. Relationship between postural control and hand function in the subjects aged 65 years and over. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2018;29(1):33-8.
- Huang J-R, Zhang F, Wen F-F, Chen F-J, Zhu T-T. Effect of biofeedback combined with task-oriented training on hand function, Gesell scale score and balance ability in children with spastic cerebral palsy. *Journal of Sichuan University Medical Science Edition*. 2020;51(3):428-33.
- Mahieux F, Michelet D, Manificier M-J, Boller F, Fermanian J, Guillard A. Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's Disease. *Behavioural neurology*. 1995;8(1):15-22.
- Sahin F, Yilmaz F, Ozmaden A, Kotevoglou N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *Journal of geriatric physical therapy*. 2008;31(1):32-7.
- King LA, Priest KC, Salarian A, Pierce D, Horak FB. Comparing the Mini-BESTest with the Berg Balance Scale to evaluate balance disorders in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. 2012;2012:375419. doi: 10.1155/2012/375419.
- Verheyden G, Willems A-M, Ooms L, Nieuwboer A. Validity of the trunk impairment scale as a measure of trunk performance in people with Parkinson's Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(10):1304-8.
- Villafañe JH, Valdes K, Buraschi R, Martinelli M, Bissoletti L, Negri S. Reliability of the handgrip strength test in elderly subjects with Parkinson disease. *Hand*. 2016;11(1):54-8.
- Proud EL, Miller KJ, Bilney B, Morris ME, McGinley JL. Construct validity of the 9-Hole Peg Test and Purdue Pegboard Test in people with mild to moderately severe Parkinson's Disease. *Physiotherapy*. 2020;107:202-8.
- Van Schooten KS, Duran L, Visschedijk M, Pijnappels M, Lord SR, Richardson J, et al. Catch the ruler: concurrent validity and test-retest reliability of the ReacStick measures of reaction time and inhibitory executive function in older people. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31:1147-54.
- Hubble RP, Silburn PA, Naughton GA, Cole MH. Trunk exercises improve balance in Parkinson disease: a phase II randomized controlled trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2019;43(2):96-105.
- McConville JT, Clauser CE, Churchill TD, Cuzzi J, Kaleps I. *Anthropometric relationships of body and body segment moments of inertia*. Ohio: Anthropology Research Project Inc Yellow Springs; 1980
- Van der Burg J, Van Wegen E, Rietberg M, Kwakkel G, Van Dieën J. Postural control of the trunk during unstable sitting in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(8):492-8.
- Cole MH, Silburn PA, Wood JM, Worringham CJ, Kerr GK. Falls in Parkinson's Disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Movement Disorders*. 2010;25(14):2369-78.
- Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations.

- Journal of neurophysiology. 1986;55(6):1369-81.
28. Palmer TG, Howell DM, Mattacola CG, Viele K. Self-perceptions of proximal stability as measured by the functional movement screen. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2013;27(8):2157-64.
 29. Xue Q-L, Walston JD, Fried LP, Beamer BA. Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(12):1119-21.
 30. Růžička E, Krupička R, Zárubová K, Rusz J, Jech R, Szabó Z. Tests of manual dexterity and speed in Parkinson's Disease: Not all measure the same. *Parkinsonism & related disorders*. 2016;28:118-23.
 31. Richardson JK, Eckner JT, Allet L, Kim H, Ashton-Miller J. Complex and simple clinical reaction times are associated with gait, balance, and major fall injury in older subjects with diabetic peripheral neuropathy. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017;96(1):8.
 32. Bočková M, Lamoš M, Klimeš P, Jurák P, Halánek J, Goldemundová S, et al. Suboptimal response to STN-DBS in Parkinson's Disease can be identified via reaction times in a motor cognitive paradigm. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127:1579-88.
 33. Szabo DA, Neagu N, Teodorescu S, Panait CM, Sopa IS. Study on the influence of proprioceptive control versus visual control on reaction speed, hand coordination, and lower limb balance in young students 14–15 years old. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(19):10356.
 34. Ertavukcu A, Sanioğlu A, Şahin İH, Ertavukcu S. Reaksiyon Zamanı ve Reaksiyon Zamanının Ölçülmesi. *Ulusal Kinesyoloji Dergisi*. 2021;2(2):55-66.

ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX AND MORTALITY IN PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

ST SEGMENT YÜKSELMESİZ MİYOKART ENFARKTÜS HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN ENFLAMASYON İNDEKSİ VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Sercan ÇAYIRLI¹, Ömer Faruk RAHMAN², Berk MUTLU³, Sevil GÜLAŞTI³

¹Şırnak Silopi İlçe Devlet Hastanesi, Kardiyoloji kliniği, Şırnak, TÜRKİYE

²Burdur Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Burdur, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

Cite this article as: Çayırılı S, Rahman F, Mutlu B, Gülaştı S. Association Between Systemic Immune-inflammation Index and Mortality in Patients with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. Med J SDU 2023; 30(3): 388-395.

Öz

Amaç

Akut koroner sendrom mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sendromdur. Yüksek riskli hastaların hastane yatışı esnasında belirlenmesi ve gerekli durumlarda erken revaskülarizasyon stratejilerinin uygulanması hastalarda hayati önem arz etmektedir. Klinik pratikte bu hastaların hızlıca belirlenmesine yönelik basit, etkili, maliyeti ucuz bir indeks ihtiyacı olduğu aşikardır. Tüm bu nedenlerden dolayı bu çalışmada tarafımızca SII'nın, AKS alt grubu olan NSTEMI geçiren hastalarda mortaliteyi ön görmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

01.01.2022-31.12.2022 tarihleri arasından Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi koroner anjiyografi ünitesinde koroner anjiyografi işlemi uygulanan hastalar geçmişe dönük olarak tarandı. St segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda ve normal koroner

arterler saptanan hastalarda SII [(nötrofil x platelet) / lenfosit] hesaplandı. Bu indeks ile tüm nedenlere bağlı mortalite gelişimi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular

Grup 1 olarak değerlendirilen NSTEMI grubu SII indeksi ortancası Grup II'ye göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Mortalite gözlenen gruba ait nötrofil ve SII indeksi değerleri ortalaması, sağkalım grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.019$). Çok yönlü lojistik regresyon sonucunda, NSTEMI varlığı yaş (odds ratio [OR]: 9.891; 95% CI: 2.096-46.671, $p<0.001$) ve SII indeksinin (odds ratio [OR]: 1.001; 95% CI: 1.000-1001, $p=0.039$) tüm nedenlere bağlı mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğü saptandı. NSTEMI grubunda SII indeksi 609.98 değerinden yüksek olguların sağkalım beklentisi 18 ay için %68.1, SII indeksi 609.98 değerinden düşük olgular için ise %79.3 olarak hesaplandı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.426$).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.Ç. / sercan_cayirli@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.08.2023

ORCID IDs of the authors: S.Ç: 0000-0001-9660-9993; Ö.F.R: 0000-0002-4248-2867;

B.M: 0000-0002-4285-1722; **S.G:** 0000-0002-7640-1295

Sonuç

SII, NSTEMI hasta grubunda mortaliteyi ön görmede faydalı bir indeks olmasına rağmen sağ kalımı öngörmede yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Miyokart enfarktüsü, Mortalite, SII

Abstract

Objective

Acute coronary syndrome (ACS) is a disease associated with high mortality and morbidity. It is essential to identify high-risk patients during hospitalization and to implement early revascularization strategies if necessary. There is a clear need for a simple, effective and cost-effective index for rapid identification of these patients in clinical practice. The aim of this study was to investigate the clinical significance of the systemic immune inflammation index (SII) in non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), a subgroup of ACS, and to evaluate its association with mortality.

Material and Method

Patients who underwent coronary angiography at the Coronary Angiography Unit of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine Research and Training Hospital between January and December 2022 were retrospectively reviewed. Individuals with a diagnosis of NSTEMI were included as group I, and individuals with normal coronary arteries during coronary

angiography were included as group II (control group). Clinical variables and calculated SII values of the groups were recorded. The role of SII in predicting all-cause mortality and its effect on expected survival were evaluated.

Results

The median value of the SII index was significantly higher in the NSTEMI group (group I) than in the control group (group II) ($p < 0.001$). The mean neutrophil and SII index values of the mortality group were significantly higher than those of the survival group ($p = 0.002$ and $p = 0.019$, respectively). Multivariate logistic regression showed that the presence of NSTEMI (odds ratio [OR]: 9.891; 95% CI: 2.096-46.671, $p < 0.001$) and SII index (odds ratio [OR]: 1.001; 95% CI: 1.000-1001, $p = 0.039$) independently predicted all-cause mortality. The cut-off point for the SII index was 609.98 using ROC curve analysis. Survival expectancy at 18 months was 68.1% for group I patients with SII > 609.98 and 79.3% for group I patients with SII < 609.98 , but the difference was not statistically significant ($p = 0.426$).

Conclusion

The SII score can help predict all-cause mortality in NSTEMI patients, but it is unsuitable for predicting survival.

Keywords: Myocardial infarction, Mortality, SII

Introduction

Atherosclerosis and cardiovascular diseases are common conditions that cause the death of approximately one out of every three people worldwide. This condition, which ranges from stable coronary artery disease to acute coronary syndrome (ACS), leads to the death of many people at any time without warning. Approximately 5.5-18.2% of patients treated for ACS, which includes unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and ST elevation myocardial infarction, die during hospitalization (1, 2).

Currently, coronary angiography and percutaneous coronary intervention are widely used to treat haemodynamically significant coronary lesions in patients with acute coronary syndromes. In addition, improvements in stent technology and implantation techniques have contributed to a reduction in the incidence of major adverse cardiovascular events in patients after the procedure. However, 10.7% of

patients are readmitted to hospital within one month due to persistent ischaemia and anginal symptoms (3,4). There is a need to develop pre-procedural risk scoring to predict post-procedural complications and identify high-risk patients.

Cardiovascular disease, the leading cause of death worldwide, has a major impact on national economies due to the high cost of patient treatment and follow-up. Therefore, researchers have recently focused on the underlying pathophysiology through preventive medicine before the onset of disease. A common and popular hypothesis is that the inflammatory response is involved in the development of the disease and its progression to acute coronary syndrome. Neutrophils, lymphocytes, platelets and monocytes, the main components of the inflammatory system, are known to be primarily responsible for this response. Lymphocytes have an anti-atherosclerotic effect by regulating the immune response (5). Conversely, inflammatory mediators released by neutrophils lead to endothelial dysfunction and damage to the vessel wall. In addition,

chemokines and pro-inflammatory cytokines released by platelets also contribute to endothelial cell damage (6, 7). Neutrophils lead to the release of prothrombotic molecules via platelets, triggering the development of thrombosis within the vessel and causing the migration of monocytes into the region. The net result of all these events is cardiovascular disease. Because of these characteristics of the immune system, researchers have conducted many studies in clinical trials on the role of ratios such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) in predicting cardiovascular disease (9). However, as each of these ratios did not take into account the effect of another inflammatory cell, they could not provide an objective, independent result. As a result, studies in this area contradict each other. Consequently, an index called the systemic immunoinflammatory index (SII) [(neutrophil X platelet)/lymphocyte], which includes the effect of all three inflammatory responses, has been developed. It was initially introduced into the literature with studies suggesting that it was effective in predicting survival in patients with oncological malignancies and many other diseases (8). More recently, however, its association with cardiovascular disease has been studied and it has been reported to be a more useful index alone in predicting these diseases compared with NLR and PLR (9, 10).

Acute coronary syndrome (ACS) is a disease associated with high mortality and morbidity. Identification of high-risk patients during hospitalization and implementation of early revascularization strategies when necessary are of vital importance in patients. In clinical practice, there is a clear need for a simple, effective, and cost-effective index for rapid identification of these patients. The aim of this study was to investigate the clinical significance of the systemic immune inflammation index (SII) in non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), a subgroup of ACS, and to evaluate its association with mortality.

Material and Method

Selection of Patients

Patients who underwent coronary angiography at the Coronary Angiography Unit of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine between January and December 2022 were retrospectively reviewed. Patients who presented to the emergency department with acute chest pain and whose electrocardiogram showed elevated cardiac troponin levels without persistent ST segment elevation were classified as NSTEMI patients according to the recommendations of the "2020 European Society of Cardiology NSTEMI diagnosis and treatment guidelines". Individuals with

a diagnosis of NSTEMI were defined as group I, and individuals with normal coronary arteries on coronary angiography were defined as group II (control group). Demographics, comorbidities and other clinical variables were recorded. SII [(neutrophil x platelet)/lymphocyte] was calculated from the neutrophil, platelet, and lymphocyte values in the complete blood count in the blood tests routinely obtained during hospitalisation. In addition, patients who died in hospital were recorded in the hospital information operating system. Patients and their relatives were contacted via telephone numbers registered in the system and asked whether an out-of-hospital death had occurred and was recorded. Patients with active infection, malignancy, autoimmune disease, age below 18 years, and pregnancy were excluded from the study.

Statistical Analysis

SPSS 23.0 software (SPSS Inc. Chicago, IL) was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the conformity of the data to normal distribution. Parametric tests were used for data conforming to normal distribution, while nonparametric tests were used for other data. Data were analyzed using descriptive statistics (number, percentage, mean, standard deviation, median, and interquartile range), T-test, Man-Whitney U and chi-squared tests, logistic regression, and Receiving Operator Characteristic (ROC) curve. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis. The significance level was accepted as $p < 0.05$.

The ethical compliance of our study was approved by the decision of the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine on 11.08.2022 with the number 218461. Our study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Results

Of the 157 patients included in the study, 76 (48.4%) were diagnosed with NSTEMI and included in group I, while 81 (52.6%) patients with normal coronary arteries were included in group II. The mean age in group I (65.5 ± 10.82) was significantly higher than in group II (56.58 ± 11.23) ($p < 0.001$). The median SII Index score was 796.09 in group I and 523.04 in group II. The median SII Index score of group I was significantly higher than that of group II ($p < 0.001$). Other patient characteristics and distribution of variables in the groups are shown in Table I.

In our study, which evaluated all-cause mortality, 24

Table 1 Distribution of patient characteristics and variables according to groups

	Group I (n=76)	Group II (n=81)	p value
Age (mean ± ss)	65.5 ± 10.82	56.58 ± 11.23	*<0.001
Gender (n), (%)			#0.02
Male	56 (73.7)	46 (56.8)	
Female	20 (26.3)	35 (43.2)	
CAD (n), (%)	26 (34.2)	19 (23.5)	#0.09
HT (n), (%)	43 (56.6)	39 (48.1)	#0.33
DM (n), (%)	24 (31.6)	31 (38.3)	#0.4
Death (n), (%)	22 (28.9)	2 (2.5)	#<0.001
Neutrophil (m), (IQR)	6.51 (3.26)	4.67 (2.57)	+<0.001
Lymphocyte (mean ± ss)	2.14 ± 1.07	2.31 ± 0.79	*0.19
Platelets (mean ± ss)	260.57 ± 77.06	253.23 ± 73.87	*0.49
SII (m), (IQR)	796.09 (1032.11)	523.04 (358.34)	+<0.001

*: T-test, #: Chi-square test, +: Mann Whitney U

CAD: Coronary Artery Disease, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus

Table 2 Patient characteristics in the mortality and survival groups

	Non-Survivors (n=24)	Survivors (n=133)	p value
Age (m), (IQR)	73 (10)	58 (17)	<0.001+
Gender (n), (%)			
Male	15 (62.5)	87 (65.4)	0.81#
Female	9 (37.5)	46 (34.6)	
CAD (n), (%)	8 (33.3)	37 (27.8)	0.62#
HT (n), (%)	18 (75)	64 (48.1)	0.025#
DM (n), (%)	12 (50)	43 (32.3)	0.077#
NSTEMI (n), (%)	22 (91.7)	54 (40.6)	<0.001#

#: Chi-square test, +: Mann Whitney U

CAD: Coronary Artery Disease, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus

of 157 patients (15.28%) died during follow-up. The rate of NSTEMI was 91.7% in the mortality group and 40.6% in the survival group. The association between NSTEMI and mortality was statistically significant ($p < 0.002$). The mean age was statistically significantly higher in the mortality group ($p < 0.001$). The rate of hypertension was 48.1% in the survival group and 75% in the mortality group, and this difference was statistically significant ($p = 0.025$). Other variables of the mortality and survival groups are shown in Table II.

Laboratory parameters of the mortality and survival groups are shown in Table III. The mean neutrophil and SII index values of the mortality group were significantly higher than those of the survival group ($p = 0.002$ and $p = 0.019$, respectively).

One-way logistic regression and multivariate logistic regression analysis to determine the relationship between variables and all-cause mortality are shown in Table IV. Multivariate logistic regression showed

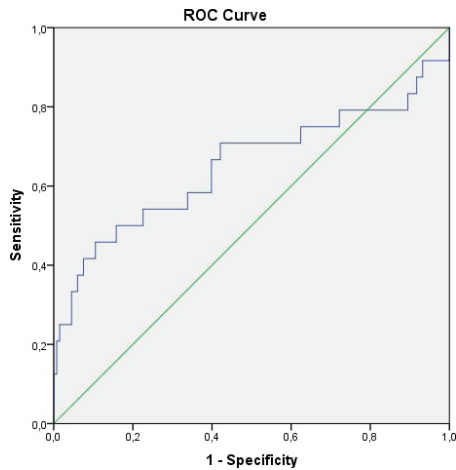
Table 3 Laboratory parameters of the mortality and survival groups

	Non-Survivors (n=24)	Survivors (n=133)	p value
Neutrophil (m), (IQR)	7.6 (4.4)	4.96 (2.27)	0.002+
Lymphocyte (mean ± ss)	1.36 ± 1.85	2.27 ± 0.77	0.074*
Platelets (mean ± ss)	256.52 ± 92.01	256.13 ± 72.11	0.984*
SII (m), (IQR)	1389.34 (2518.92)	534.65 (400.17)	0.019+

*: T-test, +: Mann Whitney U

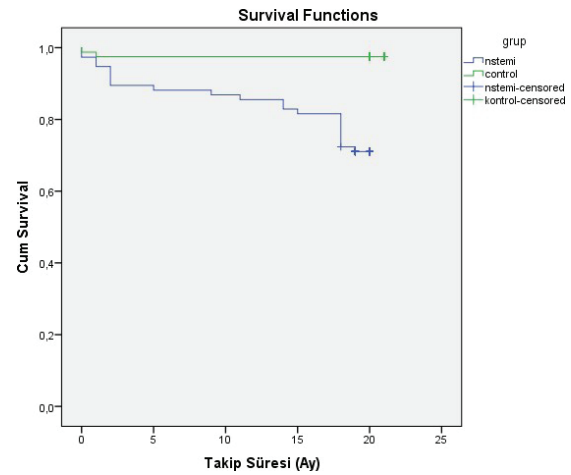
Table 4 Evaluation of the role of variables in predicting mortality by one-way and multi-way logistic regression

	Univariate	p-value	Multivariate	p-value
	Odds ratio (95% CI)		Odds ratio (95% CI)	
Age	1.088 (1.039 -1.137)	<0.001	1.043 (0.991-1.098)	0.108
Hypertension	3.23 (1.208-8.657)	0.019	1.886 (0.604-5.884)	0.275
NSTEMI	16.093 (3,630-71,285)	<0.001	9.891 (2.096-46.671)	0.004
SII	1.001 (1.000-1.0001)	0.001	1.001 (1.000-1.001)	0.039

**Figure 1** Evaluating the Effectiveness of the SII Index in Predicting All-Cause Mortality with ROC Curve Analysis

that the presence of NSTEMI (odds ratio [OR]: 9.891; 95% CI: 2.096-46.671, $p < 0.001$) and SII index (odds ratio [OR]: 1.001; 95% CI: 1.000-1001, $p = 0.039$) independently predicted all-cause mortality.

The cut-off point for the SII index to predict all-cause mortality was determined by ROC curve analysis

**Figure 2** Assessing Survival Expectations in Groups via Kaplan-Meier Analysis

(Figure 1). The SII index value predicting mortality was 609.98 with 70.8% sensitivity and 57.9% specificity (AUC: 0.650, 95% CI: 0.501 - 0.800, $p = 0.019$).

In the survival analysis using the Kaplan-Meier method, the 18-month survival expectancy was 72.4% in Group I and 97.5% in Group II in our study with a

median follow-up of 20 months ($p < 0.001$) (Figure-2). Survival analysis was performed in the NSTEMI subgroup according to the cut-off point determined for the SII index. The survival expectancy at 18 months was 68.1% in patients with SII index higher than 609.98 and 79.3% in patients with SII index lower than 609.98, but the difference was not statistically significant ($p = 0.426$) (Figure-3).

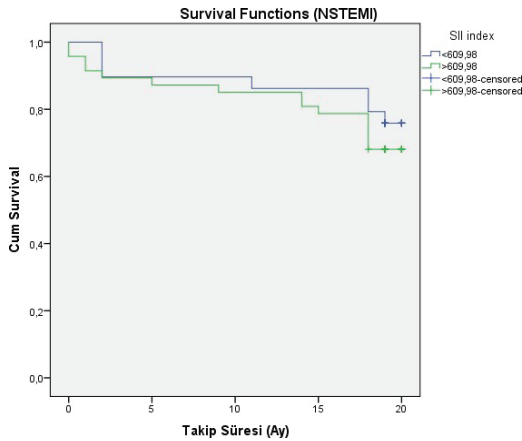


Figure 3
Assessment of the Survival Impact of the SII Index in the NSTEMI Subgroup

Discussion

In this retrospective study in the NSTEMI group, the 18-month survival rate was 68.1% for patients with SII values above the cut off of 609.98, whereas it was 79.3% for patients with SII values < 609.98 . Although a better survival rate was seen in patients with a lower SII index, it was not statistically significant.

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Since the important role of inflammation in the pathophysiology of cardiovascular disease has been recognized, the search for a marker that can be used in clinical practice to detect cardiovascular disease before it occurs has become the focus of studies. Neutrophils, platelets, and lymphocytes, which are the cornerstone of the inflammatory response, can be determined by a complete blood count, which is an inexpensive, accessible, and easily performed test in daily practice. Inflammatory cell-oriented markers developed for this purpose, such as NLR and PLR, have been retrospectively analyzed in various clinical studies and their association with cardiovascular disease has been investigated. Li et al. reported that all inflammatory markers (SII, PLR, NLR) were effective in predicting major adverse cardiac events (MACE) in their study of 1701 ACS

patients. In another clinical study, the SII index was found to be a better option than PLR, CRP, and NLR in predicting cardiovascular disease (11). Because they do not include three inflammatory cells (neutrophils, platelets and lymphocytes) at the same time, the results obtained from studies using these markers are contradictory. Therefore, the SII index, which includes all three components of neutrophils, platelets, and lymphocytes, was developed. Ye et al. reported that the SII index was an effective marker for predicting cardiovascular disease in the general population in their meta-analysis in which they analyzed data from 13 studies and 152,996 participants (12). Another meta-analysis also found that the SII index was associated with an increased risk of cardiovascular disease (13). In a retrospective study conducted by Xia et al. in which 42,875 adult patients were retrospectively analyzed between 1999 and 2018, it was shown that all-cause mortality and mortality due to cardiovascular disease increased in patients with an SII index higher than 655.56 (14). In our study, the mean SII index values of the mortality group were statistically significantly higher than those of the survival group. In this regard, the results of this study are consistent with the literature.

Acute coronary syndrome (ACS) is a disease associated with high mortality and morbidity. Identification of high-risk patients during hospitalization and implementation of early revascularization strategies, if necessary, are of vital importance to patients. The need for a simple, effective, and cost-effective index for rapid identification of these patients is evident in clinical practice. The SII index is therefore a current marker that is frequently investigated in ACS patients. In a retrospective study of 389 NSTEMI patients, Özkan et al. demonstrated an association between the SII index and increased coronary thrombus burden (15). Dzedzic et al. investigated the relationship between SII index and chest pain severity in ACS patients and found that higher SII index values were linearly related to more severe chest pain (16). In another study, they retrospectively evaluated 244 postmenopausal women with ACS and found that the SII index was higher in this patient group compared with stable coronary artery disease. As a result of the subgroup analysis they performed in ACS patients, they found that the highest values were in NSTEMI patients (17). Yang et al. found that the SII index was associated with worse survival in coronary artery disease (18). Huang et al. studied 711 patients with acute myocardial infarction and found that the SII index was potentially useful in predicting all-cause mortality (19). In our study, the SII index was found to be higher in the NSTEMI group, which is a subgroup of ACS, than in the group of patients

with normal coronary arteries. Survival analysis was performed in the NSTEMI subgroup according to the cut-off point determined for the SII index, and the 18-month survival expectancy of patients with an SII index greater than 609.98 was 68.1%. Although this survival rate was lower than that of patients with an SII <609.98, the difference was not statistically significant.

Neutrophils are responsible for inflammation in the arterial wall and their increased numbers contribute to atherosclerotic plaque formation and major adverse cardiovascular events. They stimulate monocyte migration to the site of inflammation by inducing the secretion of chemotactic proteins and by increasing the levels of IL-1 beta, a proinflammatory cytokine released by macrophages. They also affect platelet and endothelial function, leading to thrombotic activity within the vessel and causing ACS (20,21,22). Sezer et al. found that elevated neutrophil levels after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction were associated with more microvascular perfusion damage (23). Systemic changes occur throughout the body with aging. Increased mortality may occur as a result of increased inflammation with age. A subgroup analysis of a study by Xia et al. showed that increased SII index over the age of 60 years had a higher positive correlation with mortality. They explained this finding with an age-related inability to clear the inflammatory cells present in the circulation from the body and emphasized that this may lead to an increased risk of mortality (14,24). In our study, the mean neutrophil levels of the mortality group were found to be significantly higher than those of the survival group. On the other hand, the mean age in the survival group was significantly lower than that in the mortality group, and the data obtained were evaluated according to the literature.

The SII index is inexpensive, easily calculable, and accessible for predicting mortality in patients with non-ST elevation. However, more extensive studies with larger patient populations and subgroup analysis are needed for the clinical use of the SII index in cardiovascular diseases.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The ethical compliance of our study was approved by the decision of the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine on 11.08.2022 with the number 218461. Our study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

SÇ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing original draft.

ÖFR: Conceptualization; statistical analysis. Writing-review & editing.

BM: Formal analysis; Validation; Writing-review & editing.

SG: Formal analysis; Validation; Writing-review & editing.

References

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2010;362: 2155–65.
2. Miranda GF, Rossi A, Serra A, Garcia B, Rumoroso JR, Iniguez A, Vaquerizo B, Triano JL, Sierra G, Bruguera J. Angiographic quantification of thrombus in ST- elevation acute myocardial infarction presenting with an occluded infarct-related artery and its relationship with results of percutaneous intervention. *J. Interv. Cardiol.* 2009; 22:207–15.
3. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang. Blinded physiological assessment of Residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12:1991–1. doi: 10.1016/j.jcin.2019.05.054
4. Biswas S, Dinh D, LucasM, Duffy SJ, Brennan AL, Liew D, et al. Incidence and predictors of unplanned hospital readmission after percutaneous coronary intervention. *J Clin Med.* 2020; 9: 32-2. doi: 10.3390/jcm9103242.
5. Petrone AB, Eisenman RD, Steele KN, Mosmiller LT, Uhrig O, Zdilla MJ. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemicstroke. *Neurol Sci.* 2019; 40:1877–85. doi: 10.1007/s10072-019-03919
6. Ikeda U, Ikeda M, Oohara T, Kano S, Yaginuma T. Mitogenicaction of interleukin-1a on vascular smooth muscle cells mediatedby PDGF. *Atherosclerosis.* 1990;84: 183–88. doi: 10.1016/0021- 9150(90)90089-2
7. Mulholland M, Jakobsson G, Lei Y, Sundius L, Ljungcrantz I, Rattik S, et al. IL-2Rbg signalling in lymphocytes promotes systemic inflammation and reduces plasmacholesterol in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis.* 2021; 326-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.010
8. Kumbul YÇ, Yasan H, Tüz M, Okur E, Sivrice ME, Büyükçelik B. Prognostic Evaluation of Systemic Immune Inflammation Index in Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2020; 27(4): 455-461.

9. Jickling GC, Liu DZ, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35:888–01. doi: 10.1038/jcbfm.2015.45.
10. Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis.* 2021; 32:715–20. doi: 10.1097/MCA.0000000000001037
11. Xu M, Chen R, Liu L, Liu X, Hou J, et al. Systemic immune-inflammation index and incident cardiovascular diseases among middle-aged and elderly Chinese adults: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Atherosclerosis* 2021; 323: 20–9.
12. Zhen Y, Tingyi H, Jin W, Ruoyi X, Xibei L, Mengsi L, Zhen S. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022; 9:913-933. doi: 10.3389/fcvm.2022.933913
13. Li J, He D, Yu J, et al. Dynamic Status of SII and SIRI Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study. *J. Inflamm. Res.* 2022; 15:5945–57.
14. Yiyuan X, Chunlei X, Lida W, Zheng L, Huili JZ. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 11-28.
15. Ugur Ö, Muhammet G., Cihan Ö., Melik D., Ömer F.A., Efe Y., Servet A. Systemic Immune-Inflammation Index: A Novel Predictor of Coronary Thrombus Burden in Patients with Non-ST Acute Coronary Syndrome. *Medicina* 2022; 58: 143.
16. Dzedzic EA, Gasiór JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dabrowski M, Jankowski P. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 9553.
17. Dzedzic EA, Gasiór JS, Tuzimek A, Kochman W. Blood Cell-Derived Inflammatory Markers and Acute Complications of Ischemic Heart Disease in Elderly Women. *J. Clin. Med.* 2023; 12(4):1369.
18. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Investig.* 2020; 50: 1–5.
19. Jiabao H, Qing Z, Runchang W, Hongyan J, Yusi C, Xiaoqing Q, Cuntai Z. Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *MedSciMonit*, 2019; 25: 9690-01
20. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science.* 2015;349(6245):316-20. doi: 10.1126/science.aaa8064.
21. Fernández-Ruiz I. Neutrophil-driven SMC death destabilizes atherosclerotic plaques. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:455.
22. Sheridan FM, Cole PG, Ramage D. Leukocyte adhesion to the coronary microvasculature during ischemia and reperfusion in an in vivo canine model. *Circulation* 1996; 93: 1784–87.
23. Sezer M, Okcular I, Goren T. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*, 2007; 93(3): 313–18.
24. Milan-Mattos J, Anibal F, Perseguini N, et al. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019; 52(9): 73-3.

THE IMPACT OF COVID-19 ON MORTALITY IN CANCER PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

COVID 19'UN KANSER HASTALARINDA YOĞUN BAKIM MORTALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Pınar KARABACAK¹, Ahmet BİNDAL¹, Eyyüp Sabri ÖZDEN², Mustafa Soner ÖZCAN²,
Hacı Ömer OSMANLIOĞLU², Pakize KIRDEMİR²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Karabacak P, Bindal A, Özden ES, Özcan MS, Osmanlioğlu HÖ, Kırdemir P. The Impact of COVID-19 on Mortality in Cancer Patients in the Intensive Care Unit. Med J SDU 2023; 30(3): 396-403.

Öz

Amaç

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID 19) Aralık 2019 yılında ortaya çıkan mortalitesi yüksek bir solunum sistemi hastalığıdır. Kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler, ciddi komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır. Kanser hastaları hem hastalığın hem de tedavilerinin getirdiği etkiler nedeniyle pandemi sürecinden olumsuz etkilendi. Bu çalışmada amacımız COVID 19' un yoğun bakımda takip edilen kanser hastalarındaki mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2020- Nisan 2022 yılları arasında yoğun bakımda takip edilen 275 COVID 19 hastası retrospektif olarak incelendi. Bu hasta grubunda kanser tanısı mevcut 72 hasta tespit edildi. Hastalar; grup 1 kanseri olmayan hastalar(n=203), grup 2 kanseri olan hastalar (n=72) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, PCR test pozitiflikleri, laboratuvar parametreleri, APACHE II, SOFA skorları, yoğun bakım kalış süresi, mekanik ventilatör gereksinimi, mekanik ventilatör süreleri kaydedildi.

Bulgular

Hipertansiyon Grup 1 de Grup 2 ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti [(sırayla 97 (%48) ve 24 (%33); p<0.05]. Serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, Grup 2 de Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti [sırasıyla 144 (0.5-480) ve 112 (1.1-404) mg/L; p <0.01]. Grup 2' de serum albumin, serum platelet ve hemotokrit düzeyleri Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü [sırasıyla 2.7 ±0.4 ve 2.9 ±1.3; p <0.01], [sırasıyla 173 (11-557) ve 212 (14-624); p <0.01], [sırasıyla 31.4± 7.1 ve 35.8±6.6; p <0.01]. Grup 1'de mortalite oranı grup 2 ye kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü [sırasıyla 114 (%56) ve 51 (%71); p:0.03].

Sonuç

Bu bulgular, yoğun bakımda takip edilen COVID 19 olan kanser hastalarında mortalitenin, kanseri olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, Kanser, Komorbidite, Yoğun Bakım

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: Karabacak, P. / drpinara@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 10.08.2023

ORCID IDs of the authors:P.K: 0000-0002-6210-5962; A.B: 0000-0002-1971-6856;

E.S.Ö: 0000-0002-8070-0159; M.S.Ö: 0000-0003-0385-2308; H.Ö.O: 0000-0002-8622-6072;

P.K: 0000-0001-7784-1818

Abstract

Objective

New corona virus disease (COVID-19) is a respiratory disease associated with high mortality that emerged in December 2019. Individuals with preexisting health conditions, such as heart disease, hypertension, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease, and those with weakened immune systems are at increased risk for severe complications. Cancer patients have been adversely affected by the pandemic, both due to the disease itself and its treatments. The aim of this study is to evaluate the impact of COVID 19 on mortality in cancer patients followed in the intensive care unit (ICU).

Material and Method

We conducted a retrospective analysis of 275 COVID-19 patients who were admitted to the ICU between January 2020 and April 2022. Among these patients, 72 had a cancer diagnosis and were classified into two groups: Group 1 (n=203) included patients without cancer, and Group 2 (n=72) included patients with cancer. We recorded age, gender, comorbidities, PCR test results, laboratory parameters, APACHE2 and SOFA scores, duration of ICU stay, mechanical

ventilation requirement, and duration of mechanical ventilation for all patients.

Results

Hypertension was significantly more common in Group 1 compared to Group 2 [97 (48%) and 24 (33%), respectively]; $p < 0.05$. Serum C-reactive protein levels were significantly higher in Group 2 compared to Group 1 [144 (0.5-480) and 112 (1.1-404) mg/L, respectively; $p < 0.01$]. Serum albumin, serum platelet and hematocrit levels were significantly lower in Group 2 compared to Group 1 [respectively 2.7 ± 0.4 and 2.9 ± 1.3 ; $p < 0.01$], [respectively; 173 (11-557) and 212 (14-624); $p < 0.01$], [respectively; 31.4 ± 7.1 and 35.8 ± 6.6 ; $p < 0.01$]. Mortality ratio was significantly lower in Group 2 compared to Group 1 [51 (71%) and 114 (56%), respectively; $p = 0.03$].

Conclusions

Our results suggest that mortality in cancer patients with COVID-19 who are admitted to the ICU is higher than in those without cancer. Further studies are needed to validate our results.

Keywords: Cancer, Comorbidity, Covid 19, Critical Care

Introduction

COVID-19 is a highly infectious disease that has been declared a pandemic since March 2020, affecting multiple organs and systems such as the respiratory, gastrointestinal, central nervous, and cardiovascular systems (1). Its rapid global spread has made it a significant public health concern, with economic and social implications. COVID-19 is associated with high mortality rates, particularly in patients who develop critical symptoms. While most people experience mild to moderate symptoms, severe complications such as Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), myocarditis, widespread thromboembolism, and renal failure can occur (2-5). Consequently, COVID-19 represents much more than just a viral infection, and a clear cure for the disease, which has already claimed millions of lives, is yet to be identified.

Studies have consistently shown that COVID-19 patients with comorbidities, such as diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular diseases (CVD), and hypertension, are at higher risk of mortality (6, 7). Cancer patients, who are already immunocompromised due to the disease and its treatments, are particularly vulnerable to COVID-19 infection and mortality (8). Furthermore,

disruptions to cancer treatment services during the pandemic have delayed timely treatment and diagnosis, leading to worse clinical outcomes (9). Several studies have reported higher mortality rates in cancer patients infected with COVID-19 and hospitalized in the intensive care unit, which can be attributed to a range of factors, including comorbidities, age, mechanical ventilator requirement, type and stage of cancer, and presence of metastasis (10-12). This study aims to examine the impact of COVID-19 infection on cancer patients admitted to the intensive care unit, shedding light on the complex interplay between cancer and COVID-19 and identifying potential risk factors for mortality.

Material and Method

This retrospective study was conducted in the anesthesia intensive care unit of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine. Ethics committee approval and necessary permissions for the study were obtained. The study included COVID-19 patients who were admitted to the intensive care unit between January 2020 and April 2022, with confirmed diagnoses by clinical and PCR testing. Of the 281 patients hospitalized with COVID-19, 6 were excluded due to PCR negativity, leaving 275

patients in the study. Among these patients, 72 had malignancies, with the type of cancer and metastasis recorded. The length of stay in the intensive care unit, mechanical ventilator requirement, and duration of mechanical ventilation were also recorded. Patients were categorized into two groups: Group 1 patients without cancer (n=203) and Group 2 patients with cancer (n=72). The hospital data processing system was used to extract information from the patient files, including variables such as age, gender, and comorbidities. Additionally, the PCR test results, biochemistry, hemogram, blood gas, and laboratory values such as CRP, Procalcitonin, Ferritin, D Dimer, and APACHE 2 and SOFA Scores at the time of admission to the intensive care unit were recorded. Patients without PCR positivity and those with masses but unclear pathology results were excluded from the study.

Statistical Analyses

Data were analyzed with the SPSS software version 23.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as means \pm standard deviation or medians and 25th–75th percentile values (normally and not normally distributed, respectively). To compare continuous variables, the Student's t-test or Mann-Whitney U test was used, as appropriate. Categorical variables were compared using the Chi-square test. Using Cox's proportional hazards model, univariate and multivariate analyses for survival differences were performed. Survival was calculated from the diagnosis of the patient to either the date of death from any cause or the date of the last follow-up. Median cumulative survival probability was calculated using the product-limit method of Kaplan–Meier. Differences in survival between groups were determined using the log-rank test. A P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 281 patients who were admitted to the intensive care unit with a diagnosis of COVID-19. Among them, six patients were excluded due to the absence of confirmed PCR positivity. Group 1 comprised 203 patients without cancer, while Group 2 consisted of 72 patients with cancer. The mean age of patients in Group 1 was 70 ± 13 , while in group 2, it was 69 ± 13 . In Group 1, there were 129 men and 74 women, and in Group 2, there were 53 men and 19 women. No significant differences were observed between the two groups concerning age and gender. Table 1 shows the demographic characteristics of the groups. All patients presented with dyspnea as the

initial symptom, and radiological examination showed lung involvement in all cases.

In Group 2, pathological diagnoses of 72 patients with cancer were recorded. The most common cancer types observed in this group were lung (n=23), hepatobiliary (n=11), hematological (n=11), prostate (n=9), breast (n=4), bladder (n=4), brain tumor (n=2), gynecological (n=2), thyroid (n=2), stomach (n=2), colon (n=1), and esophageal (n=1). Among them, 50 patients had distant metastases. Mortality was significantly higher in patient with metastases compared to without metastases [40 (80%) and 10 (50%), respectively; $p=0.02$].

Table 1 displays the comorbidities observed in the patients. Hypertension was significantly more prevalent in Group 1 compared to Group 2 [97 (48%) and 24 (33%), respectively; $p<0.05$]. Chronic renal failure was not significantly different between the two groups [62 (31%) for Group 1 and 18 (25%) in Group 2; $p=0.1$]. There was no significant difference prevalence rates of other comorbidities [37 (18%) and 11 (15%) for diabetes, $p=0.72$, and 22 (10%) and 3 (0.4%) for cerebrovascular disease, $p=0.1$]. There was no significant difference in the requirement for mechanical ventilation between Group 1 and Group 2 [133 (66%) and 55 (76%), respectively; $p=0.1$]. The ICU length of stay was also not significantly different between the two groups [11.1 days (range 1-50) for Group 1 and 11.2 days (range 2-36) for Group 2; $p=0.98$]. The APACHE II and SOFA scores were not significantly different between Group 1 and Group 2 [18.4 ± 6.5 and 17.5 ± 7.5 for APACHE score, $p=0.38$, and 7.4 ± 3.1 and 7.6 ± 3.3 for SOFA score, $p=0.68$]. However, mortality was significantly higher in Group 1 compared to Group 2 [114 (56%) and 51 (71%), respectively; $p=0.03$]. See table 1 for further details.

The laboratory parameters were mostly similar between the two groups. However, some differences were observed. In Group 2, serum CRP levels were significantly higher compared to Group 1 [144 (0.5-480) and 112 (1.1-404) mg/L, respectively; $p < 0.01$]. Additionally, serum albumin levels were significantly lower in Group 2 compared to Group 1 [2.7 ± 0.4 and 2.9 ± 1.3 , respectively; $p < 0.01$]. Serum platelet levels were also significantly lower in Group 2 compared to Group 1 [173 (11-557) and 212 (14-624), respectively]; $p < 0.01$. Moreover, hematocrit levels were significantly lower in Group 2 compared to Group 1 [31.4 ± 7.1 and 35.8 ± 6.6 , respectively; $p < 0.01$]. Other laboratory parameters did not differ significantly between the groups. The laboratory results of the patients can be found in table 2.

Table 1 Comparison of demographic and clinical parameters.

	Group 1 Cancer - n= 203	Group 2 Cancer+ n= 72	P value
Mean age, year	70±13	69±13	0.55
Male / Female, n/n	129/74	53/19	0.15
Metastases (-/+)		22/50	
Hypertension, n(%)	97 (%48)	24 (%33)	0.04
Diabetes Mellitus, n(%)	77 (%38)	30 (%42)	0.67
Heart failure, n(%)	37 (%18)	11 (%15)	0.72
Chronic renal failure, n(%)	62 (%31)	18 (%25)	0.10
COPD, n(%)	38 (%19)	7 (%10)	0.08
Thyroid n(%)	3(%0.1)	3 (%0.4)	0.19
Rheumatological disease n(%)	3 (%0.1)	2 (%0.2)	0.61
CVD, n(%)	22 (%10)	3(%0.4)	0.10
Mechanical ventilation, n(%)	133 (%66)	55 (%76)	0.10
Mechanical ventilation time, day	5.2 (0-32)	5.6 (0-16)	0.62
Hospitalized time, day	11.1 (1-50)	11.2 (2-36)	0.98
SOFA score, n	7.4±3.1	7.6±3.3	0.68
APACHI II score, n	18.4±6.5	17.5± 7.5	0.38
Mortality, n (%)	114 (%56)	51 (%71)	0.03

COPD; Chronic obstructive pulmonary disease, CVD; Cardiovascular diseases, SOFA; Sequential Organ Failure Assessment, APACHE; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Survival and Prognostic Factors

In the last control, the number of patients who died in the group with malignancy was higher than in the group without malignancy [(51 (71%) vs 114 (56%), p: 0.03, table 1]. In Kaplan Meier analysis, survival tended to be lower in patients with malignancy [13.7 vs 17.0 days; HR, 1.32;0.95-1.85, p: 0.06]. Additionally, prognostic risk factors were evaluated by univariate analysis (Table 3). According to this analysis need for mechanical ventilation (MV, p: <0.001), MV duration (<P: 0.001), SOFA score (P:0.03), APACHI score (P:0.005), neutrophil-lymphocyte ratio (P: 0.03), the presence of DM (P:0.02), lactate level (P< 0.001) and serum albumin level (P:0.04) were significantly associated with survival. Subsequently, all significant prognostic factors were evaluated via multivariate analysis and used Cox's proportional hazards model. Need for MV (HR 8.60; 95% CI 3.79-19.51; P: <0.001), MV time (HR 0.84; 95% CI 0.80-0.88; P <0.001), APACHI score (HR 1.03; 95% CI 1.01-1.06;

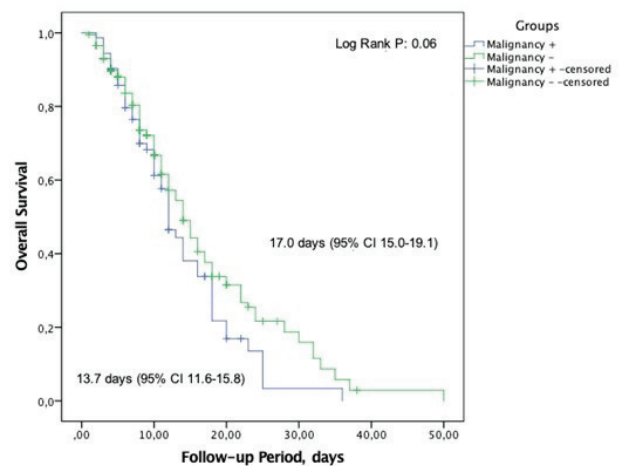


Figure 1 Survival analysis. Kaplan-Meier curves reflect the difference in survival rates in COVID-19 patients with and without malignancy.

Table 2

Laboratory characteristics between the patients the patients with cancer and without cancer.

	Cancer - n= 203	Cancer + n= 72	P value
Glucose, mg/dl	178±82	163±59	0.16
Creatinine, mg/dl	1.49 (0.3-7.8)	1.65 (0.2-9.6)	0.43
Sodium, mg/dl	140±7	136±18	0.03
Potassium, mg/dl	4.2±0.7	4.3±0.8	0.48
Hemoglobin, g/dl	12.3±8.0	10.4±2.4	0.05
Hematocrit (%)	35.8±6.6	31.4±7.1	<0.01
Platelet count x10 ³ /mm ³	212 (14-624)	173 (11-557)	<0.01
Ddimer, mg/mL	2097 (20-36524)	2215 (153-11890)	0.80
Ferritin, mg/L	799 (0.3-2991)	972 (49-2000)	0.04
White blood cell, x10 ³ /mL	12.8 (0.9-46)	15 (0.1-93.3)	0.11
Lymphocytes count, 10 ³ /mL	0.88 (0.1-9.7)	1.8 (0.1-73.1)	0.12
Neutrophil count, 10 ³ /mL	11.1 (0.3-41.8)	11.0 (0.1-41.4)	0.99
Neutrophil lymphocyte ratio	22.5 (0.2-157)	25.0 (0.1-172)	0.45
Procalcitonin, ng/ml	3.0 (0.0-100)	5.2 (0.1-100.2)	0.25
Albumin, g/dL	2.9±1.3	2.7±0.4	<0.01
C-Reactive Protein, mg/L	112 (1.1-404)	144 (0.5-480)	<0.01
Hs TnT, pg/dl	0.07 (0.001-2.40)	0.11 (0.001-1.20)	0.16
pH	7.36±0.30	7.36±0.13	0.90
Lactate	2.7±1.7	3.1±2.1	0.19

Hs TnT; high sensitive troponine T

Table 3

Results of Univariate and Multivariate Cox's Proportional Hazard Models Regarding OS.

Characteristics	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OS HR (95% CI)	P Value	OS HR (95% CI)	P Value
MV	3.27 (1.51-7.10)	<0.001	8.60 (3.79-19.51)	<0.001
MV duration	0.92 (0.89-0.95)	<0.001	0.84 (0.80-0.88)	<0.001
SOFA score	1.05 (1.00-1.09)	0.03		
APACHI II	1.03 (1.01-1.05)	0.005	1.03 (1.01-1.06)	0.007
Diabetes Mellitus	1.44 (1.05-1.98)	0.02	1.68 (1.21-2.33)	0.002
NLR	1.007 (1.001-1.013)	0.03		
Albumin	0.70 (0.47-1.03)	0.04	0.62 (0.42-0.94)	0.02
Lactate	1.19 (1.11-1.28)	<0.001	1.18 (1.10-1.26)	<0.001

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score, MV: Mechanical Ventilation, NLR: Neutrophil/Lymphocyte

P:0.007), the presence of DM (HR 1.68; 95% CI 1.21-2.33; P: 0.002), serum albumin level (HR 0.62; 95% CI 0.42-0.94; P:0.02), and lactate level (HR 1.18; 95% CI 1.10-1.26; P< 0.001) were independent prognostic factors, and predicted poor in-hospital survival cancer and without cancer patients. All multivariate survival analyses were presented in Table 3.

Discussion

This retrospective study aimed to evaluate the outcomes of COVID-19 infected cancer patients who were hospitalized in the intensive care unit. Our results revealed that mortality was significantly higher in COVID-19 patients with cancer who were admitted to the intensive care unit. Cancer patients are a particularly vulnerable group due to the impact of the tumor as well as the weakened immune system caused by anti-cancer treatments (8). These patients often require frequent hospital visits for treatment or due to additional complications, placing them at greater risk of exposure to viral factors such as COVID-19, which can be transmitted through the respiratory tract. Moreover, previous studies have demonstrated that patients with a history of cancer experience more severe symptoms than those without cancer (13).

In a meta-analysis conducted in China, which included 575 hospitals and 1590 COVID-19 patients, 18 patients were found to have cancer. Although the number of cancer patients was small, the incidence of cancer was higher than that of the general Chinese population, and these patients had higher rates of acute complications compared to COVID-19 patients without cancer. Age was found to be an important risk factor in this study, which is contrary to our findings. Similar to our study, it was reported that cancer patients had a higher risk of needing invasive mechanical ventilation or dying compared to patients without cancer (14). Zhang et al. reported that the most common symptoms in cancer patients with COVID-19 were fever, dry cough, and fatigue, with symptoms such as fatigue and shortness of breath ranking second in prevalence (15). Similarly to the study by Erdal et al., the most common finding in our patients was dyspnea (16). However, this difference may be due to the fact that dyspnea is more prominent in patients hospitalized in the intensive care unit.

A study found that COVID-19 patients typically have lymphopenia and high CRP levels, as well as low hemoglobin and albumin levels due to malnutrition, which can negatively impact the immune system and worsen outcomes for cancer patients (15). Our study

also showed similar results, with the cancer group having significantly lower albumin and hemoglobin levels and higher CRP levels than the group without cancer, which we believe is a risk factor for increased mortality. However, contrary to our findings, it has been suggested that lymphopenia may be associated with the severity of infection in both COVID-19 and cancer patients, possibly due to its increased frequency in both groups. Thrombocytopenia may also be related to immune system dysfunction in cancer patients (17,18). In our study, platelet count was significantly lower in the cancer group compared to all COVID-19 patients, which may be related to the hematological effects of existing cancers. In another study by Erdal et al., anemia was found in 70.4% of patients, neutropenia in 15.5%, and lymphopenia in 52.1%, with mortality being significantly higher in patients with lymphopenia. The study also showed that high D-dimer, procalcitonin, CRP, and troponin levels correlated with mortality upon hospitalization (16). Although our study found high CRP levels, we did not find a significant difference in procalcitonin levels. Procalcitonin is a more sensitive marker than CRP in bacterial infections, but the increase in acute phase reactant CRP resulting from cancer-related inflammation seems to be an expected outcome. In terms of D-dimer and troponin levels, there was no difference between the groups in our study.

It is well-established that COVID-19 patients with cancer are at a high risk of mortality and morbidity, and patients with hematologic, lung, or metastatic cancer (stage IV) are particularly susceptible to serious events. This is not surprising, as respiratory infections such as COVID-19 pose a significant risk to patients with lung cancer who already have insufficient lung capacity. Yang et al. reported that mortality was higher in COVID-19 patients with cancer, particularly in those with hematologic malignancies (19,20).

Unfortunately, delays in cancer screening during the pandemic have led to delayed diagnoses, increased rates of patients diagnosed in the emergency department, more advanced-stage cancer with higher tumor burden, and delayed effective treatment for newly diagnosed malignancies (21,22). The type of cancer, cancer treatments, and cancer stage are also important risk factors for COVID-19 in cancer patients (19). Additionally, cancer patients are more vulnerable during the pandemic because not only does the disease itself cause immunodeficiency, but life-saving treatments such as stem cell or blood donation also have an impact on their health (23).

Cancer patients represent a diverse population, and

various risk factors are linked to poor outcomes. The COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) is an international group that collects data on cancer and COVID-19 patients. Findings from their studies suggest that older age, male gender, smoking, comorbidities, hematological malignancies, and active cancer increase the risk of severe COVID-19 outcomes. Our study had similar results, although there was no difference in age or gender (24). In cancer patients, obesity, active smoking, diabetes, and a high Rapid Ranked Organ Failure Assessment (qSOFA) score have been associated with intensive care unit (ICU) admission. However, in our study, more detailed SOFA and APACHE 2 scores did not differ between the groups. In contrast to our findings, other studies have reported no significant differences in terms of ICU admission, complication rates, or mortality between patients with and without cancer (25). These results are consistent with Mehta et al.'s work. However, the risk of intubation was significantly higher in cancer patients aged 66-80 years, and the 30-day all-cause mortality rate was higher in this group (26-28). Although there is limited literature and conflicting results, the overall data suggests higher mortality in COVID-19 patients with cancer. Many questions remain about the coexistence of COVID-19 and cancer that need to be clarified.

In conclusion, cancer patients are highly susceptible to infectious diseases like COVID-19, both as a result of the disease itself and due to treatment-related immunosuppression. Given their vulnerability, it is essential to prepare for unforeseen events such as pandemics and take necessary precautions to protect cancer patients.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Our study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Süleyman Demirel University (19.04.2022 – 9/131).

Consent to Participate and Publish

Informed consent was not obtained from the patients because it was a retrospective study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

PK: Data curation; Validation; Resources; Visualization; Writing-original draft.

AB: Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation; Writing-review & editing.

ESÖ: Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation.

MSÖ: Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation.

HÖO: Conceptualization; Formal analysis; Visualization.

PK: Data curation; Formal analysis; Supervision; Writing-review & editing.

Editorial

Although Kirdemir P., one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

1. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020 Jul 13;12(13):12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579.
2. Zaoui N, Bachir N, Terki A, Boukabous A. Myocardite à COVID-19 : « à propos d'une série monocentrique de 33 cas » [COVID-19 myocarditis : "About a monocentric series of 33 cases"]. *Ann Cardiol Angeiol*. 2022 Oct;71(4):219-222. French. doi: 10.1016/j.ancard.2022.08.004.
3. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.
4. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
5. Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1387-1395. doi: 10.1002/jmv.26653.
6. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
7. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Jun;17(6):336. doi: 10.1038/s41571-020-0366-2.
8. Rucinska M, Nawrocki S. COVID-19 Pandemic: Impact on Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 30;19(19):12470. doi: 10.3390/ijerph191912470.
9. Cantini L, Mentraști G, Russo GL, Signorelli D, Pasello G, Rijavec E et al. Evaluation of COVID-19 impact on DELAYing diagnostic-therapeutic pathways of lung cancer patients in Italy (COVID-DELAY study): fewer cases and higher stages from a real-world scenario. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2):100406. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100406.

10. İlğün AS, Özmen V. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Patients. *Eur J Breast Health*. 2021 Dec 30;18(1):85-90. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-11-5.
11. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, Akulkina L, Fomin V. Cancer in intensive care unit patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e124-e125. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.053.
12. Salunke AA, Nandy K, Pathak SK, Shah J, Kamani M, Kottakota V et al. Impact of COVID -19 in cancer patients on severity of disease and fatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1431-1437. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.037.
13. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020 Aug 15;17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
14. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
15. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):894-901. doi: 10.1016/jannonc.2020.03.296.
16. Erdal GS, Polat O, Erdem GU, Korkusuz R, Hindilerden F, Yilmaz M et al. The mortality rate of COVID-19 was high in cancer patients: a retrospective single-center study. *Int J Clin Oncol*. 2021 May;26(5):826-834. doi: 10.1007/s10147-021-01863-6.
17. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1533-1541. doi: 10.1002/jmv.25767.
18. Yeoh CB, Lee KJ, Rieth EF, Mapes R, Tchoudovskia AV, Fischer GW et al. COVID-19 in the Cancer Patient. *Anesth Analg*. 2020 Jul;131(1):16-23. doi: 10.1213/ANE.0000000000004884.
19. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783-791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
20. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2067-2073. doi: 10.1002/jmv.25972.
21. Lin YC, Tsai YH, Huang CC, Hsu KH, Wang SW, Tsao TC et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Respir Med*. 2004 Jan;98(1):43-51. doi: 10.1016/j.rmed.2003.07.009.
22. Englum BR, Prasad NK, Lake RE, Mayorga-Carlin M, Turner DJ, Siddiqui T et al. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of new cancers: A national multicenter study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Cancer*. 2022 Mar 1;128(5):1048-1056. doi: 10.1002/cncr.34011.
23. Kuzuu K, Misawa N, Ashikari K, Kessoku T, Kato S, Hosono K et al. Gastrointestinal Cancer Stage at Diagnosis Before and During the COVID-19 Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 1;4(9):e2126334. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26334.
24. Burki TK. Cancer care in the time of COVID-19. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):628. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30201-1.
25. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY et al. Association of clinical factors and recent anti-cancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):787-800. doi: 10.1016/jannonc.2021.02.024.
26. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020 Jul;10(7):935-941. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
27. Aboueshia M, Hussein MH, Attia AS, Swinford A, Miller P, Omar M et al. Cancer and COVID-19: analysis of patient outcomes. *Future Oncol*. 2021 Sep;17(26):3499-3510. doi: 10.2217/fon-2021-0121.
28. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758.

THE IMPLEMENTATION OF ACR TI-RADS IN CLINICAL PRACTICE

KLİNİK PRATİKTE ACR-TIRADS'IN UYGULANMASI

Bengi BALCI¹, Mehmet USTUN², Mustafa BOZDAG³, Ali ER³, Dudu SOLAKOGLU⁴, Cengiz AYDIN²

¹ Department of General Surgery, Akdeniz Sağlık Vakfı Yasam Hospital, Antalya, TÜRKİYE

² Department of General Surgery, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TÜRKİYE

³ Department of Radiology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TÜRKİYE

⁴ Department of Pathology, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Balci B, Ustun M, Bozdogan M, Er A, Solakoglu D, Aydin C. The Implementation of ACR TI-RADS in Clinical Practice. Med J SDU 2023; 30(3): 404-409.

Öz

Amaç

Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi'nin tanınal doğruluğunu araştırmak

Gereç ve Yöntem

Ağustos 2017 ve Eylül 2018 arasında merkezimizde tiroid cerrahisi uygulanan 62 hastadan toplam 151 nodül toplanmıştır. Her bir nodülün ultrasonografik özellikleri iki radyolog tarafından kaydedilmiş ve Amerikan Radyoloji Koleji Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi'ne göre sınıflanmış, ve histopatolojik olarak birebir karşılaştırılmıştır.

Bulgular

151 tiroid nodül verisi ortanca boyutu ultrason ve patolojik spesimenler üzerinde sırasıyla 19 (3-85) mm ve 17 (0-97) mm olarak ölçülmüştür. Papiller karsinom 28 hastada (%45), papiller mikrokarsinom 14 hastada (%22.5), ve Hurthle hücreli karsinom 1 (%1.6) hastada saptanmıştır. Bu nodül risk belirleme modeli için genel sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %82.5, %57, %64.58, ve %77.67 olarak analiz edilmiştir.

Sonuç

İnce iğne aspirasyon biyopsisi için kesin bir boyut eşiği belirlemek yanlış yönlendirici olabilir, bunun yerine ultrasonda malign özelliklerin belirlenerek cerrahi kararın kişi bazında verilmesi önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mikrokarsinoma, Sensitivite, Spesifite, TIRADS, Tiroid nodülü

Abstract

Objective

To investigate the diagnostic accuracy of the Thyroid Imaging, Reporting and Data System of the American College of Radiology in thyroid nodules.

Material and Method

A total of 151 nodules were collected from 62 patients undergoing thyroid surgery in our center between August 2017 and September 2018. Ultrasonographic features of each nodule were recorded and classified according to the Thyroid, Imaging Reporting and Data System of the American College of Radiology by two radiologists and compared with a one-to-one basis on histopathology.

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

Müracaat tarihi/Application Date: 29.05.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.09.2023

ORCID IDs of the authors:B.B: 0000-0002-0630-5097; M.U: 0000-0001-7778-5609;

M.B: 0000-0002-0741-587X; A.E: 0000-0003-3708-1214; D.S: 0000-0002-4126-5326;

C.A: 0000-0002-7254-298X

Results

The median size of 151 thyroid nodules measured on the ultrasound and in the pathology specimens were 19 (3-85) mm and 17 (0-97) mm, respectively. Papillary carcinoma was demonstrated in 28 patients (45%), papillary microcarcinoma in 14 patients (22.5%), and Hurthle cell carcinoma in 1 (1.6%) patient. Overall sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for this nodule risk stratification model were analyzed as 82.5%, 57%, 64.58%, and 77.67%, respectively.

Introduction

Thyroid nodules are detected between 20 to 70% of the population and the prevalence is increased with iodine deficiency (1, 2). Ultrasonography (US) is currently the most used diagnostic tool for evaluating thyroid nodules (3). The decision of follow-up and/or surgery is made according to the ultrasonographic features of thyroid nodules and fine needle aspiration (FNA) results. However, mandating FNA for each nodule is not a practical option, since only less than 15% of FNAs are found to be malignant. Moreover, there is a risk of inconclusive results and overdiagnosis.

In order to decrease unnecessary FNAs, thyroid nodule risk stratification systems were developed based on certain ultrasonographic features such as irregular margins, hypoechogenicity, microcalcifications, and taller than wide appearance which are all strongly associated with malignancy (4-6).

Current data regarding these thyroid nodule risk stratification systems are contradictory depending on the country, region, and thyroid nodule prevalence in the population where the study was conducted (7-9). Among those, the Thyroid Imaging, Reporting and Data System of the American College of Radiology (ACR TI-RADS) stand upfront by creating standardized terms for thyroid US reports, signifying nodules with high risk for malignancy, and ultimately decreasing the number of unnecessary FNAs (10, 11).

This prospective study aimed to evaluate the diagnostic accuracy of ACR TI-RADS and to determine difficulties in the application of nodule risk stratification systems in routine clinical practice.

Material And Method

Study Design and Inclusion Criteria

This study was designed as a prospective study

Conclusion

Setting a definitive size threshold for fine needle aspiration might be misleading, instead signifying the malignant features on ultrasonography, and making a decision for surgery on an individual base should be recommended.

Keywords: Microcarcinoma, Sensitivity, Specificity, Thyroid nodule, TIRADS

and was conducted in a single-tertiary center. It was approved by the Ethical Committee of Izmir Education and Research Hospital (17.08.2017/9/6) and all patients' written consents were taken. The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration and was reported according to the STROBE guidelines (12). Patients were recruited among those who complained of any thyroid-related problems and underwent thyroid Doppler US in our institution between August 2017 and September 2018. The only exclusion criterion was the history of thyroid surgery.

Thyroid Doppler US was preoperatively performed in all patients by the same two radiologists. The sizes of each nodule were measured and ACR TI-RADS scores were calculated according to the five ultrasonographic features: composition, echogenicity, shape, margins, and echogenic foci as described by the original study (10). The maximum number of four nodules with the highest scores of ACR TI-RADS were chosen in patients with multinodular goiter.

Of 130 patients who met the eligibility criteria, 62 of them were offered surgical intervention which was given based on the ATA guidelines including suspicion or diagnosis of malignancy on FNA, cosmetic issues related to goiter, toxic solitary nodule, or multinodular goiter (4).

Study Variables

Demographic and clinical features including age, gender, preoperative diagnosis, the size, and number of nodules, ACR TI-RADS scores, FNA results, intraoperative and postoperative complications, and the length of hospital stay were noted.

Surgical specimens were investigated by a single pathologist who was blind to the preoperative ultrasonographic findings. Each nodule on the specimen was reported for its size, location, and

histopathological result. The one-to-one matching of each nodule's histopathological diagnoses with the corresponding nodule on the US was performed meticulously and evaluated for diagnostic accuracy by the principal investigator.

Statistical Analysis

The data was analyzed using SPSS 22.0. The median size of the thyroid nodules on the US and specimens were calculated and compared using non-parametric tests with Wilcoxon signed rank test. Overall sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for ACR TI-RADS were analyzed by using the indications of FNA given for each nodule preoperatively. Thyroid nodules were also categorized according to their scores as TR1, TR2, TR3, TR4, and TR5 subgroups. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for ACR TI-RADS were also calculated for each of these subgroups.

Results

62 patients were included in this study and 151 nodules were investigated. The median age was found to be 47(25-76) years. The median size of thyroid nodules measured on the US and in the pathology specimens were 19 (3-85) mm and 17 (0-97) mm, respectively (Table 1). There was found to be a statistically significant difference between the sizes of nodules measured on ultrasound and pathology specimens ($p<0.05$).

Total thyroidectomy and hemi-thyroidectomy were performed in 54 and 8 patients, respectively. Papillary carcinoma was demonstrated in 28 patients (45%), papillary microcarcinoma in 14 patients (22.5%), and Hurthle cell carcinoma in 1 (1.6%) patient. Single-focus of carcinoma was detected in 25 patients, whereas multifocal localization of carcinoma was detected in 18 patients.

Table 1 Clinical features of the study population

Variables	N of patients (%) or median
Gender	
Male	14
Female	48
Age (year)	47 (25-76)
Indications for surgery	
Multinodular goiter	38
Toxic nodular goiter	3
Graves disease	2
AUS	4
Follicular neoplasia	5
Suspicious for malignancy	4
Malignant cytology	6
Size of nodules on thyroid US	19 (3-85) mm
Total thyroidectomy	54
Hemi-thyroidectomy	8
Size of nodules on pathology specimens	17 (0-97) mm
Pathology results	
Papillary carcinoma	28 (45%)
Papillary microcarcinoma	14 (22.5%)
Hurthle cell carcinoma	1 (1.6%)

Abbreviations: N, number; AUS, Atypia of undetermined significance; US, ultrasound.

Table 2

Median size of nodules on US and pathology specimens, malignancy rates, sensitivity, specificity, PPV and NPV for ACR TI-RADS in TR subgroups.

Variables	TR1 (N of nodules:21)	TR2 (N of nodules:34)	TR3 (N of nodules:46)	TR4 (N of nodules:30)	TR5 (N of nodules:20)
Median size of nodules on US	12 mm (4-50)	24.5 mm (5-75)	23 mm (6-62)	15 mm (3-85)	10.25 mm (5-46)
Median size of nodules on specimens	10 mm (0-40)	20 mm (3-65)	20 mm (0-97)	17 mm (0-90)	10 mm (4-60)
The number of malignant nodules	1(4.76%)	8(23.5%)	15(32.6%)	12(40%)	18(90%)
Sensitivity	0	0	73%	50%	66%
Specificity	1	1	67%	50%	50%
Positive Predictive Value (PPV)	N/a	N/a	52%	40%	92%
Negative Predictive Value (NPV)	95%	76%	84%	60%	14%

Abbreviations: TR, Tirads; N, number; US, ultrasound; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Among 151 nodules, 21 nodules (13%) were categorized as TR1, 34 nodules (22.5%) as TR2, 46 nodules (30%) as TR3, 30 nodules (19%) as TR4, and 20 nodules (13%) as TR5. The median size of thyroid nodules was measured as 12 mm (4-50), 24.5 mm (5-75), 23 mm (6-62), 15 mm (3-85), 10.25 mm (5-46) in TR1, TR2, TR3, TR4, and TR5 respectively (Table 2).

Malignancy rates were calculated for each subgroup as 4.76% in TR1 (1/21), 23.5% in TR2 (8/34), 32.6% in TR3 (15/46), 40% in TR4 (12/30), 90% in TR5 (18/20). Overall sensitivity, specificity, PPV, and NPV were analyzed as 82.5%, 57%, 64.58%, and 77.67%, respectively.

Discussion

Thyroid US has been widely used in diagnosing thyroid pathologies in clinical practice. Although ultrasonographic features such as macrocalcifications, irregular margins, punctate echogenicity, and taller than wide shape suggest strong suspicion for malignancy, indications for FNA under US guidance are different based on the nodule risk stratification

systems (6). The ACR TI-RADS was investigated in the present study regarding diagnostic performance to guide the clinical implementation of this risk model.

The ACR TI-RADS has a high size threshold for FNA: >2.5 cm in mildly suspicious nodules (TR3), >1.5 cm in moderately suspicious nodules (TR4), and >1 cm in highly suspicious nodules (TR5) which results in decreasing the number of unnecessary FNAs. This fact increases the importance of whether the nodules are designated to the right subgroup of TIRADS, especially considering the interobserver variability among radiologists performing US (13,14). Moreover, ACR-TIRADS is a score-based system that is not simple and easy to apply clinically (15). It requires the initial assignment of a varying number of points in multiple distinct categories and then calculating the sum of these points across categories (16).

Furthermore, as we demonstrated in our study, the sizes of nodules measured on the US and actual pathology specimens can be quite different resulting in misleading the indication of the FNA threshold. The number of nodules that ACR TI-RADS recommended to follow without FNA was 103 out of 151 nodules, and 23 of those were found to be malignant on

histopathology. Nevertheless, 17 of those nodules were found to be papillary microcarcinomas.

Several studies regarding nodule risk stratification modules have been conducted in terms of demonstrating their specificity and sensitivity (17-20). In a multicenter study comparing ACR TI-RADS, European Thyroid Imaging and Reporting Data System (EU-TIRADS) and Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); the malignancy rates were found to be 7.5% in TR3, 40.1% in TR4, and 81.4% in TR5 for ACR TI-RADS. The ACR TI-RADS showed the best sensitivity (96.6%) but the lowest specificity (52.9%), while the KSThR had the highest specificity with 87.4% (19). On the other hand, Koc et al. reported that ACR TI-RADS had 48.89% sensitivity and 60.63% specificity, with the highest accuracy rate compared to EU-TIRADS and ATA guidelines (21).

Contrary to their findings, in the present study, we demonstrated that ACR-TIRADS had an overall 82.5% specificity and 57% sensitivity. This might be explained by the high number of microcarcinomas in a relatively small study population which is also the major limitation of our study. Moreover, it is known that nodules measuring under 10 mm are the major pitfalls for ACR TI-RADS and other nodule risk stratification systems, even though the necessity of operating on patients with microcarcinoma is still debated (22,23).

Another drawback of present study was the higher malignancy rates for TR3 and TR4 than the recommended range of ACR-TIRADS guidelines, that might be attributed to the deviation caused by sub-centimeter nodules and different observers. This had a significant effect on overall PPV(64.58%) and NPV(77.67%).

The use of thyroid nodule risk stratification systems should carefully be practiced and assessed in developing countries with endemic multinodular goiter. Even with experienced radiologists, the difficulties in assessing the nodules in patients with multinodular goiter cannot be overseen. The presence of significant differences in the size of the nodules on US and pathology specimens should always be considered. Therefore, instead of setting a size threshold for FNA, signifying the malignant features on ultrasonography and making a decision for surgery on an individual base should be recommended.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

This study has been approved by the Ethical Committee of Izmir Education and Research Hospital (17.08.2017/9/6). It was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

BB: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

MU: Conceptualization; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology.

MB: Investigation; Visualization; Writing-original draft.
AE: Investigation; Validation; Writing-original draft.

DS: Investigation Resources; Visualization.

CA: Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

References

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P, AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules-2016 Update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
2. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1251-62. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
3. Grani G, Lamartina L, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, Ramundo V, Cantisani V, Filetti S, Durante C. Sonographically Estimated Risks of Malignancy for Thyroid Nodules Computed with Five Standard Classification Systems: Changes over Time and Their Relation to Malignancy. *Thyroid.* 2018 Sep;28(9):1190-1197. doi: 10.1089/thy.2018.0178.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumber-

- ger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
5. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, Rojas H, Niedmann JP, Madrid A, Capdeville F, Whittle C, Rossi R, Domínguez M, Tala H. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2017 Jun;27(6):2619-2628. doi: 10.1007/s00330-016-4605-y.
 6. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):892-9. doi: 10.1148/radiol.11110206.
 7. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, Kwak JY, Lee JH, Lee JH, Lee YH, Na DG, Park JS, Park SW; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2011 Jan-Feb;12(1):1-14. doi: 10.3348/kjr.2011.12.1.1.
 8. Qi Q, Zhou A, Guo S, Huang X, Chen S, Li Y, Xu P. Explore the Diagnostic Efficiency of Chinese Thyroid Imaging Reporting and Data Systems by Comparing with the Other Four Systems (ACR TI-RADS, Kwak-TIRADS, KSThR-TIRADS, and EU-TIRADS): A Single-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 27;12:763897. doi: 10.3389/fendo.2021.763897.
 9. Gao L, Xi X, Jiang Y, Yang X, Wang Y, Zhu S, Lai X, Zhang X, Zhao R, Zhang B. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules. *Endocrine*. 2019 Apr;64(1):90-96. doi: 10.1007/s12020-019-01843-x.
 10. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol*. 2015 Dec;12(12 Pt A):1272-9. doi: 10.1016/j.jacr.2015.07.011.
 11. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, Ramundo V, Cantisani V, Filetti S, Durante C. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the "Right" TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):95-102. doi: 10.1210/jc.2018-01674.
 12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
 13. Park SJ, Park SH, Choi YJ, Kim DW, Son EJ, Lee HS, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Interobserver variability and diagnostic performance in US assessment of thyroid nodule according to size. *Ultraschall Med*. 2012 Dec;33(7):E186-E190. doi: 10.1055/s-0032-1325404.
 14. Grani G, Lamartina L, Cantisani V, Maranghi M, Lucia P, Durante C. Interobserver agreement of various thyroid imaging reporting and data systems. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):1-7. doi: 10.1530/EC-17-0336.
 15. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, Paik W, Kim WJ, Song JS, Shim MS. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):W76-W84. doi: 10.2214/AJR.18.20510.
 16. Kim DH, Kim SW, Basurrah MA, Lee J, Hwang SH. Diagnostic Performance of Six Ultrasound Risk Stratification Systems for Thyroid Nodules: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2023 Jun;220(6):791-803. doi: 10.2214/AJR.22.28556.
 17. Yang W, Fananapazir G, LaRoy J, Wilson M, Campbell MJ. Can the American Thyroid Association, K-Tirads, and Acr-Tirads Ultrasound Classification Systems Be Used to Predict Malignancy in Bethesda Category IV Nodules? *Endocr Pract*. 2020 Sep;26(9):945-952. doi: 10.4158/EP-2020-0024.
 18. Hekimsoy İ, Öztürk E, Ertan Y, Orman MN, Kavukçu G, Özgen AG, Özdemir M, Özbek SS. Diagnostic performance rates of the ACR-TIRADS and EU-TIRADS based on histopathological evidence. *Diagn Interv Radiol*. 2021 Jul;27(4):511-518. doi: 10.5152/dir.2021.20813.
 19. Xu T, Wu Y, Wu RX, Zhang YZ, Gu JY, Ye XH, Tang W, Xu SH, Liu C, Wu XH. Validation and comparison of three newly-released Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for cancer risk determination. *Endocrine*. 2019 May;64(2):299-307. doi: 10.1007/s12020-018-1817-8.
 20. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018 Nov;28(11):1532-1537. doi: 10.1089/thy.2018.0094.
 21. Koc AM, Adibelli ZH, Erkul Z, Sahin Y, Dilek I. Comparison of diagnostic accuracy of ACR-TIRADS, American Thyroid Association (ATA), and EU-TIRADS guidelines in detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol*. 2020 Dec;133:109390. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109390.
 22. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1222-31. doi: 10.1007/s00268-009-0359-x.
 23. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014 Jan;24(1):27-34. doi: 10.1089/thy.2013.0367.

THE RELATIONSHIP OF ONLINE GAMBLING ADDICTION AND LONELINESS: A UNIVERSITY CASE FROM TURKIYE

ÇEVİRİMİÇİ KUMAR BAĞIMLILIĞI İLE YALNIZLIK İLİŞKİSİ: TÜRKİYE'DEN BİR ÜNİVERSİTE ÖRNEĞİ

Adnan KARAİBRAHİMOĞLU¹, Kıymet BATMAZ², Eyüb KAÇMAZ², Ramazan ÖZTOP², Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU², Ersin USKUN², Özgür ÖNAL²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Karabrahimoğlu A, Batmaz K, Kaçmaz E, Öztıp R, Kişioğlu AN, Uskun E, Önal Ö. The Relationship of Online Gambling Addiction and Loneliness: A University Case from Türkiye. Med J SDU 2023; 30(3): 410-423.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de bir devlet üniversitesinde öğrenim gören genç erişkinlerde çevrimiçi kumar bağımlılığı ile yalnızlık arasındaki ilişkinin ve karşılıklı etkilerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma kesitsel tipte tasarlanmış ve anket uygulama yöntemiyle toplanan bilgilerle hazırlanmıştır. Araştırma evrenini Türkiye'de bir devlet üniversitesinde öğrenim gören genç yetişkinler oluşturmaktadır. Veriler Aralık 2021'de demografik verileri içeren iki anket formu, Çevrimiçi Kumar Bağımlılığı (OGAS) ve Yetişkinler için Sosyal ve Duygusal Yalnızlık (SELSA-S) ölçekleri ile yüz yüze veri toplama yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya toplam 449 üniversite öğrencisi katılmıştır. Bunların %52,8'i kadındı. Çevrimiçi kumar bağımlısı olanlar grubun %35,0'ini oluşturuyordu ve kumar bağımlısı genç yetişkinlerin yalnızlığı, bağımlı olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.005).

Sonuç

Genç yetişkinlerde yalnızlığın çevrimiçi kumar bağımlılığı üzerinde yordayıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kumar Bağımlılığı, Çevrimiçi Kumar Bağımlılığı, Yalnızlık, Sosyal ve Duygusal Yalnızlık

Abstract

Objective

The aim of this study was to determine the relationship and mutual effects between online gambling addiction and loneliness in young adults studying at a public university in Türkiye.

Material and Method

This study was designed in a cross-sectional style and prepared with the information collected by the survey application method. The study population was made up of young adults studying at a public university in Türkiye. The data were obtained in December 2021 using an in-person data collection method with two

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

Müracaat tarihi/Application Date: 15.06.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.08.2023

ORCID IDs of the authors:A.K: 000-0002-8277-0281; K.B: 0000-0002-3615-7953;

E.K: 0000-0003-1731-4500; R.Ö: 0000-0001-9207-475X; A.N.K: 0000-0003-2301-140X;

E.U: 0000-0001-6446-0186; Ö.Ö: 0000-0001-6514-2120

questionnaire forms containing demographic data, Online Gambling Addiction Scale (OGAS) and Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA-S).

Results

There were a total of 449 university students participated in the study. Of them, 52.8% were females. Those who were addicted to online gambling constituted 35.0% of the group, and those who were

addicted to young adults gambling had significantly higher loneliness than those who were not ($p=0.005$).

Conclusion

In young adults, loneliness has been shown to have a predictive effect on online gambling addiction.

Keywords: Gambling Addiction, Online Gambling Addiction, Loneliness, Social and Emotional Loneliness

Introduction

Human is a social being by nature. Loneliness is a phenomenon that can threaten every individual at some point in their life. Although it is difficult to make a clear definition of the concept of loneliness, it can be handled in two different types. The first is the absence of other people around the individual, which is perceived as a physical condition. The second is psychological loneliness. It is expressed as the individual's feeling of great loneliness even in large crowds (1). Loneliness, which was the subject of a lot of study in the literature, had definitions that were handled in quite different aspects. The common points in the definitions are that loneliness is more qualitative than quantitative and is a subjective product of life. In addition, it is defined as an undesirable, avoided experience, associated with negative emotions such as anger, anxiety, sadness, stress (2–4). While it is stated in the literature that this feeling is a feeling that can be seen in almost every period of human life; contrary to popular belief, it occurs more frequently among adolescents and young adults than later in life (5). In the literature, it is stated that the reason why loneliness is a phenomenon that is perceived more in young adulthood may be related to the developmental tasks of this period (4). According to Erikson (1984), expected development in this period includes social behaviors such as establishing close and satisfying relationships with people, maintaining them, preparing for a spouse/marriage phenomenon, and feeling like they belong to a group (6). The individuals are eager for tasks of importance and tend to build intimacy. And sometimes when this relationship cannot be established, they may find themselves in the experience of loneliness.

On the other hand, the rapid development of technology has increased the use of the Internet, mobile phones, and other modern communication tools. The use of the Internet has become a necessity for today's people. The ease of Internet access and saving time

play a big role in this. Beginning of this century the use of the Internet was limited to the business and academic worlds. Today children and young people in all modern societies more or less necessarily experience the Internet in their daily lives (7). The use of the Internet has gained a different dimension with the addition of many applications to the products and services offered on the Internet facilitating daily life (such as communication and entertainment tools, social networks, sites with music and video content, and game and entertainment sites). The increase in content giving pleasure to people has now caused it to become a habit or even an addiction that consumes the time of most users (8). Internet addiction distracts individuals from the real social environment they are in and leads to the deterioration of their functionality in daily life and a distressed mood. In the following period, it is seen that this situation results in some problems such as loneliness and deterioration in psychosocial functions (9).

When looking at Internet usage purposes in adults, it can be seen that escape from problems, entertainment, social media, film, series, music, sports, education, games, addiction, research, and communication are the main purposes. In addition, as reported in the literature, individuals who refuse to face their problems in their social environment become withdrawn, prefer to be alone, and see the internet as an escape. In this process, they prefer to use the Internet (8). At this point, online gambling emerges as an increasingly common choice among internet user (10).

Gambling can be simply defined as a game intended to obtain more than the amount invested. Gambling addiction, like other types of addictions, is characterized by repetitive and ongoing gambling behavior against disrupting the individual's family and work life and social harmony (11). It is a pathological behavior that is included in the "Non-Substance Related Disorder" subheading of the title "Substance

Related and Addiction Disorders" in the DSM-5 (12). Online gambling, on the other hand, refers to betting and gaming activities offered through Internet-enabled devices, including computers, smartphones, tablets, and digital television (13). The fact that it is free in terms of space and time, easily accessible, and that it has advantages such as hiding the identity of the person can make online gambling more attractive than normal gambling. Another important point reported in the literature is that the Internet environment carries three times more risk for addiction (14).

In the literature, it is mostly males who prefer to gamble online. They are relatively young, single, in managerial positions in their professions and well-educated people (15, 16).

In terms of the relationship between loneliness and gambling, it is seen that people who enjoy online gambling are lonelier, divorced, or disconnected from social life. According to a systematic review of gambling addiction, loneliness is a major cause of relapse for people with a gambling disorder (15–17). There is a generally agreed point in the literature about the types of internet addiction, including internet gambling addiction. The basis of these actions, which turn into addiction over time, is loneliness. Individuals try to initiate and maintain a social relationship with these behaviors. Thus, they are in an action to avoid loneliness (18).

The aim of this study was to determine the relationship and mutual effects between online gambling addiction and loneliness in young adults studying at a public university in Türkiye.

Material and Method

Participants

The research is a cross-sectional and analytical type of observational study. The freshman and senior students of the Faculty of Economics and Administrative Sciences of a public university participated to the study in December 2021. The population of the study consists of 3031 (male:1607, female:1424) students at this faculty. The sample size was calculated by Open Epi software considering the prevalence as 50%, power as 95% and the type-I error rate as 5%. The minimum sample size was found as 384. The simple random sampling method was used. The study was completed with a total of 449 participants of which 35.9% freshman (male:63, female:98) and 64.1% senior (male:149, female:139) students.

Online Gambling Addiction Scale (OGAS)

OGAS, developed by Karaibrahimoğlu et al. (2021), consists of 21 items and 3 sub-dimensions as motivation, addiction and negative psychology (19). There is no reverse coded item. A 5-point Likert type rating was used in the form of "always" (5) to "never" (1). The lowest score as 21 and the highest as 105 points can be obtained from the scale. The cut-off value of the scale was calculated as 27. A score above 27 indicates online gambling/betting addiction. The reliability Cronbach's Alpha coefficient was found to be 0.92 of the scale and the internal consistency coefficient was found to be 0.775 by Spearman-Brown.

Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA-S)

SELSA-S is a scale developed by DiTomasso, Brannen and Best (2004), and adapted to Turkish culture by Akgül (2020), consisting of 15 items and 3 sub-dimensions (social, romantic, and family) (2,20). Of the scale items, 9 (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14) items are coded in the reverse direction. It has a 7-point Likert-type rating as "Strongly Agree (7)" to "Strongly Disagree (1)". Social loneliness is calculated by social sub-dimension score where emotional loneliness is calculated by summing the family and romantic sub-dimension scores. To calculate general loneliness, it is necessary to sum the results of emotional loneliness and social loneliness. The lowest score is 15 and the highest score is 105. The reliability Cronbach's Alpha coefficient of the adapted scale was 0.83 and the internal consistency coefficient of the test-retest reliability was 0.93.

Data Collection

The data were collected by using an in-person data collection method with a questionnaire of 54 questions prepared by the researchers, including a personal information form, Online Gambling Addiction Scale (OGAS) and Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA-S). Personal information form consists of age, gender, who lives with, family type, monthly income, class, school success, smoking-alcohol-stimulant substance use, hobby-social activity-exercise status, daily Internet time, gambling/gambling on the Internet-purpose-type and type, crypto money / stock market / foreign exchange such as the situation of using an investment tool.

Statistical Analysis

Statistical analyses of the study were performed with SPSS 20.0 (IBM Incorp, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as mean±SD or median (min-max) for numerical variables and

frequency (percentage) for categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to control the normal distribution of continuous variables. The student t-test and ANOVA were performed for comparison of two or more independent groups. The Pearson correlation analysis was used to determine the relationship between the scales. The reliability analyses of the scales were performed to obtain Cronbach's alpha and internal consistency coefficients. The response bias and Tukey's Nonadditivity analyses of the scales were performed. Structural equation modeling was established between the two scales using confirmatory factor analyses of the scales by JASP 0.14.1.0 open-source software. Moreover, the

multivariate General Linear Model analyses for social loneliness and online gambling scales were performed. The $p < 0.05$ value was considered as statistically significant result considering the Type-I error as 5%.

Ethics Committee Approval

Ethics committee approval was received for this study from Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Ethics Committee (date: 05.11.2021; number: 314).

Results

In the study, 52.8% of the participating students were female, more than half (64.1%) were in the 4th grade,

Table 1 Socio-demographic characteristics of the students (n=449)

		Male	Female	Total
		n(%)*	n(%)*	n(%)**
Class	Freshman	63 (%29.7)	98 (%41.4)	161 (%35.9)
	Senior	149 (%70.3)	139 (%58.6)	288 (%64.1)
Who he/she lives with	Family	62 (%29.2)	109 (%46.0)	171 (%38.1)
	Friend	65 (%30.7)	67 (%28.3)	132 (%29.4)
	Alone	85 (%40.1)	61 (%25.7)	146 (%32.5)
Family type	Nucleus	158 (%75.5)	194 (%81.9)	352 (%78.4)
	Wide	43 (%20.3)	30 (%12.7)	73 (%16.3)
	Divorced	11 (%5.2)	13 (%5.5)	24 (%5.3)
Monthly income	0-499 ₺	32 (%15.1)	32 (%13.5)	64 (%14.3)
	500-1499 ₺	62 (%29.2)	76 (%32.1)	138 (%30.7)
	1500-3000 ₺	57 (%26.9)	73 (%30.8)	130 (%28.9)
	>3000 ₺	61 (%28.8)	56 (%23.6)	117 (%26.1)
Alcohol	Never	79 (%37.3)	130 (%54.9)	209 (%46.5)
	Rarely	92 (%43.4)	90 (%38.0)	182 (%40.5)
	Often	41 (%19.3)	17 (%7.1)	58 (%12.9)
Cigarette	Yes	117 (%55.2)	70 (%29.5)	187 (%41.6)
	No	83 (%39.2)	149 (%62.9)	232 (%51.7)
	Left	12 (%5.6)	18 (%7.6)	30 (%6.7)
Stimulant substance	No	195 (%92.0)	230 (%97.1)	425 (%94.6)
	Yes	7 (%3.3)	5 (%2.1)	12 (%2.7)
	Left	10 (%4.7)	2 (%0.8)	12 (%2.7)
Age	median (min-max)	21 (18-31)	21 (18-32)	21 (18-32)
Total		212 (%100.0)	237 (%100.0)	449 (%100.0)

*Column percentage is given. **Row total and row percentage are given.

38.1% lived with family, 78.4% had a nuclear family, and the median age was 21 (min-max: 18-32). The income of 45% of the students was below 1500 ₺, more than half of them were people who drank alcohol (rarely/often: 53.5%), and almost half (smoking/ left: 48.3%) had a history of smoking. The proportion of participants who used stimulant substance was 2.7%, and there were participants who quit equally. Although those with middle or higher success (86.1%) and those with a hobby (88.2%) constitute the majority, the frequency of social activity was low (never/rarely:

73.3%), non-exercise (61.5%) was weighted and the prevalence of playing online gambling was 30.1%. Among young adults who answered, "I play online gambling", the goals were 39.8% 'making money', 30.1% 'fun' and 12.9% 'passion for adventure'. The rate of those who used an investment tool such as crypto/exchange/currency was 33.2%, and those who were addicted to online gambling constituted 35.0% of the group. In addition, the median amount of time young adults spent online per day was 4 (min-max: 0 to 16) (Table 1).

Table 1
continued

Socio-demographic characteristics of the students (n=449)

		Male	Female	Total
Course success	Very bad	7 (%3.3)	2 (%0.8)	9 (%2.0)
	Bad	25 (%11.8)	33 (%13.9)	58 (%12.9)
	Middle	97 (%45.8)	101 (%42.6)	198 (%44.1)
	Good	56 (%26.4)	72 (%30.4)	128 (%28.5)
	Very good	27 (%12.7)	29 (%12.3)	56 (%12.5)
Hobby	Yes	188 (%88.7)	208 (%87.8)	396 (%88.2)
	No	24 (%11.3)	29 (%12.2)	53 (%11.8)
Frequency of social activity	Never	16 (%7.5)	6 (%2.5)	22 (%4.9)
	Rarely	149 (%70.3)	158 (%66.7)	307 (%68.4)
	Often	47 (%22.2)	73 (%30.8)	120 (%26.7)
Regular exercise	Yes	103 (%48.6)	70 (%29.5)	173 (%38.5)
	No	109 (%51.4)	167 (%70.5)	276 (%61.5)
Gambling/ online gambling	Yes	99 (%46.7)	36 (%15.2)	135 (%30.1)
	No	113 (%53.3)	201 (%84.8)	356 (%69.9)
Purpose of gambling / online gambling †	Making money	32 (%47.8)	5 (%19.2)	37 (%39.8)
	Fun	24 (%35.8)	4 (%15.4)	28 (%30.1)
	Passion for adventure	8 (%11.9)	4 (%15.4)	12 (%12.9)
	Other ††	3 (%4.5)	13 (%50.0)	16 (%17.2)
Using an investment tool such as crypto/exchange/currency	Yes	112 (%52.8)	37 (%15.6)	149 (%33.2)
	No	100 (%47.2)	200 (%84.4)	300 (%66.8)
Addictive state of gambling / online gambling	Addicted	111 (%52.4)	46 (%19.4)	157 (%35.0)
	Non addicted	101 (%47.6)	191 (%80.6)	292 (%65.0)
Time spent online (hours/days)	median (min-max)	4 (0-16)	4 (0-15)	4 (0-16)
Total		212 (%100.0)	237 (%100.0)	449 (%100.0)

*Column percentage is given.

**Row total and row percentage are given.

†Only those who answered 'I play gambling/online gambling' were evaluated (n= male:67, female:26).

††The answers given in the other option were debt settlement, information, money-entertainment-adventure options.

Table 2 The relationship between sociodemographic characteristics and loneliness

Variable Mean±SD		Social loneliness		Family		Romantic		SELSA-S	
		Mean±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p
Gender	Male	13.5±6.6	0.036	11.9±7.1	0.145	22.7±8.7	0.048	48.2±15.3	0.004
	Female	12.3±6.6		11.1±6.8		21.1±8.9		44.5±15.5	
Who he/she lives with	Family*	12.1±6.2	0.169	10.1±6.1	0.009	21.8±8.8	0.640	43.9±14.1	0.041
	Friend	13.3±6.7		12.0±6.9		21.2±9.2		46.6±16.8	
	Alone*	13.4±6.6		12.6±7.7		22.5±8.5		48.5±15.5	
Family type	Nucleus	12.6±6.6	0.326	11.1±6.7	0.013	21.9±8.7	0.295	45.7±15.4	0.215
	Wide	13.8±6.5		11.8±6.9		20.7±9.3		46.4±14.9	
	Divorced	13.1±7.0		16.0±9.3		23.35±9.1		52.4±17.9	
Cigarette	Yes	12.7±6.7	0.778	11.9±7.0	0.426	20.6±9.5	0.060	45.1±16.3	0.422
	No	13.1±6.7		11.1±6.9		22.9±8.1		47.2±14.9	
	Left	12.5±5.7		11.6±7.1		21.7±9.6		45.8±15.2	
Frequency of drink alcohol	Never	13.1±6.7	0.122	10.7±6.2	0.002	22.1±8.2	0.596	45.8±14.5	0.017
	Rarely	12.1±6.2		11.3±7.0		21.3±9.5		44.8±15.7	
	Often**	14.4±7.3		14.9±8.3		22.8±9.0		52.1±17.1	
Stimulant substance	Yes	14.1±7.4	0.424	12.5±8.5	0.245	17.8±8.7	0.039	44.4±17.6	0.887
	No	12.8±6.6		11.4±7.0		22.1±8.9		46.3±15.5	
	Left	14.3±5.7		13.3±4.0		18.4±5.5		46.0±12.5	
Frequency of social activity	Never**	18.5±7.1	<0.001	15.0±7.6	0.039	23.3±9.4	0.690	56.7±19.3	0.006
	Rarely	12.8±6.5		11.4±7.0		21.9±8.6		46.2±14.9	
	Often	11.9±6.3		11.0±6.7		21.4±9.3		44.3±15.6	
Online gambling addiction	Yes	14.0±6.5	0.003	13.1±7.2	<0.001	21.7±8.9	0.855	48.8±15.7	0.005
	No	12.3±6.6		10.6±6.7		21.9±8.7		44.8±15.2	

SELSA-S: The Turkish short version of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults, SELSA-S sub-dimensions: social loneliness, family and romantic.

* According to Tukey's HSD Post-hoc analysis, there was a significant difference of 0.05 between these two groups.

** According to Tukey's HSD Post-hoc analysis, the significant difference of 0.05 level according to post-hoc analysis is between this group and others.

When participants were evaluated in terms of loneliness, there was no significant difference in terms of family type, smoking, and stimulant substance use ($p > 0.05$). Males, by contrast, compared to females ($p = 0.004$); those who live alone are compared to those who live with their families ($p = 0.041$); often drinkers compared to those who drink alcohol at never or rarely were found to be significantly lonelier ($p = 0.017$). It was observed that those who did not do any social activity experienced significantly higher loneliness than those who rarely or often did social

activities ($p = 0.006$) and those who were addicted to online gambling experienced significantly higher levels of loneliness than those who did not ($p = 0.005$) (Table 2).

According to the results of the analysis, in males, according to females ($p < 0.001$); in those who live alone, according to those who live with their family ($p < 0.001$); in those who have a divorced family ($p = 0.008$); in smokers, according to those who do not use ($p < 0.001$); in those who drink alcohol frequently

Table 3

The relationship between sociodemographic characteristics and online gambling addiction

Variable Mean±SD		Motivation		Dependency		Negative psychology		OGAS	
		Mean±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p
Gender	Male	18.6±10.8	<0.001	9.8±6.1	<0.001	8.7±8.7	<0.001	37.0±19.9	<0.001
	Female	12.4±6.5 pm		7.1±3.4		6.9±3.7		26.4±11.7	
Who he lives with?	Family*	13.6±8.5	0.001	7.5±4.3	<0.001	7.2±4.2	0.012	28.4±15.2	<0.001
	Friend	15.5±8.4		8.0±4.2		7.3±4.0		30.8±14.8	
	Alone*	17.2±10.5		9.7±6.2		8.6±5.1		35.5±19.6	
Family type	Nucleus*	14.6±8.7	0.012	8.1±4.8	0.010	7.4±4.3	0.044	30.1±15.9	0.008
	Wide	16.8±9.8		8.8±5.2		8.4±5.0		34.1±17.7	
	Divorced*	21.5±13.1		11.3±7.3		9.4±5.8		42.2±23.6	
Monthly income	0-499 ₺	13.0±7.0	0.047	7.0±2.8	0.015	7.0±3.3	0.301	27.0±10.9	0.083
	500-1499 ₺	14.9±9.4		8.4±5.4		8.0±4.3		30.7±17.9	
	1500-3000 ₺	16.2±9.4		9.2±5.8		8.1±4.9		33.4±17.5	
	>3000 ₺	16.2±10.0		8.2±4.5		14.6±8.7		32.5±17.2 pm	
Cigarette	Yes*	19.0±11.2	<0.001	9.8±6.4	<0.001	8.4±5.1	0.037	37.1±20.4	<0.001
	No*	12.6±6.5		7.3±3.4		7.2±3.9		27.0±12.1	
	Left	14.2±7.1		7.9±4.6		7.8±4.1		30.0±14.8	
Frequency of drink alcohol	Never	12.4±6.1	<0.001	7.3±3.2	<0.001	7.2±3.8	0.001	26.8±11.3	<0.001
	Rarely	15.6±9.1		8.3±5.2		7.5±4.4		31.4±16.4	
	Often*	25.2±12.1		12.5±7.4		10.1±6.2		47.8±23.9	
Stimulant substance	Yes	21.0±11.6	<0.001	11.9±7.6	0.002	8.8±4.7	0.082	41.8±22.2	0.001
	No*	14.9±9.0		8.2±4.8		7.6±4.5		30.7±16.4	
	Left*	25.5±10.5		12.0±7.5		8.8±4.1		46.3±19.8	
Frequency of social activity	Never**	20.5±10.5	0.016	11.6±6.3	0.003	9.7±4.8	0.033	41.7±19.4	0.012
	Rarely	15.1±9.4		8.2±5.0		7.6±4.6		30.9±17.1	
	Often	15.0±8.7		8.2±4.7		7.6±4.2		30.8±15.5	
Using an investment vehicle such as crypto/ exchange/ currency	Yes	19.9±11.6	<0.001	10.0±6.5	<0.001	8.4±5.1	0.022	38.3±21.4	<0.001
	No	13.1±6.8		7.6±3.9		7.4±4.2		28.0±12.9	

OGAS: Online Gambling Addiction Scale, OGAS sub-dimensions: motivation, dependency and negative psychology

* According to the post-hoc analysis, the significant difference is between these two groups.

** According to the post-hoc analysis, the significant difference is between this group and others.

or rarely ($p<0.001$); in those who use stimulant substances and give up, according to those who do not use them ($p=0.001$); in those who do not do any social activities, according to those who engaged in rare or frequent social activities ($p=0.012$); online gambling connectedness was found to be significantly higher in those who used an investment tool such as crypto/stock exchange/currency than in those who did not use it ($p<0.001$). Although there was a

significant difference in the motivation and addiction sub-dimensions, there was no significant relationship between monthly income and online gambling addiction (Table 3).

Characteristics of the Scales

The reliability coefficient Cronbach's alpha of SELSA-S was calculated as 0.780. For internal consistency, Guttman-Split Half and Spearman Brown correlation

values were calculated and found to be 0.861 and 0.865, respectively. The mean score of a total of 15 items was found to be 3.08±0.60 points. Tukey's non-additivity value was not found to be significant (p=0.127). There was no response bias on the scale since the Hotelling's T2 value was 779.30 and p<0.001. The overall score value of the scale was calculated as 46.21±15.49 (min-max: 15-103) points.

The reliability level for the OGAS was found to be quite high and Cronbach's alpha=0.956 and the mean item was 1.50±0.69. For internal consistency, Guttman-Split Half and Spearman Brown correlation values were calculated and high consistency values such as 0.866 and 0.875, respectively, were found. According to Tukey's Non-additivity test, the scale was found to be homogenous structure among the participants since the non-additivity value was not significant (p=0.159). Hotelling's T2 value was 158.31 and p<0.001, so there was no response bias on the scale. The overall mean score of the scale was 31.41±16.90 (min-max: 21-105).

The correlations between the sub-dimensions were examined. There was a positive, low-significant correlation between social loneliness and online gambling addiction (r=0.137; p=0.004). Likewise social loneliness had a positive, low-significant correlation with addiction and negative psychology (r=0.151, p=0.001; r=0.176, p<0.001, respectively). There was a positive, low-significant correlation between family loneliness and online gambling addiction

(r=0.239; p<0.001). Moreover, family loneliness had a significant correlation with motivation, addiction, and negative psychology (r=0.185, p<0.001; r=0.251, p<0.001 r=0.233, p<0.001). Total loneliness had a significant correlation with motivation, addiction, and negative psychology (r=0.132, p:0.005; r=0.203, p<0.001 r=0.213, p<0.001). There was a significant but lower correlation between total loneliness and online gambling addiction (r=0.190, p<0.001). Significantly, online gambling addiction increased as loneliness increased (Table 4).

The Effect of the Loneliness Scale on Online Gambling Addiction

The Confirmatory Factor Analysis was performed for the scales. The Structural Equation Model was created to determine the effects of the Loneliness Scale on Online Gambling Addiction. In the factor analysis for the Loneliness Scale, it was seen that the goodness-of fit level of the model was within acceptable limits since X2/SD=128.75/40=3.21 and RMSEA=0.070 were found. Since the fit indices of the model were calculated as CFI=0.967, GFI=0.953 and ECVI=0.403, it was observed that the index values were generally at an acceptable level. All the coefficients obtained in the model were significant and the standardized values of the coefficients were accurate above the value of 1.96. Due to the fact that the explanatory coefficient R2 values were quite low, it was decided to remove items 1, 7 and 10 from the model. In addition, the model was adapted by applying a modification between items 2 and 5

Table 4 Correlation values between scales and sub-dimensions

Pearson Correlation		Motivation	Dependency	Negative psychology	OGAS
Social loneliness	R	0.082	0.151	0.176	0.137
	p	0.082	0.001	<0.001	0.004
Family	R	0.185	0.251	0.233	0.239
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Romantic	R	0.024	0.044	0.059	0.042
	p	0.614	0.350	0.211	0.374
SELSA-S	R	0.132	0.203	0.213	0.190
	p	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

R=Pearson correlation coefficient.
 OGAS: Online Gambling Addiction Scale, OGAS sub-dimensions: motivation, dependency and negative psychology.
 SELSA-S: The Turkish short version of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults,
 SELSA-S sub-dimensions: social loneliness, family and romantic.

of the social loneliness dimension to create an error covariance within the same sub-dimension within the modification indexes. While the coefficient between social and family loneliness sub-dimensions was 0.72, very low relationship values were obtained between romantic loneliness and social (0.05) and family (0.09) loneliness factors.

The goodness-of-fit values of the online gambling addiction scale were found to be significant. For model compatibility, $\chi^2/SD=550.45/143=3.84$ and

RMSEA=0.077 were calculated. Fit index values were generally within acceptable intervals (CFI=0.916, GFI=0.856 and ECVI=1.925). Since the explanatory coefficients were low, items 16 and 19 were removed from the model. Five modifications were made within the motivation sub-dimension and between the 20th and 21st items in the addiction sub-dimension. The correlation coefficient 0.66 between motivation and addiction, 0.86 between negative psychology and motivation, 0.85 between addiction and negative psychology were calculated.

Table 5

Fit index values according to the structural equation model

Goodness-of-Fit Measures	Measurement value	Good Fit Values	Acceptable Compliance Values	Result
Goodness-of-Fit tests				
χ^2	1658.95			
Df	512			
χ^2/DF	3.24	$0 \leq \chi^2/SD \leq 3$	$3 \leq \chi^2/SD \leq 5$	Good fit
Goodness-of-Fit Indices				
Comparative Fit Index (CFI)	0.961	≥ 0.97	≥ 0.95	Good fit
Tucker-Lewis Index (TLI)	0.934	≥ 0.95	0.94-0.90	Acceptable
Bentler-Bonett Non-normed Fit Index (NNFI)	0.942	≥ 0.95	0.94-0.90	Acceptable
Bentler-Bonett Normed Fit Index (NFI)	0.916	≥ 0.95	0.94-0.90	Acceptable
Parsimony Normed Fit Index (PNFI)	0.776	≥ 0.90	0.89-0.70	Acceptable
Bollen's Relative Fit Index (RFI)	0.836	≥ 0.90	0.89-0.70	Acceptable
Bollen's Incremental Fit Index (IFI)	0.907	≥ 0.95	0.94-0.90	Acceptable
Relative Noncentrality Index (RNI)	0.891	≥ 0.90	0.89-0.70	Acceptable
Absolute Fit Indices				
Goodness of fit index (GFI)	0.873	≥ 0.90	0.89-0.85	Acceptable
McDonald fit index (MFI)	0.855	≥ 0.90	0.89-0.85	Acceptable
Expected cross validation index (ECVI)	4.064	≤ 3.0	3.0 – 5.0	Acceptable
Residual Fit Indices				
Root mean square error of approximation (RMSEA)	0.071	≤ 0.05	0.06-0.08	Acceptable
Standardized root mean square residual (SRMR)	0.064	≤ 0.05	0.06-0.08	Acceptable
Information Criteria				
Log-likelihood	-21909.66			
Akaike Information Criteria (AIC)	43985.32			
Bayesian Information Criteria (BIC)	44326.20			

df= degrees of freedom, χ^2 = Chi-square

Table 6 Multivariate analysis of subdimensions of loneliness

SELSA		Social loneliness	Family	Romantic	Emotional	SELSA-S
		p	p	p	p	p
Gender	Male	0.899	0.943	0.485	0.624	0.678
	Female					
Who he/she lives with	Family	0.589	0.453	0.119	0.617	0.656
	Friend					
	Alone					
Family type	Nucleus	0.919	0.479	0.755	0.444	0.584
	Wide					
	Divorced					
Cigarette	Yes	0.991	0.752	0.101	0.399	0.595
	No					
	Left					
Frequency of drink alcohol	Never	0.184	0.154	0.046	0.037	0.110
	Rarely					
	Often					
Stimulant substance	Yes	0.972	0.771	0.496	0.418	0.586
	No					
	Left					
Frequency of social activity	Never	0.846	0.416	0.321	0.204	0.341
	Rarely					
	Often					
Online gambling addiction	Yes	0.030	0.001	0.554	0.010	0.004
	No					

SELSA-S: (The Turkish short version of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults)

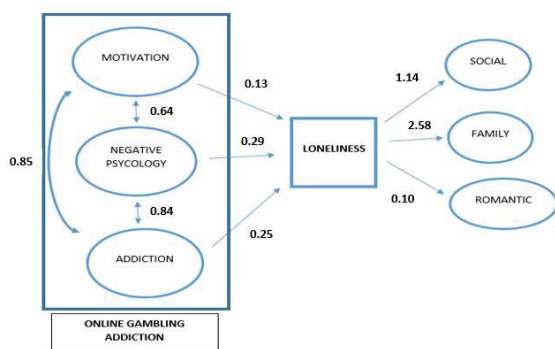


Figure 1
Path diagram

A structural equation model was created between the scales in order to see the effects of the loneliness scale and its sub-dimensions on online gambling addiction and its sub-dimensions. The compatibility level of the model was found to be close to high ($X^2/SD=1658.95/512=3.24$ and $RMSEA=0.071$). Fit index values were found to be good and acceptable (Table 5). Items 1 and 14 of the loneliness scale were removed from the model due to the fact that the explanatory coefficients were quite low. The proposed modifications were carried out only within the dimensions. The error covariances were created between the items 7 and 13 in the social loneliness sub-dimension; items 7 and 8, items 7 and 10, items

Table 7

Multivariate analysis of subdimensions of online gambling

OGAS		Motivation	Dependency	Negative psychology	OGAS
		p	p	p	p
Gender	Male	0.832	0.988	0.726	0.822
	Female				
Who he lives with?	Family*	0.952	0.090	0.047	0.370
	Friend				
	Alone*				
Family type	Nucleus*	0.018	0.308	0.823	0.194
	Wide				
	Divorced*				
Monthly income	0-499 ₺	0.216	0.324	0.308	0.387
	500-1499 ₺				
	1500-3000 ₺				
	>3000 ₺				
Cigarette	Yes*	0.043	0.213	0.482	0.084
	No*				
	Left				
Frequency of drink alcohol	Never	0.116	0.413	0.827	0.421
	Rarely				
	Often*				
Stimulant substance	Yes	0.026	0.002	0.837	0.027
	No*				
	Left*				
Frequency of social activity	Never**	0.036	0.014	0.157	0.027
	Rarely				
	Often				
Using an investment vehicle such as crypto/exchange/currency	Yes	0.146	0.406	0.790	0.348
	No				
SELISA-S		0.164	0.005	0.004	0.012

OGAS (Online Gambling Addiction Scale) score,

SELISA-S: (The Turkish short version of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults)

2 and 9 in the motivation sub-dimension; items 18 and 19 in negative psychology sub-dimension; items 20 and 21 in the addiction sub-dimensions. There was a high correlation between the latent variable general loneliness and the family and social loneliness sub-dimensions, but a low level (0.10) with the romantic

loneliness dimension. There was a low correlation (0.13) between the latent variable general loneliness and the motivation; 0.29 correlation level with the negative psychology and 0.25 correlation level with the addiction sub-dimension (Figure 1).

According to the multivariate analysis, the factors affecting the loneliness and online gambling addiction were determined. All subdimensions of loneliness except for "romantic" and total loneliness were significantly affected by online gambling addiction. The students playing online gambling were found more likely to be social lonely, more far away from their family and more emotional lonely ($p < 0.05$). The students drinking alcohol often were found to be more likely romantic ($p = 0.046$) and more emotional lonely ($p = 0.037$). Other factors were not found significant on loneliness. All subdimensions of online gambling addiction except for "motivation" and the total OGAS scale were significantly affected by total loneliness ($p < 0.05$). It was found that the lonelier the student the more dependent on online gambling and the more have negative psychology on addiction. The students having never social activity were more likely to be motivated to play online gambling ($p = 0.036$) and to be dependent to online gambling ($p = 0.014$). To use stimulant substance was a significant factor on motivation ($p = 0.026$) and dependency ($p = 0.002$) on online gambling addiction. Smoking a cigarette had only significant effect on motivation of online gambling ($p = 0.043$) while alcohol drinking was not related to online gambling. The student whose family is divorced were more likely to be motivated of online gambling ($p = 0.018$) than other family types. The students who live alone were found more likely to have a negative psychology for online gambling (Tables 6 and 7).

Discussion

This study examined the relationship between loneliness and online gambling addiction in young adults, and it was seen that loneliness was a predictor for online gambling addiction.

In this study, it was seen that in terms of loneliness, males had significantly higher loneliness than females. There are many studies on this subject and different results have been revealed. In a meta-analysis conducted in 2015, the relationship between gender and loneliness parameters was evaluated. There were 38 studies included in the meta-analysis. While the relationship between gender and loneliness was not significant in 24 studies, it was significant in 14 studies. In 10 of the 14 studies, males were lonelier, while in 4 studies females were significantly lonelier (21). Considering the different results in the literature, it is not possible to say that gender is a predictor of loneliness.

In this study, drinking alcohol was associated with significantly higher levels of loneliness. When the

literature is examined, different results are apparent. In a study conducted on this subject, it was reported that there was no significant difference between those who drank alcohol and those who did not drink alcohol (22). In another study, it was found that individuals who drank alcohol had significantly higher loneliness than those who did not (23). More work is needed to draw an inference on this issue.

The relationship between loneliness and frequency of social activity was evaluated. The loneliness of those who do not do social activities was found to be significantly higher than those who rarely do social activities or those who do social activities frequently. The findings on this subject have been found to be consistent with other studies in the literature. In a study, loneliness was found to be significantly lower in students who did 2 activities compared to those who engaged in a single activity (24). This can be explained by the fact that social activity requires involvement in communities and creates a positive effect by creating a common purpose in bilateral relations. In this way, the person can get rid of the feeling of loneliness both physically and emotionally.

In the analysis, it was seen that online gambling addiction was significantly higher in males than in females. Online gambling is mostly preferred by individuals in male, young, single, well-educated and professional/managerial professions (25). In the literature review, no study was found reporting that problem gambling behavior is more common in females than in males. As a function of gender, this difference is likely to have both biological and environmental underpinnings.

While a stable environment and a healthy family environment are protective factors, the ties of weak and conflicted families can cause addictive behaviors to occur more easily (26). As a matter of fact, in parallel with this, in our study, online gambling addiction was found to be significantly higher in those living alone than those living with their families, and in dispersed family, owners compared to those with nuclear families.

Online gambling addiction was found to be significantly higher in those who used cigarettes, alcohol, or stimulants. Findings that disparate objects stimulate similar neurobiological pathways suggest that regardless of the object of addiction, the neurobiological circuits of the central nervous system are the ultimate common pathway for addictive behaviors (27). Both psychoactive drugs (e.g., alcohol, cocaine, and heroin) and behaviors (e.g., gambling)

have the capacity to stimulate neurobiological systems in general and the dopamine reward system of the brain in particular (28–30). From this point of view, it is usual that there is a relationship between other types of addiction and online gambling addiction.

When we look at the relationship between social activity and online gambling addiction the online gambling addiction rate of those who did not do any social activities was found to be significantly higher. Literature supports this finding. The fact that it has been reported that people who enjoy online gambling more are lonelier, divorced, disconnected from social life, and prefer online gambling environments in order to get rid of boredom and social interaction (31,32). In addition, there are reports study that gambling is associated with the motivation to feel good and socialize (33,34). This finding suggests that individuals view online gambling as a social activity.

In this study, it was seen that loneliness in young adults is a predictor of online gambling addiction. When other research in the literature was examined, similar results were seen, and it was reported that high levels of loneliness prevailed in those with problematic Internet use (34). In addition, according to the literature, the feeling of loneliness is thought to be an important risk factor for gambling problems in adult males and females (35, 36). This can be explained by the fact that the person moves away from social norms when he/she is alone and sees riskier behaviors as normal. For this reason, it can be deduced that loneliness is an important predictor of gambling addiction.

Limitations and Directions

One of the strengths of the study is that it is the first study to examine the relationship between loneliness and online gambling addiction in individuals who are evaluated by a scale of online gambling addiction in young adults and who are described as "online gambling addicts". On the other hand, the first limitation of the study is that it is a cross-sectional and analytical type of design. The other restriction is that it is limited to students in a faculty of a public university. In this sense, as a further study, participants in a wider age range and education would better reflect the young adult population.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Ethics committee approval was received for this study from Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Ethics Committee (date: 05.11.2021; number: 314).

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

AK: Conceptualization; Methodology; Formal analysis; Writing-original draft; Writing-review & editing; Supervision.

KB: Formal analysis; Investigation; Data curation; Writing-original draft; Writing-review & editing.

EK: Writing-original draft; Writing-review & editing.

RÖ: Writing-original draft; Writing-review & editing.

ANK: Conceptualization; Supervision; Investigation; Validation; Writing-review & editing.

EU: Supervision; Validation; Writing-review & editing.

ÖÖ: Methodology; Investigation; Visualization; Validation; Writing-review & editing.

Editorial

Although AK, one of the authors of the article, is statistical editor of the journal, he has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

References

- Seçim ÖY, Alpar Ö, Algür S. Üniversite öğrencilerinde yalnızlık: akdeniz üniversitesinde yapılan ampirik bir araştırma. *Electron J Soc Sci* 2014;13(48):200–15.
- DiTommaso E, Brannen C, Best LA. Measurement and validity characteristics of the short version of the social and emotional loneliness scale for adults. *Educ Psychol Meas* 2004;64(1):99–119.
- Goodwin R, Cook O, Yung Y. Loneliness and life satisfaction among three cultural groups. *Pers Relatsh* 2001;8(2):225–30.
- Erözkan A. The predictors of loneliness in adolescents. *Elem Educ Online* 2009;8(3):809–19.
- Jones WH, Carver MD. Adjustment and coping implications of loneliness. In: Snyder CR, Forsyth DR (Eds.). *Handbook of social and clinical psychology: the health perspective*. New York, Pergamon, 1991; 395–415.
- Erikson EH. *İnsanda Gelişim Sekiz Evresi (Eight Stages of Man)*. Üstün TB, Şar VT (Trans.). Ankara: Birey ve Toplum Yayınları; 1984.
- Schoenfeld D. Prevalence and correlates of Internet addiction

- in undergraduate students as assessed by two different measures. New York: Albany ProQuest Dissertations Publishing; 2011.
8. Koca EB, Tunca MZ. İnternet ve sosyal medya bağımlılığının öğrenciler üzerindeki etkilerine dair bir araştırma. *Alanya Acad Rev J* 2020;4(1):77–103.
 9. Savcı M, Aydan F. Kişilerarası yetkinlik, yalnızlık, olumsuz değerlendirilme korkusu, ödül ve cezanın sosyal medya bağımlılığını yordama ve sosyal medya kullanan-kullanmayan ergenleri doğru sınıflandırma düzeyi. *Addicta Turk J Addict* 2018;5(3):431–71.
 10. Young KS. Internet addiction a new clinical phenomenon and its consequences. *Am Behav Sci* 2004;48(4):402–415.
 11. Karaman Mİ. Küçümşenen büyük tehlike: şans oyunları ve kumar. *Green Crescent Monthly J Health Educ and Culture* 2014;967:6–7.
 12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders V. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
 13. Gainsbury S, Wood R. Internet gambling policy in critical comparative perspective: the effectiveness of existing regulatory frameworks. *Int Gambl Stud* 2011;11(3):309–23.
 14. Wardle H, Sproston K, Orford J, Erens B, Griffiths M, Constantine R, et al. British gambling prevalence survey 2007. *NatCen Soc Res*; 2007.
 15. Griffiths M, Wardle H, Orford J, Sproston K, Erens B. Socio-demographic correlates of internet gambling: findings from the 2007 British gambling prevalence survey. *Cyberpsychol Behav* 2009;12(2):199–202.
 16. Wood RT, Williams RJ. Internet gambling: prevalence, patterns, problems, and policy options. Guelph, Ontario: Final Report prepared for the Ontario Problem Gambling Research Centre; 2009.
 17. Buran A. A systematic review of the effectiveness of cognitive and behavioral therapy in gambling disorder. *Bağımlılık Derg.* 2021;22(2):180–6.
 18. King SA. Is the internet addictive, or are addicts using the internet? [Internet]. World Wide Web. 1996 [cited 24 June 2022]. Available from: <https://giovanni-2000.tripod.com/mesh/selfadict.html>.
 19. Karabrahimoğlu A, Kişioğlu AN, Çoban B, Yıldırım A, Yılmaz SD. Validity and reliability study of online gambling addiction scale (OGAS). *Addicta Turk J Addict* 2021;8(3):186–93.
 20. Akgül H. Yetişkinler için sosyal ve duygusal yalnızlık ölçeği'nin (SELSA-S) Türk kültürüne uyarlaması: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Yalova Sos Bil Derg* 2020;10(21):54–69.
 21. Pamuk M, Atlı A, Kış A. Türkiye'de yalnızlık üzerine yapılan tezlerin cinsiyet bağlamında incelenmesi: meta analitik bir çalışma. *J Theory and Practice Educ* 2015;11(4):1392–1414.
 22. Tüfekçi B. Bir iş yeri çalışanlarında yalnızlık, depresyon ve tükenmişliğin incelenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi. 2018.
 23. Derdiyok EB. Üniversite öğrencilerinin yalnızlık düzeyleri ve alkol kullanımları arasındaki ilişki. Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Beykent Üniversitesi. 2015.
 24. Sepil Y. Kırsal kesimde eğitim gören öğrencilerin spor ve müzik faaliyetlerinin yalnızlık tutum düzeylerine etkisi. Atatürk Üniversitesi, Kış Sporları ve Spor Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi. 2020.
 25. Griffiths M, Wardle H, Orford J, Sproston K, Erens B. Internet gambling, health, smoking and alcohol use: findings from the 2007 british gambling prevalence survey. *Int J Ment Health Addict* 2011;9(1):1–11.
 26. Salman R. Bilgisayar, internet ve şans oyunları bağımlılığı [Internet]. Hannover. 2016 [cited 24 June 2022]. Available from: <https://www.mimi-bestellportal.de/wp-content/uploads/2016/09/Leitfaden-Mediensucht-tuerkisch-web-2016-02.pdf>
 27. Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6(3):217–26.
 28. Betz C, Mihalic D, Pinto ME, Raffa RB. Could a common biochemical mechanism underlie addictions? *J Clin Pharm Ther* 2008;25(1):11–20.
 29. Daigle RD, Clark HW, Landry MJ. A primer on neurotransmitters and cocaine. *J Psychoactive Drugs* 1988;20(3):283–95.
 30. Wise RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:319–340.
 31. Corney R, Davis J. The attractions and risks of Internet gambling for women: a qualitative study. *J Gambl Issues* 2010;24:121–39.
 32. Wood RTA, Griffiths MD, Parke J. Acquisition, development, and maintenance of online poker playing in a student sample. *Cyberpsychol Behav* 2007;10(3):354–61.
 33. Dechant K, Ellery M. The effect of including a monetary motive item on the gambling motives questionnaire in a sample of moderate gamblers. *J Gambl Stud* 2011;27:331–344.
 34. Stewart S, Zack M. Development and psychometric evaluation of a three-dimensional gambling motives questionnaire. *Addiction*. 2008;103:1110–7.
 35. Çağır G, Gürkan U. Lise ve üniversite öğrencilerinin problemli internet kullanım düzeyleri ile algılanan iyilik halleri ve yalnızlık düzeyleri arasındaki ilişki. *Baunsobed*. 2010;13(24):70–85.
 36. Botterill E, Gill PR, McLaren S, Gomez R. Marital status and problem gambling among australian older adults: the mediating role of loneliness. *J Gambl Stud* 2016;32(3):1027–38

PEDİATRİK İLAÇ UYGULAMALARINDA KULLANILAN TOZ FLAKON ŞEKLİNDEKİ ANTİBİYOTİKLERİN KURU TOZ HACİMLERİNİN İN VİTRO ANALİZİ

IN VITRO ANALYSIS OF DRY POWDER VOLUMES OF POWDER VIAL ANTIBIOTICS USED IN PEDIATRIC MEDICATION APPLICATIONS

Vildan KAYA¹, Hamide COŞKUN ERÇELİK¹, Dilek YILDIZ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Isparta, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Kaya V, Coşkun Erçelik H, Yıldız D. Pediatrik İlaç Uygulamalarında Kullanılan Toz Flakon Şeklindeki Antibiyotiklerin Kuru Toz Hacimlerinin İn vitro Analizi. Med J SDU 2023; 30(3): 424-432.

Öz

Amaç

Hemşireler ilaç uygulamasında son ve en kritik basamaktadır. Doz hesaplamalarında kuru toz hacminin dikkate alınması önemlidir. Çocuk ilaç uygulamalarında göz ardı edilen kuru toz hacminin doğru dozun hesaplanmasındaki etkisi yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada çocukların ilaç uygulamalarında kullanılan toz flakon şeklindeki antibiyotiklerin kuru toz hacimlerinin in vitro analiz yöntemiyle incelenmesi ve kuru toz hacim farkının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışma, Temmuz 2022- Ağustos 2022 tarihlerinde in vitro analiz yöntemi kullanılarak laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada çocuk hemşireliğinde sık kullanılan 12 antibiyotiğin kuru toz hacim farkı hesaplanmıştır. Bu amaçla iki araştırmacı aynı anda birbirinden bağımsız olarak; her ilacı ikişer defa hazırlamış, toplamda her ilaç için dört ölçüm yapılmıştır. Elde edilen hacim farklarının ortalaması alınarak her ilacın kuru toz hacmi hesaplanmıştır. Ölçümler arasındaki gözlemci-içi ve gözlemciler-arası uyum analizleri Intraclass Correlation Coefficient ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, ölçümler arasındaki farkla-

rın anlamlılığı da eşleştirilmiş t-testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular

Pediatrik ilaç uygulamalarında kullanılan toz flakon şeklindeki antibiyotiklerin neredeyse tamamına yakını (%95) değişen miktarlarda kuru toz hacmine sahiptir. Kuru toz hacminin etkisiyle elde edilen toplam miktarın ilacı sulandırmak için kullanılan sıvıdan fazla olduğu ve kuru toz nedeniyle oluşan hacim artışının göz ardı edildiği doz hesaplamalarında ilaç konsantrasyonunun azaldığı doğrulanmıştır. Sulandırılan ilacın miligram hacmi arttıkça kuru toz hacmi de artmaktadır. İntravenöz ilaç doz hesaplamalarında 10 üniteden az olan kuru toz hacim farkının göz ardı edilebileceği bulunmuştur. Çocuk ilaç uygulamalarında, istem edilen doz ne kadar küçük olursa olsun, doğru ilaç dozunun hesaplanması için kuru toz hacmi dikkate alınmalıdır.

Sonuç

Kuru toz hacminin dikkate alınmaması çocuklara eksik doz ilaç verilmesine neden olacağı için ilaç hataları arasında yer almalıdır. İlaç prospektüslerinde kuru toz hacmi bilgisine yer verilmesinin oldukça yararlı olacağı düşünülmektedir. Öğrenci ve çalışan hemşirelerin eğitimlerinde kuru toz hacmi bilgisini ve farkındalığını artıracak içeriklere yer verilmesi yararlı olabilir.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.C.E. / hamidecoskun@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 06.07.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 25.07.2023

ORCID IDs of the authors: V.K: 0000-0001-9668-757X; H.C.E: 0000-0003-1237-7019;

D.Y: 0000-0001-8757-4493

Anahtar Kelimeler: İlaç Doz Hesaplamaları, İlaç Hataları, Kuru Toz Hacmi, Pediatri Hemşireliği

Abstract

Objective

Nurses are in the last and most critical step in drug administration. The effect of the dry powder volume, which is ignored in pediatric drug applications, in calculating the correct dose is not known enough. In this study, it is aimed to examine the dry powder volumes of antibiotics in the form of powder vials used in children's drug applications by in vitro analysis and to determine the dry powder volume difference.

Material and Method

This experimental study was carried out in a laboratory environment using the in vitro analysis method between July 2022 and August 2022. In the study, analyzed the difference in dry powder volume of 12 antibiotics commonly used in pediatric nursing. For this purpose, each medicine was independently prepared twice by two researchers and each medicine was also measured four times. The dry powder volume of each drug was calculated by averaging the obtained volume differences. Intra-observer and inter-observer agreement analyzes between measurements were evaluated with the Intraclass Correlation Coefficient. In addition, the significance of the differences between the measurements was analyzed with the paired t-test.

Results

Almost all the antibiotics in powder vials (95%) used in pediatric medications have varying amounts of dry powder volume. It was confirmed that the drug concentration decreased in dose calculations where the total amount obtained by the effect of the dry powder volume was greater than the liquid used to dilute the drug and the volume increase due to the dry powder was ignored. As the milligram volume of the dissolved drug increases, the dry powder volume increases. It was found that the dry powder volume difference of less than 10 units can be ignored in intravenous drug dose calculations. In pediatric drug administration, the volume of dry powder should be taken into account to administer the correct drug dosage, no matter how small the prescribed dosage is.

Conclusion

Since the dry powder volume is not taken into account, it should be among the medication errors, as it will cause under-dose medication to be given to children. It is thought that it would be very useful to include the dry powder volume information in the drug package inserts. It may be beneficial to include content that will increase the knowledge and awareness of dry powder volume in the education of student and working nurses.

Keywords: Drug Dosage Calculations, Dry Powder Volume, Medication Errors, Pediatric Nursing

Giriş

Bir zarar ya da risk oluşturma durumuna bakılmaksızın ilacın isteminden, hastanın izlemine kadar olan süreçte ortaya çıkabilen, önlenemez herhangi bir olay olarak tanımlanan ilaç hataları hastane ortamında en fazla görülen tıbbi hata türüdür (1-3). İlaç hataları, sık görülmesi ve risk olasılığının yüksek olması nedeniyle, hasta güvenliği ve kalitesi ile ilgili bakım maliyetlerini artıran küresel bir sorundur (2,4-6). İlaç hatalarının önlenmesi, Uluslararası Birleşik Komisyonu'na (Joint Commission International) göre hasta güvenliği açısından öncelikli hedefler arasında yer almaktadır (7).

İlaç hataları, çocuk hastalarda erişkin hastalara göre daha sık görülmekte ve daha fazla mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu nedenle çocuk hastalar ilaç güvenliğinin sağlanması açısından önemli bir grubu oluşturmaktadır (8-11). İlaçların çocuğun yaşı, vücut ağırlığı ve yüzey alanına göre farklı dozlarda

hesaplanıp uygulanması ilaç hatası olasılığını yükseltir (12, 13).

Çocuk hastalarda sık kullanılan antibiyotikler çoğunlukla toz flakon şeklindeki ilaçlardır. Bu ilaçların hazırlanması sürecinde, kuru toz hacminin dikkate alınmaması ilaç hatası riskini artıran faktörlerdendir (13, 14). Flakon şeklindeki bazı ilaçlar sulandırıldığında kuru toz hacminin etkisiyle elde edilen toplam miktar, ilacı sulandırmak için kullanılan sıvı miktarından daha fazla olmakta; kuru toz hacmi ilacın toplam miktarını arttırmaktadır (15, 16). Kuru toz hacmi dikkate alınmadan ilaç doz hesaplaması yapıldığında, ilacı çözdürme sonrası mililitredeki ilaç konsantrasyonu azaldığından hastaya istenilenden daha düşük dozda ilaç uygulanır (15). Doz hesaplamasında yapılan hata, çocuğun tedaviden beklenen yararı görmemesine neden olmaktadır. Aynı zamanda uygunsuz antibiyotik kullanımı, antibiyotik direncinin oluşmasına ve sağlık maliyetlerinin artmasına yol açmaktadır (17, 18).

Çocuk hemşireleri, çocuk hastalarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesi ve azaltılmasında önemli roller üstlenmektedir (4, 11, 19). Bu rol kapsamında, 8 doğru ilke ile (doğru hasta, doğru ilaç, doğru doz, doğru zaman, doğru yol, doğru ilaç şekli, doğru kayıt, doğru yanıt) güvenli ilaç uygulamalarında hemşirenin sorumluluğu belirlenmiştir (11). “Doğru doz” ilkesi kapsamında, doz hatalarının önlenmesi amacıyla hemşirelerin flakon şeklindeki ilaçlarda kuru toz hacmini dikkate alması önemlidir.

Literatürde, ilaçların kuru toz hacmiyle ilgili çalışmaların neredeyse tamamı inhaler ilaçların toz hacmine odaklanmaktadır (20, 21). Flakon şeklindeki ilaçların kuru toz hacimlerinin dikkate alınmasını vurgulayan bir yüksek lisans tezi ve bir hemşirelik çalışması bulunmaktadır (13, 16). Hemşirelik ders kitaplarında ilaç hataları konusunda kuru toz hacminin hesaplanmasına yönelik yeterli bilgi bulunmamakta ve kuru toz hacminin dikkate alınmaması ilaç hatası nedenleri arasında sayılmamaktadır (22, 23). Çocuk ilaç uygulamalarında göz ardı edilen kuru toz hacminin doğru dozun hesaplanmasındaki etkisi yeterince bilinmemektedir.

Bu çalışmada çocukların ilaç uygulamalarında kullanılan toz flakon şeklindeki antibiyotiklerin kuru toz hacimlerinin in vitro analiz yöntemiyle incelenmesi ve kuru toz hacim farkının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

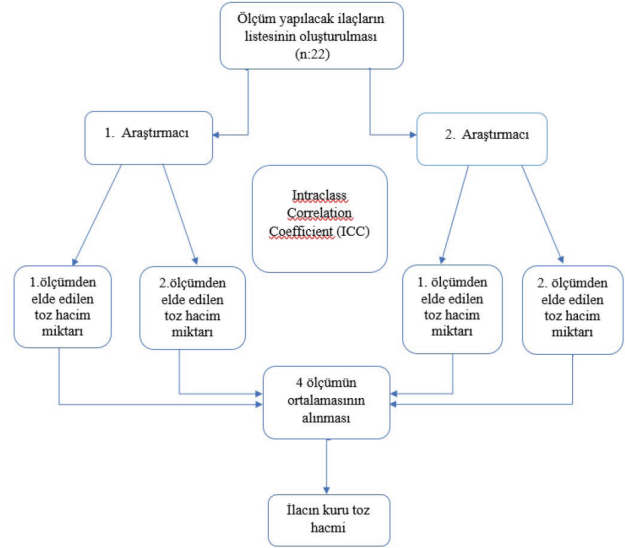
Araştırmanın Türü

Bu deneysel çalışma, Temmuz 2022-Ağustos 2022 tarihlerinde biyofizyolojik ölçüm türlerinden biri olan in vitro analiz yöntemi kullanılarak, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi klinik eczane laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Biyofizyolojik ölçümler objektiftir (24).

Araştırmanın Tasarımı

Çalışmada çocukların ilaç uygulamalarında sık kullanılan 12 antibiyotik, ‘Yenidoğan İlaç Rehberi’ referans alınarak ve Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi klinik eczacısı ile görüşülerek araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (25). Daha fazla veri elde etmek amacıyla belirlenen 12 ilaçtan 10’unun iki farklı dozu (Örneğin: ampicilin 500 mg ve 1000 mg) çalışmaya dâhil edilmiştir. Toplamda 22 antibiyotik için ölçüm yapılmıştır. Kuru toz hacim farkının hesaplanması amacıyla her ilaç için toplam dört ölçüm yapılmıştır. Ölçümler, iki araştırmacının her ilacı iki kez hazırlamasıyla elde edilmiştir. Her bir ilaç için elde edilen hacim farklarının ortalaması alınmış, bu-

lunan sonuç o ilacın toz hacmi olarak kabul edilmiştir. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum analizleri, 22 antibiyotik için elde edilen ölçümlerin sonuçları üzerinden yapılmıştır. Araştırmanın akış şeması Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1

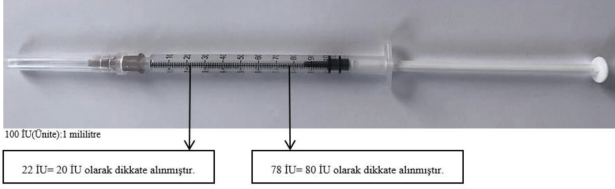
Araştırma yönteminin akış şeması

Araştırmanın Uygulanması

Çalışmada ilaç ölçümlerini yapan araştırmacılar çocuk hemşireliği alanında branşlaşmıştır ve klinik deneyimleri bulunmaktadır. Çözücü miktarı ve cinsi belirlenirken ilaç dozlarını hesaplamayı kolaylaştıran çözücü miktarları ve ilgili ilacın prospektüs önerisi esas alınmıştır. İlaçların kuru toz hacmi hesaplanırken tamamında prospektüs önerisi doğrultusunda çözücü olarak distile su kullanılmıştır. İlaç sulandırıldıktan sonra prospektüste belirtilen süre kadar ilacın çözünmesi beklenmiş, aynı zamanda ilacın tamamen çözündüğü her iki araştırmacı tarafından izlenmiştir. Daha sonra ilacı çözdürmede kullanılan distile su miktarı ile sulandırıldıktan sonra elde edilen ilaç miktarı karşılaştırılmış ve kuru toz hacim farkı belirlenmiştir. İlaç kuru toz hacmi hesaplaması yapılırken; çözdürmede kullanılan distile su miktarı kadar sulandırılmış ilaç flakondan çekilmiş, flakonda kalan ilaç miktarı kuru toz hacmi olarak kabul edilmiştir.

Ölçümler arasındaki farklılığı önlemek için her ölçümde kullanılan enjektörün aynı marka olmasına dikkat edilmiştir. Kuru toz hacmi miktarının hesaplanmasında insülin enjektörü kullanılmıştır. Klinik kullanımda üniteden (IU) daha küçük birimde bir hesaplama aracı olmadığından 0,5 IU’ dan daha küçük olan ilaç miktarları göz ardı edilmiştir. İnsülin enjektörü ile yapılan

ölçümde 0,5 IU ve altı ilaç miktarı küçük olan en yakın ondalık ünite; 0,5 IU üzeri ilaç miktarı ise büyük olan en yakın ondalık ünite olarak kabul edilmiştir. Şekil 2'de örnekle gösterilmiştir.



Şekil 2

İnsülin enjektörü ile yapılan ölçüm örneği

Hassas ölçüm yapabilmek için; ilaçların çekildiği enjektörler düz beyaz bir zemin üzerinde 90°'lik görüş açısıyla değerlendirilmiştir. Enjektördeki ilacın doz miktarı her iki araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Şekil 3'te ilaçların kuru toz hacim hesaplamasının bir örneği verilmiştir.



Şekil 3

Vankomisin kuru toz hesaplama örneği

Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen ilaçların kuru toz hacimleri hesaplanırken her ilaç için elde edilen dört ölçümün ortalaması alınmıştır. Ölçümlerin uyum analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile yapılmıştır. Ölçümler arasındaki gözlemci-içi ve gözlemci-ler-arası uyum analizleri Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, ölçümler arasındaki farkların anlamlılığı da eşleştirilmiş t-testi ile analiz edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p > 0,05$ olarak alınmıştır.

Bulgular

İlaçların kuru toz hacminin belirlenmesi amacıyla her bir ilaç iki araştırmacı tarafından ikişer kez sulandırılmıştır. Tablo 1'de ilaçların sulandırma miktarları, elde edilen ölçümler, prospektüslerinde kuru toz hacmi bilgisine yer verilip verilmeme durumları ve kuru toz hacim farkları verilmiştir. Çalışmada sadece asiklovir 250 mg'lık flakonun kuru toz hacminin olmadığı, diğer ilaçların (%95) değişen miktarlarda kuru toz hacmine sahip olduğu bulunmuştur. İncelenen ilaçlar arasında en fazla miktarda kuru toz hacmine sahip olan ilacın piperasilin tazobaktam, en az miktarda kuru toz hacmine sahip olan ilacın ise teikoplanin olduğu bulunmuştur. İlaç prospektüsleri incelendiğinde seftazidim ve vorikonazol'un prospektüslerinde kuru toz hacmi bilgisine yer verildiği, diğer ilaçlarda kuru toz hacmi bilgisinin olmadığı görülmektedir (Tablo 1).

Ölçümlere ilişkin uyum analizleri ve tanımlayıcı ölçüm sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Uyum analizleri sonucunda gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum değerlerinin tamamı oldukça yüksek bulunmuştur ($>0,999$). Gözlemci içi ve gözlemciler arası ölçüm eşleri arasındaki karşılaştırmalar anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$).

Tartışma

'Çocuk' terimi genellikle prematüre bir yenidoğan ya da 70 kg ağırlığındaki bir adolesan gibi fizyolojik ve farmakolojik olarak birbirinden oldukça farklı yaş gruplarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu farklılık ise çocuklara özgü tedavilerin geliştirilmesinde zorluk yaratmaktadır (26). Flakon şeklindeki antibiyotik ilaçlar kullanıma sunulurken yetişkin dozlarına göre hazırlanmakta, birkaç ilaç dışında çocuk dozları dikkate alınmamaktadır. Bu nedenle çocuk hastalarda ilaç uygulamalarında doz hesaplamasının dikkatli bir şekilde yapılması ilaç doz hatalarının önlenmesi açısından oldukça önemlidir (15). Çocuk kliniğinde antibiyotik uygulama hatalarını inceleyen bir çalışmada, hemşirelerin çocuk dozlarını hazırlamada zorlandıkları ve %78'inin ilaç uygulama hatası yaptığı belirlenmiştir (27).

İlaç hatalarından biri de flakon şeklindeki ilaçların doz hesaplamasında, kuru toz hacimlerinin dikkate alınmaması nedeniyle yapılan doz hatalarıdır. Çalışmalarda hemşirelerin ve hemşire öğrencilerin ilaç uygulamalarında flakonların kuru toz hacmini göz ardı ettikleri belirlenmiştir (16, 28). Çocuk hemşirelerinin ilaç uygulama ve hazırlama bilgi durumlarını inceleyen bir çalışmada, hemşirelerin %85,7'si ilacın kuru toz hacminin hesaplamada kullanılması gerektiğini

Tablo 1

İlaç ölçümleri ve kuru toz hacim farkları.

İlacın Adı	Sulandırma Miktarı (distile su) (ml ^b)	1. Araştırmacı		2. Araştırmacı		Hacim Farkı (ml)	Toz Hacmi Bilgisi
		1. Ölçüm (ml)	2. Ölçüm (ml)	1. Ölçüm (ml)	2. Ölçüm (ml)		
Ampisilin 500 mg ^a	5	5,2	5,3	5,3	5,2	0,25	× ^c
Ampisilin 1000 mg	5	5,6	5,6	5,6	5,6	0,60	×
Ampisilin sulbaktam 500 mg	5	5,4	5,4	5,3	5,3	0,35	×
Ampisilin sulbaktam 1000 mg	10	10,8	10,8	10,7	10,8	0,77	×
Asiklovir 250 mg	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	-	×
Meropenem 500 mg	5	5,3	5,4	5,4	5,4	0,37	×
Meropenem 1000 mg	10	10,6	10,8	10,8	10,8	0,75	×
Piperasilin– tazobaktam 2250 mg	10	11,4	11,4	11,4	11,4	1,40	×
Piperasilin– tazobaktam 4500 mg	20	23	23	23,4	23,2	3,15	×
Sefazolin 500 mg	5	5,2	5,2	5,2	5,2	0,20	×
Sefazolin 1000 mg	5	5,5	5,5	5,5	5,5	0,50	×
Sefotaksim 500 mg	5	5,3	5,3	5,3	5,2	0,27	×
Sefotaksim 1000 mg	10	10,5	10,5	10,3	10,4	0,42	×
Seftazidim 500 mg	5	5,3	5,4	5,4	5,3	0,35	✓ ^d
Seftazidim 1000 mg	10	10,7	10,7	10,9	10,8	0,77	✓
Seftriakson 500 mg	5	5,2	5,2	5,2	5,2	0,20	×
Seftriakson 1000 mg	10	10,6	10,6	10,6	10,6	0,60	×
Teikoplanin 200 mg	5	5	5,1	5	5	0,02	×
Teikoplanin 400 mg	5	5,2	5	5,2	5	0,10	×
Vankomisin 500mg	5	5,3	5,3	5,2	5,2	0,25	×
Vankomisin 1000 mg	10	10,6	10,6	10,6	10,6	0,60	×
Vorikonazol 200 mg	19	21,2	21,1	20,9	20,9	2,02	✓

Kısaltmalar: amiligram (mg), mililitre (ml), c ilaç prospektüsünde kuru toz hacmi bilgisi yoktur (x), d ilaç prospektüsünde kuru toz hacmi bilgisi vardır (✓)

bildiğini belirtmiştir (1). Alomari ve ark. çalışmasında hemşirelerin kaçırılan/ eksik verilen dozların en yaygın ilaç hatası türü olduğunu bildiklerini ancak bu durumu yanlış doz ya da aşırı doz kadar önemli görmediklerini bildirmiştir. Aynı çalışma küçük bir hata olarak görülen eksik/kaçırılan ilaç doz hatalarının, günlük uygulamaların bir parçası olarak kabul edildiğini ve bir hata olarak görülmediğini belirtmektedir (29).

Flakon şeklindeki bazı ilaçlar sulandırıldığında hacim farkı oluşmaktadır. Oluşan hacim farkı, ilaçtan elde edilen toplam miktarı ve mililitrede bulunan ilaç konsantrasyonunu değiştirmektedir (15). Bu çalışmada incelenen antibiyotiklerin birçoğunun değişen miktarlarda toz hacmine sahip olduğu, mililitrede bulunan

ilaç konsantrasyonlarının azaldığı ve çözündürme işlemi sonrası toz hacmi artışı görülmeyen tek ilacın asiklovir olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Kuru toz hacmini inceleyen diğer çalışmalar da asiklovir flakonun kuru toz hacminin olmadığını göstermiştir (13, 16).

Bu çalışmada 1000 mg vankomisinin kuru toz hacmi dâhil edildiğinde ve edilmediğinde mililitredeki ilaç konsantrasyonu sırasıyla 94,3 mg ve 100 mg olarak bulunmuştur (Tablo 1). Bu sonuç toz hacmi nedeniyle elde edilen toplam miktarın sulandırmak için kullanılan sıvıdan fazla olduğunu ve ilaç konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir. Çalışma bulgumuza benzer şekilde reçete edilen ve hastaya uygulanan vankomisin konsantrasyonları arasındaki farkı inceleyen

Tablo 2 Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyuşum analiz sonuçları

	Ölçümler				
	n=22	Mean±SS	ICC	T değeri	p*
Gözlemci İçi Uyuşum	1.Gözlemci, 1.Ölçüm	8,42±5,19	1,000	-0,568	0,576
	1.Gözlemci, 2.Ölçüm	8,34±5,18			
	2.Gözlemci, 1.Ölçüm	8,44±5,21	1,000	1,418	0,171
	2.Gözlemci, 2.Ölçüm	8,41±5,20			
Gözlemciler Arası Uyuşum	1.Gözlemci, 1.Ölçüm	8,42±5,19	0,999	-0,449	0,658
	2.Gözlemci, 1.Ölçüm	8,44±5,21			
	1.Gözlemci, 2.Ölçüm	8,34±5,18	1,000	1,000	0,329
	2.Gözlemci, 2.Ölçüm	8,41±5,20			

* p>0,05

Tablo 3 Piperasilin tazobaktam doz hesaplama örneği

Piperasilin tazobaktam					
Kuru Toz Hacmi Dikkate Alındığında	4500 mg ^a	(23,15ml) ^{b/c}	Kuru Toz Hacmi Dikkate Alınmadığında	4500 mg	20ml
	3000 mg	x		3000 mg	x
Sonuç	x = 15,4 ml		Sonuç	x = 13,3 ml	

Kısaltmalar: a miligram (mg), b mililitre (ml), c Piperasilin tazobaktam 4,5gr flakon 20 ml distile su ile sulandırıldığında toz hacmi ile birlikte 23,15 ml olmaktadır.

bir çalışmada; uygulanan konsantrasyonun reçete edilenden ortalama %7 daha az olduğu, mililitredeki ilaç konsantrasyonunun azaldığı bulunmuştur. Ancak çalışma bu sonucu etkileyen faktörleri açıklayamamıştır (30). Benzer şekilde Öztürk ve Güneş çalışmasında kuru toz hacmi dikkate alındığında vankomisin ilaç konsantrasyonunun ml'de 1mg azaldığını belirlemiştir (13). Çalışma sonucumuzdan farklı olarak Savaşer ve ark. vankomisin flakonlarının sulandırılmasında elde edilen çözeltinin çözdürücü miktarıyla aynı olduğunu, ilacın kuru toz hacminin olmadığını belirlemiştir (16). Bu doğrultuda kuru toz hacminin oluşmasına neden olan etkenlerin bilinmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda incelen ilaçların miligramı (mg)/gramı (gr) arttıkça kuru toz hacminin de arttığı bulunmuştur. Aynı ilacın 500 mg'ı ile 1000 mg'ının kuru toz hacmi kıyaslandığında, miktarı fazla olan ilacın toz hacmi de daha fazla olmaktadır. Örneğin 1000 mg ampisilin sul-

baktamın toz hacmi 0,77 ml iken, 500mg olan ilacın toz hacmi 0,35 ml; yani yaklaşık olarak iki katıdır. Bu çalışmada incelenen ilaçlar arasında piperasilin tazobaktamın ilaç miktarının (4,5 gr) diğer ilaçlardan daha fazla olması nedeniyle en fazla kuru toz hacim farkına sahip olması da bu bilgiyi desteklemektedir (Tablo 1). Araştırmamızın bu bulgusu göz ardı edilen kuru toz hacmi nedeniyle eksik doz şeklinde uygulanan ilaçların miktarı arttıkça kaçırılan dozların da arttığını düşündürmektedir. Oluşabilecek doz kaybını somutlaştırmak için, 6 yaşında 30 kilogram (kg) olan bir çocuk hastanın isteminde yer alan 10 günlük piperasilin tazobaktam (3×3 gr) tedavisinin doz hesaplaması örneği Tablo 3'te verilmiştir.

Piperasilin tazobaktam 3000 mg uygulamasında kuru toz hacmi dikkate alındığında ve alınmadığında elde edilen miktarlar sırasıyla 15,4 ml ve 13,3 ml'dir. Her dozda oluşan 2,1 ml'lik fark tek doz için 408 mg piperasilin tazobaktama eşittir. Bu farkın 10 günlük teda-

vide eksik olarak verildiği düşünüldüğünde toplamda 12240 mg ilacın hastaya vermediği görülmektedir. Bu sonuç da bir dozda 3000 mg ilaç alan hastanın 10 günlük tedavi sürecinde 4 doz ya da başka bir deyişle bir günü aşan dozda eksik tedavi aldığı anlamına gelmektedir. Kuru toz hacminin dikkate alınmadığı bu gibi durumlar dolaylı olarak ilaç hatalarından biri olan doz hesaplama hatalarına neden olmaktadır. Tedavi kalitesinin artırılması ve sağlık maliyetlerinin azaltılmasında ilaç doz hatalarının önlenmesi oldukça önemlidir (31).

Literatürde enteral ilaçların uygulanmasında oluşabilecek doz kayıplarının %3' ten az olmasının kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir (32, 33). Ancak, bu konuda intravenöz yolla uygulanan ilaçlarla ilgili bir referans bilgisine ulaşılamamıştır. Çalışmamızda teikoplanin 200 mg ve 400 mg çözeltilerinin toz hacimleri sırasıyla 0,02 ml (2 IU) ve 0,10 ml (10 IU) olarak bulunmuştur (Tablo 1). Elde edilen bu hacim farkları ilaç doz hesaplamalarında ölçülemeyecek kadar azdır. Teikoplanin prospektüsünde toz hacmi bilgisine yer verilmemekte ancak ilacın köpük oluşumu konusunda dikkatli olunması uyarısı bulunmaktadır. Bu doğrultuda elde edilen çok küçük miktarlardaki toz hacminin köpük oluşumundan kaynaklandığı söylenebilir. Sonuç olarak, doz hesaplamalarında total kuru toz hacim farkı 10 üniteden az ise bu miktarın göz ardı edilebilir olduğu öngörülmektedir. Ancak ilaç hazırlama sırasında ne kadarlık kuru toz hacminin klinik öneme sahip olduğunu belirlemek için hasta sonuçlarını içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Buna rağmen çocuk ilaç uygulamalarında, uygulanan doz ne kadar küçük olursa olsun kuru toz hacmi göz ardı edildiğinde hastaya verilmesi gereken ilaç dozunun bir kısmının eksik verildiği konusu açıktır. Örneğin; 2000 gr ağırlığında 36 haftalık bir yenidoğan hasta için ampisilin 2x50 mg (50 mg/kg/gün) tedavisi istem edilmiştir. Bu yenidoğan için kuru toz hacminin dikkate alındığı ve alınmadığı durumlar için ilaç doz hesaplamaları Tablo 4'te verilmiştir.

Ampisilin 50 mg uygulamasında her dozda oluşan 2,5 ünitelik fark 2,38 mg ampisiline eşittir. Bu da 50 mg'lık her bir ilaç dozunun % 4,7'sinin eksik verildiği anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, pediatri ilaç uygulamalarında çok küçük dozlarda bile kuru toz hacminin dikkate alınmasının doğru dozun hesaplanmasında oldukça önemli olduğu görülmektedir.

Kuru toz hacmini incelediğimiz ilaçların hazırlama talimatı incelendiğinde sınırlı sayıda antibiyotiğin prospektüsünde toz hacmi bilgisine yer verildiği görülmüştür. Prospektüsünde toz hacmi bilgisine yer verilen ilaçlar seftazidim ve vorikonazoldür (Tablo 1). Örneğin, vorikonazol hazırlama bilgisinde ilacın 19 ml ile sulandırılacağı ve kuru toz hacminin etkisiyle elde edilen ilaç miktarının 20 ml olacağı bilgisine yer verilmiştir. Kuru toz hacminin toplam miktarı artırdığı ve ilaç konsantrasyonunu azalttığına ilişkin bilginin prospektüslerde yer alması kadar hemşirelerin prospektüslerden bilgi edinmesinin de önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak Savaşer ve ark. kuru toz hacminin dikkate alınmasında hemşirelerin prospektüs okuma durumunun etkili olmadığını ortaya koymuştur (16).

Bu çalışmada değerlendirilen bazı ilaçların hazırlama bilgilerinde ilaç konsantrasyonları ile ilgili bilgiler oldukça açıklayıcıdır. Örneğin seftazidim prospektüsünde sulandırılan çözelti içindeki küçük karbon dioksit kabarcıklarının göz ardı edilebileceği ve ilaç konsantrasyonunun değiştiği belirtilmektedir. İlacın hazırlama bilgilerinde 500 mg seftazidim 5ml ile sulandırıldığında elde edilen ilaç konsantrasyonunun 90 mg/ml olduğu bildirilmektedir. Araştırma bulgularımız da seftazidimin sulandırıldıktan sonra kuru toz hacmi nedeniyle miktarının arttığını (5,35ml) ve konsantrasyonunun (93,4mg/ml) azaldığını doğrulamıştır (Tablo 1). İlaç prospektüslerinde yer alan talimatlarda kuru toz hacmi bilgisine de yer verilmesinin oldukça yararlı olacağı düşünülmektedir.

Tablo 4 Ampisilin doz hesaplama örneği

Ampisilin					
Kuru Toz Hacmi Dikkate Alındığında	500 mg ^a	5,25ml (525 IU) ^{b,c}	Kuru Toz Hacmi Dikkate Alındığında	500 mg	5 ml (500 IU)
	50 mg	x		50 mg	x
Sonuç	x = 52,5 IU		Sonuç	x = 50 IU	

Kısaltmalar: a miligram (mg), b mililitre (ml), c Piperasilin tazobaktam 500 mg flakon, 5 ml distile su ile sulandırıldığında toz hacmi ile birlikte 5,25 ml olmaktadır.

Araştırmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Literatürde ilaçların kuru toz hacmine odaklanan çalışmaların yetersiz olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmanın kuru toz hacmi ile ilgili yapılacak olan çalışmalara temel kaynak sağlayacağı ve literatüre faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmanın, özellikle çocuk hemşireliği olmak üzere tüm hemşirelik alanlarında ilaçların kuru toz hacmi farkındalığını arttıracığı öngörülmektedir. Ölçümlerin hassasiyetini artırmak için ileri teknik cihazların kullanılması çalışmanın gücünü artırabilir. Araştırmamızda sadece antibiyotiklerin incelenmesi sınırlılık oluşturmaktadır. Yapılacak olan yeni araştırmalara farklı ilaç gruplarının dâhil edilmesi ve ölçüm sayısının artırılması önerilebilir.

Sonuç

Çalışmamız çocuk hemşireliğinde kullanılan toz flakon şeklindeki antibiyotiklerin neredeyse tamamına yakınının değişen miktarlarda kuru toz hacmine sahip olduğunu göstermektedir. Flakonların içindeki etken madde ve yardımcı maddeler standardize edilemediğinden hesaplanan toz hacminin %100 kesin olduğu sonucuna ulaşılamamaktadır. Ancak bilinen kuru toz hacmi kayıplarını önlemek kuru toz hacminin göz ardı edilmesinden daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu doğrultuda kliniklerde hemşirelerin tedavi hazırlama alanlarında, kuru toz hacminin dâhil edildiği ilaç tablolarının kullanılmasının doğru dozun hesaplanmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çocuk hastalar için verdiğimiz ilaç dozu hesaplama örnekleri bu grupta kuru toz hacminin dikkate alınmasının çok daha önemli olduğunu göstermektedir. Bu amaçla çocuk hemşirelerinin hizmet içi eğitimlerinde ilaç toz hacmi bilgi ve farkındalığını artıracak konular yer almalıdır. Aynı zamanda hemşirelik eğitimi ders içeriklerinde de ilaçların kuru toz hacim bilgisine yer verilmelidir. İlaç uygulama sürecinin multidisipliner olduğu göz önünde bulundurulduğunda hemşirelerin yanında diğer sağlık ekibinin (hekim, eczacı, ebe vb.) de kuru toz hacmini dikkate almalarının önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ilaç üreticilerinin kullanma talimatında toz hacmi bilgisine yer vermesinin doz hatalarına bağlı gelişen ilaç hatalarını önlemede etkili olacağı öngörülmektedir.

Not

Bu araştırma 3. Uluslararası Akdeniz Pediatri Hemşireliği Kongresi (12-15 Ekim 2022)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Araştırmanın yürütülebilmesi için araştırmanın yapıldığı kurumdan ve Süleyman Demirel Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 10.11.2021, Sayı: 158189) onay alınmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Araştırma laboratuvar ortamında yapıldığı için bilgilendirilmiş onam beyanı bulunmamaktadır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

VK: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşelleştirme; Makalenin Yazımı.

HCE: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşelleştirme; Makalenin düzenlenmesi.

DY: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Bülbül A, Kunt A, Selalmaz M, Sözeri Ş, Uslu S, Nuhoğlu A. Çocuk hemşirelerinin ilaç uygulama ve hazırlama bilgi durumunun değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2014; 49:333-9.
2. Jain S, Guglani V. Patient safety in paediatrics and neonatal medication. *The Journal of Medical Research* 2016;2(1):16-9.
3. Gallager RM, Melnyk D. National coordinating council for medication error reporting and prevention. NCC MERP: 25 years of building medication safety [Internet]. 2020. (accessed 24.10.2022). Available from: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/nccmerp-25-year-report.pdf>
4. Bilsin E. Investigation of medication errors witnessed by intern nurses during pediatric practices. *Archives of Health Science and Research*. 2020;7(2):116-22.
5. Çavuşoğlu H. Çocuklarda ilaç uygulama hataları. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2015;7(2):121-7.
6. Lu MC, Yu S, Chen IJ, Wang KW, Wu HF, Tang FI. Nurses' knowledge of high-alert medications: A randomized controlled trial. *Nurse Education Today*. 2013;33(1):24-30.
7. Joint Commission International. WHO collaborating centre for patient safety solutions. look-alike, sound-alike medication names, patient safety solutions. Volume 1, Solution 1 [Internet]. 2007. Available from: <http://www.ccforspatientsafety.org/common/pdfs/fpdf/Presskit/PS-Solution1.pdf>
8. Guerrero-Aznar MD, Jiménez-Mesa E, Cotrina-Luque J, Villalba-Moreno A, Cumplido-Corbacho R, Fernández-Fernández L.

- Validation of a method for notifying and monitoring medication errors in paediatrics. *Anales de Pediatria (English Edition)*. 2014;81(6):360-7.
9. Harris N, Badr LK, Saab R, Khalidi A. Caregivers' perception of drug administration safety for pediatric oncology patients. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2014;31(2):95-103.
 10. Özkan S, Kocaman G, Öztürk C. Çocuklarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesine yönelik yöntemlerin etkinliği. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(4):299-302.
 11. Törüner KE, Erdemir F. Pediatrik hastalarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*. 2010;17(1):63-71.
 12. Murray B, Streitz MJ, Hilliard M, Maddry JK. Evaluation of an electronic dosing calculator to reduce pediatric medication errors. *Clinical Pediatrics*. 2019;58(4): 413-6.
 13. Öztürk C, Güneş Ü. Flakon şeklindeki toz ilaçların kuru toz hacimlerinin belirlenmesi ve hemşire ve hekimlerin konuya yönelik farkındalıklarının incelenmesi. *Yayınlanmamış Yüksek lisans tezi. Ege Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı*; 2018.
 14. Gerçekler GÖ, Didişen NA, Bolışık B, Başbakkal Z. Pediatri hemşirelerinin ilaç hataları ve eşdeğer ilaç kullanımına ilişkin deneyimlerinin ve görüşlerinin incelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;6(4):210-5.
 15. Conk Z, Başbakkal Z, Bal Yılmaz H, Bolışık B. *Pediatri hemşireliği*. 2. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2018. s.981-1002.
 16. Savaşer S, Çimen S, Yıldız S. Flakon şeklindeki antibiyotiklerde kuru toz hacminin uygulanacak doz üzerine etkisi. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2008;16(61):7-15.
 17. Bayar E, Törüner KE. Yenidoğanlarda ilaç uygulama hataları ve hemşirelik girişimleri. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*. 2019;6(3):204-9.
 18. Saygılı M, Özer Ö, Uğurluoğlu Ö. Bir kamu hastanesinde hemşirelerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2015;8(3):162-70.
 19. Gonzales K. Medication administration errors and the pediatric population: a systematic search of the literature. *J Pediatr Nurs*. 2010;25: 555-65.
 20. Boc S, Momin MAM, Farkas DR, Longest W, Hindle M. Performance of low air volume dry powder inhalers (LV-DPI) when aerosolizing excipient enhanced growth (EEG) surfactant powder formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(4):135.
 21. Dechraksa J, Suwandecha T, Srichana T. Deposition pattern of polydisperse dry powders in andersen cascade impactor- aerodynamic assessment for inhalation experimentally and in silico. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;17(1):20-26.
 22. Çavuşoğlu H, Çavuşoğlu H. *Çocuk sağlığı hemşireliği (Cilt 2). Genişletilmiş 13. Baskı*. Ankara: Sistem Ofset Basımevi; 2013.
 23. Hockenberry MJ, Wilson D, Rodgers CC. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. 10th edition. Mosby Inc, Philadelphia;2013.
 24. Polit DF, Beck CT. *Hemşirelik araştırmalarının Esasları-hemşirelik uygulaması için kanıtın değerlendirilmesi*. Çeviri editörü: Aslan Ö., Bebiş H., baskı 8. Wolters Kluwer Health. 8. Baskı. Pelikan Kitabevi, Ankara; 2016.
 25. Ovalı F. *Yenidoğan ilaç rehberi*. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021.
 26. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing pediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(8):1043-55.
 27. Alparlan Ö, Erdemir F. Pediatri servislerinde kullanılan antibiyotiklerin sulandırılması, saklanması ve hastaya verilmesi konusunda hemşirelerin bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 1997;1: 41-52.
 28. Tuncay S, Sahin A, Akça K, Arıkan D. Detection of drug medication errors of nursing students in pediatric patients through a hospital simulation. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2021;37(2):121-9.
 29. Alomari A, Wilson V, Solman A, Bajorek B, Tinsley P. Pediatric nurses' perceptions of medication safety and medication error: a mixed methods study. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2018;41(2):94-110.
 30. Popescu M, Vialet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30 (10): 726-9.
 31. Işık MN, Dalgıç N, Okuyan B, Yıldırma ZY, Sancar M. Hastanede yatan pediatrik hastalarda ilaç tedavisinin incelenmesi: klinik eczacı önerileri. *J Pediatr Inf*. 2020;14(4):237-43.
 32. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry, tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation* [Internet]. FDA. 2013. Cited: 24.01.2022. Available from: <https://www.fda.gov/media/81626/download>
 33. Green G, Berg C, Polli JE, Barends DM. Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharma Times*. 2010; 42:15-24.

PEDİATRİ HEMŞİRELİĞİ DERSİ ALAN ÖĞRENCİLERİN KÜLTÜRE ÖZGÜ BAKIM VERME YETERLİLİĞİ, YAŞADIĞI GÜÇLÜKLER VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

CULTURE-SPECIFIC CAREGIVING COMPETENCE OF STUDENTS TAKING PEDIATRIC NURSING COURSE, DIFFICULTIES EXPERIENCED, AND RECOMMENDATIONS FOR SOLUTION

Şerife TUTAR¹, Tuğçe KAROL²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

²Isparta Şarkikarağaç Dr. Sadettin Bilgiç Devlet Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Tutar Ş, Karol T. Pediatri Hemşireliği Dersi Alan Öğrencilerin Kültüre Özgü Bakım Verme Yeterliliği, Yaşadığı Güçlükler ve Çözüm Önerileri. Med J SDU 2023; 30(3): 434-443.

Öz

Amaç

Bu araştırmada; pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültüre özgü bakım verme yeterliliği, yaşadığı güçlükler ve çözüm önerilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya 169 öğrenci dahil edilmiştir. Araştırmanın verileri "Tanıtıcı Bilgi Formu" ve "Hemşire Kültürel Yeterlik Ölçeği" kullanılarak online olarak toplanmıştır. Verilerin analizinde SPSS 20.0 programı kullanılmış olup demografik özelliklere göre karşılaştırmalar t-testi ve ANOVA ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın yürütülebilmesi için etik kurul onayı ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalamaları $22,72 \pm 1,77$ yıl ve çoğunluğu (%74) kadındır. Öğrencilerin Hemşire Kültürel Yeterlik Ölçeği'ne verdikleri puan

ortalaması $72,20 \pm 11,41$ olarak hesaplandı. Farklı bir kültürden gelen hastaya bakım verme deneyimi olmayan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyleri ($75,03 \pm 10,91$) deneyimi olan öğrencilere göre ($70,73 \pm 11,44$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Hemşirelik eğitimi boyunca alınan derslerin farklı kültürdeki hastalara bakım vermede yeterli olduğunu düşünen öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyi ($74,76 \pm 9,34$) yeterli olduğunu düşünmeyenlere göre ($69,15 \pm 12,88$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).

Sonuç

Hemşirelik eğitimi boyunca öğrencilerin yabancı dil eğitimi konusunda desteklenmesi, farklı kültürlere özgü uygulamaların ders içeriklerinde yer alması ve mümkün olduğunca öğrencilere değişim programları ile farklı ülkelerdeki hastalarla çalışma imkanı sağlanmasının kültürel yeterlik düzeyini artıracakı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kültüre özgü bakım verme, Kültürel yeterlilik, Pediatri hemşireliği

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: Ş.T. / serifegüven@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 07.07.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 17.08.2023

ORCID IDs of the authors:Ş.T: 0000-0002-3559-8677; T.K: 0000-0001-5766-0358

Abstract

Objective

In this study, it was aimed to determine the culture-specific caregiving competence, difficulties experienced, and recommendations for solution regarding the students taking a pediatric nursing course.

Material and Method

169 students were included in the study. The data of the research were collected online using the "Introductory Information Form" and the "Nurse Cultural Competence Scale". SPSS 20.0 software was used in the analysis of the data, and comparisons according to demographic characteristics were made with a t-test and ANOVA. Ethics committee approval to conduct the study and the participants' consent were obtained.

Results

The mean age of the students participating in the study was 22.72 ± 1.77 years, and the majority of them (74%) were female. The mean score obtained by the students on the Nurse Cultural Competence

Scale was calculated as 72.20 ± 11.41 . The cultural competence levels of the students who did not have the experience of caring for a patient from a different culture (75.03 ± 10.91) were found to be significantly higher than the students who had such experience (70.73 ± 11.44) ($p=0.019$). The cultural competence levels of the students who thought that the courses taken during their nursing education were sufficient to provide care to patients from different cultures (74.76 ± 9.34) were found to be significantly higher than the students who did not think ($69,15 \pm 12,88$) that the nursing education was sufficient ($p=0.002$).

Conclusion

It is considered that supporting students in foreign language education during nursing education, including practices specific to different cultures in the course content, and providing students with the opportunity to work with patients from different countries through exchange programs as much as possible will increase their levels of cultural competence.

Keywords: Providing culture specific care, Cultural competence, Pediatric nursing

Giriş

Küreselleşmenin doğrudan ya da dolaylı etkileri, yoksulluk, bölgesel çatışmalar, çevresel krizler, ekonomik çöküntü gibi faktörler sonucunda dünya çapında göç olgusu giderek artış göstermektedir (1, 2). Bu göç olgusu farklı kültürler ve alt kültürlerden bireylerin, ailelerin ve grupların oluşturduğu çok kültürlü nüfus yapılarının oluşumuna neden olmaktadır. Dünya çapında meydana gelen bu etnik hareketlilikle birlikte toplumların zamanla çok kültürlü yapıya dönüşmesi sonucunda hemşirelik bakım felsefesi önemli derecede etkilenmiş ve kültürel açıdan yeterli bakım verme kavramı gündeme gelmiştir (3).

Bakım kavramı hemşireliğin temel yapı taşlarından biridir. Bu nedenle hemşirelerin farklı kültürel yapıya sahip bireylere, ailelere ve gruplara bakım verme konusunda yetkin olması gerekmektedir. Çünkü hastanın kültürel değerleri, inançları ve uygulamaları bütüncül bakımın vazgeçilmez parçasıdır. Dolayısıyla hemşirelik mesleği küreselleşen dünyada tüm topluma ve etnik gruplara birey merkezli bakım vermenin gerekliliğini ve sorumluluğunu ortaya çıkarmıştır. Kültür, hayatın temelini oluştururken bir toplumun değerlerini, inançlarını, tutumlarını ve geleneklerini içermektedir. Birey-

lerin sağlık ve hastalık ile ilgili inançları, tutumları ve tedavi yöntemleri kültürel yapısından etkilenmektedir (1, 4). Bu bağlamda özellikle çocuklar içinde yaşadığı toplumun kültürel özelliklerinden daha fazla etkilenmekte ve kültürel uygulamalara maruz kalmaktadır (5, 6) Bu kültürel uygulamaların bazıları çocuklara zarar vermezken bazılarının ise ölümcül sonuçlarının olduğu bilinmektedir (7-9). Özellikle pediatri hemşireleri, savunuculuk rolleri gereği daha iyi bir hemşirelik bakımı sağlayabilmek için kültüre uygun bakım vermenin önemini bilmeli ve kültüre özgü bakım sağlayabilmek için ırk, etnik köken, kültür ve kültürel mirası göz önünde bulundurmalıdır (10, 11). Bu bağlamda toplumların sağlık bakım gereksinimlerinin uygun şekilde karşılanmasında sağlık alanında eğitim veren kurumlara önemli sorumluluklar düşmektedir.

Literatür incelendiğinde yapılan araştırmalarda hemşirelik öğrencilerinin farklı kültürden hastalara bakım verme konusunda yeterli eğitim almadıkları, farklı kültürden hastalara bakım vermede güçlük yaşadıkları, geleneksel uygulamalardan kaynaklı bebek/çocuk hastaların zarar gördüğü, yaşanan güçlükler arasında en fazla dil engeli olduğu belirtilmektedir (12-15). Başarılı bir hemşirelik eğitimi sağlanması ve yeterli hemşire iş gücünün oluşturulabilmesi için kültürel

bakım verme yeterliliğinin önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (16). Bu nedenle hemşirelik eğitimi alan öğrencilerin kültürel yeterliliklerinin belirlenmesi, kültüre özgü bakım vermede yaşadıkları güçlüklerin belirlenmesi ve öğrenci gözünden verilen eğitimin değerlendirilmesi eğitim programlarının yapılandırılması ve değerlendirilmesi için önemlidir. Bu çalışmada; pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyleri, kültüre özgü bakım vermede yaşadıkları güçlükler ve çözüm önerilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada; pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyleri, kültüre özgü bakım vermede yaşadığı güçlükler ve çözüm önerilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın Türü

Araştırmamız tanımlayıcı araştırma desenindedir.

Araştırma Sorusu

- Pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültürel yeterlikleri ne düzeydedir?
- Pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültüre özgü bakım vermede yaşadığı güçlükler nelerdir?
- Pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültüre özgü bakım vermede yaşadığı güçlüklerle yönelik çözüm önerileri nelerdir?

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Türkiye'de bir devlet üniversitesinde öğrenim görmekte olan hemşirelik bölümü öğrencileri oluşturmuştur. Araştırmada örneklem hesabı yapılmamış olup araştırmaya katılmayı kabul eden, pediatri hemşireliği dersini almış 169 öğrenci araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada, öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri ve kültüre özgü bakım vermeye ilişkin görüşlerini içeren "Tanıtıcı Bilgi Formu" ve "Hemşire Kültürel Yeterlik Ölçeği-HKYÖ" uygulanmıştır. Araştırmanın verileri 01-30 Ağustos 2022 tarihleri arasında online olarak toplanmıştır.

Tanıtıcı Bilgi Formu: Literatür doğrultusunda hazırlanan form katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve kültüre özgü bakım vermeye ilişkin görüşlerini içeren (farklı kültürden insanlarla yaşama, yabancı dil bilgisi, farklı kültürlerle iletişim, bakım verme deneyimi, uy-

gulama alanı özellikleri, farklı kültüre özgü uygulamaları destekleme, kültürel uygulamalarda engeller ve öneriler) sorulardan oluşmaktadır (15, 17, 18).

Hemşire Kültürel Yeterlik Ölçeği-HKYÖ: Hemşirelerin kültürel becerilerini, kültürel bilgilerini ve kültürel duyarlılıklarını değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen 5'li Likert tipinde olan ölçek üç alt boyuttan oluşmaktadır (19). Ölçek 20 maddeden oluşmakta olup, bunların on iki maddesi kültürel yeterlilik, altı maddesi kültürel bilgi ve iki maddesi de kültürel duyarlılıkla ilgilidir. Öleğkten alınan puanlar 20 ile 100 arasında değişmektedir. Her bir maddeye katılma düzeyi kesinlikle katılmıyorum (1), katılmıyorum (2), kararsızım (3), katılıyorum (4) ve kesinlikle katılıyorum (5) cevapları ile ölçülmektedir. Daha yüksek bir puan, yüksek bir kültürel yetkinliği ifade eder. Öleğğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Gözüm ve ark. (2016) tarafından yapılmış olup iç tutarlılık Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,96 olarak hesaplanmıştır. Araştırmada öleğğin Cronbach alfa değeri 0,91 olarak bulunmuştur (20).

Verilerin Analizi

Araştırmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için sıklık (yüzde oranı) ve sayısal veriler için ortalama±SS şeklinde ifade edilmiştir. Öleğk puanı hesaplanarak normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile test edilmiş ve dağılımın normal olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Bu nedenle, iki bağımsız grup karşılaştırması için Student t-testi, çoklu gruplara göre karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkilerin saptanması için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin çoğunluğu (%74) kadın ve yaş ortalaması $22,72\pm 1,77$ yıldır. Farklı kültürden kişiler ile birlikte yaşayan ya da bir arada bulunan katılımcıların oranı %72,2 ve anadili haricinde başka bir dili konuşanların oranı %59,8'dir. Farklı bir ülkede hemşire olarak çalışmak isteyenlerin oranı %72,2 iken öğrencilerin %49,1'i farklı kültürlerin kitle iletişim araçlarını takip etmekte ve %48,5'i sosyal medyada farklı kültürden kişilerle iletişim kurmaktadır. Katılımcıların %65,7'sinin farklı kültürden gelen hastalara bakım verme deneyimine sahip olduğu ancak bakım verme sürecinde iletişim/yabancı dil engeli (%68,0), farklı kültüre özgü uygulamaları bilmeme (%30,8), hastanın inanç sistemine uygun bakım uygulamalarını bilmeme (%1,2) gibi sorunlar yaşadıklarını ifade etmişlerdir.

Tablo 1

Öğrencilerin demografik özellikleri, kültüre özgü bakım vermeye ilişkin yaşadıkları güçlükler ve çözüm önerileri

Hemşirelik Öğrencilerinin Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş ortalaması: 22,72±1,77		
Cinsiyet		
Kadın	125	74,0
Erkek	44	26,0
Farklı kültürlerden insanlar ile birlikte yaşama ya da bir arada bulunma durumunuz oldu mu?		
Evet	122	72,2
Hayır	47	27,8
Anadilinizden başka bir dil konuşabiliyor ya da anlayabiliyor musunuz?		
Evet	101	59,8
Hayır	68	40,2
Farklı bir ülkede hemşire olarak çalışmak ister misiniz?		
Evet	122	72,2
Hayır	47	27,8
Farklı kültürlerin kitle iletişim araçlarını takip ediyor musunuz?		
Evet	83	49,1
Hayır	86	59,9
Sosyal medyada farklı kültürlerden insanlarla iletişim kuruyor musunuz?		
Evet	82	48,5
Hayır	87	51,5
Farklı kültürden gelen bir hastaya bakım verme deneyiminiz oldu mu?		
Evet	111	65,7
Hayır	58	34,3
Farklı kültürden gelen hastaya bakım vermede yaşanan güçlükler nelerdir?		
Yabancı dil engeli	115	68,0
Farklı kültüre özgü uygulamaları bilmeme	52	30,8
Hastanın inanç sistemine uygun bakım uygulamalarını bilmeme	2	1,2
Klinik uygulamaya çıktığınız alanlarda hasta ve hasta yakınlarının farklı kültürel ve manevi değerlerinin (ibadethane, din görevlisine ulaşım vb.) varlığı durumunda izlenecek süreçler belirlenmiş mi?		
Evet	85	50,3
Hayır	84	49,7
Farklı kültürde hastaya bakım verme konusunda kendinizi yeterli hissediyor musunuz?		
Evet	75	44,4
Hayır	94	55,6
Hemşirelik eğitim sürecinizde almış olduğunuz dersler farklı kültürlerdeki hastaya bakım vermeniz konusunda yeterli mi?		
Evet	92	54,4
Hayır	77	45,6
Uygulama alanlarında farklı kültürlerden hastalara yönelik bakım verme yeterliliğinin artırılmasına yönelik öneriler nelerdir?		
Farklı kültürleri içeren uygulamalı dersler olmalı	72	42,6
Yabancı dil ağırlıklı eğitim olmalı	53	31,4
Hastanelerde farklı yabancı dilleri bilen kişilerin olduğu birimler kurulmalı	6	3,6
Hastanelerde farklı kültürlerdeki hastaların bakımına yönelik hizmet içi eğitimler planlanmalı	6	3,6
Kültürlerarası hemşirelik dersi 1. sınıftan itibaren ders planında yer almalı	4	2,4
Hemşirelik lisans eğitimi sürecinde farklı ülkelerden gelen misafirlerden kültürel uygulamalar dinlenmeli	8	4,7
Hemşirelik lisans eğitiminde farklı ülkelere gidip oradaki hastalara bakım verme fırsatı sağlanmalı	20	11,7

Tablo 1
devamı

Öğrencilerin demografik özellikleri, kültüre özgü bakım vermeye ilişkin yaşadıkları güçlükler ve çözüm önerileri (devamı)

Hemşirelik Öğrencilerinin Özellikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Farklı kültürlerdeki hastalarınızın kendilerine özgü uygulamalarını/ritüellerini anlayışla karşılar mısınız?		
Bakım verdiği çocuğun sağlığını riske atmayacak ölçüde izin veririm	33	19,5
Çocukta komplikasyona neden olabilir diye izin vermem	57	33,7
Bakım verdiğim çocuğun ebeveynine çocuğa herhangi bir kültürel bir uygulama yapmaması konusunda uyarırım	32	19,0
Literatürde yer almayan hiçbir uygulamaya izin vermem	47	27,8
"Kültürlerarası hemşirelik" kavramını daha önce duydunuz mu?		
Evet	151	81,2
Hayır	35	18,8
Sizce kültürel bakım hemşirelik eğitiminin bir parçası mıdır?		
Evet	166	98,4
Hayır	3	1,6
Kültür ve kültürel farkındalık hasta-hemşire arasındaki iletişimi olumlu etkiler mi?		
Evet	138	81,7
Hayır	31	18,3

Öğrencilerin %49,7'si klinik uygulamaya çıkılan alanlarda hasta ve hasta yakınlarının farklı kültürel ve manevi değerlerinin (ibadethane, din görevlisine ulaşım vb) gerçekleştirilmesinde izlenecek süreçlerin belirlenmediğini ifade etmiştir. Öğrencilerin %44,4'ünün farklı kültürden gelen hastaya bakım verme konusunda kendini yeterli hissettiği, %54,4'ü hemşirelik eğitimi süresince aldıkları derslerin farklı kültürdeki kişilere bakım verme için yeterli olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin %55,6'sı farklı kültürden hastaya bakım verme konusunda kendini yeterli hissetmediği buna yönelik olarak da %42,6'sı farklı kültürleri içeren uygulamalı derslerin olması, %31,4'ü hemşirelik eğitiminin yabancı dil ağırlıklı olmasını, %11,7'si lisans eğitiminde farklı ülkelere gidip oradaki hastalara bakım verme fırsatının sağlanması, %4,7'si hemşirelik lisans eğitimi sürecinde farklı ülkelerden gelen misafirlerin kültürel uygulamalarını dinlemesi gerektiği, %3,6'sı hastanelerde farklı yabancı dilleri bilen danışmanlık birimlerinin kurulması gerektiğini, %3,6'sı hastanelerde farklı kültürlerdeki hastaların bakımına yönelik hizmet içi eğitimlerin planlanması gerektiğini, %2,4'ü ise kültürlerarası hemşirelik dersinin birinci sınıftan itibaren olması gerektiği şeklinde çözüm önerileri sunmuşlardır.

Öğrencilerin, farklı kültürdeki hastaların kendilerine özgü uygulamalarını/ritüellerini anlayışla karşılama konusunda %19,5'i bakım verdiği çocuğun sağlığını riske atmayacak ölçüde izin vereceğini, %33,7'si

bakım verdiği çocukta komplikasyona neden olabilir diye izin vermek istemediğini, %19,0'u bakım vermediği çocuğa herhangi bir kültürel uygulama yapılmaması konusunda ebeveyni uyaracağını ve %27,8'i literatürde yer almayan hiçbir kültürel uygulamaya izin vermeyeceğini belirtmişlerdir. Katılımcıların büyük bir bölümü kültürler arası hemşirelik kavramını daha önceden duymuş (%81,2) olup tamamına yakını kültürel bakımın hemşireliğin bir parçası olduğunu (%98,4) düşünmekte ve öğrencilerin %81,7'si kültür ve kültürel farkındalığın hasta hemşire arasındaki iletişimi olumlu etkilediğini ifade etmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların ölçek maddelerine verdikleri yanıtlar toplanarak ölçek puanı elde edilmiştir. Ölçekten alınan puan ortalaması 72,20±11,41 (medyan; min-max 73; 25-100) olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların yaşı ($p=0,645$) ve cinsiyetleri ($p=0,917$) arasında kültürel yeterlik düzeylerine yönelik anlamlı bir fark saptanmamıştır. Farklı kültürden insanlar ile bir arada yaşamının, farklı bir yabancı dil konuşabilmenin, yabancı bir ülkede çalışma isteğinin, farklı kültürlerle ait iletişim araçlarını takip etme veya sosyal medyada farklı kültürlerden insanlarla iletişim kurmanın kültürel yeterlik düzeyi üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Ancak, farklı bir kültürden gelen hastaya bakım verme deneyimi olmayan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyleri (75,03±10,91) deneyimi olan öğrencilere göre (70,73±11,44) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,019$) (Tablo 2).

Tablo 2

Öğrencilerin kültürel yeterlik düzeylerinin demografik özellikler ile karşılaştırılması

Hemşirelik Öğrencilerinin Özellikleri	N	Ortalama±SS	p
Cinsiyet			
Kadın	125	72,27±10,16	0,917
Erkek	44	72,02±14,53	
Farklı kültürlerden insanlar ile birlikte yaşama ya da bir arada bulunma durumunuz oldu mu?			
Evet	122	72,43±12,40	0,624
Hayır	47	71,61±8,39	
Anadilinizden başka bir dil konuşabiliyor ya da anlayabiliyor musunuz?			
Evet	101	71,96±12,76	0,716
Hayır	68	72,57±9,13	
Yabancı bir ülkede hemşire olarak çalışmak ister misiniz?			
Evet	122	71,69±12,61	0,245
Hayır	47	73,53±7,39	
Farklı kültürlerin kitle iletişim araçlarını takip ediyor musunuz?			
Evet	83	72,36±13,24	0,864
Hayır	86	72,05±9,39	
Sosyal medyada farklı kültürlerden insanlarla iletişim kuruyor musunuz?			
Evet	82	72,68±13,53	0,605
Hayır	87	71,75±9,04	
Farklı kültürden gelen bir hastaya/çocuğa bakım verme deneyiminiz oldu mu?			
Evet	111	70,73±11,44	0,019*
Hayır	58	75,03±10,91	
Farklı kültürden hastaya/çocuğa bakım vermede yaşanan güçlükler nelerdir?			
Yabancı dil engeli	115	73,44±10,12	0,064
Farklı kültüre özgü uygulamaları bilmeme	52	68,28±12,50	
Hastanın inanç sistemine uygun bakım uygulamalarını bilmeme	2	76,00±1,41	
Klinik uygulamaya çıktığınız alanlarda hasta ve hasta yakınlarının farklı kültürel ve manevi değerlerinin (ibadethane, din görevlisine ulaşım vb.) varlığı durumunda izlenecek süreçler belirlenmiş mi?			
Evet	85	72,77±10,50	0,516
Hayır	84	71,63±12,30	
Farklı kültürde hastaya bakım verme konusunda kendinizi yeterli hissediyor musunuz?			
Evet	75	73,86±10,51	0,089
Hayır	94	70,87±11,97	
Hemşirelik eğitim sürecinizde almış olduğunuz dersler farklı kültürlerdeki hastaya bakım vermeniz konusunda yeterli mi?			
Evet	92	74,76±9,34	0,002*
Hayır	77	69,15±12,88	
Farklı kültürlerdeki hastalarınızın kendilerine özgü uygulamalarını/ritüellerini anlayışla karşılar mısınız?			
Evet	33	72,35±11,62	0,019*
Hayır	136	68,85±2,67	
"Kültürlerarası hemşirelik" kavramını daha önce duydunuz mu?			
Evet	151	72,80±12,09	0,152
Hayır	35	69,54±7,27	
Sizce kültürel bakım hemşirelik eğitiminin bir parçası mıdır?			
Evet	166	72,41±11,40	0,077
Hayır	3	60,66±2,30	
Kültür ve kültürel farkındalık hasta-hemşire arasındaki iletişimi olumlu etkiler mi?			
Evet	138	72,27±10,95	0,814
Hayır	31	71,58±10,35	

Farklı kültürden hastaya bakım vermede yaşanan güçlükler göre kültürel yeterlik puanı incelendiğinde farklı kültürler özeğü uygulamaları bilmeyen öğrencilerin yabancı dil engeli yaşayan ve hastaların inanç sistemlerine bağılı uygulamaları bilmeyen öğrencilere göre kültürel yeterlik puanı daha düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hemşirelik eğitimi boyunca alınan derslerin farklı kültürdeki hastalara bakım verme için yeterli olduğunu düşünen katılımcıların kültürel yeterlik düzeyleri (74,76±9,34) bu durumu düşünmeyen katılımcılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,002). Farklı kültürden gelen hastaların kendilerine özeğü davranış/ritüellerini anlayışla karşılayan katılımcıların kültürel yeterlik düzeyleri (72,35±11,62) anlayışla karşılamayan katılımcılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,019). Ayrıca kültüre özeğü bakımın hemşirelik eğitiminin bir parçası olarak görülmesi ve kültürel farkındalığın hasta-hemşire arasındaki iletişimi etkilemesine ilişkin görüşlerin kültürel yeterlik düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi görülmemiştir (Tablo 2).

Tartışma

Günümüz toplumunda kültürlerarası ilişkiler hiç olmadığı kadar yoğun ve karmaşık bir hal almaya başlamıştır. Kültürlerarası iletişim, kültürlerarası duyarlılık, kültürel farkındalık ve kültürel yeterlilik gibi kavram ve olgular günümüzde birbirini tamamlar şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularla birlikte hasta ve hasta yakınları ile farklı kültürler ve kimlikler arasında tanıma, anlama, saygı ve hoşgörü zemininde bir iletişimin kurulması mümkün olabilir (21, 22). Bu noktadan hareketle, pediatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyleri, kültüre özeğü bakım vermede yaşadığı güçlükler ve çözüm önerilerinin belirlenmesini amaçladığımız araştırmamızda hemşirelik öğrencilerinin kültürel yeterlik düzeylerinin orta düzeyde olduğu görülmüştür. Yapılan araştırmalarda öğrencilerin kültürel yeterlik düzeylerinin orta seviyede olduğu belirtilmektedir (23, 24). Literatürde yapılmış bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Araştırmamızda farklı kültürlerden kişiler ile bir arada bulunma, ana dil dışında başka bir dil bilme, yabancı bir ülkede hemşire olarak çalışmayı isteme, farklı kültürlerin kitle iletişim araçlarını takip etme, farklı kültürlerden kişilerle iletişim kurmakta olup farklı kültürler için iletişim araçlarını takip etme veya sosyal medyada iletişim kurmanın kültürel yeterlik düzeyi üzerinde anlamlı etkisi bulunmadığı belirlenmiştir. Yapılan bir araştırmada başka kültürlerdeki insanlarla bir arada olma durumu açısından gruplar arası anlamlı bir fark olmadığı görülürken, başka bir araştırmada ise farklı

kültürden kişilerle bir arada yaşayan veya karşılaşan öğrencilerin kültürel yeterlilik puanları daha yüksek bulunmuştur (17, 25). Bu durumun araştırmalarda yer alan örneklem özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda ana dil dışında başka bir dil bilmenin kültürel yeterlik üzerine anlamlı bir etkisi bulunmazken yapılan bazı araştırmalarda bu özelliğin kültürel duyarlılık ve yeterlilik puanlarını anlamlı ölçüde yükselttiği görülmektedir (15, 18, 21-24, 26-29). Araştırmamızda yabancı ülkede hemşire olarak çalışmaya istekli olmanın kültürel yeterlilik üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Yapılan bir araştırmada ise katılımcıların farklı kültürden bireylerle bir aradayken zorlandıkları, yurt dışında çalışmak istemedikleri belirlenmiştir (30). Araştırmamızda farklı kültürler için iletişim araçlarını takip etme veya sosyal medyada iletişim kurmanın kültürel yeterlik düzeyi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde ise farklı kültürden kişilerle arkadaş olmak, iletişim kurmak ve bu kişilerle etkileşimde kalmak gibi durumların öğrencilerde kültürel yeterlilik, kültürel duyarlılık ve etnik merkezlik üzerinde anlamlı etkisi olduğu görülmektedir (24, 31). Araştırmamıza katılan öğrencilerin yarıdan fazlasının farklı kültürden gelen hastalara bakım verme deneyimine sahip olduğu ancak bu konuda deneyimi olmayan katılımcıların kültürel yeterlik düzeyleri deneyimi olan katılımcılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum öğrencilerin teorik bilgisini uygulamaya aktardığı durumlarda konu ile ilgili farkındalığının gelişmesi ve eksik yönlerini görmesi şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca bir hastaya bakım verirken kültürel yönünün sadece teorik bilgi içeriği ile uygulamaya aktarılan kadar öğrencilerin edindikleri bilginin yeterlik düzeyinin tam olarak belirlenemeyeceği sonucuna varılabilir.

Öğrenciler farklı kültürden hastalara bakım verme konusunda ise iletişim-yabancı dil, farklı kültürlerin uygulamalarını bilmeme, hastanın inanç sisteminden kaynaklı erkek hemşireden bakım almak istememe gibi sorunlar yaşadığı görülmüştür. Ayrıca hasta ve hasta yakınlarının farklı kültürel ve manevi değerlerinin (ibadethane, din görevlisine ulaşım vb.) gerçekleştirilmesinde izlenecek süreçlerin belirlenmediğini ifade etmişlerdir. Literatür incelendiğinde kültürle ilgili olarak yapılan çalışmalarda farklı kültürden hastaya bakım verme deneyimi olan öğrencilerde bizim çalışmamızla benzer olarak en çok dil problemleri, iletişim sorunları, inanç çatışması, hasta ve yakınlarının spiritüel beklentilerine cevap verememe, geleneksel uygulamalar, refakatçi veya çevirmen yoksunluğu, cinsiyet farklılığı gibi sorunlar olduğu yaşandığı belirlenmiştir (23, 25, 26, 30).

Araştırmamıza katılan öğrencilerin yaklaşık yarısının farklı kültürlerden gelen hastalara bakım verme konusunda kendilerini yeterli hissettikleri, hemşirelik eğitimi boyunca aldıkları derslerin bakım verme için yeterli olduğu ve alınan eğitimi yeterli bulan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$). Araştırmamızda öğrenciler yaşanan bu sorunlara yönelik; farklı kültürleri içeren uygulamalı dersler olması, yabancı dil ağırlıklı eğitim verilmesi, hastanelerde yabancı dilleri bilen kişilerin olduğu birimler kurulması, hastanelerde farklı kültürlerdeki hastaların bakımına yönelik hizmet içi eğitimler planlanması, kültürlerarası hemşirelik dersinin birinci sınıftan itibaren müfredata koyulması, hemşirelik lisans eğitimi sürecinde farklı ülkelerden gelen misafirlerden kültürel uygulamaların dinlenmesi, hemşirelik lisans eğitiminde farklı ülkelere gidip oradaki hastalara bakım verme fırsatı sağlanması şeklinde çözüm önerileri sunmuşlardır. Yapılan araştırmalarda da bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar bulunmuş olup; yabancı dil eğitimi verilmesi, yurt dışı ziyaretleri yapılması, öğrenci değişim programlarının teşvik edilmesi, çok kültürlü eğitimlerinin yapılması, öğrencilerin farklı kültürden öğrencilerle iletişim kurmasının sağlanması, yabancı hastalar için standartlaşmış protokollerin belirlenmesi, bakım verilen alanlarda tercüman olması, sanal topluluklar oluşturulması veya video konferansların düzenlenmesi, ders dışı kültürel etkinlikler düzenlenmesi, müftedatın kültürel anlamda yenilenmesi, kültürel farkındalık eğitimlerinin düzenlenmesi, klinik uygulama sırasında mümkünse öğrencilerin farklı kültürden hastalara bakım vermesinin sağlanması gibi öneriler yapılmıştır (17, 23, 25, 27, 30, 32-34). Yakın geçmişte yapılan araştırmalarla bizim araştırma bulgularımız karşılaştırıldığında dünya genelinde kültürel anlamda standartlaşmış bir eğitim verilmediği ve öğrencilerin kültürel anlamda belirsizlikler yaşadığı görülmektedir (17, 23, 25, 30, 32, 35).

Araştırmamızda farklı kültürden gelen hastaların kendilerine özgü davranış/ritüellerini anlayışla karşılayan katılımcıların kültürel yeterlik düzeyleri anlayışla karşılamayan katılımcılara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Öğrencilerimiz ebeveynlerin kültürel uygulamalarını bakım verdiği çocuğun sağlığını riske atmayacak ölçüde izin verebileceği ya da literatürde yer almayan hiçbir uygulamaya izin veremeyeceklerini belirtmişlerdir. Yapılan bir araştırmada da bizim sonuçlarımıza benzer olarak bulunduğu ilin kültürel özelliklerini öğrenen ve anlayabilen öğrencilerin kültürel farkındalıklarının yüksek olduğu belirlenmiştir (26).

Araştırmamızda katılımcıların büyük bir bölümü kültürler arası hemşirelik kavramını daha önceden duy-

muş olup tamamına yakını kültürel bakımın hemşireliğin bir parçası olduğunu düşünmektedir. Literatürde hemşirelik eğitiminde kültürel yeterliğin bakım vermede etkin olduğu ve kültürlerarası hemşirelik dersinin müfredatta mutlaka olması gerektiği belirtilmektedir (26, 30). Araştırmamızda öğrencilerin çoğunluğu kültür ve kültürel farkındalığın hasta hemşire arasındaki iletişimi olumlu etkilediğini ifade etmiştir. Yapılan araştırmalar da çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (23, 36).

Sonuç

Pediyatri hemşireliği dersi alan öğrencilerin kültürel yeterlik düzeyinin orta derece olduğu belirlenmiştir. Farklı kültürden gelen hastaya bakım verirken iletişim, yabancı dil engeli, farklı kültüre özgü uygulamaları bilmeme, hastanın inanç sistemine uygun bakım uygulamalarını bilmeme gibi sorunların olduğu belirlenmiştir. Bu sorunların çözümüne yönelik ise öğrenciler; farklı kültürleri içeren uygulamalı dersler ve yabancı dil ağırlıklı eğitimin sürdürülmesi, hastanelerde farklı yabancı dilleri bilen kişilerin olduğu danışmanlık birimlerinin kurulması, hastanelerde farklı kültürdeki hastaların bakımına yönelik hizmet içi eğitimlerin planlanması, kültürlerarası hemşirelik dersinin birinci sınıftan itibaren verilmesi, hemşirelik lisans eğitimi sürecinde farklı ülkelerden gelen misafirlerden kültürel uygulamaların dinlenilmesi, hemşirelik lisans eğitiminde farklı ülkelere gidip oradaki hastalara bakım verme fırsatı sağlanması şeklinde önerilerde bulunmuşlardır.

Teşekkür

Araştırmaya katılan tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Araştırmanın her aşaması Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın yürütülebilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (07.07.2022/201) alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

ŞT: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Denetim; Makalenin düzenlenmesi; Kaynakların Sağlanması

TK: Veri Toplama; Araştırma; Verilerin İşlenmesi; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı

Kaynaklar

- Prosen M, Karnjuš I, Ličen S. Introduction to Transcultural Nursing. In: *Transcultural Nursing: Better & Effective Nursing Education for Improving Transcultural Nursing Skills (Benefits)* (Eds. Yava A, Tosun B). Ankara Tıp Nobel Kitabevleri; 2021:9-18.
- Çağlar S, Bilgili N. Transcultural Nursing Care in Turkey. *Florence Nightingale Journal of Nursing*. 2020;28(1):110-123. doi:10.5152/FNJN.2020.18008
- Linton JM, Choi R, Mendoza F. Caring for Children in Immigrant Families: Vulnerabilities, Resilience, and Opportunities. *Pediatric Clinics of North America*. 2016;63(1):115-130. doi:10.1016/j.pcl.2015.08.006
- Giger JN. *Transcultural nursing-e-book: Assessment and intervention*. Elsevier Health Sciences; 2017:2-121.
- Perry SE, Hockenberry MJ, Cashion MC, Alden KR, Olshansky E, Lowdermilk DL. *Maternal child nursing care-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2022:15-29.
- Pekyigit A, Yıldız D, Fidancı BE, Bağrıyanık BÇ, Dehmen Ö, Koçak T, Altıntaş S. Annelerin bebek bakımında kullandıkları geleneksel uygulamaların kuşaklararası boyutu. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;14(3):443-451.
- Acikgoz A, Orsal O, Orsal O, Balci-Alparslan G. Traditional practices used by Turkish mothers in the care of their babies. *Holistic Nursing Practice*. 2014;28(3):198-207. doi:10.1097/HNP.000000000000025
- Zeyneloğlu S, Kısa S. Traditional practices for maternal and newborn care among Turkish postpartum women. *Applied Nursing Research*. 2018;39:148-153. doi:10.1016/j.apnr.2017.11.018
- Adama EA, Sundin D, Bayes S. Sociocultural Practices Affecting the Care of Preterm Infants in the Ghanaian Community. *Journal of Transcultural Nursing*. 2021;32(5):458-465. doi:10.1177/1043659620975098
- Hockenberry MJ, Wilson D, Rodgers CC. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2021:1-38.
- McKinney ES, James SR, Murray SS, Nelson K, Ashwill J. *Maternal-child nursing-e-book*. Elsevier Health Sciences 2022;33-42.
- Stanley MJC, Hayes J, Silverman FL. Examining student nurses' perceptions of diverse populations: Are student nurses prepared to care for culturally diverse patients. *Journal of Nursing Education and Practice*. 2014;4(7):1-8.
- Sarafis PA, Malliarou MM. Cultural self-efficacy of baccalaureate nursing students in a Greek University. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2013;18(6):446-450.
- Korhonen H, Tuomikoski AM, Oikarainen A, Kääriäinen M, Elo S, Kyngäs H, Liikanen E, Mikkonen K. Culturally and linguistically diverse healthcare students' experiences of the clinical learning environment and mentoring: A qualitative study. *Nurse Education in Practice* 2019;41:102637. doi:10.1016/j.nepr.2019.102637
- Ropponen P, Kamau S, Koskenranta M, Kuivila H, Oikarainen A, Isakov T, Tomietto M, Mikkonen K. Culturally and linguistically diverse nursing students' experiences of integration into the working environment: A qualitative study. *Nurse Education Today*. 2023;120:105654. doi:10.1016/j.nedt.2022.105654
- Smith-Wacholz HC, Wetmore JP, Conway C, McCarley M. Retention of Nursing Students: An Integrative Review. *Nurse Education Perspectives*. 2019;40(6):328-332. doi:10.1097/01.NEP.0000000000000477
- Koç A, Öz Ş, Kılıç T. Hemşirelik öğrencilerinin kültürlerarası duyarlılık düzeyleri ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2020;3(2):1-15.
- Lin MH, Wu CY, Hsu HC. Exploring the experiences of cultural competence among clinical nurses in Taiwan. *Applied Nursing Research*. 2019;45:6-11. doi:10.1016/j.apnr.2018.11.001
- Peng SJ, Watson R. Construct validation of the Nurse Cultural Competence Scale: A hierarchy of abilities. *Journal of Clinical Nursing*. 2012;21(11-12):1678-1684. doi:10.1111/j.1365-2702.2011.03933.x
- Gözüm S, Tuzcu A, Kirca N. Validity and Reliability of the Turkish Version of the Nurse Cultural Competence Scale. *Journal of Transcultural Nursing*. 2016;27(5):487-495. doi:10.1177/1043659615582089
- Baksi A, Sürücü HA, Duman, M. Hemşirelik öğrencilerinin kültürlerarası duyarlılıkları ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Journal of Academic Research in Nursing*. 2019;5(1):31-39.
- Bulduk S, Usta E, Dinçer Y. Kültürlerarası duyarlılık ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi: Bir sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu örneği. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(2):73-77.
- Repo H, Vahlberg T, Salminen L, Papadopoulos I, Leino-Kilpi H. The cultural competence of graduating nursing students. *Journal of Transcultural Nursing*. 2017;28(1):98-107. doi:10.1177/1043659616632046
- Choi JS, Kim JS. Effects of cultural education and cultural experiences on the cultural competence among undergraduate nursing students. *Nurse Education in Practice*. 2018;29:159-162.
- Cruz JP, Aguinaldo AN, Estacio JC, Alotaibi A, Arguvanli S, Cayaban ARR, John Cecily HS, Machuca Contreras FA, Hussein A, Idemudia ES, Mohamed SAM, Sebaeng J. A multicountry perspective on cultural competence among baccalaureate nursing students. *Journal of Nursing Scholarship*. 2018;50:92-101. <https://doi.org/10.1111/jnu.12350>
- Ceylantekin Y, Öcalan D. Hemşirelik öğrencilerinin kültürel farkındalığı ve kültürlerarası hemşirelik dersine yönelik düşünceleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;5(4):45-53.
- Ahn JW. Structural equation modeling of cultural competence of nurses caring for foreign patients. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2017;11(1):65-73. doi:10.1016/j.anr.2017.03.001
- Farber JE. Cultural competence of Baccalaureate Nurse Faculty: Relationship to cultural experiences. *Journal of Professional Nursing*. 2019;35(2):81-88. doi:10.1016/j.profnurs.2018.09.005
- Halabi JO, de Beer J. Exploring the cultural competence of undergraduate nursing students in Saudi Arabia. *Nurse Education Today*. 2018;62:9-15. doi:10.1016/j.nedt.2017.12.005
- Yiğit Ü, Çoşkun S, Alpteker H. Hemşirelik öğrencilerinin kültürlerarası duyarlılık düzeyleri ve karşılaştıkları başlıca sorunlar. *Abant Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Dergisi*. 2021;1(2):92-101.
- Öğüt N, Olkun EO. Üniversite öğrencilerinin kültürlerarası duyarlılık düzeyi: Selçuk Üniversitesi örneği. *Selçuk Üniversitesi İletişim Fakültesi Akademik Dergisi*. 2018;11(2):54-73.
- Antón-Solanas I, Tambo-Lizalde E, Hamam-Alcober N, Vanceulebroeck V, Dehaes S, et al. Nursing students' experience of learning cultural competence. *PLoS One*. 2021;16(12):e0259802. Published 2021 Dec 17. doi:10.1371/journal.pone.0259802

33. Karasu F, Polat F, Okuyan CB. The determination of intercultural sensitivity and ethnocentrism levels among nurses and nursing students: A border of city, Turkey. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58(1):314-322. doi:10.1111/ppc.12788
34. Ho TT, Oh J. Development and evaluation of cultural competence course on undergraduate nursing students in Vietnam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(2):888. doi:10.3390/ijerph19020888
35. Ličen S, Karnjuš I, Prosen M. Measuring cultural awareness among slovene nursing student: A cross-sectional study. *Journal of Transcultural Nursing*. 2021;32(1):77-85. doi:10.1177/1043659620941585
36. Tosun B, BENEFITS Group. Addressing the effects of transcultural nursing education on nursing students' cultural competence: A systematic review. *Nurse Education Practice*. 2021;55:103171.

2023 KAHRAMANMARAŞ DEPREMİ SONRASI SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN DEPREMZEDE HASTALARIN ANALİZİ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

ANALYSIS OF EARTHQUAKE SURVIVORS ADMITTED TO SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY HOSPITAL AFTER THE KAHRAMANMARAŞ EARTHQUAKE IN 2023: A RETROSPECTIVE STUDY

Vildan KAYA¹, Hamide COŞKUN ERÇELİK¹, Tuğçe ÇAMLICA¹, Bayram Ali UYSAL², Erdoğan TAŞCIOĞLU³, Fatma BÜLBÜL⁴, Didem EKER⁵, Sabriye ERCAN⁶, Rasih YAZKAN⁷

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hastane Baş Müdürü, Isparta, TÜRKİYE

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri Müdürü, Isparta, TÜRKİYE

⁵ Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kalite Yönetimi, Isparta, TÜRKİYE

⁶ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

⁷ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Kaya V, Coşkun Erçelik H, Çamlıca T, Uysal BA, Taşcıoğlu E, Bülbül F, Eker D, Ercan S, Yazkan R. 2023 Kahramanmaraş Depremi Sonrası Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesine Başvuran Depremzede Hastaların Analizi: Retrospektif Bir Çalışma. Med J SDU 2023; 30(3): 444-453.

Öz

Amaç

Bu çalışmada, 6 Şubat 2023'te Kahramanmaraş'ta meydana gelen 11 il ile birçok yerleşim birimini etkileyen depremler sonrası Göller Yöresindeki bir üniversite hastanesine başvuran hastaların verilerinin ortaya konması ve analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemize, 7 Şubat 2023-7 Mayıs 2023 tarihleri arasında başvuran depremezdelere ait elektronik hasta kayıtları geriye dönük incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, uluslararası hastalık sınıflaması-10'a göre tanı bölümü, başvurduğu klinik, hastanede yatış süresi vb. tanımlayıcı bilgileri elde edilmiştir. Veriler;

tanımlayıcı istatistikler, Mann-Whitney U testi ve Monte Carlo düzeltilmiş ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

İlk üç aylık sürede 4104 deprezede hasta (kadın: n=2340, %57; erkek: n=1764, %43) hastanemize başvurmuştur. Hastaların yaşı 41,00 (19,00-57,00) yıl olup %22,6 (n=927)'si 18 yaşından küçük çocuk/ergen, %28,85 (n=1184)'i 15-49 yaş aralığında üreme çağındaki kadın ve %14,1 (n=578)'i 65 yaşının üstündeki yaşlı bireydir. Başvuruların %2,1 (n=86)'i 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalardan oluşmuştur. Hastaların %72,4 (n=2972)'ü poliklinik, %22,4 (n=920)'ü acil, %4,8 (n=199)'i klinik ve %0,3 (n=13)'ü yoğun bakım hizmeti almıştır. 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastaların baş-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: V.K. / vildan_celik_09@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 13.07.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.09.2023

ORCID IDs of the authors: V.K: 0000-0001-9668-757X; H.C.E: 0000-0003-1237-7019;

T.Ç: 0000-0003-1940-1181; B.A.U: 0000-0002-8800-0835; E.T:0009-0008-2507-7959; F.B: 0009-0007-4715-9157; D.E: 0009-0001-6959-1211; S.E: 0000-0001-9500-698X; R.Y: 0000-0002-7369-6710

vuru yaptığı bölümler farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Hastaların %43,7 ($n=1793$)'si birinci ayda, %37,4 ($n=1534$)'ü ikinci ayda ve %18,95 ($n=777$)'i üçüncü ayda sağlık hizmetinden yararlanmışlardır. Aylık bazda değerlendirildiğinde başvuru türü ve tanı kodlamaları değişim göstermiştir ($p<0,05$).

Sonuç

Deprem gibi doğal afetlerden sonra sunulan sağlık hizmeti ve sağlık hizmetine ulaşma ihtiyacı zamana göre değişim göstermektedir. Merkez üssü bulunduğumuz ilden yaklaşık 800 km ötede olan depremin hastanemizde oluşturduğu bulgular, afet durumlarında sunulan sağlık hizmetinin planlanması ve yapılandırılabilmesi yönünden önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Afet planlaması, Deprem, Hastane, Sağlık Yönetimi

Abstract

Objective

This study, aimed to reveal and analyze the data of patients who applied to a university hospital in the Lakes Region after the earthquakes in Kahramanmaraş on February 6, 2023, which affected 11 provinces and many settlements.

Material and Method

Electronic patient records of earthquake survivors who applied to our hospital between 7 February 2023 and 7 May 2023 were retrospectively reviewed. Descriptive information about the patients such as age, gender, diagnosis department according to International Classification of Diseases-10, clinic to which they applied, and duration of hospitalization

were obtained. Data were evaluated with descriptive statistics, the Mann-Whitney U test, and the Chi-square test with Monte Carlo correction.

Results

During the first three months, 4104 earthquake survivors patients (female: $n=2340$, 57%; male: $n=1764$, 43%) were admitted to our hospital. The age of the patients was 41.00 (19.00-57.00) years and 22.6% ($n=927$) were children/adolescents younger than 18 years of age; 28.85% ($n=1184$) were women of reproductive age between the ages of 15-49 and 14.1% ($n=578$) are elderly individuals over 65 years of age. 2.1% ($n=86$) of the applications consisted of patients who were referred to our hospital by the 112-emergency ambulance. 72.4% ($n=2972$) of the patients were outpatient, 22.4% ($n=920$) were emergency, 4.8% ($n=199$) were clinical and 0.3% ($n=13$) received intensive care service. The departments that the patients referred to our hospital by 112 emergency ambulance applied to differed ($p<0.05$). Of the patients, 43.7% ($n=1793$) benefited from health services in the first month, 37.4% ($n=1534$) in the second month, and 18.95% ($n=777$) in the third month. When evaluated on a monthly basis, the type of application and diagnostic codes changed ($p<0.05$).

Conclusion

Health services provided after natural disasters such as earthquakes and the need for access to health services change over time. The findings of the earthquake, the epicenter of which is approximately 800 km away from the city we are located in, in our hospital are important in terms of planning and structuring the health service provided in disaster situations.

Keywords: Disaster Planning, Earthquake, Hospital, Health Management

Giriş

Doğal afetler, toplumun günlük yaşam düzenini bozan ve neden olduğu zararların onarılması çoğu zaman toplumun kendi çabaları ve imkanları ile mümkün olmayan ekolojik olaylardır (1). Depremler, dünyada yıkıcı etkisi oldukça yüksek olan doğal afetlerdir. Gelişen teknolojiye rağmen depremlerin ne zaman olacağı konusunda tespit yapılamamaktadır (2).

Dünyada büyük ve yıkıcı sonuçları olan deprem sınıfına giren hatta "asrın felaketi" olarak adlandırılan Kahramanmaraş Depremi, 6 Şubat 2023 tarihinde gerçekleşmiştir. Kahramanmaraş dahil 11 ilde birçok yıkım ve kayıp yaşanmıştır (3). İlki 7,8 ve ikincisi 7,5 büyüklüğünde meydana gelen 2 deprem Türkiye'de

meydana gelmesine rağmen Suriye'de, İran'da ve Irak'ta hissedilmiştir (4). Bu depremler şiddet ve kap-

sadığı alan açısından bakıldığında yakın tarihte eşî benzeri olmayan felaketlerdir. Nitekim yaşanan depremler sonrasında Türkiye'de 50.096 kişinin hayatını kaybettiği, 158.165 kişinin de yaralandığı açıklanmıştır (5, 6).

Oldukça yüksek kayıplar verilen bu depremde yaralı sayısı azımsanmayacak kadar fazladır. Bu sebeple "afet yönetimi" her zamankinden daha da önemli bir kavram olmuştur. Afet yönetimi, çok yönlü ve döngüsel bir süreci ifade eder. Konunun döngüsellığı, zaman açısından afet öncesine, afetin hemen sonrasına ve ilerleyen dönemlerine işaret etmektedir (7). "Afetin

hemen sonrasına ve ilerleyen dönemlerinde” depremin arama, kurtarma, ilk yardım, iyileştirme, rehabilite etme süreçlerinde sağlık hizmetlerinin sunumu vazgeçilmez bir unsurdur (8).

Ülkemizde normal nüfus dağılımına göre planlanan tıbbi tedavi ve bakım hizmetleri deprem esnasında yetersiz kalmakta olup, afet bölgesine hem dışarıdan takviye tıbbi destek ve personel gönderilmekte hem de afet bölgesindeki yükü azaltmak için hızlı bir şekilde sevk zinciri oluşturularak diğer hastanelere yaralı transferi yapılmaktadır (9). Bu durum, ulusal çapta bir afet yönetimi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Hastaların mortalite ve morbidite oranlarını en aza indirmek için yeterli ve iyi zamanlanmış bir afet yönetim çok önemlidir (10). Marmara ve Van depremlerinden çıkarılan dersleri analiz eden bir çalışma; ölüm ve yaralanma sayısının depremlerin şiddetinden ya da büyüklüğünden daha ziyade hazırlıkların yeterliliği ve erken müdahale ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11).

Bu nedenle deprem sonrası verilerin toplanması ve analizi, gelecekte bu ve benzeri durumlara karşı gerekli önlemlerin alınabilmesi için oldukça önemlidir. Bu kapsamda çalışmada, deprem sonrası hastanemize başvuran hastaların verilerinin ortaya konması ve analiz edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın, gelecekte yaşanabilecek olan depremlerde sunulacak sağlık hizmetlerinin organizasyonunun sağlanmasında yol gösterici olabileceği, alınacak önlemlerin ve planlamaların belirlenmesinde literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü

Araştırma retrospektif ve tanımlayıcı tiptedir.

Araştırma Evren ve Örneklemi

Çalışma, hastanenin kalite yönetim biriminde yapılmıştır. Araştırma kapsamında 7 Şubat 2023-7 Mayıs 2023 tarihleri arasında hastanemize başvurup ‘X34–Depremzede’ tanısı girilmiş olan depremezdelere ait elektronik hasta kayıtları tamsayım yapıları geriyeye dönük olarak incelenmiştir.

Veri Toplama Araçları

Veriler, uluslararası hastalık sınıflaması-10 (İng. International Classification of Diseases, ICD-10)’a göre ‘X34–Depremzede’ tanısı girilmiş olan elektronik hasta kayıtlarından araştırmacı tarafından oluşturulan veri toplama formu aracılığıyla elde edilmiştir. Bu formda; hastaların yaşı, cinsiyeti, geldiği ili, ICD-10’a göre tanı bölümü, başvuru şekli, tedavi ihtiyacı (ayaktan/yatan), başvurduğu klinik, yatış süresi vb. gibi bilgiler yer almıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmanın verileri IBM SPSS v.23 paket programı ile değerlendirilmiştir. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız değişkenlere göre gruplandırılan verilerdeki fark, Mann-Whitney U testi ve Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Veriler; sıklık (n), yüzde (%) ve ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) olarak sunulmuştur. P değeri 0,05 değerinin altında iken anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmanın veri inceleme süresini kapsayan üç aylık sürede 4104 depremezde hasta (kadın: n=2340, %57; erkek: n=1764, %43) hastanemize başvuruda bulunmuştur. Hastaların yaşı 41,00 (19,00-57,00) yıl olup %22,6 (n=927)’sı 18 yaşından küçük çocuk/ergen, %28,85 (n=1184)’i 15-49 yaş aralığında üreme çağındaki kadın ve %14,1 (n=578)’i 65 yaşının üstündeki yaşlı bireydir.

Hastanemiz, depremin etkilediği tüm illerden gelen hastalardan başvuru almakla birlikte hastaların geldikleri iller arasında Hatay (n=1465, %35,7), Kahramanmaraş (n=886, %21,6) ve Malatya (n=606, %14,8) ilk üç sırada yer almıştır. Hastanemize yapılan başvuruların %2,1 (n=86)’i 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalardan oluşmuştur. 112 acil ambulans ile hastanemize sevk edilen hastaların (n=43, %50 kadın, n=43, %50 erkek) yaşı (40,00 (13,75-62,75) yıl) ile diğer transfer yolları ile hastanemize başvuran hastaların (n=2297, %57,2 kadın, n=1721, %42,8 erkek) yaşı (41,00 (19,00-57,00) yıl) ve cinsiyet dağılımları benzerdir (sırasıyla p=0,936; p=0,184).

Diğer yandan başvuru yapan tüm hastaların %72,4 (n=2972)’ü poliklinik, %22,4 (n=920)’ü acil, %4,8 (n=199)’i klinik (yataklı servis) ve %0,3 (n=13)’ü yoğun bakım hizmeti almıştır (Tablo 1). Hastanemize 7 Şubat 2023-7 Mayıs 2023 tarihleri arasında başvuran 4104 hastanın 4102’si taburcu olmuş olup 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilmiş olan 2 hastanın tedavisi 4 Temmuz 2023 tarihi itibarıyla ortopedi ve travmatoloji yataklı servislerinde devam etmektedir. Hastanemize başvuran 4104 depremezde hastadan 142’si acil ya da elektif olarak ameliyat edilmiştir. 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilip başvuru dosyası kapanan hastaların (n=84) başvuru dosyasının kapanma süresi 0,00 (0,00-0,00) gün ve yataklı serviste yatış (n=14) süresi 4,00 (2,00-17,75) gün iken diğer hastalar (n=4018) için başvuru dosyasının kapanma süresi 0,00 (0,00-0,00) gün ve yataklı serviste yatış (n=196) süresi 2,50 (1,00-7,00) gün olarak hesaplanmıştır. Bu bağlamda, gruplara göre başvuru dosyasının kapanma

süresi fark oluştururken ($p=0,005$), yataklı serviste yatış süresi fark oluşturmamıştır ($p=0,069$).

112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalar ile diğer transfer yolları ile hastanemize başvuru yapan hastaların başvuru yaptığı bölümler arasında fark tespit edilmiştir (Tablo 1). Buna göre; acil servis (%81,4'e karşı %21,2), genel pediatri servisi (%3,5'e karşı %0,3), fiziksel tıp ve rehabilitasyon servisi (%4,7'ye karşı %0,3), göğüs hastalıkları servisi (%2,3'e karşı %0), kadın doğum servisi (%2,3'e karşı %0,5), nefroloji servisi (%1,2'ye karşı %0), yoğun bakım (anestezi ve reanimasyon) servisi (%2,3'e karşı %0) 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastaların başvuru oranlarının fark oluşturduğu klinikler iken deri ve zührevi hastalıklar polikliniği (%4,8'e karşı %0), göz hastalıkları polikliniği (%9'a karşı %0), kulak burun boğaz polikliniği (%5'e karşı %0), ortopedi ve travmatoloji polikliniği

(%4,4'e karşı %0) ise diğer transfer yolları ile hastanemize başvuru yapan hastaların başvuru oranlarında fark tespit edilen bölümler olmuştur ($p<0,001$).

Tüm ana bilim dalları ve hastaların başvuru türleri (acil, klinik, poliklinik, yoğun bakım) dikkate alındığında en fazla başvuru yapılan bölüm acil servis olmuştur (Tablo 2). Acil servis ve poliklinik başvuruları göz ardı edildiğinde ise sıklık sırasına göre yatarak bakım ihtiyacı olan 212 hastanın yatış yapıldığı ilk 10 bölüm Tablo 3'te belirtilmiştir.

Başvuruların, depremden sonraki ilk üç aylık periyotta ki dağılımları incelendiğinde ilk ayda hastaların %43,7 ($n=1793$)'ünün, ikinci ayda %37,4 ($n=1534$)'ünün ve üçüncü ayda %18,95 ($n=777$)'inin sağlık hizmetinden yararlandığı görülmüştür. Aylık bazda değerlendirildiğinde başvuru türü değişim göstermiştir ($p<0,001$),

Tablo 1 Başvuru Şekline Göre Sunulan Hizmet Birimi

	Tümü (n=4104)	112 acil ambulansı (n=86)	Diğer (n=4018)	p değeri
Acil servis	22,4 (920)	81,4 (70) ^a	21,2 (850) ^b	<0,001*
Klinik (Yataklı servis)	4,8 (199)	16,3 (14) ^a	4,6 (185) ^b	
Yoğun bakım	0,3 (13)	2,3 (2) ^a	0,3 (11) ^b	
Poliklinik	72,4 (2972)	0 (0) ^a	74 (2972) ^b	

*: p değeri 0,05 düzeyinin altında iken anlamlıdır.

a-b: Farklı üst simge ile gösterilen değişkenler arasında fark vardır. Veriler, % (n) olarak sunulmuştur.

Tablo 2 En Fazla Başvuru Yapılan İlk 10 Bölüm

	n	%
Acil servis	920	22,4
Göz hastalıkları polikliniği	363	8,8
Kulak burun boğaz polikliniği	202	4,9
Deri ve zührevi hastalıklar polikliniği	193	4,7
Ortopedi ve travmatoloji polikliniği	175	4,3
Kardiyoloji polikliniği	171	4,2
Ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniği	145	3,5
Beyin ve sinir cerrahisi polikliniği	125	3,0
Kadın hastalıkları ve doğum polikliniği	112	2,7
Nöroloji polikliniği	101	2,5

Tablo 3 En Fazla Yatarak Bakım Hizmeti Veren İlk 10 Bölüm

	n	%
Çocuk sağlığı ve hastalıkları servisi		
Genel pediatri servisi	17	8,0
Çocuk gastroenterolojisi servisi	9	4,2
Çocuk nörolojisi servisi	6	2,8
Neonatoloji yoğun bakım servisi	3	1,4
Çocuk endokrinolojisi servisi	2	0,9
Neonatoloji servisi	1	0,5
Çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları servisi	1	0,5
Kadın hastalıkları ve doğum servisi		
Kadın doğum servisi	21	9,9
Jinekolojik onkoloji servisi	2	0,9
Beyin ve sinir cerrahisi servisi		
	17	8,0
Fiziksel tıp ve rehabilitasyon servisi		
	15	7,1
Ortopedi ve travmatoloji servisi		
	14	6,6
Göz hastalıkları servisi		
	14	6,6
İç hastalıkları servisi		
Gastroenteroloji servisi	8	3,8
Hematoloji servisi	3	1,4
Nefroloji servisi	2	0,9
Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları servisi	1	0,5
Nöroloji servisi		
	13	6,1
Genel cerrahi servisi		
	8	3,8
Kalp damar cerrahi servisi		
	8	3,8

Tablo 4 Depremden Sonraki İlk Üç Ayda Başvuru Türünün Değişimi

	1. ay (n=1793)	2. ay (n=1534)	3. ay (n=777)	p değeri
Poliklinik	63,7 (1143) ^a	78,5 (1204) ^b	80,4 (625) ^b	<0,001*
Acil servis	30,1 (540) ^a	17,1 (262) ^b	15,2 (118) ^b	
Klinik (Yataklı servis)	5,9 (105)	4 (62)	4,1 (32)	
Yoğun bakım	0,3 (5)	0,4 (6)	0,3 (2)	
Toplam	43,7 (1793)	37,4 (1534)	18,9 (777)	

*: p değeri 0,05 düzeyinin altında iken anlamlıdır. a-b: Farklı üst simge ile gösterilen değişkenler arasında fark vardır. Veriler, % (n) olarak sunulmuştur.

(Tablo 4). Öte yandan acil servise (1.ay: %58,7, 2.ay: %28,5, 3.ay: %12,8), çocuk nörolojisi polikliniğine (1.ay: %26,5, 2.ay: %51,1, 3.ay: %22,4), deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine (1.ay: %28, 2.ay: %44, 3.ay: %28), endoskopi ünitesine (1.ay: %26,1, 2.ay: %30,4, 3.ay: %43,5), kadın doğum servisine (1.ay: %71,4, 2.ay: %14,3, 3.ay: %14,3), nöroloji polikliniğine (1.ay: %30,7, 2.ay: %40,6, 3.ay: %28,7), ortopedi ve travmatoloji

polikliniğine (1.ay: %42,3, 2.ay: %30,3, 3.ay: %27,4), romatoloji polikliniğine (1.ay: %26,7, 2.ay: %37,7, 3.ay: %35,6) ve üroloji polikliniğine (1.ay: %22,2, 2.ay: %44,5, 3.ay: %33,3) yapılan başvuru oranları farklılık oluşturmuştur ($p<0,001$).

Hastaların tanıları, X34–Depremzede tanı kodu analiz dışı bırakılarak, ICD-10'a göre kategorize edilmiştir.

Tablo 5 ICD-10'a Göre Tanı Bölümleri

	Tümü (n=5233)	1.ay (n=2431)	2.ay (n=1873)	3.ay (n=929)	p değeri
Belirli enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar (A, B)	2,3 (122)	2,3 (56)	2,6 (48)	1,9 (18)	0,475
Neoplazmalar (C, D) & Kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları (D)	4,5 (234)	4,4 (108)	4,6 (86)	4,3 (40)	0,681
Endokrin, nutrisyonel ve metabolik hastalıklar (E)	7,0 (367)	6,5 (158)	7,2 (134)	8,1 (75)	0,751
Zihin ve davranış bozuklukları (F)	2,7 (141)	2,3 (57)	2,8 (52)	3,4 (32)	0,481
Sinir sistemi hastalıkları (G)	1,7 (88)	1,6 (38)	1,8 (34)	1,7 (16)	0,967
Göz ve eklerinin hastalıkları/Kulak ve mastoid çıkıntı hastalıkları (H)	8,2 (427)	8,1 (198)	8,2 (153)	8,2 (76)	0,499
Dolaşım sistemi hastalıkları (I)	4,3 (224)	4,0 (97)	4,9 (92)	3,8 (35)	0,332
Solunum sistemi hastalıkları (J)	10,0 (525)	11,5 (279) ^a	9,2 (173) ^b	7,9 (73) ^b	<0,001*
Sindirim sistemi hastalıkları (K)	7,3 (382)	7,7 (188)	6,8 (128)	7,1 (66)	0,073
Deri ve subkütan dokunun hastalıkları (L)	5,9 (307)	5,0 (122)	6,3 (118)	7,2 (67)	0,260
Kas iskelet sisteminin ve bağ dokunun hastalıkları (M)	10,2 (535)	9,9 (241)	10,4 (194)	10,8 (100)	0,780
Genitoüriner sistem hastalıkları (N)	3,8 (199)	3,7 (89)	3,7 (69)	4,4 (41)	0,683
Gebelik, doğum ve lohusalık (O)	0,4 (23)	0,6 (15)	0,2 (4)	0,4 (4)	0,082
Perinatal dönemden kaynaklanan bazı durumlar (P)	0,1 (4)	0,1 (2)	0,1 (2)	0 (0)	0,831
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozom anomalileri (Q)	0,2 (10)	0,2 (5)	0,3 (5)	0 (0)	0,379
Semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış (R)	14,8 (774)	15,4 (374) ^a	13,7 (256) ^b	15,5 (144) ^a	0,009*
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlerin bazı sonuçları (S, T)	3,6 (187)	4,1 (99) ^a	3,0 (57) ^b	3,3 (31) ^b	0,032*
Morbidite ve mortalite dış etkenleri (U, V, W, X, Y)	0,9 (49)	1,3 (31) ^a	0,7 (13) ^b	0,5 (5) ^b	0,017*
Sağlık durumunu etkileyen faktörler (Z)	12,1 (635)	11,3 (274)	13,6 (255)	11,4 (106)	0,167

Not: Çoklu tanı kodu girilebildiği için n değeri örneklemden farklıdır. *: p değeri 0,05 düzeyinin altında iken anlamlıdır.

a-b: Farklı üst simge ile gösterilen değişkenler arasında fark vardır. Veriler, % (n) olarak sunulmuştur.

Bunun sonunda sırayla R, Z ve M tanı bölümlerinin en sık kodlanan ilk üç ICD-10 tanı bölümü olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Aylara göre ise J, R, S-T ve U-V-W-X-Y tanı bölümü kodlamalarında fark saptanmıştır (Tablo 5).

Tartışma

Yapılan istatistiksel çalışmalara göre jeofiziksel olgular sonucu gerçekleşen deprem, doğal afetler arasında etkisi ve riskleri açısından ikinci sıradadır (12). Türkiye, dünyanın en önemli deprem kuşaklarından biri olan Alp-Himalaya kuşağı üzerinde yer almaktadır. 1900'den günümüze büyüklüğü 7'nin üzerinde 20 deprem meydana gelmiştir. Bu da Türkiye'yi depremlerden zarar gören ülkeler sıralamasında en üst sıralara taşımaktadır. 2023 Kahramanmaraş depremi can kaybı ve ağır hasar bakımından en büyük deprem olarak kaydedilmiştir (13).

Depremin etkilediği bölgelerde bulunan bazı şehirlerde birçok mahalle hatta şehrin büyük kısmı tamamen yıkılmış bazı bölgeler ise tamamen göçmüş durumdadır (3). Güncel hasar tespit verilerine göre Sağlık Bakanlığına ait 27, üniversitelere ait 6 ve özel sektöre ait 9 olmak üzere bölgedeki toplam 42 hastane binasının ağır ve orta hasarlı durumda olduğu bildirilmiştir. Deprem bölgesinden; hava araçlarıyla 2.496, ambulans ve diğer araçlarla 48.758, deniz araçlarıyla 327 olmak üzere toplam 51.581 yaralının sevki diğer illere yapılmıştır (13).

Bu kapsamda deprem bölgesinden ortalama 800 km uzaklıktaki ilimize yerleşen veya direkt nakli sağlanan depremedelerden ilk üç aylık sürede hastanemize toplam başvuru sayısı 4104 olmuştur. Başvuru yapan hastalar depremden etkilenen tüm illerden gelmekle birlikte en çok Hatay'dan gelmiştir. Hastanemize yapılan başvuruların %2,1 (n=86)'i 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalardan oluşmuştur. 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalar ile diğer transfer yolları ile hastanemize başvuru yapan hastaların başvuru yaptığı bölümler arasında fark tespit edilmiştir. Acil servis, yoğun bakım ve klinik yatışlarında 112 acil ambulansı ile başvuran hastalar fazla iken, poliklinik hizmetlerine diğer başvuru şekilleri fazla olmuştur. Hastaların acil sağlık hizmeti ihtiyacına göre 112 acil ambulansı ile sevkini sağlandığı düşünüldüğünde başvuru şeklindeki bu farklılığın beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir. 2020 İzmir depremi sonuçlarını inceleyen bir çalışmada 215 (%68,6) kişinin ambulanslarla çeşitli merkezlere götürüldüğü ve bu merkezlere ayakta tedavi alan pek çok hastanın kendi imkanlarıyla başvurduğu belirlenmiştir (14).

Çalışmada depremede hastalara en fazla yatarak bakım hizmeti veren ilk 10 bölümden ilki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi iken ikinci bölüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi olmuştur. Deprem tüm insanlar için yıkıcı etkilere yol açsa da bazı nüfus grupları için daha ağır etkileri olmaktadır. Özellikle hamile kadınların ve çocukların bu süreçten çok daha fazla etkilendiği bilinmektedir (15, 16). Depremde sağlıklı konut, yeterli beslenme düzeyi vb. gibi sağlığın temel belirleyicileri olan koşulların bozulması çocuklar üzerindeki olumsuz etkiyi arttırmaktadır. Aynı zamanda çocuk bedeninin, yetişkin insanın küçültülmüş bir modeli olmaması, pek çok fizyolojik ve anatomik farklılıkları olması, henüz gelişmemiş olan bağışıklık sistemleri ve bakımda erişkinlere bağımlı olmaları çocukların deprem gibi afetlerden daha fazla etkilenmesine sebep olmaktadır (17, 18). Bu sebeplerle depremede çocuk hastaların tedavi süreçlerinin hastaneye yatarak tamamlandığı söylenebilir. İkinci sıklıkla yatış yapılan kliniğin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi olması üreme çağındaki depremede kadınların gebelik hizmetleri, doğum ve doğum sonu hizmetleri alma ihtiyacı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca gebelik takibinin ertelenmemesi, doğumun zorunlu ve acil bir sağlık ihtiyacı olması bu sonucu desteklemektedir. Bir çalışmada deprem sonrası hamilelik komplikasyonlarının, kanamaların ve taburculuk sürelerinin arttığı bildirilmiştir (19).

Depremedelerin büyük çoğunluğu afeti takip eden ilk günlerde acil servislere başvurmaktadır (20). Literatürde deprem sonrasında en sık ortopedi ve travmatoloji alanını ilgilendiren yaralanmalar sebebiyle başvuru olduğu dolayısıyla en sık yatış yapılan birimin ortopedi ve travmatoloji kliniklerinin olduğu bildirilmiştir (9, 21, 22). 2010 Haiti depremi sonuçlarının analiz edildiği bir çalışmada depremden sonraki ilk 2 hafta içinde travma vakalarının ağırlıklı olduğunu, 2. haftadan sonra ise solunum, sindirim, genitoüriner, oftalmolojik ve dermatolojik tanılarla takip edilen hastaların arttığı bildirilmiştir (23). Literatüre benzer şekilde çalışmada depremden sonraki başvuru birimleri incelendiğinde ilk ayda acil servis, kadın hastalıkları ve doğum, ortopedi ve travmatoloji gibi akut tedavi ihtiyacı gerektiren birimlere başvuru yüksek iken sonraki 2 ayda kronik hastalıklar ve elektif tedavi ihtiyaçlarına yönelik başvuruların ön plana çıktığı görülmüştür.

Cerrahi branşlar arasında en fazla yatarak bakım hizmeti veren servis sıralamasında; kadın hastalıkları ve doğum servisi, beyin ve sinir cerrahisi servisi, ortopedi ve travmatoloji servisi, göz hastalıkları servisi, genel cerrahi servisi ve kalp damar cerrahi servisi ön sıralarda yer almıştır. Bu cerrahi branşlar arasın-

dan beyin ve sinir cerrahisinin, ortopedi ve travmatolojinin, genel cerrahinin ve kalp damar cerrahisinin depremin doğrudan etkilediği hastaların tedavisinde primer rol aldığı gözlenmiştir. Depremlerde cerrahi müdahalelerin mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmada kilit rol oynadığı bilinmektedir (24). Deprem sonrasında sıklıkla ortopedi ve travmatoloji alanını ilgilendiren yaralanmalarla karşılaşmaktadır. Bununla birlikte daha ölümcül olan göğüs, kafa ve batin yaralanmaları daha az sıklıkla görülmektedir (25, 26). Deprem yaşanan bölge ile hastanemiz arasındaki mesafeye rağmen hastaların cerrahi tedavi ihtiyacının devam ediyor olması deprem sonuçlarının sağlık hizmeti sunumunu doğrudan ve dolaylı yoldan etkileme boyutunu göz önüne sermektedir. Bu deprem sonrası, ulaşımı daha kolay/hızlı olan yakın ve/veya merkezi (Mersin, Ankara, İstanbul, vb.) illere 'kara, hava veya deniz yardım koridoru' yoluyla yapılan hasta naklinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle afet sonrası kriz yönetimi aşamasında gerçekleştirilen triyaja göre acil cerrahi müdahalenin gerekli olduğu depremezdelelerin yakın ve/veya merkezi illere yönlendirilmiş olmasının, hastanemizde acil cerrahi müdahalelere duyulan ihtiyacı azaltmış ya da elektif şartlarda yapılabilecek cerrahi olguların oranını görece yükseltmiş olabileceği düşünülmektedir. Çünkü deprem sonrası geçen yaklaşık 5,5 aya rağmen yataklı cerrahi serviste sağlık hizmeti almaya ihtiyaç duyan 2 olgumuzun 112 acil ambulansı ile hastanemize sevk edilen hastalardan olması ve tekrarlı cerrahi tedaviler geçirmiş olmaları, depremlerle doğrudan ilişkili travma hastalarının yoğun olarak sevk edildiği hastanelerdeki sağlık hizmeti sunumunda farklılaşmaların olabileceğini düşündürmektedir.

Depremlerde ilk müdahale aşamasından sonra yaşam koşullarındaki değişiklikler sebebiyle bulaşıcı hastalık salgınlarının ortaya çıkma eğilimi artmaktadır (16). Çin'de ve İran'da yaşanan depremlerde solunum yolu enfeksiyonları, ishal ve idrar yolu enfeksiyonları görüldüğü bildirilmiştir (27). Benzer şekilde çalışmada hastanemizde tedavi gören depremezdelelerin aldıkları tanı kodları incelendiğinde solunum yolu hastalıkları tanısının ilk ayda diğer 2 aya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Depremin kış aylarında yaşanması, solunum yolu hastalıklarının yüksek oranda ortaya çıkmasının nedenlerinden biri olabilir.

Depremden sonra ilk üç aylık periyotta depremezdelelerin hastanemize yaptıkları başvurular, ilk aya göre takip eden aylarda azalma eğilimi göstermiştir. İlk iki haftada, depreme bağlı yaralanmalar ve buna bağlı sağlık hizmeti talebi ağırlıklı olmaktadır. Bu ilk birkaç haftadan sonra, yaralanmaların bakımının ve tedavisinin yanında daha genel sağlık gereksinimlerine yöne-

lik hizmet ihtiyacı oluşmaktadır. Uzun vadede, sağlık ihtiyaçlarının rehabilitasyon, ruh sağlığı ve kronik sağlık durumları etrafında yoğunlaştığı bilinmektedir (16).

Türkiye'nin bir gerçeği olan ve yüzleşmeye devam edeceğimiz, şu ana kadar binlerce kayıp verdiğimiz depremlerdeki kayıpları azaltmak için ulusal afet yönetimi titizlikle planlanmalıdır. Afet yönetimi planlamasının sistematik ve kapsayıcı olması başarılı olmasını sağlayan faktörlerdir (28). Afet yönetiminde önemli görevleri ve sorumlulukları olan sağlık kurumlarının afetlere hazırlıklı olmaları büyük önem taşımaktadır. Afetlerde sağlık kurumlarının sorumlulukları; personel ve hizmet sunulan hastaların güvenliğinin sağlanması ve afet anında ve sonrasında artan tıbbi bakım ve tedavi hizmetlerinin karşılanması gibi durumları kapsamaktadır (29). Bu kapsamda çalışma sonuçlarından elde edilen verilerin depremlerde sağlık hizmeti sunumunda karşılaşılan sorunlara getirilecek çözümlere önceden hazırlıklı olma noktasında organizasyonel ve ulusal düzeylerde çıkarımları bulunmaktadır. Afet yönetim planlamasında hastanelerin hazırlıklı olmalarını sağlayacak acil eylem planının oluşturulmasında çalışma sonuçları yol gösterici olabilir. Ayrıca deprem sonrası başvuru yoğunluğunun arttığı branşlara göre personel planlamasının yapılması sağlık hizmeti sunumunun devamlılığını ve kalitesini arttırabilir.

Sınırlılık

Tek merkezde yürütülmesi çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır. Depremde etkilenen illerden diğer illere ve hastanelere gerçekleşen hasta sevklerinin ve başvurularının tüm ülke genelinde incelenmemiş olması araştırmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç

Depremlerin değişiklik gösteren olumsuz sonuçları olsa da depremin etkilerini azaltmak için hazırlıklı olmanın hayati önem taşıdığı açıktır. Sağlık hizmeti veren kurumların, depreme bağlı yaralanmaların ilk tedavisinden ilk birkaç hafta içinde ortaya çıkan daha genel sağlık gereksinimlerine geçişle değişen sağlık önceliklerine hazırlanmaları gerekmektedir. Hazırlık sürecinin anahtar eylemleri; kurumsal ve ulusal organizasyonun sağlanmasını, sağlık personelinin planlanmasını ve eğitimini içermektedir. Sağlığın temel bir insan hakkı olduğu göz önüne alınarak sağlık hizmeti veren kurumların deprem gibi afetler için hazırlıklı olmaları sağlanmalı ve koordinasyon kapasiteleri güçlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.05.2023 tarihli toplantısında 121 sayılı karar ile onaylanmıştır. Araştırmanın yürütülmesi, 06.06.2023 tarihli ve E-26515734-605.01-508860 sayılı izin ile kurum tarafından da onaylanmıştır. Araştırma "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Araştırma retrospektif olarak yapıldığı için bilgilendirilmiş onam beyanı bulunmamaktadır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

VK: Çalışmanın planlanması, Verilerin işlenmesi, Formal analizler, Araştırma, Metodoloji, Validasyon, Görselleştirme, Makalenin yazımı.

HCE: Çalışmanın planlanması, Verilerin işlenmesi, Araştırma, Metodoloji, Validasyon, Görselleştirme, Makalenin düzenlenmesi.

TÇ: Çalışmanın planlanması, Verilerin işlenmesi, Araştırma, Metodoloji, Validasyon, Görselleştirme, Makalenin düzenlenmesi.

BAU: Araştırma, Validasyon, Makalenin düzenlenmesi.

ET: Araştırma, Validasyon, Makalenin düzenlenmesi.

FB: Araştırma, Validasyon, Makalenin düzenlenmesi.

DE: Araştırma, Validasyon, Makalenin düzenlenmesi.

SE: Çalışmanın planlanması, Verilerin işlenmesi, Formal analizler, Araştırma, Metodoloji, Validasyon, Görselleştirme, Makalenin yazımı.

RY: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Validasyon, Makalenin düzenlenmesi.

Editöryal

Makalenin yazarlarından SE derginin yardımcı editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiçbir aşamasında görev almamıştır.

Kaynaklar

- Altun F. Economic and social impacts of disasters: An assessment of the example of Turkey. *Turkish Journal of Social Work* 2018; 2:1-15.
- Yılmaz RC, Kocamaz D. Yıkıcı deprem sonrasında erken rehabilitatif müdahaleler ile sakatlık önenebilir: Kahramanmaraş-Pazarcık depremi sonrası rehabilitasyon çalışanlarına mektup. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2023;17(1): 1-5.
- Utkucu M, Durmuş H, Uzunca F, Nalbant S. 6 Şubat 2023 Gaziantep (Mw=7.7) ve Elbistan (Mw=7.5) depremleri üzerine bir değerlendirme [Internet]. Sakarya Üniversitesi Afet Yönetim Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Jeofizik Mühendisliği Bölümü, Sakarya, 2023. Erişim adresi: http://www.aym.sakarya.edu.tr/wp-content/uploads/Rapor_Son.pdf
- International Charter Space & Major Disasters. Kahramanmaraş earthquakes in Türkiye [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi: 3 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://disasterscharter.org/web/guest/activations/-/article/earthquake-in-turkey-activation-797->
- AFAD. Press bulletin-21 about the earthquake in Kahramanmaraş [Internet]. 2023. [Erişim Tarihi 3 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://en.afad.gov.tr/press-bulletin-22-about-the-earthquake-in-Kahramanmaraş>
- World Health Organization. WHO flash appeal Earthquake response in Türkiye and whole of Syria [Internet]. 2023. [Erişim Tarihi 3 Temmuz 2023]. Erişim adresi: https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/documents/emergencies/2023/who_flashappeal_earthquakeresponse_11-feb-2023.pdf?sfvrsn=94d4de2a_1
- Şengün H, Küçükşen M. Afet yönetimi eğitimi için gerekli mi? Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2019; 33(46):193-211.
- Kıran Ş. Sağlıkta afet ve acil durumlara hazırlık bağlamında ulusal ve uluslararası mevzuat. In: Durmuş A, Amarat M, editörler. Olağan Dışı Durumlarda Sağlık Yönetimi (1. Baskı), İstanbul, 2023; 319-50.
- Karaman S, Şen Tanrıkulu C, Tanrıkulu Y, Bayramoğlu A. 2011 Van depremi: Erzurum bölge eğitim ve araştırma hastanesi acil servisine başvuran olguların analizi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2015; 48(1): 13-9.
- Eyler Y, Kılıç TY, Duman Atilla Ö, Berksoy E. Analysis of patients admitted to health sciences University Tepecik Education And Research Hospital emergency clinics after the İzmir earthquake in October 30, 2020. *J Tepecik Educ Res Hosp* 2022; 32(3):372-7.
- Özüçelik DN. Türkiye'de 1999 Marmara depreminden 2011 Van depremine aldığımız dersler. Özüçelik DN, editör. Afetlerde Acil Tıp Hizmetleri (1. Baskı). Ankara, Türkiye Klinikleri, 2019;17-28.
- Khosravi B, Xosravi T, Ziapour A, Fattahi E, Chaboksavar F, Yoosefi LJ. Challenges and problems facing 2017 kermanshah earthquake survivors: a qualitative study. *Community Mental Health Journal* 2021; 57: 340-8.
- T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı. 2023 Kahramanmaraş ve Hatay Depremleri Raporu [Internet]. 2023. [Erişim Tarihi 3 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2023/03/2023-Kahramanmaraş-ve-Hatay-Depremleri-Raporu.pdf>
- Uz I, Çetin M, Songur Kodik M, Guvenc E, Karbek Akarca F, Ersel M. Emergency department management after the 2020 Aegean Sea- İzmir earthquake. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2022; 28:361-8.
- Harville E, Do M. Reproductive and birth outcomes in Haiti before and after the 2010 earthquake. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 2016; 10(1), 59-66.
- Cartwright C, Hall M, Lee ACK. The changing health priorities of earthquake response and implications for preparedness: a scoping review. *Public Health* 2017; 150: 60-70.

17. Gürbüz F, Koyuncu NE. Çocuklar ve deprem. International Conference on Scientific and Academic Research 2023; 1: 379-83.
18. Soygüt MB, Gündoğdu H, Kılıç Z, Tekin EÖ. Deprem bölgesinde çocuk olmak. REFLEKTİF Sosyal Bilimler Dergisi 2023; 4(2), 419-35.
19. Bloem CM, Miller AC. Disasters and women's health: reflections from the 2010 earthquake in Haiti. Prehosp Disaster Med 2013, 28:150-4.
20. Sarı H, Özel M, Akkoç M, Şen A. First-week analysis after the Turkey earthquakes: demographic and clinical outcomes of victims. Prehospital and Disaster Medicine 2023; 38(3), 294-300.
21. Dursun R, Görmeli CA, Görmeli G. 2011 Van depremi sonrası Van bölgesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran olguların değerlendirilmesi. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2012; 18: 260-4.
22. Güner S, Güner SI, Isık Y, Görmeli G, Kalender AM, Türktas U ve ark. Review of Van earthquakes from an orthopaedic perspective: a multicentre retrospective study. International Orthopaedics 2013; 37: 119-24.
23. van Berlaer G, Staes T, Danschutter D, Ackermans R, Zannini S, Rossi G et al. Disaster preparedness and response improvement: comparison of the 2010 Haiti earthquake-related diagnoses with baseline medical data. European Journal of Emergency Medicine 2017; 24(5): 382.
24. Alnageeb A, Azızlı G, Alcan HE, Oktay K, Özsoy KM, Çetinalp NE. 2023 depreminde Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi spinal yaralanma tecrübesi. Türk Nöroşir Derg 2023; 33(2):144-7.
25. MacKenzie JS, Banskota B, Sirisreerux N, Shafiq B, Hasenboehler EA. A review of the epidemiology and treatment of orthopaedic injuries after earthquakes in developing countries. World J Emerg Surg 2017;10(12):9.
26. Bıçakçı N, Karakayalı O. Depremler ve medikal etkileri. Anatolian Journal of Emergency Medicine 2022; 5(4): 203-8.
27. Babaie J, Fatemi F, Ardalan A, Mohammadi, H, Soroush, M. Communicable diseases surveillance system in East Azerbaijan earthquake: strengths and weaknesses. PLoS Curr 2014; 8: 6.
28. Şahin Ş. Türkiye'de afet yönetimi ve 2023 hedefleri. Türk Deprem Araştırma Dergisi 2019; 1(2): 180-96.
29. Aslan Ş, Güzel Ş. Türkiye'deki hastane öncesi acil sağlık hizmetleri. Journal of Social and Humanities Sciences Research 2018; 5(31): 4995-5002

CLINICAL CHARACTERISTICS, OFFICE BLOOD PRESSURE, AND HOME BLOOD PRESSURE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH HYPERTENSION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

ACİL SERVİSTE HİPERTANSİYON TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ, OFİS TANSİYONLARI VE EV TANSİYONLARI

Fuat POLAT¹, Zeynettin KAYA², Mehmet Ali ÖZBEK³, İsmail ATEŞ⁴

¹ Department of Cardiology, Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

² Department of Cardiology, Antalya ASV Yaşam Hospital, Antalya, TÜRKİYE

³ Department of Emergency, Şırnak State Hospital, Şırnak, TÜRKİYE

⁴ Department of Cardiology, Bahcesehir University, Faculty of Health Sciences, İstanbul, TÜRKİYE

Cite this article as: Polat F, Kaya Z, Özbek MA, Ateş İ. Clinical Characteristics, Office Blood Pressure, and Home Blood Pressure of Patients Diagnosed with Hypertension in the Emergency Department. Med J SDU 2023; 30(3): 454-464.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı, acil servise ilk kez yüksek tansiyon ile başvuran hastaların özelliklerini araştırmak, acil servis, ofis ve ev ortamlarındaki kan basınç ölçümlerini karşılaştırmak ve hipertansiyon için tanısal değerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Daha önce hipertansiyon öyküsü olmayan, çeşitli semptomlarla başvuran toplam 109 hasta dahil edildi. Acil serviste, ofiste ve evde temel özellikler ve kan basıncı ölçümleri analiz edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonunun (ortalama yaş: 48,5±12,9 yıl, %44 erkek) acil serviste ortalama sistolik kan basıncı (SKB) 166,87 (±16,24) mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) 94,95 (±11,98) mmHg idi. Acil serviste ölçülen SKB ve DKB, ofis ve ev ölçümlerinden anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Hem ofis hem de ev kan basıncı ölçümlerine göre hastala-

rın %56,9'u hipertansif (SKB ≥140 ve/veya DBP ≥90 mmHg) idi. SKB ile grade 1 ve üzeri hipertansif retinopati (p=0,002), hipotiroidizm (p=0,007), düşük hemoglobin düzeyi (p=0,026), yüksek potasyum düzeyi (p=0,05) ve göreceli duvar kalınlığı (p=0,05). DKB, erkek cinsiyet (p=0,05), grade 1 ve üstü hipertansif retinopati (p=0,025), obezite (p=0,037) ve düşük hemoglobin düzeyi (p=0,047) ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Sonuç

Acil serviste başlangıçta yüksek tansiyonu olan hastalarda, ofiste ve evde daha düşük tansiyon değerleri vardı. Ancak bu hastaların yarısından fazlasına takip sırasında hipertansiyon tanısı konmuştur. Bu bulgular, yüksek tansiyon ile başvuran acil servis hastalarında hipertansiyonu doğru bir şekilde teşhis etmek için kan basıncı ölçümlerinin ayarlanmasının ve takip değerlendirmelerinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis kan basıncı, Ev kan basıncı, Ofis kan basıncı

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: F.P. / drfuatpolat@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.09.2023

ORCID IDs of the authors: F.P: 0000-0002-6414-3743; Z.K: 0000-0002-3640-8775;

M.A.Ö: 0000-0002-9587-2228; İ.A: 0000-0003-4921-5582

Abstract

Objective

This study aimed to investigate the characteristics of patients presenting to the emergency department (ED) with high blood pressure for the first time, comparing their blood pressure measurements in the ED, office, and home settings, and evaluating the diagnostic value for hypertension.

Material and Method

A total of 109 patients with no previous history of hypertension, presenting with various symptoms, were included. Baseline characteristics and blood pressure measurements in the ED, office, and home were analyzed.

Results:

The study population (mean age: 48.5±12.9 years, 44% male) had a mean systolic blood pressure (SBP) of 166.87 (±16.24) mmHg and mean diastolic blood pressure (DBP) of 94.95 (±11.98) mmHg in the ED. SBP and DBP measured in the ED were significantly higher than office and home measurements ($p<0.001$). According to both office and home blood

pressure measurements, 56.9% of the patients were hypertensive (SBP ≥ 140 and/or DBP ≥ 90 mmHg). Significant correlations were found between SBP and grade 1 or higher hypertensive retinopathy ($p=0.002$), hypothyroidism ($p=0.007$), low hemoglobin levels ($p=0.026$), high potassium levels ($p=0.05$), and relative wall thickness ($p=0.05$). DBP was significantly correlated with male gender ($p=0.05$), grade 1 or higher hypertensive retinopathy ($p=0.025$), obesity ($p=0.037$), and low hemoglobin levels ($p=0.047$).

Conclusion

Patients with initial high blood pressure in the ED had lower blood pressure readings in the office and at home. However, over half of these patients were diagnosed with hypertension during follow-up. These findings highlight the importance of considering the setting of blood pressure measurements and the need for follow-up evaluations to accurately diagnose hypertension in ED patients presenting with high blood pressure.

Keywords: Emergency department blood pressure, Home blood pressure, Office blood pressure

Introduction

Hypertension is defined as office systolic blood pressure (SBP) values ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) values ≥ 90 mmHg. Globally, the prevalence of hypertension was estimated to be 1.13 billion in 2015, with a particularly high prevalence of over 150 million in central and eastern Europe (1). It is projected that the number of individuals with hypertension will increase by 15-20% by 2025, reaching close to 1.5 billion (2). Hypertension is a major modifiable risk factor for cardiovascular diseases (3-6). Elevated blood pressure is independently and continuously associated with an increased risk of stroke, myocardial infarction, sudden death, heart failure, atrial fibrillation, peripheral arterial disease, and kidney failure (7, 8). The epidemiological link between blood pressure and cardiovascular risk extends even to relatively lower blood pressure levels. Early identification and management of hypertension have been demonstrated to reduce complications associated with long-term hypertension (9-13).

The emergency department (ED) experiences a significant volume of patient admissions and thus

represents a crucial setting for screening and early detection of hypertension. However, studies investigating the importance of high blood pressure in patients presenting to the ED are scarce. The evaluation and management of patients with hypertension in the ED often lack evidence-based approaches (14). Existing studies have primarily focused on the characteristics of ED patients with severely elevated blood pressure, while less is known about the characteristics of ED patients, including those with milder degrees of blood pressure elevation (15, 16).

Material and Method

Patient Selection

The research was carried out following the guidelines and regulations established by the Ethics Committee of Istanbul Yeni Yüzyıl University. The research protocol was approved by the committee on 04.07.2022, under the reference number 2022/07-890. Informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. In the last 6 months, an average of 110 patients were referred from the hospital emergency to the cardiology clinic every month. Therefore, 110 patients were included as

a population size. The effect size was determined as 0.50, $\alpha=0.05$, power $(1-\beta)=0.80$, and the study population was determined as 109 with the G-power program at 95% confidence level. This retrospective study included data collected from adult individuals without a previous diagnosis of hypertension (HT) whose blood pressure measurements were assessed in the emergency department (ED), office, and home, following appropriate protocols based on current guidelines. Eligible patients were those who presented to the ED of a single-center between November 2020 and March 2022, did not require immediate medical intervention, had no specific complaints, and exhibited systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg during the ED visit. All patients underwent laboratory tests, urinalysis, electrocardiography (ECG), and echocardiographic examinations in the cardiology clinic. Additionally, assessment for hypertensive retinopathy was conducted in the ophthalmology clinic. Inclusion criteria comprised age 18 years and older, no prior HT diagnosis, and blood pressure measurements obtained in the ED, office, and home settings. Exclusion criteria encompassed severe cardiac, renal, or other systemic diseases, sustained arrhythmia, and pregnancy. The Institutional Review Board approved the study (IRB #2022/07-890), and written informed consent was obtained from all participants.

Blood Pressure Measurements

Blood pressure measurements were performed with patients seated after a minimum rest period of 3 minutes, utilizing an automated device. Measurements were obtained in three settings: the ED, office, and home. The time intervals between the ED, office, and home measurements did not exceed two weeks.

In the ED and office, a single blood pressure measurement was recorded for each patient. For the home setting, patients were monitored over a period of 3 to 5 days, during which multiple blood pressure measurements were taken to calculate the average.

To ensure accuracy and consistency, the automated device used for blood pressure measurements was regularly calibrated according to manufacturer guidelines. Cuff size selection adhered to recommended guidelines for proper fit based on the patient's upper arm circumference.

Hypertension Classification

The categorization of hypertension followed the guidelines outlined in the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). Grade 1 hypertension was assigned to patients with SBP ranging from 140 to 159 mmHg or DBP ranging from 90 to 99 mmHg. Grade 2 hypertension was designated for patients with SBP ranging from 160 to 179 mmHg or DBP ranging from 100 to 109 mmHg. Patients with an SBP of 180 mmHg or higher or a DBP of 110 mmHg or higher were classified as having grade 3 hypertension.

Statistical Analysis

We evaluated the distribution and normality of parameters using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were reported as mean and standard deviation or median and interquartile range, depending on their distribution. Categorical variables were presented as frequency and percentage. For two-group comparisons, we used the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables, and Student's t-test or Mann-Whitney U test for continuous variables. Paired Student's t-test or Wilcoxon signed-rank test was used to compare measurements at two-time points, while repeated measures ANOVA was employed for comparisons involving three or more repeated measurements. Multivariate linear regression analysis was utilized to identify predictors of SBP and DBP measured in the ED. Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing hypertension. Statistical analysis was conducted using SPSS software version 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). A p-value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

The analysis included the home and office blood pressure data of 109 patients who were not previously diagnosed with hypertension (HT) but exhibited high blood pressure in the emergency department (ED). The mean age of the participants was 48.5 ± 12.9 years, and 44% were male. Unlike the general population of individuals with essential HT, the occurrence of comorbidities such as diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), and heart failure (HF) was infrequent among patients with elevated blood pressure measured in the ED for the first time. However, 10.1% of the patients had hypothyroidism, and 20.2% had obesity. Sinus rhythm was observed in 81.7% of the patients, and the prevalence of left ventricular hypertrophy (Sokolow-Lyon criteria) was low (13.8%). Hypertensive retinopathy (grade 1-2) was detected in almost one-third of the patients. The characteristics of the enrolled patients are presented in Table 1.

Table 1 Baseline clinical characteristics of the study population

	wn=109
Age (years) (mean±SD)	48.5±12.9
Sex (male%)	44
DM (%)	2.8
CAD (%)	6.4
HF (%)	0.9
Obesity (%)	20.2
Hypothyroidism (%)	10.1
Active smoker (%)	28.4
Hemoglobin (g/dL) (mean±SD)	14.1±1.5
GFR (ml/min/1.73 m²) (median±SD)	±20.1
Na (mmol/L)	139.2±3.1
K (mmol/L)	4.2±0.4
Urine dipstick protein (>30 mg/dL) (%)	11
ECG Ritm	
Normal sinus	81.7
Sinus bradycardia	0.9
Sinus tachycardia	13.8
AF/Flutter	3.7
Positive Sokolow-Lyon criteria (%) (For left ventricular hypertrophy)	13.8
Hypertensive retinopathy	
None	68.8
Grade 1	25.7
Grade 2	5.5
IVS (mm)	11.1±1.4
RWT	0.48±0.06
LVMi (g/m²)	
Male	98.2±19.4
Female	93.2±20.9

CAD: Coronary artery disease, DM: Diabetes mellitus, ECG: Electrocardiography, ED: Emergency department, GFR: Glomerular filtration rate, HF: Heart failure, IVS: Interventricular septum, K: Potassium, LVMi: Left ventricular mass index, NA: Sodium, RWT: Relative wall thickness

Approximately one-third (30.3%) of the study participants did not exhibit any symptoms associated with HT. Among those who experienced symptoms, the most common was headache, reported by more than one-third (34.9%) of the patients. Other common symptoms included chest pain (13.8%) and neck pain (9.2%). The ranking of symptoms based on frequency is illustrated in Figure 1.

All patients in the study had SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg measured in the ED. The mean SBP measured in the ED was 166.87±16.24 (ranging from 135 to 212) mmHg, and the mean DBP was 94.95±11.98 (ranging from 60 to 146) mmHg. The characteristics of blood pressure measurements obtained in the ED, office, and home settings are presented in Table 2.

Table 2

Central tendency and distribution of statistical data of blood pressure measurements in the emergency department, office, and home (all values are in mmHg).

Value	SBP in ED	SBP in office	SBP at home	DBP in ED	DBP in office	DBP at home
Mean	166.87	152.11	144.13	94.95	86.77	87.39
Median	165.00	150.00	145.00	93.00	90.00	89.00
Std. Deviation	16.239	19.991	15.577	11.980	14.150	8.009
Minimum	135	109	111	60	50	65
Maximum	212	240	185	146	115	110
Percentiles	25	155.00	140.00	130.00	89.00	80.00
	50	165.00	150.00	145.00	93.00	90.00
	75	178.00	160.00	155.00	100.00	95.00

DBP: Diastolic blood pressure, ED: Emergency department, SBP: Systolic blood pressure

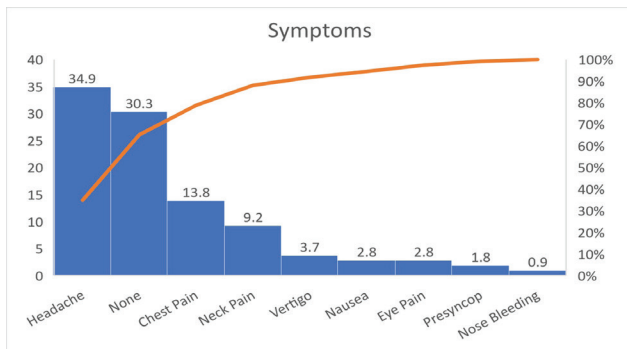


Figure 1

Hypertension-related symptoms of patients with high blood pressure in the emergency department.

The mean SBP measured in the ED was significantly higher than the mean SBP measured in the office and at home (mean difference [MD]=14.76, 95% confidence interval [CI]=9.77-19.74, $p<0.001$; MD=22.74, 95% CI=18.57-26.92, $p<0.001$, respectively). Similarly, the mean DBP measured in the ED was significantly higher than the mean DBP measured in the office and at home (MD=8.18, 95% CI=4.51-11.86, $p<0.001$; MD=7.57, 95% CI=4.62-10.52, $p<0.001$, respectively). However, the mean SBP measured in the office was significantly higher than the mean SBP measured at home (MD=7.98, 95% CI=3.05-12.92, $p<0.001$), while the mean DBP measured at the office was similar to the mean DBP measured at home (MD=-0.62, 95% CI=-3.82-2.59, $p=0.94$) (Figure 2).

Hypertension grades were determined based on the blood pressure measurements of the patients.

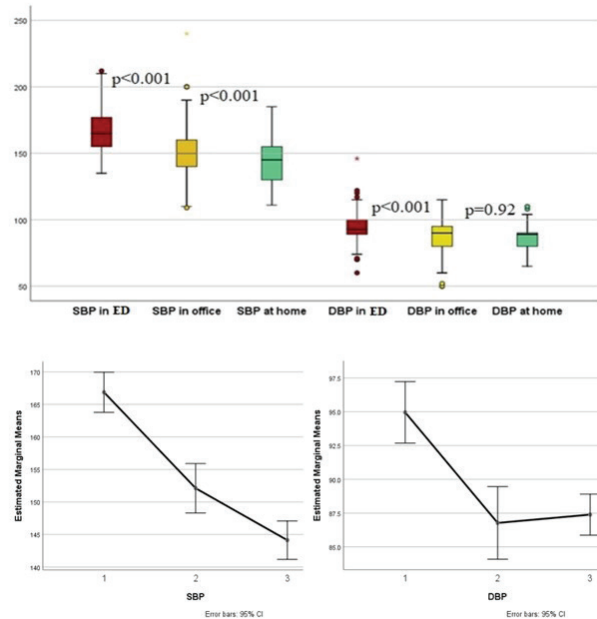


Figure 2

Comparison of blood pressure measured in the emergency department, office, and home with Box plot and estimated marginal means graph.

Except one patient, the systolic blood pressure (SBP) measured in the emergency department (ED) was ≥ 140 mmHg, and almost half (45%) of the patients had grade 2 hypertension (HT). When comparing the patient groups based on HT grades, the HT grades in the ED were higher than those determined by office and home SBP measurements ($p<0.001$ for both). The HT grades determined by SBP measurements

at the office and home were similar ($p=0.122$). Nearly half (45%) of the diastolic blood pressure (DBP) measurements in the ED were within the normal range. The HT grades in the ED were higher than those obtained from office DBP measurements ($p=0.001$). The HT grades determined by DBP measurements in the ED and at home were similar ($p=0.59$). The HT grades at home were higher than those obtained from office DBP measurements ($p=0.002$) (Figure 3).

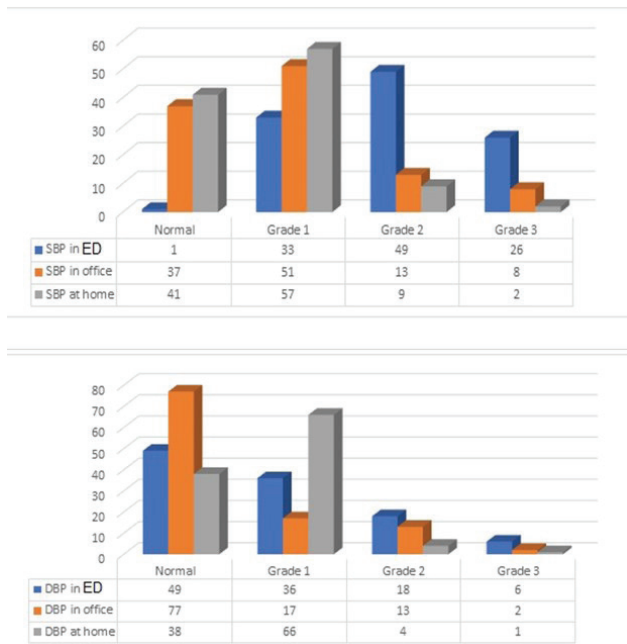


Figure 3
Comparison of systolic and diastolic blood pressure measurements in the emergency department, office, and home according to hypertension grade.

According to office blood pressure measurements, 66% of the patients were hypertensive, while home blood pressure measurements classified 62% of the patients as hypertensive. Combining both office and home blood pressure measurements, 56.9% of the patients were considered hypertensive (SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg) (Figure 3). A significant relationship was observed between hypertensive retinopathy ($p=0.03$), obesity ($p=0.028$), proteinuria ($p=0.044$), positive Sokolow-Lyon criteria ($p=0.036$), increased sodium levels ($p<0.001$), decreased hemoglobin levels ($p=0.023$), and hypertension.

The SBP and diastolic DBP of the patients were analyzed based on sex subgroups. The average SBP measured in the emergency department (ED) was significantly higher compared to the average SBP

measured in the office and at home for both males (mean difference [MD]=15.48, 95% confidence interval [CI]= 8.75-22.21, $p<0.001$; MD= 23.88, 95% CI= 17.92-29.83, $p<0.001$) and females (MD=14.20, 95% CI= 6.84-21.55, $p<0.001$; MD=21.85, 95% CI= 15.87-27.83, $p<0.001$). Moreover, the average SBP measured in the office was significantly higher than the average SBP measured at home for both males (MD=8.40, 95% CI= 0.90-15.89, $p=0.023$) and females (MD=7.66, 95% CI= 0.86-14.45, $p=0.022$).

Similarly, the mean DBP measured in the ED was significantly higher than the mean DBP measured in the office and at home for both males (MD=10.17, 95% CI= 5.05-15.28, $p<0.001$; MD=9.20, 95% CI= 4.86-13.55, $p<0.001$) and females (MD=6.62, 95% CI= 1.33-11.92, $p=0.009$; MD=6.28, 95% CI= 2.18-10.38, $p=0.001$). However, there was no significant difference between the mean DBP measured at the office and at home for both males (MD=-0.96, 95% CI=-5.94-4.02, $p=0.94$) and females (MD=-0.34, 95% CI=-4.70-4.00, $p=0.91$) (Figure 4).

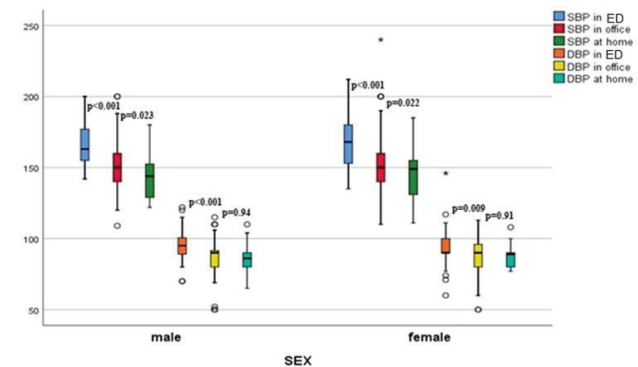


Figure 4
Comparison of systolic and diastolic blood pressure measurements in men and women in the emergency department, office, and home.

The study also investigated the impact of baseline features on SBP and DBP measured in the ED. A significant correlation was observed between SBP measured in the ED and grade 1 or higher hypertensive retinopathy ($p=0.002$), hypothyroidism ($p=0.007$), low hemoglobin levels ($p=0.026$), increased potassium levels ($p=0.05$), and relative wall thickness (RWT) ($p=0.05$). Furthermore, a significant correlation was found between DBP measured in the ED and male gender ($p=0.05$), grade 1 or higher hypertensive retinopathy ($p=0.025$), obesity ($p=0.037$), and low hemoglobin levels ($p=0.047$) (Table 3).

Table 3

Multivariate Linear Regression Analysis of the effect of baseline characteristics on systolic and diastolic blood pressure measured in the emergency department.

Variables	Systolic Blood Pressure				Diastolic Blood Pressure			
	UCB	SCB	T Value	P Value	UCB	SCB	T Value	P Value
Sex (female)	-2.217	-0.068	-0.612	0.542	-5.575	-0.232	-1.979	0.050*
Age	0.074	0.059	0.580	0.564	-0.061	-0.066	-0.616	0.540
ECG Rhythm (Other than sinus rhythm)	0.316	0.017	0.159	0.874	1.393	0.100	0.898	0.372
Sokolow Lyon criteria (For left ventricular hypertrophy)	1.788	0.038	0.370	0.712	-0.563	-0.016	-0.150	0.881
Bundle branch block (RBBB or LBBB)	-0.358	-0.006	-0.061	0.951	-5.772	-0.128	-1.271	0.207
Hypertension related symptom	0.092	0.015	0.144	0.886	-0.154	-0.033	-0.310	0.758
Hypertensive retinopathy (≥Grade 1)	8.664	0.314	3.159	0.002*	4.854	0.238	2.276	0.025*
DM	-5.964	-0.060	-0.618	0.538	1.351	0.019	0.180	0.857
CAD	7.119	0.108	0.970	0.335	-2.841	-0.058	-0.498	0.620
HF	-4.169	-0.025	-0.220	0.826	15.482	0.124	1.052	0.296
Obesity	2.116	0.053	0.516	0.607	6.770	0.228	2.125	0.037*
Hypothyroidism	14.684	0.274	2.741	0.007*	4.551	0.115	1.092	0.278
Active smoker	-3.316	-0.093	-0.939	0.350	-2.856	-0.108	-1.040	0.301
Hemoglobin (g/dL)	-2.896	-0.263	-2.271	0.026*	-1.995	-0.245	-2.012	0.047*
GFR (ml/min/1.73 m2)	-0.038	-0.050	-0.430	0.668	0.038	0.066	0.545	0.587
NA (mmol/L)	-0.192	-0.037	-0.334	0.739	0.071	0.018	0.158	0.875
K (mmol/L)	8.875	0.213	1.986	0.050*	-2.805	-0.091	-0.807	0.422
Proteinuria on spot urinalysis (>30 mg/dL) (%)	6.976	0.135	1.379	0.172	4.407	0.116	1.120	0.266
IVSD (mm)	-1.360	-0.114	-0.460	0.646	3.485	0.395	1.517	0.133
RWT	83.503	0.313	1.938	0.050*	-22.625	-0.115	-0.675	0.501
LVMI (g/m2)	-0.074	-0.092	-0.430	0.669	-0.163	-0.274	-1.215	0.228

CAD: Coronary artery disease, DM: Diabetes mellitus, ECG: Electrocardiography, GFR: Glomerular filtration rate, HF: Heart failure, IVS: Interventricular septum, K: Potassium, LVMI: Left ventricular mass index, NA: Sodium, RWT: Relative wall thickness

Discussion

This study provides crucial insights into the clinical significance of hypertension (HT) screening in the emergency department (ED) among previously undiagnosed patients presenting with high blood pressure. The findings of this study have substantial implications for clinical practice and healthcare guidelines.

The importance of hypertension (HT) screening in the ED was initially highlighted in 1987 by Chernow et al. (17). Their study revealed that many ED patients with high blood pressure values did not have a previous history of HT, and these patients remained hypertensive during follow-up. Similarly, Karras et al. (14) found that high blood pressure values were common among ED patients, with half of them not having a history of hypertension. One-fourth of the patients still had high blood pressure during follow-

ups. In our study, we found that systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measured in the ED were significantly higher than corresponding measurements taken in the office and at home. This highlights the value of ED-based blood pressure screening as a means of early HT detection.

Symptoms associated with HT are another critical aspect of this study. Approximately one-third of the patients did not display any symptoms related to HT, highlighting the silent nature of this condition in some cases (18). Friedman et al. demonstrated that patients presenting to the ED with headaches are more likely to have high blood pressure compared to patients with other complaints (19). In our study, the most common symptom was headache, followed by chest pain and neck pain. These findings underscore the importance of considering HT as a potential underlying cause for various symptoms, especially headaches, when evaluating patients in the ED.

One of the noteworthy findings is the age and comorbidity profile of the patients in this study. Screening the entire population after a certain age may not be a cost-effective approach. Instead, in daily clinical practice, it may be more efficient to measure blood pressure within a minute or two for ED patients, considering the large patient population. Studies have shown that HT screening can facilitate early diagnosis and treatment (20, 21). Unlike the typical population of individuals with essential HT, our study participants were relatively young, with infrequent comorbidities such as diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), and heart failure (HF). Similar to previous studies, the prevalence of obesity and, interestingly, hypothyroidism were noteworthy in our study (22). This suggests that HT can affect a broader spectrum of patients than previously assumed, emphasizing the importance of ED-based screening.

Hypertension grades were determined based on the ED blood pressure measurements, revealing that nearly half of the patients had grade 2 hypertension. Importantly, the grades assigned in the ED were higher than those determined by office and home SBP measurements, indicating the potential for underdiagnosis when relying solely on non-ED measurements. Additionally, nearly half of the DBP measurements in the ED fell within the normal range, further emphasizing the need for comprehensive assessment.

Combining office and home blood pressure measurements, 56.9% of the patients were classified as hypertensive, reinforcing the importance of

incorporating both settings for accurate diagnosis and management. Importantly, this study found significant relationships between hypertensive retinopathy, obesity, proteinuria, positive Sokolow-Lyon criteria, increased sodium levels, decreased hemoglobin levels, and hypertension. These findings provide valuable clinical insights into factors associated with HT and its complications.

Gender-based analysis revealed differences in blood pressure patterns, with higher blood pressure levels observed in the ED compared to office and home settings for both males and females. However, there was no significant difference between office and home measurements. This suggests that the ED setting may elicit higher blood pressure readings, emphasizing the importance of multiple measurements in different settings for a comprehensive assessment.

The detection of early microvascular changes through fundoscopic examination may become an essential and routine screening method for early HT diagnosis and the prevention and management of ocular and systemic complications (23). Moreover, the study investigated the impact of various baseline features on SBP and DBP measured in the ED, identifying significant correlations with hypertensive retinopathy, hypothyroidism, low hemoglobin levels, increased potassium levels, relative wall thickness (RWT), male gender, and obesity. These correlations provide valuable information for risk assessment and personalized treatment approaches.

Although studies on blood pressure in males and females show differences in pathways such as ACE2, estrogens, and ET-1 signaling, current guidelines for hypertension (HT) management rarely address gender-specific differences (24-26). It has been observed that there is a positive relationship between hypertension-related end-organ damage and the number of accompanying comorbidities and the severity of HT (27). A study conducted by Paul et al. found that anemia was more prevalent in patients with uncontrolled blood pressure compared to those with well-controlled blood pressure. Hemoglobin concentration gradually decreased as blood pressure increased, starting from patients with controlled blood pressure to those with high blood pressure. High salt consumption has been linked to an increased risk of developing hypertension. Furthermore, the risk of hyperkalemia is further amplified if one or more risk factors such as chronic kidney disease, diabetes mellitus, and heart failure are present (28).

In our study, we observed similar changes in blood

pressure when comparing men and women based on blood pressure measurements taken in the emergency department (ED), office, and home settings. However, the distribution of blood pressure in women was found to be broader compared to men. Additionally, we identified a positive linear correlation between blood pressure measured in the ED and hypertensive retinopathy, hypothyroidism, low hemoglobin levels, increased potassium levels, increased relative wall thickness (RWT), male gender, and obesity. Patients diagnosed with hypertension in the office and at home exhibited a higher prevalence of hypertensive retinopathy, obesity, proteinuria, positive Sokolow-Lyon criteria, elevated sodium levels, and decreased hemoglobin levels.

In conclusion, this study underscores the clinical implications of HT screening in the ED for previously undiagnosed patients with elevated blood pressure. The findings emphasize the importance of considering HT as a potential underlying condition in a broader patient population, even among those without typical risk factors or symptoms. Early detection and accurate diagnosis of HT in the ED setting can lead to timely intervention and improved patient outcomes. This study highlights the need for comprehensive blood pressure assessment, including both office and home measurements, to ensure accurate diagnosis and appropriate management. It also underscores the relevance of gender-specific considerations in HT management. While acknowledging the study's limitations, including its single-center design, these findings have the potential to inform clinical practice and guidelines, ultimately benefiting patients by enhancing the early detection and management of hypertension in the ED setting. Further research on a larger scale is warranted to confirm and expand upon these findings.

This study has several limitations that should be taken into account when interpreting its findings. Firstly, the single-center design restricts the generalizability of the results, as healthcare practices, patient demographics, and available resources can vary across different healthcare facilities. Additionally, the relatively small sample size may affect the statistical power and reliability of the outcomes, potentially limiting the study's ability to draw definitive conclusions. Furthermore, the use of a single blood pressure measurement in the emergency department (ED) for each patient, due to practical constraints, may not fully capture their true blood pressure status, and obtaining multiple measurements could have provided a more accurate assessment. The absence of baseline blood pressure data before the

ED visit introduces uncertainty about how patients' awareness of their hypertension diagnosis might have influenced their subsequent blood pressure readings. Additionally, although the treatment of patients with high blood pressure in the ED was conducted after the decision of the cardiology clinic, the patients might have been more conscious of their blood pressure before this process and attempted to reduce their blood pressure using various methods. Not having access to the patients' blood pressure information prior to their ED visit could have influenced the results and introduced bias.

Conclusion

Despite these limitations, our study identified important findings regarding blood pressure measurements in the ED. We observed that office and home blood pressure measurements of patients with no previous HT diagnosis, and whose high blood pressure was measured in the ED for the first time, were significantly lower than the measurements obtained in the ED. This suggests that blood pressure readings obtained in the ED may overestimate the true blood pressure levels of these individuals.

Furthermore, we found significant correlations between blood pressure measured in the ED and several factors, including hypertensive retinopathy, hypothyroidism, low hemoglobin levels, high potassium levels, increased RWT, male gender, and obesity. These associations indicate that elevated blood pressure measured in the ED may be indicative of underlying health conditions and risk factors.

Moreover, we identified significant relationships between hypertensive retinopathy, obesity, proteinuria, positive Sokolow-Lyon criteria, increased sodium levels, decreased hemoglobin levels, and hypertension. These findings emphasize the importance of considering these factors when evaluating patients with high blood pressure in the ED.

In conclusion, despite the limitations of our study, our findings highlight the significance of measuring blood pressure accurately in the ED setting. Improved blood pressure assessment techniques and consideration of associated factors are crucial for appropriate management and identification of underlying conditions in patients presenting with high blood pressure in the ED.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Istanbul Yeni Yüzyıl University Ethics Committee decision dated 04.07.2022 and numbered 2022/07-89. The study was conducted in line with the principles of the "Helsinki Declaration".

Consent to Participate and Publish

Informed consent was not obtained due to the retrospective design of the study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

FP: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Project administration; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft; Formal analysis

ZK: Conceptualization; Funding acquisition; Methodology; Resources; Validation; Writing-review & editing.

MAÖ: Investigation; Validation; Writing-original draft; Resources

İA: Formal analysis; Investigation; Visualization; Writing-review & editing; Supervision

References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
3. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–2152.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
5. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014;383:1912–1919.
6. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065–1074.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
8. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:235–250.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green AL, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
10. Goldman L, Cook EF. Decline in ischemic heart disease mortality rates: an analysis of the comparative effects of medical intervention and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984;101:825–36.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755–62.
12. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–45.
13. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990;335:827–38.
14. Karras DJ, Ufberg JW, Heilpern KL, Cienki JJ, Chiang VK, Wald MM, et al. Elevated blood pressure in urban emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2005;12(9):835–43.
15. Chiang WK, Jamshahi B. Asymptomatic hypertension in the ED. *Am J Emerg Med* 1998;16:701–4.
16. Preston RA, Baltodano NM, Cienki J, Materson BJ. Clinical presentation and management of patients with uncontrolled, severe hypertension: results from a public teaching hospital. *J Hum Hypertens* 1999;13:249–55.
17. Chernow SM, Iserson KV, Criss E. Use of the emergency department for hypertension screening: a prospective study. *Ann Intern Med* 1987;16:180–2
18. Pitts SR, Adams RP. Emergency department hypertension and regression to the mean. *Ann Emerg Med* 1998;31:214–8.
19. Friedman BW, Mistry B, West JR, Wollowitz A. The association between headache and elevated blood pressure among patients presenting to an ED. *Am J Emerg Med* 2014;32(9):976–981.
20. Backer HD, Decker L, Ackerson L. Reproducibility of increased blood pressure during an emergency department or urgent care visit. *Ann Emerg Med* 2003;41(4):507–512.
21. Poon SJ, Roumie CL, O'shea CJ, Fabbri D, Coco JR, Collins SP, et al. Association of elevated blood pressure in the emergency department with chronically elevated blood pressure. *J Am Heart Assoc* 2020;9(12).
22. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control* 2017;10:33.
23. DellaCroce JT, Vitale AT. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(6):493–498.
24. Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13(1):47–54.
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104.

26. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):E13-E115.
27. Kim S, Chang Y, Kang J, Cho A, Cho J, Hong YS, et al. Relationship of the blood pressure categories, as defined by the ACC/AHA 2017 Blood Pressure Guidelines, and the risk of development of cardiovascular disease in low-risk young adults: insights from a retrospective cohort of young adults. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11).
28. Lakkis JI, Weir MR. Hyperkalemia in the Hypertensive Patient. *Curr Cardiol Rep* 2018;20(2).

LUNG CONTUSION VOLUME: DO YOU REALLY KNOW? AKCİĞER KONTÜZYON HACMI: GERÇEKTEN BİLİYOR MUSUNUZ?

Cumhur Murat TULAY¹, Ekim SAĞLAM GÜRME²

¹ Manisa Celal Bayar University, Medical Faculty, Thoracic Surgery Department, Manisa, TÜRKİYE

² Manisa Celal Bayar University, Medical Faculty, Emergency Department, Manisa, TÜRKİYE

Cite this article as: Tulay CM, Sağlam Gürmen E. Lung Contusion Volume: Do You Really Know? Med J SDU 2023; 30(3): 466-472.

Öz

Amaç

Pulmoner kontüzyon, künt göğüs travmasının en yaygın komplikasyonlarından biridir. Bir hekimin pulmoner kontüzyonun boyutunu ve gerçek miktarını belirlemesi bazen çok zordur. Çalışmanın amacı bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde Cavalieri prensibi ile manuel planimetri yöntemini kullanarak doğru pulmoner kontüzyon hacmini ölçmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma "Acil Tıp Kliniğine", akciğer kontüzyonu ile başvuran 76 hasta üzerinde yapıldı. Hasta verileri retrospektif olarak tarandı ve akciğer kontüzyonu olan hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleri akciğer kontüzyon hacmini hesaplamak için incelendi. Tüm akciğer kesitlerinde ölçüm yapıldıktan sonra, sistematik randomize örnekleme ile 6-8-10 kesitte akciğer kontüzyon hacmi hesaplandı. Kontüzyon hacmi iki bağımsız gözlemci tarafından manuel planimetri yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular

Tüm kesit ölçümlerinden elde edilen ortalama kontüzyon hacmi 34.23 ± 17.56 idi. Kontüzyon hacmi 6 kesit ölçümünde $27,98 \pm 15,05$, 8 kesitte $30,66 \pm 16,07$ ve 10 kesitte $32,47 \pm 16,97$ idi. Bland Altman grafiklerini incelediğimizde 10 kesitten elde edilen ortalama

farkın 6 ve 8 kesit ölçümlerine göre daha küçük olduğu ve güven aralığının daha dar olduğu görülmektedir. Dolayısıyla 10 kesit ölçümünün yaklaşık %95 doğruluk oranı ile tüm akciğer kontüzyon ölçümlerine en yakın değerlendirmeyi verdiğini söyleyebiliriz.

Sonuç

Akciğer kontüzyon hacmi, BT'de tüm akciğer alanı ölçümü olmaksızın sistematik rastgele örnekleme ile manuel planimetri yöntemi kullanılarak yüksek gözlemciler arası ve gözlemci içi uyum ile objektif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kontüzyonu, Bilgisayarlı tomografi, Kontüzyon hacmi, Planimetri yöntemi, Travma

Abstract

Objective

Pulmonary contusion is one of the most common complication of blunt chest trauma. It is sometimes very difficult for a physician to determine the extent and real amount of pulmonary contusion. The aim of the study was to measure the accurate pulmonary contusion volume on computed tomography images by using the manual planimetry method with the Cavalieri principle.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: C.M.T. / cumhurtulay@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.08.2023

ORCID IDs of the authors: C.M.T: 0000-0001-8593-9233; E.S.G: 0000-0002-8672-6181

Material and Method

The study was performed on 76 patients who were admitted to the Emergency Medicine Clinic with lung contusion. Patient data were retrospectively screened and computed-tomography images of patients with lung contusion were examined to calculate lung contusion volume. After measurement in all lung sections, lung contusion volume was calculated in 6-8-10 sections by systemic randomized sampling. The volume of the contusion was calculated by two independent observers using the manual planimetry method.

Results

The mean volume of contusion obtained from all cross-section measurements was $34.23 \pm 17.56\%$. In 6 sections measurement, contusion volume was $27.98 \pm 15.05\%$, in 8 sections $30.66 \pm 16.07\%$ and in 10

sections $32.47 \pm 16.97\%$. When we examined the Bland Altman graphs, it is seen that the mean difference obtained from the 10 sections is smaller than the 6 and 8 sections measurements and the confidence interval is narrower. Therefore, we can say that the 10 sections measurement gives the closest evaluation to all lung contusion measurements with about 95% accuracy ratio.

Conclusion

Lung contusion volume can be objectively evaluated using the manual planimetry method with systematic random sampling without whole lung area measurement on CT with high interobserver and intraobserver agreement.

Keywords: Computed tomography, Contusion volume, Lung contusion, Planimetry method, Trauma

Introduction

Pulmonary contusion is one of the most common complication of blunt chest trauma, which is diagnosed in approximately one-third of acute trauma patients in the emergency service (1-3). This type of trauma can cause hypoxia-hypoxemia and lead to the requirement of ventilatory support as well as admission to the intensive care unit (ICU) (4).

A pulmonary contusion can lead to significant morbidity and mortality outcomes of acute lung injury, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and ventilator-associated pneumonia. Chest radiography and computed tomography (CT) are used for radiological imaging. However, CT is superior to chest radiography with higher sensitivity for the detection of pulmonary contusion (5). CT findings of contusion include consolidation and ground-glass opacification. Patients' clinical outcomes generally correlate with the volume of pulmonary contusion involvement on CT scanning (6).

It is sometimes very difficult for a physician to determine the extent and real amount of pulmonary contusion. Computer-generated three-dimensional (3D) reconstruction of the injured lung is often used for volume detection. Radiology consultation may be needed to determine the amount of contusion. Radiology consultation most often reports that there is a small, moderate, or large area of contusion, or single, more than one lobe, or bilateral contusion

without any numerical or nearly exact volume of contusion. Although the clinical status of the patient is the most important part of the decision process, we think that the amount of pulmonary contusion is very important to decide on ICU admission or the service follow-up period.

This study aimed to measure the accurate volume of pulmonary contusion on CT images using the manual planimetry method with the Cavalieri principle by a physician, without any three-dimensional reconstruction computer programs.

Material and Method

The study was performed on 76 patients who were admitted to the Emergency Medicine Clinic with isolated thoracic trauma and lung contusion between January and June 2019. Patient data were retrospectively screened from the Hospital Information Management System (HIMS; ProbelR). Ethics committee approval was obtained (Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Health Sciences Ethics Committee Approval Accept number: 11/ 11/ 2020/ 20.478.486). The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

CT images of patients with lung contusion, which were taken at the admission time to the emergency service, were examined to calculate the lung contusion volume.

The contusion volume was calculated by two independent observers using the manual planimetry method. The procedures were repeated 10 days later by each observer. The observers were blinded to the estimation results of their first measurement, results of the other observer, and name of the patients. Using a hand-held mouse, the rater marked-up around the area of total lung and contusion within the slice (7).

The lung contusion volume was estimated by multiplication of the obtained sectional surface areas with the section thickness (7, 8).

$$V = t \times \Sigma AV = t \times \Sigma A$$

t: the section thickness of consecutive sections

ΣA : the total sectional area of the contusion in consecutive sections

The coefficient error (CE) of planimetric volume estimations was calculated using the formula described in the literature (9).

In the tomography sections, an evaluation was performed from the area where the lung started to the end of the lowest section. The section where the apex of the lung began to be seen on tomography was determined as the first section. Measurements were made up to the lowest cross-section of the lung in sections of 0.5 cm. Apical to basal whole lung areas as well as contusion areas were marked with a mouse. All areas of the lung were measured from apex to baseline. Pulmonary contusion areas were marked with a mouse. Total lung areas were multiplied by section thickness, and total lung volume was determined. Total contusion volume was calculated by multiplying total contusion areas by cross-section thickness. The total contusion volume was divided by the total lung volume, and the total contusion percentage was calculated. After the first section of the lung apex was seen on tomography, a systematic random sampling was made, and the fifth section was numbered as "1" in all patients. To determine the effect of the number of sections on the accuracy rate, each fourth, sixth, and eighth sections were evaluated separately.

For total 6 sections calculation: 5th–13th–21st–29th–37th–45th

For total 8 sections calculation: 5th–11th–17th–23rd–29th–35th–41st–47th

For total 10 sections calculation: 5th–9th–13th–

17th–21st–25th–29th–33rd–37th–41st sections were measured (Fig. 1).

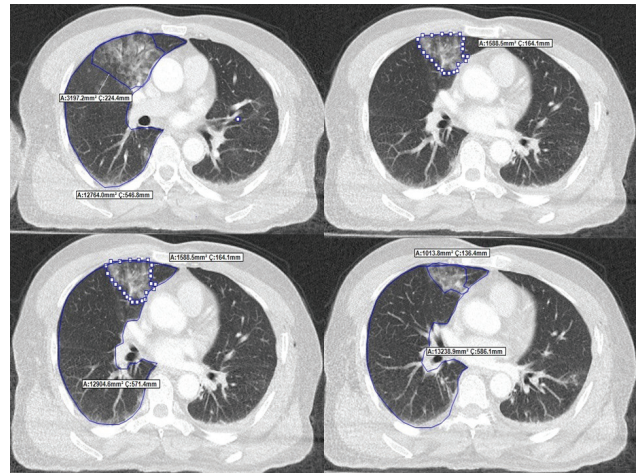


Figure 1

Measurement of lung contusion on the tomography sections with the planimetry method.

The percentage of contusion in different section numbers was calculated as well as the ratio to total lung volume.

NCSS (Number Cruncher Statistics System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive methods (mean, standard deviation, median, frequency, rate, minimum, maximum) were used when evaluating the study variables. Quantitative assessment of normal distribution compatibility was tested using the Shapiro-Wilk test and box pilot graphics. We used Intraclass correlation coefficients (ICC) agreement levels (10) and Bland Altman plot for the evaluation of contusion measurement agreements. $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

The contusion volume was calculated by two independent observers on data from 76 CT images. The mean total time required by the two observers to obtain lung contusion volume using the manual planimetry method was 6.17 ± 3.10 min (range, 4.51–10.3 min). There was no significant difference between the first and second measurements of the first observer ($p > 0.293$) as well as the second observer ($p > 0.278$). There was no significant difference between the first and second observers regarding contusion volume ($p > 0.33$). The mean CE was $1.45 \pm 0.52\%$ (min–max, 0.56–3.22) for all the estimations.

Table 1 Lung contusion volume

Contusion area	N	Min-Max	Mean±SD	Median
Whole sections contusion volume%	76	8,20-74,20	34,23±17,56	30,8
6 sections measurement %	76	5,99-62,39	27,98±15,05	25,2
8 sections measurement %	76	7,60-66,79	30,66±16,07	27,1
10 sections measurement %	76	7,97-70,34	32,47±16,97	29,1

The mean volume of contusion obtained from all cross-section measurements was 34.23 ± 17.56 . In 6, 8, and 10 sections measurements, contusion volume was 27.98 ± 15.05 , 30.66 ± 16.07 , and 32.47 ± 16.97 , respectively (Table 1). When the accuracy rate of contusion measurements made in 6, 8, and 10 sections was examined according to the volume of contusion performed in all sections, it was observed that the difference was 19%, 11%, and 5.8%, respectively.

We observed that there were statistical agreements between whole lung contusion volume measurement and the six, eight, and ten sections measurements (ICC = 0.903; $p < 0.001$).

The difference of mean was 1.76 units and limits of agreement were -0.45 and 3.96 for the Bland Altman plot, where the horizontal line demonstrates the mean of all lung contusion measurements and 10 sections of volume measurements, and the vertical line demonstrates the difference between measurements. As a result, the value obtained from 10 sections measurement was 1.76 units smaller than all lung measurements, while that for the 8 and 6 sections measurements were 3.57 units and 6.24 units smaller than the whole section's volume measurement (Table 2).

When we examined the Bland Altman graphs, it is seen that the mean difference obtained from the 10 sections is smaller than that obtained from the 6 and 8 sections measurements, and the confidence interval is narrower (Fig. 2). Therefore, we can say that the 10 sections measurement gives the closest evaluation to all lung contusion measurements with approximately 95% accuracy ratio.

Discussion

Sectional radiological images are used for volume estimation in the Cavalieri principle. The cut surface areas of sections are multiplied by the section thickness to estimate the volume. Point counting and planimetry are methods for volume calculation using the cut surface area based on the Cavalieri principle. Planimetry involves manually tracing the boundaries of objects on sections. The sum of measured areas of sections obtained by planimetry is multiplied by the section thickness, and the volume of the structure is estimated (11, 12).

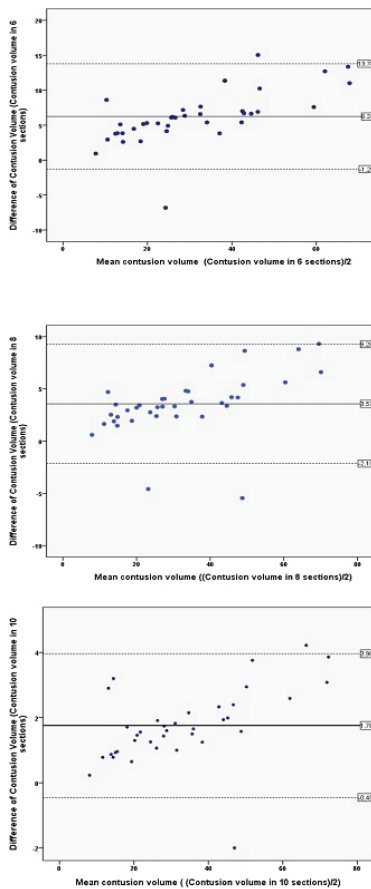


Figure 2 The Bland Altman graphs for 6-8-10 sections.

Table 2 Distribution of the Ranges of Contusion Volumes for Bland Altman

Contusion volume %	Difference mean±SD	%95 CI lower –upper limit
Whole sections-6 sections	6.24±3.84	-1.29-13.78
Whole sections-8 sections	3.37±2,92	-2,15-9.28
Whole sections-10 sections	1.76±1,13	0.45-3.96

Pulmonary contusion is an important risk factor for pulmonary dysfunction, which results from intrapulmonary hemorrhage and alveolar edema. It has been shown that more than 20% of lung contusion volume increases the risk of ARDS and length of intensive care unit follow-up period (1, 4, 13, 14). When the anatomic extent of the contused lung increases, the degree of hypoxemia increases (6). There are also studies in the literature opposing this view. According to a study, there was no correlation between number of rib fractures and pulmonary contusion, and between pulmonary contusion and the development of ARDS. And also, the mortality with pulmonary contusion was 8.2% as opposed to a mortality of 5.1% in patients without pulmonary contusion (15). In this study, it is seen that contusion measurements were made with the semi-automated method in about 8% of patients. CT is very sensitive for detecting pulmonary contusion; as the contusion volume increases, there is a correlation with clinical outcomes (3, 16, 17).

Accurate quantification of pulmonary contusion is a problem for physicians. Computerized three-dimensional reconstruction of the contused lung on chest CT and computer programs are used to measure contusion volume (13). Accurate quantification of lung contusion volume may guide to understand the patients' risk for hypoxia, hypoxemia, pneumonia and adult respiratory distress syndrome and the need for mechanical ventilation. Considering our results, there was no statistical difference between interreader and intrareader variation results. We think that the manual planimetry method has reproducibility in the quantification of pulmonary contusion volume. It is an accurate, easy, quick, and replicable method to calculate the amount of lung contusion on CT scan imaging.

The Cavalieri method is the most used stereological method to estimate the volume of structures using tomographic and histological slices (18) Eric et al.

(19) showed that the Cavalieri principle or 3D breast reconstruction has a similar accuracy for breast volume estimation. The volume measurements were not done in a single tomographic slice. We performed volume measurements in whole lung and contusion areas.

The planimetry method was used in liver tumor volume estimation because of its speed (20). These methods are based on the geometric properties of three-dimensional structures without causing bias. They provide reliable, efficient, reproducible, fast, and quantitative data for volumetric measurements.

As shown in the literature, after the pathological areas are determined and marked, measurements are performed in each section using a computer program with a 3D-reconstruction technique (1, 21). Therefore, financial resources are needed to have a 3D-reconstruction computer software program. Unlike this program, a physician can measure the pathological and normal areas on tomography sections by the manual planimetry method with systematic random sampling and determine the ratio of the contusion volume. In this way, which is faster to do as you gain experience, there is no need to measure all lung areas.

All tomography sections are measured by the manual planimetric method, and all the obtained results are summed up. The total volume is calculated by multiplying by the section thickness. In our study, we measured a smaller number of sections by systematic random sampling, and we achieved 95% accuracy by making fewer measurements.

Trauma scoring systems are changing and being updated according to studies and consensus reports. In the recent thoracic trauma scores used today, lung contusion is scored according to the anatomical location and the number of lobes in which it is located. However, in these scoring systems, the amount

of contusion is determined only according to lobar involvement without a numerical value. In the recent thoracic trauma scoring systems, diffuse pulmonary contusion in one lobe, where the risk of complications and respiratory distress is higher, scores less than contusion in small areas in two lobes (14). Lung contusion volume or ratio is not evaluated in these systems. We believe that with the use of this method of calculation, proportional and volumetric values will be used in future trauma scores rather than the location of the lung contusion and the number of lobes in which it is located. We think that with these measurements, the severity of lung contusion assesses in more detail in future trauma severity scores. In addition, we hope that significant speed and time will be gained in making the decision of intensive care hospitalization together with clinical evaluation.

This situation creates problems in patient evaluation and the use of the same academic language. In future thoracic trauma scoring systems, scoring by giving a more specific mathematical value besides the location will provide a more accurate approach to the clinical evaluation of the patients and the decisions on intensive care hospitalization. In this study, contusion rates were shown mathematically, quickly, and with high accuracy. All radiological programs with area selection and calculation could be used for measurement without any specific software program.

Considering this information, we think that the use of this method will support all units dealing with trauma, academic publications, and new trauma scores.

Hemothorax and pneumothorax are accepted as life-threatening clinical conditions, but the effect of lung contusion on mortality must be investigated in a large sample size. Accurate and easy quantification of pulmonary contusion volume may help to identify the trauma patients with high risk. In a tomographic examination, lung areas can be examined in 45 to 60 sections on average. Instead of whole sections measurement, we showed that 10 sections of lung and contusion areas measurements provide approximately 95% accuracy. With this measurement technique, contusion rates can be measured easily and quickly.

The limitation of our study was that we did not use any injury or trauma score to show the clinical status of patients. In addition, we did not investigate any relationship between these measurements and mortality. We examined the specific part of trauma and not all the trauma components. The reason why the article is written in a detailed technical expression is to ensure that everyone who works on this subject can

repeat it without making mistakes in the direction of the method. We attempted to investigate the method of volumetric pulmonary contusion measurement.

In conclusion, lung contusion volume can be objectively evaluated using the manual planimetry method with systematic random sampling without whole lung area measurement on CT with high interobserver and intraobserver agreement.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Ethical approval was obtained from Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Health Sciences Ethics Committee (approval accept number: 11/11/2020/20.478.486). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

Consent to Participate and Publish

No need due to retrospective design.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request from the authors.

Authors Contributions

Contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work are provided equally by all authors.

References

1. Wang S, Ruan Z, Zhang J, Jin W. The value of pulmonary contusion volume measurement with three-dimensional computed tomography in predicting acute respiratory distress syndrome development. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1977–1983. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.020
2. Cohn SM, Dubose JJ. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg* 2010; 34: 1959–1970. doi: 10.1007/s00268-010-0599-9.
3. Požgaj Z, Kristek D, Lovrić I, Kondža G, Jelavić M, Kocur J, et al. Pulmonary contusions after blunt chest trauma: clinical significance and evaluation of patient management. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(5):773-777. doi:10.1007/s00068-017-0876-5
4. Prunet B, Bourenne J, David JS, Bouzat P, Boutonnet M, Cordier PY, et al. Patterns of invasive mechanical ventilation in patients with severe blunt chest trauma and lung contusion: A French multicentric evaluation of practices. *J Intensive Care Soc* 2018; 20(1):46–52. doi: 10.1177/1751143718767060.
5. Caironi P, Carlesso E, Gattinoni L. Radiological imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:404–15. doi: 10.1055/s-2006-

- 948294.
6. Ganie FA, Lone H, Lone GN, Wani ML, Singh S, Dar AM, et al. Lung Contusion: A Clinico-Pathological Entity with Unpredictable Clinical Course. *Bull Emerg Trauma* 2013; 1(1):7–16.
 7. Acer N, Sahin B, Usanmaz M, Tatoğlu H, Irmak Z. Comparison of point counting and planimetry methods for the assessment of cerebellar volume in human using magnetic resonance imaging: a stereological study. *Surgical and Radiologic Anatomy* 2008; 30(4):335-9. doi: 10.1007/s00276-008-0330-9.
 8. Kayipmaz S, Sezgin OS, Saricaoglu ST. The estimation of the volume of sheep mandibular defects using cone-beam computed tomography images and a stereological method. *Dentomaxillofac Radiol* 2011; 40(3): 165–169. doi: 10.1259/dmfr/23067462.
 9. Mazonakis M, Sahin B, Pagonidis K. Assessment of left ventricular function and mass by MR imaging: a stereological study based on the systematic slice sampling procedure. *Acad Radiol*. 2011; 18(6): 738–744. doi: 10.1016/j.acra.2011.01.015.
 10. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment* 1994; 6(4):284–290. doi:10.1037/1040-3590.6.4.284
 11. Şahin B. Antropometry of the intracranial volume. e-book. In: Victor R. Preedy (Ed). *Handbook of Antropometry*. Newyork: Springer, 2012
 12. Acer N, Sahin B, Baş O, Ertekin T, Usanmaz M. Comparison of three methods for the estimation of total intracranial volume: stereologic, planimetric, and anthropometric approaches. *Ann Plast Surg*. 2007; 58(1):48-53. doi: 10.1097/01.sap.0000250653.77090.97.
 13. Miller PR, Croce MA, Bee TK, Qaisi WG, Smith CP, Collins GL, et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma* 2001; 51(2):223-230. doi:10.1097/00005373-200108000-00003
 14. Strumwasser A, Chu E, Yeung L, Mirafior E, Sadjadi J, Victorino GP. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J Surg Res* 2011; 170(2):280-285. doi: 10.1016/j.jss.2011.03.022
 15. Marini CP, Petrone P, Soto-Sánchez A, García-Santos E, Stoller C, Verde J. Predictors of mortality in patients with rib fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021 Oct;47(5):1527-1534. doi: 10.1007/s00068-019-01183-5.
 16. Ullman EA, Donley LP, Brady WJ. Pulmonary trauma emergency department evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 2003; 21(2):291–313. doi: 10.1016/s0733-8627(03)00016-6.
 17. Kadish HA. Thoracic trauma. In: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, Ruddy RM, Silverman BK (eds). *Textbook of pediatric emergency medicine*. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, Md, USA. 2010, pp:1458-1476.
 18. Yoruk O, Dane S, Ucuncu H, Aktan B, Can I. Stereological evaluation of laryngeal cancers using computed tomography via the Cavalieri method: correlation between tumor volume and number of neck lymph node metastases. *J Craniofac Surg*. 2009;20(5):1504-7. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181b09bc3.
 19. Erić M, Anderla A, Stefanović D, Drapšin M. Breast volume estimation from systematic series of CT scans using the Cavalieri principle and 3D reconstruction. *Int J Surg* 2014; 12(9):912-917. doi:10.1016/j.ijssu.2014.07.018
 20. Mazonakis M, Damilakis J, Mantatzis M, Prassopoulos P, Maris T, Varveris H, et al. Stereology versus planimetry to estimate the volume of malignant liver lesions on MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2004;22(7):1011-6. doi: 10.1016/j.mri.2004.02.012
 21. Chang J, Zhang X, Zhang K, Pan Q. Three-dimensional reconstruction of medical images based on 3D slicer. *Journal of Complexity in Health Sciences*. 2019;30:2(1):1–12. doi: 10.21595/chs.2019.20724

IRBESARTAN REDUCES LIVER DAMAGE INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE VIA INHIBITION OF TOTAL OXIDANT STATUS, INTERLEUKIN-1B AND CASPASE-3 LEVELS

İRBEŞARTAN LİPOLİSAKARİT TARAFINDAN İNDÜKLENEN KARACİĞER HASARINI, TOPLAM OKSİDAN DURUMU, İNTERLÖKİN-1B VE KASPAS-3 SEVİYELERİNİN İNHİBİSYONU YOLUYLA AZALTIR

Esra NURLU TEMEL¹, Şerife AĞIRCA TAŞAN², İlter İLHAN³

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Burdur, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Nurlu Temel E, Ağırca Taşan Ş, İlhan İ. Irbesartan Reduces Liver Damage Induced by Lipopolysaccharide via Inhibition of Total Oxidant Status, Interleukin-1B and Caspase-3 Levels. Med J SDU 2023; 30(3): 474-483.

Öz

Amaç

Septik koşullarda hiperinflamatuvar yanıt ve hepatotoksisteye; oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz neden olur. Bir adrenerjik reseptör blokleri olan irbesartan (IB), antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu çalışmada, IB'nin lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı akut hepatotoksistite üzerindeki koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Üç grupta toplam sekiz sıçan kullanıldı; kontrol grubu, LPS grubu [5 mg/kg, intraperitoneal (IP)]; ve LPS + IB grubu [5 mg/kg LPS (IP) + 50 mg/kg IB (oral)]. Sakrifikasyondan sonra interlökin-1 beta (IL-1 β), kaspaz-3 (Cas-3) alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), oksidatif stres indeksi (OSI), toplam oksidan durumu (TOS) ve toplam antioksidan durumu (TAS) gibi immünohistokimyasal ve biyokimyasal değerlendirmeler için karaciğer ve kandan dokular alındı.

Bulgular

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kanda AST ve ALT düzeylerinde artış, biyokimyasal olarak dokuda TOS ve OSI düzeyinde artış ve TAS düzeyinde azalma, immünohistokimyasal olarak IL-1 β , Cas-3 düzeyinde artış tespit edildi. Ayrıca LPS grubunda karaciğer dokusunda histopatolojik olarak hiperemi, kanama, vakuolizasyon ve belirgin nötrofil infiltrasyonu saptandı. IB tüm bu bulguları tersine çevirdi. IB uygulaması ile TAS seviyeleri yükselirken, TOS ve OSI seviyeleri azaldı ($p = 0.001$). IB ayrıca AST ve ALT değerlerini de düşürdü ($p = 0.001$). IB grubunda, Cas-3 ve IL-1 β seviyeleri, IB uygulamasıyla önemli ölçüde azaldı ($p = 0.001$). Ek olarak, IB, artmış hiperemi, kanama, vakuolizasyon ve önemli nötrofilik lökosit infiltrasyon gibi histopatolojik bulguları iyileştirdi ($p = 0.001$). IB tedavisi, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleriyle LPS'nin neden olduğu hepatotoksisteyi zayıflattı.

Sonuç

Karaciğer hasarını hafifletmek ve karaciğer fonksiyonunu eski haline getirmek sepsisli hastalarda morbi-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: E.N.T. / dresratemel@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 11.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.08.2023

ORCID IDs of the authors:E.N.T: 000-0003-4618-168X; Ş.A.T: 0000-0002-1469-3464;

İ.İ: 0000-0003-3739-9580

dite ve mortalite oranlarını düşürür. IB, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri sayesinde karaciğer dokusunu LPS'nin neden olduğu hepatotoksiteden korur. Karaciğerin sepsisteki rolünün daha fazla araştırılması, yeni terapötik hedeflerin ve stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir. IB, sepsis sırasında akut hepatotoksisitenin önlenmesi için alternatif bir terapötik ajan olabilir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Hepatotoksisite, İnflamasyon, İrbesartan, Oksidatif stres, Sepsis

Abstract

Objective

In septic conditions, hyperinflammatory response and hepatotoxicity are caused by oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Irbesartan (IB), an adrenergic receptor blocker, has anti-inflammatory and antioxidant properties. This study aimed to investigate the protective effect of IB on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute hepatotoxicity.

Material and Method

A total of eight rats were used in three groups; a control group; LPS group [5 mg/kg, intraperitoneally (IP)]; and LPS + IB group [5 mg/kg LPS (IP) + 50 mg/kg IB (orally)]. After sacrifice, tissues from the liver and blood were obtained for immunohistochemical and biochemical evaluations, such as interleukin-1 beta (IL-1 β), caspase-3 (Cas-3) alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), oxidative stress index (OSI), total oxidant status (TOS), and total antioxidant status (TAS).

Results

Compared with the control group, increased AST and ALT levels in the blood, biochemically increased TOS and OSI and decreased TAS levels in the tissue, immunohistochemically increased IL-1 β , Cas-3, detected. Also, in liver tissue, histopathologically hyperemia, hemorrhage, vacuolization, and significant neutrophilia infiltration were found in the LPS group. IB administration significantly reversed all these parameters. TAS levels were increased by IB administration, whereas TOS and OSI levels were decreased ($p = 0.001$). IB also decreased AST and ALT values ($p = 0.001$). In the IB group, Cas-3 and IL-1 β levels were significantly decreased by IB administration ($p = 0.001$). In addition, the IB ameliorated histopathological findings showed enhanced hyperaemia, haemorrhages, vacuolisation and significant neutrophilic leukocyte infiltration ($p = 0.001$). IB treatment attenuated LPS-induced hepatotoxicity by its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic properties.

Conclusion

Attenuating liver injury and restoring liver function lowers morbidity and mortality rates in patients with sepsis. IB protects liver tissue from hepatotoxicity caused by LPS thanks to its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. Further investigation of the liver's role in sepsis may lead to the development of new therapeutic targets and strategies. IB may be an alternative therapeutic agent for the prevention of acute hepatotoxicity during sepsis.

Keywords: Apoptosis, Hepatotoksisite, İrbesartan, İnflamasyon, Oksidatif stres, Sepsis

Introduction

Sepsis is a complex disease that is responsible for many deaths worldwide. A dysregulated inflammatory response plays a role in its pathophysiology, depending on the production of various mediators. The production and release of these substances into systemic circulation initiates various cellular and metabolic changes (1). Because it triggers a hyperinflammatory state, sepsis can cause a multisystemic condition that damages many organs, especially the lungs, liver, and kidneys (2). In clinical practice, only a few drugs prevent this inflammatory stage, besides to antibiotics (3). As in diseases with multi-organ involvement, such as COVID-19, the treatment of this condition is insufficient. Despite the anti-inflammatory properties of steroids, their immunosuppressive effects lead

to opportunistic infections and increased mortality (4). To reduce the use of steroids, researchers are seeking new drugs with anti-inflammatory properties (5). Damage mechanisms, such as oxidative stress, apoptosis, and inflammation, are frequent and play significant roles in pathological processes at the tissue level. Previous studies have focused on oxidative stress indicator total antioxidant species (TAS), total oxidant species (TOS), oxidative stress index (OSI), acute inflammatory parameters interleukin 1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and apoptosis marker Cas-3 (6, 7).

Lipopolysaccharides, used in experimental animals to mimic systemic inflammation and create septic conditions, can cause the synthesis of the factors described above by binding to their receptors in

cells, such as Toll-like receptor-4 (TLR-4), activating intracellular pathways. The cytokines released from damaged cells affect healthy cells, which causes the damage to increase cumulatively (Figure 1) (8, 9).

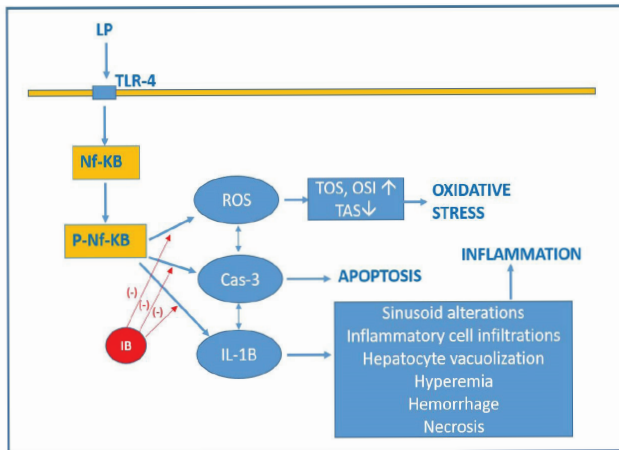


Figure 1
Effect of IB on LPS-induced liver toxicity

IB: Irbesartan, TLR-4: Toll-like-receptor-4, LPS: Lipopolysaccharide, Nf-KB: Nuclear factor kappa B, p-Nf-KB: phospho-nuclear factor kappa B, ROS: Reactive oxygen molecules, TAS: total antioxidant status, TOS: total oxidant status, OSI: oxidative stress index, IL-1 β : Interleukin 1 beta, Cas-3: Caspase 3

Irbesartan, an angiotensin receptor antagonist, is used to treat hypertension (10). Moreover, the drug's anti-inflammatory and antioxidant effects have been investigated (11, 12). Based on this information, we aimed to evaluate the IB's efficacy of IB in treating acute hepatotoxicity, which is common in clinical practice, complicating the management of sepsis.

Material and Method

Groups

Suleyman Demirel University's Local Animal Ethics Commission approved this research (Decision Number 17.10.2019/07). The experiment was conducted according to ARRIVE (Animal Research: Reporting in Vivo Experiments) guidelines, Version 2.0 protocol. Twenty-four adult male Wistar albino rats (weight 300–350 g) were housed at 21–22 °C and 60 \pm 5% humidity with a 12 h light:12 h dark cycle. A standard commercial chow (Korkuteli Yem, Antalya, Turkey) was administered ad libitum with water. Three experimental groups were formed as follows:

1) Control group (n = 8): 0.5 mL of normal saline (NS) was administered IP + one hour before this

application, 0.5 ml NS was administered orally again.

2) LPS group (n = 8): 5 mg/kg (IP) LPS (048K4126, Sigma Aldrich, USA) + one hour before this application, 0.5 ml NS was administered orally.

3) IB group (n = 8): 5 mg/kg (IP) LPS + one hour before this application, 50 mg/kg IB (Karvea, Sanofi, Turkey) was administered orally. The reason for applying IB one hour before LPS administration is that the elimination half-life of the drug is > 10 hours, and maximum concentration in plasma is reached within 90-120 minutes (Figure 2) (13, 14).

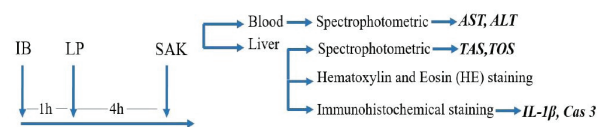


Figure 2
The schematic representation of the study design
IB: Irbesartan, LPS: Lipopolysaccharide, SAC: Sacrificiation, TAS: Total antioxidant status, TOS: Total oxidant status, OSI: Oxidative stress index, IL-1 β : Interleukin 1 beta, Cas-3: Caspase 3, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase

As described previously (15), animals were sacrificed using a solution of 100 mg/kg ketamine (Alfamin, Alfasan IBV) and 10 mg/kg xylazine bio 2% (Bioveta, Czech Republic) anesthesia five hours following IB treatment. Following an abdominal incision, blood was obtained from the vena cava inferior for biochemical evaluation, and liver tissues were extracted. One-half of the liver tissues were collected and kept at -20 °C to assess TAS, TOS, and OSI levels. The remainder of the tissues were preserved in 10% buffered formaldehyde for histological examination and immunohistochemical analysis of IL-1 and Cas-3 expression.

Histopathological Examination

Liver specimens were taken by necropsy at the end of the trial and preserved in a formalin solution with 10% buffered. The samples of tissue were obtained immediately after a two-day fixation period according to a standard tissue processing method using automated tissue processing equipment (Leica ASP300S, Wetzlar, Germany) and then buried in waxy paraffin. After chilling the paraffin blocks in the refrigerator, 5 m slices were cut with a rotary microtome (Leica RM2155, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Hematoxylin-eosin (H&E) was used for staining, followed by mounting with a

coverslip and examination under light microscope. A semi-quantitative scoring technique modified by Fang et al. was utilised for the histopathological analysis. The scoring criteria are shown in Table 1 (16).

Immunohistochemical Examination

Immunohistochemical analyses were performed as described previously (17). Two set specimens were obtained using blocks and then drawn on slides covered with poly-L-lysine. They were marked immunohistochemically for Cas-3 (Cas-3 (E-8):sc-7272) and IL-1 β (IL-1 β (11E5):sc-52012, 1/100 dilution) (Santa Cruz Texas, USA). The streptavidin-biotin method was used for expression depending on the manufacturer's guides. After 60 minutes of incubation with primary antibodies, the sections were immunohistochemically stained by biotinylated secondary antibodies and a streptavidin-alkaline phosphatase compound. For the second group of antibodies, the EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (ab80436) (Abcam, Cambridge, UK) was utilised. Diaminobenzidine (DAB) was utilized as chromogen. An antigen dilution compound was utilized instead of a major antibody for the negative controls. A pathologist from another institution completed all the evaluations of blind specimens. In immunohistochemical analyses, separate sections were examined for every antibody. A semi-quantitative analysis was used to assess the immunostaining degree of cells using a ranging from 0 to 3: 0 = no staining, 1 = poor focal staining, 2 = poor diffuse staining, and 3 = strong diffuse staining (18). During the assessment, ten separate fields were examined in each section under 40X objective magnification. Morphometric analyses and microphotography were conducted using the Database Manual Cell Sens Life Science Imaging

Software System (Olympus Co., Tokyo, Japan). The outcomes were documented and statistically evaluated.

Measurement of Blood Parameters

Blood samples from the rats were collected in tubes containing gel. After 10 minutes of spinning at 3,000 rpm, the serum samples were separated into three parts. Until they were examined, the samples were maintained at -80 °C. Serum aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), and total bilirubin levels were quantified by the spectrophotometric method using a Beckman Coulter AU5800 auto-analyser (Beckman Coulter, USA) and a kit compatible with the instrument.

Measurement of Oxidative Stress Parameters

For the oxidant-antioxidant analysis, liver tissue samples were homogenised by an Ultra Turrax Janke & Kunkel T-25 homogeniser (IKA® Werke, Germany). TAS and TOS were assessed using industrial equipment (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey) and spectrophotometry (Beckman Coulter, USA). The OSI was determined using the following calculation: $TOS/TAS = OSI$ (19).

Briefly, TAS and TOS analyses have already been described. Antioxidants in the specimen converted the 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) reactive to a colourless reduced ABTS form. The sample's total antioxidant concentration was associated with a difference in absorbance at 660 nm. This approach was used to assess the anti-oxidative impact of the specimen versus the powerful free radical actions activity due to hydroxyl radicals produced. The findings were shown in millimolar Trolox equivalents per liter (mmol Trolox Eqv/L) (20).

Table 1

Parameters of semi-quantitative system for histopathological evaluation

	1	2	3	4
Sinusoid alterations	None	Mild dilatation	Moderate dilatation	Severe dilatation
Inflammatory cell infiltrations	None	Mild neutrophil infiltration	Moderate neutrophil infiltration	Severe neutrophil infiltration
Hepatocyte vacuolization	None	1-10% of all hepatocytes	11-30% of all hepatocytes	>31 of all hepatocytes
Hyperemia	None	Mild	Moderate	Severe
Hemorrhage	None	Mild	Moderate	Severe
Necrosis	None	1-10 in 5 HPF (40X)	11-30 in 5 HPF	>31 in HPF

HPF: High-power field

Throughout TOS analysis, oxidants available in the specimen oxidized the ferrous ion-dianisidine formation into ferric ions. Glycerol molecules drove the oxidation reactions in the reaction media. Under an acidic environment, ferric ions formed a colourful compound with xylenol orange. The colour intensity, evaluated spectrophotometrically, was associated with the quantity of oxidant molecules in the specimen. The findings were referred a micromolar hydrogen peroxide equivalent per liter ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}$) after the test was validated using hydrogen peroxide (21).

Statistical Analyses

The immunohistochemical scores among the groups were compared using a one-way ANOVA and post-hoc Duncan test for histopathological findings and an LSD test for biochemical findings were applied using the SPSS v.22 package programme (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A P value less than 0.05 was considered significant.

Results

Biochemical Findings

In the LPS group, significantly decreased TAS levels and increased TOS and OSI levels were detected compared with the control ($p = 0.001$ all of them, respectively). The IB reversed all of these parameters significantly ($p = 0.001$ all of them, respectively) (Figure 3).

In the LPS group, ALT and AST levels were significantly higher than the control groups ($p = 0.001$ for all). The IB therapy dramatically decreased the levels of these markers compared to the LPS group ($p = 0.001$, all of them) (Figure 4).

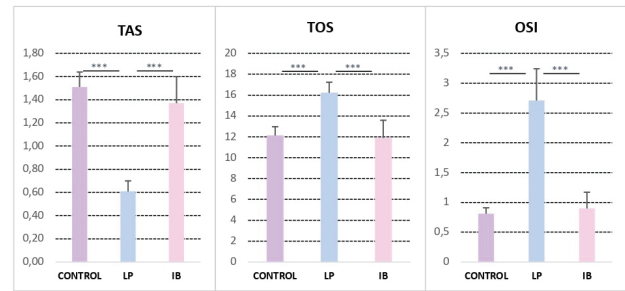


Figure 3
Statistical comparison of the groups' oxidative stress parameters.

IB: Irbesartan, LPS: Lipopolysaccharide, TAS: Total antioxidant status, TOS: Total oxidant status, OSI: Oxidative stress index. Data expressed mean \pm standard deviation (SD). One-way ANOVA LSD test. ***: $p \leq 0,001$.

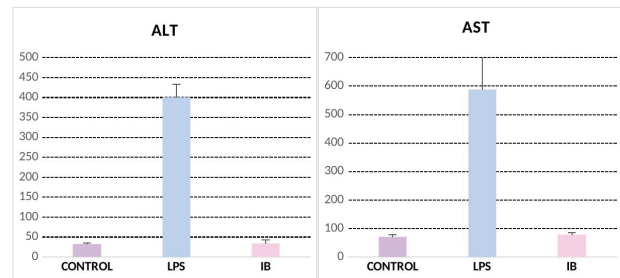


Figure 4
Hepatic injury indicators in the blood

IB: Irbesartan, LPS: Lipopolysaccharide, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase. Data expressed mean \pm standard deviation (SD). One-way anova LSD test. ***: $p \leq 0,001$.

Table 2

Statistical analysis result of histopathological scores between the groups.

	Control	LP	IB	P value
Sinusoid alterations	0.00 \pm 0.00	2.37 \pm 0.74*	0.62 \pm 0.51* [#]	≤ 0.001
Inflammatory cell infiltrations	0.12 \pm 0.12	2.00 \pm 0.75*	0.37 \pm 0.18 [#]	≤ 0.001
Hepatocyte vacuolization	0.12 \pm 0.12	2.62 \pm 0.51*	0.50 \pm 0.18 [#]	≤ 0.001
Hyperemia	0.12 \pm 0.12	2.12 \pm 0.83*	0.50 \pm 0.18 [#]	≤ 0.001
Hemorrhage	0.00 \pm 0.00	1.75 \pm 0.70*	0.25 \pm 0.16 [#]	≤ 0.001
Necrosis	0.00 \pm 0.00	1.62 \pm 0.74*	0.25 \pm 0.16 [#]	≤ 0.001

IB: Irbesartan, LP: Lipopolysaccharide. Statistical analysis of immunohistochemical scores.

*: compared with control and, #: compared with IB group, $P \leq 0.001$. Data standard deviation (SD). One-way anova Duncan test.

Histopathological Findings

The results of the microscopic analysis revealed normal liver histology in the control group. Marked hyperaemia, moderate to marked hyperaemia, slight to moderate haemorrhages and vacuolisation were identified, and numerous inflammatory cell

infiltrations mainly composed of neutrophil leukocytes were observed in the LPS group. The IB treatment significantly ameliorated the histopathological findings in the IB group (Figure 5). The comparisons of histopathological scores are shown in Table 2.

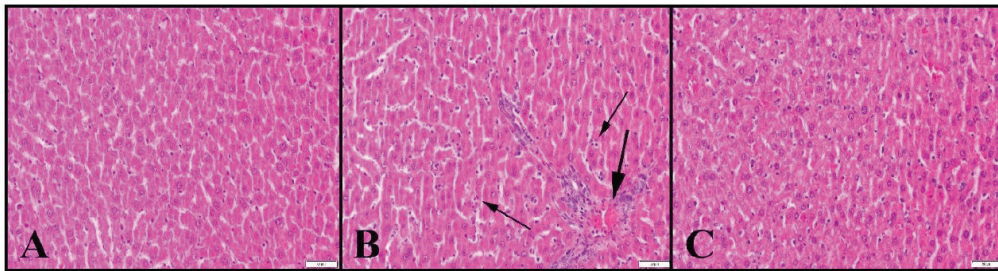


Figure 5
Microscopical findings in liver between the groups.
 (A) Normal tissue architecture in control group. (B) Marked hyperemia (thick arrow) and neutrophil infiltrations (thin arrows) in LPS group. (C) Decrease in histopathological findings in LPS+IB group, H&E, scale bars=50µm.

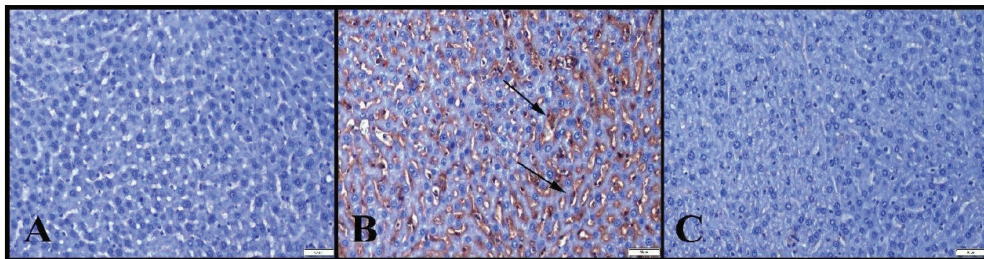


Figure 6
Caspase-3 immunohistochemistry findings between the groups.
 (A) Negative expression in control group. (B) Marked increase (arrows) in liver in LPS group. (C) Decreased expression in LPS+IB group, Streptavidin biotin peroxidase method, scale bars=50µm.

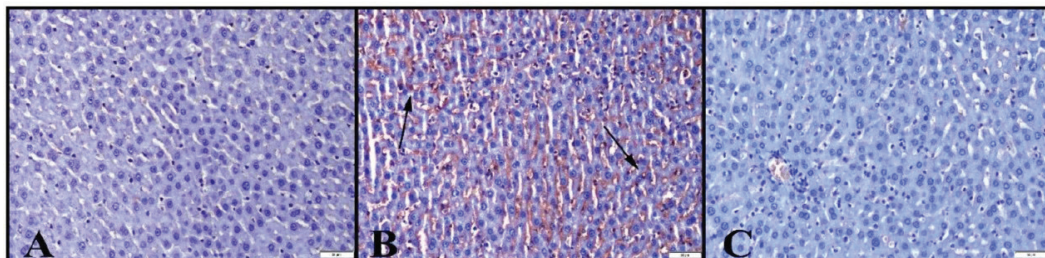


Figure 7
IL-1β expressions between the groups.
 (A) No expression in control group. (B) Marked expression in liver in LPS group. (C) Decreased expression in liver in LPS+IB group, Streptavidin biotin peroxidase method, scale bars=50µm.

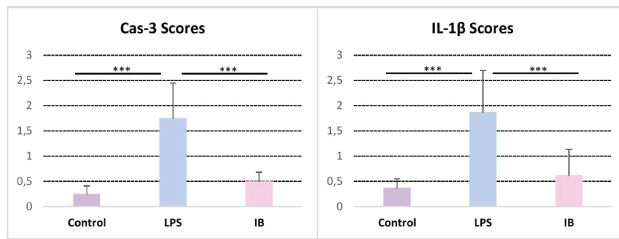


Figure 8
Statistical analysis result of immunohistochemical scores between the groups.

IB: Irbesartan, LPS: Lipopolysaccharide, IL-1β: Interleukin-1beta, Cas-3: Caspase-3. Data expressed mean ± standard deviation (SD). One-way ANOVA Duncan test. ***: $p \leq 0,001$.

Immunohistochemical Results

The immunohistochemistry analyses demonstrated negative to slight expressions in Cas-3 and IL-1β in the control group. The LPS group showed significant expression in hepatocytes and sinusoid cells. The IB therapy resulted in a significant reduction in the IB group (Figures 6 and 7).

Figure 8 shows the statistical evaluation of the immunohistochemistry scores. The findings indicate that LPS caused hepatic damage in rats. The IB treatment ameliorated the pathological findings.

Discussion

The liver is the most significant modulatory organ in the human system and is vital for metabolic and immune balance (22). It has more than 200 critical functions, primarily detoxification, coagulation, hormonal balance, energy production, nutrient conversion and storage (23, 24). Because of these crucial functions, the liver is a vital organ in the host's survival in severe pathological conditions, such as sepsis (25). Clinical and experimental studies reveal that liver dysfunction is an early manifestation of sepsis and a specific and independent risk factor for severe complications in sepsis patients. Serious complications can occur in cases of sepsis in the liver, leading to the progression of the disease and even death (26). The mechanism of acute liver injury has not been extensively investigated, and further research is needed to develop successful treatment methods. Based on the literature, the current study purposed to examine the acute effects of systematically applied LPS on liver tissue (27). Attacks by oxidants and inflammatory substances are the primary causes of damage to organs, which was also found in the present study.

Oxidative stress is associated with increased cellular reactive oxygen species (ROS), particularly when the antioxidant system is unable to balance them (28). Therefore, increased ROS in sepsis results in oxidative stress and low antioxidant potential. Lipopolysaccharide binding to inflammatory cells stimulates several intracellular signaling pathways, including the nuclear factor kappa-B (NFκB) and mitogen-activated protein kinase networks. These processes induce transcription factors, including the NFκB/Rel proteins, the activator protein 1 (AP-1), and the nuclear factor-interleukin 6. In healthy cells, antioxidants and ROS have conflicting effects, with antioxidants decreasing NFκB activation by increasing AP-1 activation while ROS stimulates NFκB. Thus, oxidative stress may be participating in direct or indirect pathways that result in cellular harm during sepsis (29). Disruption of defence mechanisms can damage cellular elements such as DNA, proteins and lipids (30, 31). Irbesartan has been shown to have substantial effects on the production and activity of intracellular antioxidant enzymes, hence improving the negative effects of oxidative stress on many bodily tissues (32). The TOS, OSI increment and TAS decrement, which are markers of oxidative stress in the liver tissue, showed that this stress had developed, and the reversal of the results on the IB side supported the antioxidant properties of IB (33). In Helal et al.'s study, liver damage caused by paracetamol toxicity was reduced by IB's antioxidant and anti-inflammatory effects, so the liver function decreased (34). A study by Kabel et al. found similar results, confirming IB's hepatoprotective properties in a mice model of hepatotoxicity caused by doxorubicin (35). The findings of this study showed that, as in the above studies, IB administration significantly reversed the oxidative stress parameters that cause damage to hepatocytes due to sepsis.

Serum aminotransferase levels (ALT and AST) are frequently used to evaluate various liver diseases, including metabolic conditions such as fatty liver and infectious etiologies such as viral hepatitis (36, 37). A high level of ALT and AST enzymes in the serum is thought to be a specific indicator of liver dysfunction and damage to the structural integrity of hepatocytes (38). In their study, Beheshti et al. examined the damage caused by LPS application at the liver level. Their findings showed that the AST and ALT values increased, and the oxidant substance increment, the antioxidant substance decrement (39). Similarly, in this study, AST and ALT serum activities were significantly higher, indicating acute damage after LPSS. However, administration of IB significantly reduced the levels of these markers.

These considerable decreases were consistent with several rare studies supporting IB's hepatoprotective impact (34, 35). AST and ALT values were similar to those in the oxidative stress situation described above, indicating that acute damage occurred, which was reduced by the administration of IB. Interestingly, some drugs that act primarily at the renal level, such as angiotensin receptor blockers, have hepatoprotective effects and should be investigated in future studies. The findings of the current study support this.

In addition to oxidative harm, activation of the inflammatory cascade also plays a critical role in the pathological process of sepsis-induced liver injury (25). The signaling pathway NF- κ B is a crucial regulator of inflammatory cytokines, including IL-1, and TNF- α and essential in inflammation responses (40). In addition, some studies demonstrate that IB may inhibit the inflammatory response by suppressing the NF- κ B pathway. Increased IL-1 β levels, which are an essential indicator of acute inflammatory damage, were shown to be reversed by IB treatment (41, 42). The present preliminary investigation has also revealed that IB showed anti-inflammatory effects in the early period.

In the inflammatory process, ROS are known to be critical signaling molecules (43). It has been proven that this oxidant state in the tissue triggers inflammation and initiates apoptosis, which is also known as programmed cell death (44, 45). Previous studies on these intracellular mechanisms have shown that they are driven by apoptosis using the same or different pathways (46, 47). In this study, the decrement in increased Cas-3 levels in the LPS group showed that IB can be effective in protecting liver tissue. It can also contribute to the cell's survival by decreasing Cas-3 levels through its antiapoptotic features. Consistent with our results, Kabel et al. and Helal et al. verified that IB significantly reduces active caspase 3 expression in liver tissue (34, 35). These consequences may be attributable to irbesartan's capacity to reduce caspase 3 activity and inhibit the production of proapoptotic proteins (48, 49). Also, angiotensin II receptor blockers like irbesartan have been demonstrated to reduce the count of apoptotic cells while increasing the activity of antiapoptotic Bcl-2 proteins (50). However, IB's intracellular mechanisms should be examined in more detailed molecular studies. Furthermore, liver-specific damage indicators, such as sinusoid alterations and hepatocyte vacuolization, have been observed histopathologically in the present study. The fact that vascular damage states, such as hyperemia, hemorrhage, and necrosis, are parallel with increased Cas-3 levels indicates that

the liver is highly affected by the hypoxia-induced inflammatory scene. A possible cause of liver failure could be hypoxic hepatitis. LPSS and inflammatory cytokines are two further risk factors for hypoxic hepatitis. In the early phases of sepsis, neutrophils are attracted to the liver in response to the release of TNF- α and leukotriene B4 by KCs. Hepatocyte injury is facilitated by cytokines that neutrophils release (51). Liver sinusoidal endothelial cells are also implicated in the release of cytokines in response to LPSS stimulation, and they are the primary hepatic source of endothelin-1 (ET-1), a potent vasoconstrictor (51). Histopathologically, portal inflammation, centrilobular necrosis, lobular inflammation, and hepatocellular apoptosis were detected in most sepsis patients in postmortem studies (52). Ibrahim MA et al.'s findings showed that IB was protective and reduced Cas-3 levels in liver damage secondary to metabolic syndrome in fructose-fed experimental animals (53). These findings indicated that in addition to the cardiovascular vasodilator effects of IB, it has protective properties on tissues. However, the results of our study showed that IB can prevent inflammation, oxidative stress, and even apoptosis when applied in acute situations. Moreover, the increased expression of IL-1 β accompanied by neutrophilic infiltration reversed with IB indicates that it can be used as a tissue protector in many pathologies.

The rate of sepsis-associated liver failure is difficult to determine, but it is indisputable that liver failure as a consequence of sepsis significantly impacts the patients' prognosis. Our results showed that acute damage to the liver tissue occurred with LPS and was regressed by IB administration through the drug's anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic properties. Therefore, there is a need to apply IB to various disease models at different doses and durations to investigate detailed intracellular mechanisms.

Conclusion

Our findings indicate that IB may be an alternative therapeutic agent for the prevention of acute hepatotoxicity during sepsis. However, more detailed research on this medication's dose-dependent effects is required. Current research findings showed that IB treatment attenuated LPS-induced hepatotoxicity through its antioxidative, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. The challenges in sepsis management are associated with mixed pathogenesis and high mortality rates. Furthermore, the incidence of multi-resistant bacteria is increasing. Therefore, treatments to support antibiotics should be developed in future research.

Acknowledgment

We want to thank Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, for their support and efforts at every stage of our study.

Conflict of Interest Statement

The author has no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Suleyman Demirel University's Local Animal Ethics Commission approved this research (Decision Number 17.10.2019/07).

Funding

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

Availability of Data and Materials

The underlying data supporting the results of our study were available on request. The corresponding author (ENT) is contacted to request the data.

Authors Contributions

ENT: Conceptualization; Investigation; Methodology; Writing-original draft

SAT: Formal analysis; Visualization

ii: Data curation; Validation

References

- de Pádua Lúcio K, Rabelo ACS, Araújo CM, Brandão GC, de Souza GHB, da Silva RG, et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Black Mulberry (*Morus nigra* L.) in a Model of LPSS-Induced Sepsis. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:5048031.
- Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34(1):63-80.
- Usmani J, Khan T, Ahmad R, Sharma M. Potential role of herbal medicines as a novel approach in sepsis treatment. *Biomed Pharmacother* 2021;144:112337.
- Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Tamsah MH, Barry M, Al Mutair A et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection* 2021;49(5):833-53.
- Berton AM, Principe N, Giordano R, Ghigo E, Grottoli S. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and cons, an endocrinological point of view. *J Endocrinol Invest* 2021;44(4):873-75.
- Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013;59(3):583-94.
- Savran M, Aslankoc R, Ozmen O, Erzurumlu Y, Savas HB, Temel EN et al. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPSS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine* 2020;127:154957.
- Nemzek JA, Hugunin KM, Opp MR. Modeling sepsis in the laboratory: merging sound science with animal well-being. *Comp Med* 2008;58(2):120-28.
- Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med* 2013;45(12):e66.
- Gialama F, Maniadakis N. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of irbesartan. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:575-92.
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Naimi MS. Renoprotective effect of irbesartan in a rat model of gentamicin-induced nephrotoxicity: Role of oxidative stress. *J Lab Physicians*. 2019;11(3):200-05.
- Chen C, Li L, Qin H, Huang Z, Xian J, Cai J et al. Effects of Irbesartan Pretreatment on Pancreatic β -Cell Apoptosis in STZ-Induced Acute Prediabetic Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8616194.
- Kumar VV, Srinivas NR. Application of allometry principles for the prediction of human pharmacokinetic parameters for irbesartan, a AT1 receptor antagonist, from animal data. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008;33(4):247-52.
- Husain A, Md Mitra, S. A. M, Bhasin, P. S. A. review of pharmacological and pharmaceutical profile of irbesartan. *Pharmacophore*. 2011; 2(6): 276-86.
- Ilhan I, Asci H, Tepebasi MY, Imeci OB, Sevuk MA, Temel EN et al. Selenium exerts protective effects on inflammatory cardiovascular damage: molecular aspects via SIRT1/p53 and Cyt-c/Cas-3 pathways. *Mol Biol Rep*. 2023;50(2):1627-37.
- Fang H, Liu A, Sun J, Kitz A, Dirsch O, Dahmen U. Granulocyte colony stimulating factor induces lipopolysaccharide (LPSS) sensitization via upregulation of LPSS binding protein in rat. *PLoS One*. 2013;8(2):e56654.
- Ozdamar Unal G, Asci H, Erzurumlu Y, Ilhan I, Hasseyid N, Ozmen O. Dexpanthenol may protect the brain against lipopolysaccharide induced neuroinflammation via anti-oxidant action and regulating CREB/BDNF signaling. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2022;44(2):186-93.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-75.
- Altindag O, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int* 2008;28(4):317-21.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37(4):277-85.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38(12):1103-11.
- Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):55-66.
- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017;27(21): R1147-R1151.
- Cheng ML, Nakib D, Perciani CT, MacParland SA. The immune niche of the liver. *Clin Sci* 2021;135(20):2445-66.
- Kim TS, Choi DH. Liver Dysfunction in Sepsis. *Korean J Gastroenterol*. 2020;75(4):182-87.
- Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol* 2014;33(6):498-510.
- Killilea M, Kerr DM, Mallard BM, Roche M, Wheatley AM. Exacerbated LPSS/GalN-Induced Liver Injury in the Stress-Sensitive Wistar Kyoto Rat Is Associated with Changes in the Endocannabinoid System. *Molecules* 2020;25(17):3834.
- Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20(25):8082-91.
- Hsiao SY, Kung CT, Su CM, et al. Impact of oxidative stress on treatment outcomes in adult patients with sepsis: A prospective study. *Medicine* 2020;99(26):e20872.
- Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797.
- Zhang X, Wu X, Hu Q, Wu J, Wang G, Hong Z et al. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress. *Life Sci* 2019;236:116464.

32. Islas MS, Luengo A, Franca CA, Merino MG, Calleros L, Rodriguez-Puyol M, et al. Experimental and DFT characterization, antioxidant and anticancer activities of a Cu(II)-irbesartan complex: structure-antihypertensive activity relationships in Cu(II)-sartan complexes. *J Biol Inorg Chem* 2016;21: 851e63.
33. Vurmaz A, Atay E. Antioxidant effects of piperine on steroid-induced hepatotoxicity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(17):5500-06.
34. Helal MG, Samra YA. Irbesartan mitigates acute liver injury, oxidative stress, and apoptosis induced by acetaminophen in mice (published correction appears in *J Biochem Mol Toxicol*. 2021 Jun;35(6):1). *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34(12):e22447.
35. Kabel AM, Alzahrani AA, Bawazir NM, Khawtani RO, Arab HH. Targeting the proinflammatory cytokines, oxidative stress, apoptosis and TGF- β 1/STAT-3 signaling by irbesartan to ameliorate doxorubicin-induced hepatotoxicity. *J Infect Chemother*. 2018;24(8):623-31.
36. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol* 2015;21(3):711-25.
37. Xiong X, Ren Y, Cui Y, Li R, Wang C, Zhang Y. Obeticholic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced liver injury and inflammation. *Biomed Pharmacother* 2017;96: 1292-98.
38. Hafez HM, Ibrahim MA, Ibrahim SA, Amin EF, Goma W, Abdelrahman AM. Potential protective effect of etanercept and aminoguanidine in methotrexate-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2015;768:1-12.
39. Beheshti F, Hosseini M, Taheri Sarvtin M, Kamali A, Anaegoudari A. Protective effect of aminoguanidine against lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity and liver dysfunction in rat. *Drug Chem Toxicol* 2021;44(2):215-21.
40. Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci*. 2015;8:77.
41. Ding B, Geng S, Hou X, Ma X, Xu H, Yang F et al. Reduces Renal Cell Pyroptosis in Golden Hamsters with Diabetic Nephropathy through the Nrf2-NLRP3-Caspase-1-GSDMD Pathway (published correction appears in *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 May 14;2022:9828973). *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:5545193.
42. Raheem KA, Abu-Raghiif AR, Shaymaa Z, Abd-alakhwa SZ. Irbesartan Attenuates Sepsis-Induced Renal Injury In Mice Models. *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 2022;13:662-69.
43. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(7):1126-67.
44. Feng Y, Cui R, Li Z, Zhang X, Jia Y, Zhang X, et al. Feng Y, Cui R, Li Z et al. Methane Alleviates Acetaminophen-Induced Liver Injury by Inhibiting Inflammation, Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Apoptosis through the Nrf2/HO-1/NQO1 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:7067619.
45. Li R, Yang W, Yin Y, Zhang P, Wang Y, Tao K. Protective Role of 4-Octyl Itaconate in Murine LPSS/D-GalN-Induced Acute Liver Failure via Inhibiting Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:9932099.
46. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:5985209.
47. Bolívar BE, Vogel TP, Bouchier-Hayes L. Inflammatory caspase regulation: maintaining balance between inflammation and cell death in health and disease. *FEBS J* 2019;286(14):2628-44.
48. Zhao Y, Watanabe A, Zhao S, Kobayashi T, Fukao K, Tanaka Y. Suppressive effects of irbesartan on inflammation and apoptosis in atherosclerotic plaques of apoE^{-/-} mice: molecular imaging with ¹⁴C-FDG and ^{99m}Tc-annexin A5. *PLoS One*. 2014;9(2):e89338
49. Matsui T, Yamagishi S, Takeuchi M, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Irbesartan inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced proximal tubular cell injury in vitro by suppressing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Pharmacol Res* 2010;61:34e9.
50. Kikuchi K, Tancharoen S, Ito T, Morimoto-Yamashita Y, Miura N, Kawahara K, et al. Potential of the angiotensin receptor blockers (ARBs) telmisartan, irbesartan, and candesartan for inhibiting the HMGB1/RAGE axis in prevention and acute treatment of stroke. *Int J Mol Sci* 2013;14:18899e924.
51. Woźnica EA, Ingłot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):547-51.
52. Koskinas J, Gomas IP, Tiniakos DG, Memos N, Boutsikou M, Garatzioti A et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* 2008;14(9):1389–93.
53. Ibrahim MA, Amin EF, Ibrahim SA, Abdelzاهر WY, Abdelrahman AM. Montelukast and irbesartan ameliorate metabolic and hepatic disorders in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 2014;724:204-10.

ARE BLOOD GROUPS EFFECTIVE IN INFERTILITY? EVALUATION OF 8-YEAR DATA FROM A TERTIARY CENTER

KAN GRUPLARI İNFERTİLİTEDE ETKİN Mİ? BİR TERSİYER MERKEZİN 8 YILLIK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dilek ULUSOY KARATOPUK¹, Muazzez ÇELİKÜREK¹

¹ Süleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ulusoy Karatopuk D, Çelikyürek M. Are Blood Groups Effective in Infertility? Evaluation of 8-Year Data from a Tertiary Center. Med J SDU 2023; 30(3): 484-490.

Öz

Amaç

İnfertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin herhangi doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik durumunun sağlanamamasıdır. Bu çalışmada spontan gebe kalan fertil hastalar ile infertilite tanısı nedeniyle tedavi gören infertil kadın hastalar arasında kan gruplarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Ocak 2015-Ocak 2023 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı polikliniğine rutin gebelik takibi için başvuran ve spontan gebe kalan 304 fertil hasta ile infertilite tanısı alarak Süleyman Demirel Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) Merkezi'nde tedavi alan 304 infertil olmak üzere toplam 608 hastanın kan grupları ve demografik verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesini içermektedir.

Bulgular

Fertil grupta yer alan gönüllülerin yaş ortalaması $30,68 \pm 4,70$ hesaplanırken, infertil gruptaki gönüllülerin yaş ortalaması ise $32,50 \pm 5,35$ olarak hesaplanmıştır. Fertil ve infertil grupta yer alan gönüllülerin kan grupları A kan grubunun her iki grupta da baskın olduğu ve

bunu sırasıyla O, B ve AB kan gruplarının izlediği tespit edilmiştir. Gruplar eğitim durumlarına göre karşılaştırıldığında, infertil gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun lisans veya lisansüstü seviyede eğitim aldığı tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki mesleki dağılımlara göre gelir düzeylerine ait veriler ise düşük, orta ve yüksek gelir düzeyi olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir. Buna göre her iki grupta da katılımcılarının büyük çoğunluğunun düşük gelir düzeyine sahip olduğu saptanmıştır.

Sonuç

İnfertilite genetik, çevre, yaşam tarzı ve sağlık gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan çok faktörlü bir durumdur. İnfertilite prevalansının yaşla orantılı olarak arttığı ve kan grubu dağılımlarının infertilite üzerinden doğrudan bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Kan grubu, Yardımcı üreme teknikleri

Abstract

Objective

The aim is to compare blood groups between spontaneously pregnant fertile patients and infertile female patients undergoing treatment for infertility diagnosis

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: D.U.K. / dilekkaratopuk@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 14.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 04.09.2023

ORCID IDs of the authors: D.U.K: 0000-0002-9984-294X; M.Ç: 0000-0002-9245-5445

in terms of demographics and blood groups. Infertility is defined as the failure to achieve pregnancy despite regular unprotected sexual intercourse for one year during the reproductive period without using any contraceptive method.

Material and Method

Our study includes statistically evaluating the blood groups and demographic data of a total of 608 patients, including 304 fertile patients who presented for routine pregnancy follow-up at the Department of Obstetrics and Gynecology, Süleyman Demirel University, between January 2015 and January 2023, and 304 infertile patients receiving treatment at the Süleyman Demirel University Assisted Reproductive Techniques (ART) Center.

Results

The mean age of the volunteers in the fertile group was calculated as 30.68 ± 4.70 , while the mean age of

the volunteers in the infertile group was 32.50 ± 5.35 . Blood group A was found to be dominant in both the fertile and infertile groups, followed by blood groups O, B, and AB. When compared based on education, it was determined that the majority of patients in the infertile group had received undergraduate or postgraduate education. Income levels were categorized as low, medium, and high income based on occupational distributions in both groups, revealing that the majority of participants in both groups had a low-income level.

Conclusion

Infertility is a multifactorial condition resulting from a combination of various factors such as genetics, environment, lifestyle, and health. The prevalence of infertility increases with age, and blood group distribution does not have a direct impact on infertility.

Keywords: Assisted reproductive techniques, Blood group, Infertility

Introduction

Infertility refers to the inability to achieve pregnancy despite regular sexual intercourse without using any birth control methods for a year among couples in their reproductive age. The prevalence and causes of infertility vary significantly in different etiologies, affecting approximately 15-20% of couples worldwide (1, 2).

The causes of infertility are categorized into three groups: female, male, and unexplained factors. In female infertility primary factors such as age, ovarian reserve, oocyte quality, endometriosis, polycystic ovary syndrome, and tubal factors. In male-factor infertility, sperm conditions like azoospermia, oligospermia, and varicocele are often influential. Additionally, genetic disorders, certain medications, obesity, excessive stress, smoking and alcohol consumption, exposure to chemicals, as well as treatments like chemotherapy and radiotherapy contribute to the causes of infertility (3, 4).

ART, developed for infertility, has shown high success rates (5). However, due to factors like the costs endured by patients, medication burden, and physiological and sociological processes involved in the treatment, the search for alternative methods to address infertility continues (6, 7).

Several studies indicate the associations between ABO blood groups and various diseases (8-13). As research on the causes and treatment of infertility

continues, investigations have also been conducted to determine whether blood groups have an impact on infertility (14-18).

The aim of this study is to compare blood groups among spontaneously pregnant fertile patients who present to the Süleyman Demirel University Department of Obstetrics and Gynecology for routine pregnancy examination and infertile female patients undergoing an Assisted Reproductive Techniques Treatment at the Süleyman Demirel University ART Center, having received a diagnosis of infertility.

The study addresses the question of whether blood groups play a role in infertility by evaluating blood group data that could contribute to infertility. Alongside blood groups, socio-demographic characteristics such as age, education level, and occupation of patients who volunteered to participate in the study will also be retrospectively assessed. The study aims to introduce new perspectives that could contribute to infertility treatments based on the obtained outcomes, enriching the existing literature.

Material and Method

The study was conducted by retrospectively scanning the data of 304 fertile patients who presented to the Süleyman Demirel University Department of Obstetrics and Gynecology for routine pregnancy examination between January 2015 and January 2023, and 304 infertile female patients undergoing an

Assisted Reproductive Techniques Treatment at the Süleyman Demirel University Assisted Reproduction Treatment (ART) Center, having received a diagnosis of infertility.

Ethics Statements

This study was conducted with the permission of the Clinical Research Ethics Committee of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, numbered 132, and dated 22.06.2023. The study was carried out with fertile patients who presented to the Süleyman Demirel University Department of Obstetrics and Gynecology for routine pregnancy examination and became pregnant spontaneously, as well as infertile female patients undergoing an Assisted Reproductive Techniques Treatment at the Süleyman Demirel University Assisted Reproduction Treatment (ART) Center, having received a diagnosis of infertility.

Experimental Groups

G-Power 3.1.9.7 software was used to determine the sample size for the study. In determining the sample size, an effect size of 0.3 was taken for the Wilcoxon-Mann-Whitney test (two groups) comparison, with a type I error rate of 0.05 and a power of 95%, resulting in a sufficient sample size of 304 in each group, totaling 608 patients (19, 20).

When determining the experimental groups, inclusion and exclusion criteria were established as follows:

1. Consent and agreement to participate in the study.
2. Spontaneously achieving pregnancy (fertile group).
3. Achieving pregnancy through assisted reproductive techniques (infertile group).
4. Being diagnosed with primary infertility (secondary infertile patients were not included in the sample).
5. Age between 23 and 39.

6. No chronic or systemic diseases.
7. No alcohol or tobacco use.

Statistical Analysis

For the evaluation of demographic data such as blood groups, age, education level, and occupation in the fertile and infertile groups, the Wilcoxon-Mann-Whitney test was applied. SPSS 29.0 software was used for all statistical analyses. Continuous variables were expressed as mean \pm SD, and the significance level was defined as $p < 0.05$.

Results

Blood groups, age, education level, and occupation were evaluated for 304 fertile and 304 infertile volunteers who participated in the study.

The mean age of volunteers in the fertile group was calculated as 30.68 ± 4.70 , while the mean age of volunteers in the infertile group was calculated as 32.50 ± 5.35 .

When evaluating the blood groups of volunteers in the fertile and infertile groups without distinguishing the Rh factor, it was determined that the A blood group was dominant in both groups, followed by the O, B, and AB blood groups, respectively (Table 1). When evaluated according to the Rh+ and Rh- factors, it was observed that in both groups, A+, O+, B+, AB+, A-, O-, B-, and AB- blood groups were predominant (Table 1).

When evaluated based on education level, among the 304 participants in the fertile group, 116 had primary education, 105 had high school or associate degree education, and 83 had university or postgraduate education. Among the 304 infertile participants, 91 had

Table 1

The distribution table according to the Rh factor and blood types

		A	O	B	AB	Total
Fertile Group	Rh+	102	80	55	27	
	Rh-	15	15	7	3	
	Total	117	95	62	30	304
Infertile Group	Rh+	127	68	41	31	
	Rh-	11	14	10	2	
	Total	138	82	51	33	304

primary education, 97 had high school or associate degree, and 116 had university or postgraduate education (Table 2).

When evaluating income levels based on occupational distribution, income level data were categorized into three levels: low, medium, and high. Among the female volunteers included in the study, those who did not work officially and were classified as housewives were categorized as low-income level, those who earned a salary at the minimum wage level on average were categorized as medium-income level, and those who belonged to professions such as doctor, teacher, architect, engineer, and academician and earned income above the minimum wage level were categorized as high-income level. Income level

distributions for both the fertile and infertile groups are shown in Table 3.

In addition to these evaluations, an examination was conducted to determine whether blood groups affected the etiology of infertility. Therefore, among the 304 infertile volunteers who were treated at the Süleyman Demirel University ART Center, etiologies were examined, and infertile patients were classified into five groups: those diagnosed with female factor infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS), diminished ovarian reserve (DOR), and tubal factors, as well as a male factor and unexplained (UNEXP) etiology reasons. Blood group distributions among these groups were evaluated (Table 4).

Table 2 Distribution based on education level among groups

Group	Primary Education	High School or Associate Degree	University or Postgraduate	Total
Fertile Group	116	105	83	304
Infertile Group	91	97	116	304

Table 3 Distribution based on income levels among groups

Group	Low-Income Level	Medium-Income Level	High-Income Level	Total
Fertile Group	241	12	51	304
Infertile Group	163	52	89	304

Table 4 Distribution of blood groups among infertile groups based on the etiology of infertility

Infertility Cause	A Rh ⁺	O Rh ⁺	B Rh ⁺	AB Rh ⁺	A Rh ⁻	O Rh ⁻	B Rh ⁻	AB Rh ⁻	Total
PCOS	32	19	10	12	4	6	3	0	86
UNEXP	33	15	7	4	3	2	0	1	65
DOR	20	18	12	7	1	4	0	0	62
Tubal	3	1	2	1	0	0	1	0	8
Male	39	15	10	7	3	2	6	1	83
									304

Discussion

Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy despite regular sexual intercourse without using any contraceptive method for a year among couples in their reproductive years, and according to the World Health Organization data, it affects 15% of couples. Infertility prevalence is approximately 5.5% in the 25-29 age group, 9.4% in the 30-34 age group, and 19.7% in the 35-39 age group (21).

According to the results obtained from this study, the average ages were calculated as 30.68 ± 4.70 in the fertile group and 32.50 ± 5.35 in the infertile group. The age range of 23-39 years stated in the inclusion criteria for volunteers was considered when forming the sample.

In today's world, changing living conditions have numerous effects in various areas and contribute significantly to the increasing infertility rates. Especially women planning for postgraduate education or having such an education tend to postpone their desire to have children to later ages (22). When looking at the educational status of the groups in this study (Table 3), it was determined that 83 participants in the fertile group and 116 in the infertile group had undergraduate or postgraduate education. Therefore, the age averages and the data related to educational levels support this trend.

When evaluating income levels based on occupational distributions, income levels were categorized into low, medium, and high. However, the educational statuses and income levels of both the fertile and infertile groups included in the study do not show a parallel trend. This could be attributed to individuals with high school or associate's degrees being housewives or having jobs outside their education or profession.

Studies in the literature have reported the associations between blood groups and various diseases. This study aimed to investigate whether blood groups affect infertility. When blood groups were evaluated without distinguishing the Rh factor, the most dominant blood group was found to be A in both the fertile and infertile groups, followed by O, B, and AB groups (Table 1). When blood group data were evaluated according to the Rh+ and Rh- status, A blood group was dominant in both groups, followed by O, B, and AB groups. Therefore, no statistically significant difference in blood group distribution was found between the fertile and infertile groups ($p < 0.05$).

Another hypothesis that constitutes the narrative

of this study is to investigate whether blood groups affect the etiology of infertility. In this study, infertile patients were categorized into 5 groups based on etiologies, including female factors (PCOS, DOR, and tubal factors), male factors, and unknown causes, to evaluate the distribution of blood groups (Table 4).

As women age, their ovarian reserve tends to decrease. Additionally, metabolic disorders like obesity, hormonal irregularities, and intensive treatment methods such as chemotherapy and radiotherapy can also impact the quantity and quality of ovarian reserve. In a study by Nejat et al., a relationship between blood type and DOR was reported, indicating a predominance of blood type A among patients diagnosed with DOR (3). However, in another study, blood type O was associated with DOR risk, while a study conducted in China suggested that blood type O had a lower risk for DOR, and blood types A and AB were considered risk factors (4).

In our study, among the infertile patients diagnosed with DOR, 21 had blood group A, 22 had blood group O, 12 had blood group B, and 7 had blood group AB. Considering these data, it can be inferred that racial differences between study populations could influence blood group prevalence and ovarian reserve.

In female factor infertility, PCOS and tubal factors are significant along with age and ovarian reserve, as they influence oocyte quality. Oocyte quality is important for early embryonic development, pregnancy, and fetal development. Although no direct relationship has been established between blood groups and PCOS or tubal factors in the literature, a study involving Indian women reported that AB blood group women had higher oocyte qualities than other blood groups (23).

In our study, among the patients diagnosed with infertility due to PCOS, 36 had blood group A, 25 had blood group O, 13 had blood group B, and 12 had blood group AB. Additionally, 8 patients were diagnosed with infertility due to tubal factors, of whom 3 had blood group A, 1 had blood group O, 3 had blood group B, and 1 had blood group AB.

Especially in recent years, there has been an increase in male-factor infertility compared to female-factor infertility. In this study, out of 304 infertile patients, 83 were diagnosed with male factor infertility. When analyzing the blood group distribution of these 83 infertile patients, it was found that 42 had blood group A, 17 had blood group O, 16 had blood group B, and 8 had blood group AB. According to blood group

distribution among the groups, blood group A was dominant in this study.

However, a study in Pakistan, evaluating blood groups among fertile and infertile male patients, suggested a significant difference between blood group O and male infertility (24).

Lastly, when analyzing the blood group distribution of 65 patients diagnosed with infertility due to unexplained reasons, 36 had blood group A, 17 had blood group O, 7 had blood group B, and 5 had blood group AB.

Based on the findings obtained from this study, it has been determined that blood groups do not directly affect infertility. When examining the results of other studies in the literature, it can be emphasized that racial differences particularly influence blood group distributions. Additionally, it has been observed that the prevalence of infertility increases proportionally with age. However, an important point is that infertility is a multifactorial condition arising from the convergence of various factors, including genetics, environment, lifestyle, and health.

Therefore, in order to fully comprehend the impact of blood groups on infertility, further comprehensive research with increased sample sizes is needed. It should be acknowledged that infertility is a complex issue influenced by numerous factors, and a holistic approach that considers genetics, environment, lifestyle, and health is essential for a comprehensive understanding.

Acknowledgment

We would like to thank the staff of Süleyman Demirel University Department of Obstetrics and Gynecology for their support.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Ethics Committee approval was received on 22.06.2023 dated, 132 numbered Clinical Research Ethics Committee meeting, School of Medicine, Süleyman Demirel University. The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

D.U.K: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation, Visualization; Writing-original draft.

M.Ç: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Visualization; Validation; Writing-review & editing.

References

- Harlev A, Walfisch A, Oran E, Har-Vardi I, Friger M, Lunenfeld E, et al. The effect of fertility treatment on adverse perinatal outcomes in women aged at least 40 years. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(1):98-104.
- Altamimi SI, Snobar RO, Al-Fraihat, A, Albuarki M, Rizk D. Causes of infertility. *Bahrain Med Bull.* 2019;41(2):93-96.
- Nejat EJ, Jindal S, Berger D, Buyuk E, Laloti M, Pal L. Implications of blood type for ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2513-2517.
- Lata I, Mishra P. To study the association of ABO blood group type with Ovarian reserve in infertile women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;4(3):75-79.
- Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *Jama.* 2017;318(14):1367-1376.
- Yusuf I, Emokpae MA. Association between a marker of sperm DNA damage and sperm indices in infertile males in Benin City, Nigeria: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2021;19(2):137-146.
- Castleton PE, Deluao JC, Sharkey DJ, McPherson NO. Measuring reactive oxygen species in semen for male preconception care: A scientist perspective. *Antioxidants.* 2022;11(2):264.
- Sharma G, Choudhary R, Bharti D. Studies showing the relationship between ABO blood groups and major types of cancers. *Asian J Exp Sci.* 2007;21(1):129-132.
- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2009;41(9):986-90.
- Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood; Am J Hematol.* 2010;115(23):4635-43.
- Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW, et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2010;128(2):482-486.
- Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res.* 2010;70(3):1015-23.
- Xie J, Qureshi AA, Li Y, et al. ABO blood group and incidence of skin cancer. *PLoS One.* 2010;5(8):e11972.
- Ganitha G, Bhumkar S, Bhuvaneshwari J. Association of ABO blood groups and infertility. *Int J.* 2012;2(5):72-77.
- Spitzer D, Corn C, Stadler J, Wirleitner B, Schuff M, Vanderzwalmen P, et al. Implications of blood type for ovarian reserve

- and infertility–impact on oocyte yield in IVF Patients. *Geburtsh Frauenheilk.* 2014;74(10):928-932.
16. Şengül Ö, Dilbaz B, Yerebasmaz N, Dede S, Altınbaş Ş, Erka-ya S. Only female age, and not blood type, is associated with ovarian reserve. *Int J Fertil Steril.* 2014;8(2):143.
 17. Dibby HJ. Blood group and infertility relationship. *Med J Baby-lon.* 2015;12(2):479-483.
 18. Awartani K, Al Ghabshi R, Al Shankiti H, Al Dossari M, Cos-kun S. Association of blood groups with ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization treatment. *Ann Saudi Med.* 2016;36(2):116-120.
 19. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexib-le statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191.
 20. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regressi-on analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-1160.
 21. Amanak K, Karaöz B, Sevil Ü. Modern yaşamın infertilite üzeri-ne etkisi. *TAF Prev Med Bull.* 2014;13(4):345-350.
 22. Ünal S, Kargın M, Akyüz A. İnfertil kadınları psikolojik olarak etkileyen faktörler. *TAF Prev Med Bull.* 2010;9(5):481-486.
 23. Natarajamani ST, Thiagarajamurthy D, Subramanian M, Moort-hy JD, Bhargav A, Parameaswari PJ. Oocyte quality and ABO blood group system: are they connected? *Int. J Reprod Contra-cept Obstet.* 2015;4(3):736.
 24. Khan MS, Ahmed Z, Hanif R, Zaman S, Ali I, Rahman JU. Rela-tionship between blood groups and male infertility. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010;22(1):154-156.

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE AKUT APANDİSİT Mİ, NEGATİF APENDEKTOMİ Mİ AZALDI?

ACUTE APPENDICITIS OR NEGATIVE APPENECTOMY? WHICH WAS REDUCED DURING THE COVID-19 PANDEMIC?

Metin YALAZA¹, Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ², Serdar ÇOŞKUN²

¹ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

² Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, TÜRKİYE

Cite this article as: Yalaza M, Keskinliç Yağiz B, Coşkun S. COVID-19 Pandemi Döneminde Akut Apandisit mi, Negatif Apendektomi mi Azaldı? Med J SDU 2023; 30(3): 492-498.

Öz

Amaç

Pandemi döneminde hastanelerden duyulan korku ve kısıtlamalar acil serviste hasta başvurularını önemli ölçüde azaltırken çeşitli cerrahi hastalıkların ciddiyetinde kayda değer bir artışına neden olmuştur. Çalışmamızda ameliyat edilen akut apandisit olgularının başvuru anındaki hastalık ciddiyetini ve negatif apendektomi oranlarını belirleyerek bu sonuçları pandemi olmayan dönemle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Pandemi döneminde (12.03.2020- 31.05.2020) ve pandemi olmayan dönemde (12.03.2019-31.05.2019) apandisit nedeniyle tedavi edilen 152 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Apendektomi sayıları, komplike akut apandisit oranları, apandiks çapları, inflamatuvar belirteçler, tanısal amaçla tercih edilen görüntüleme yöntemleri ve hastaların hastanede yatış süreleri ile ilgili veriler analiz edildi.

Bulgular

Pandemi döneminde bir önceki yılın aynı zaman aralığına kıyasla apendektomi sayısının %41,6 oranında azaldığı tespit edildi. Pandemi döneminde lökosit ve

nötrofil sayısı ve apandiks çapının pandemi olmayan döneme göre anlamlı oranda arttığı izlendi (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.014$, $p=0,013$). Her iki dönemde hastanede yatış süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Pandemi döneminde anlamlı oranda olmasada bilgisayarlı tomografi kullanımının arttığı (%59,3'e karşı %73,3) ve USG kullanımının azaldığı (%40,7'ye karşı %26,7) tespit edildi. Komplike olmayan akut apandisit ve malignite oranlarının her iki dönemde benzer olduğu izlendi (sırasıyla %63,5, %67,9 ve %2,1, %1,8). Pandemi döneminde anlamlı oranda olmamakla birlikte komplike apandisit oranının arttığı (%16,7'ye karşı %23,2) ve negatif apendektomi oranının azaldığı (%17,7'ye karşı %7,1) izlendi.

Sonuç

Pandemi öncesi dönemle kıyaslandığında komplike apandisit ve negatif apendektomi oranlarında tespit ettiğimiz ancak istatistiksel olmayan farkla ilgili mevcut literatürden kesin hüküm çıkarmak mümkün değildir. Pandemi apandisitinin tanı zamanının yanı sıra seyrini ve tedavi yaklaşımını de etkilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut apandisit, COVID-19, Negatif apendektomi

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M.Y. / drmetinyalaza@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.08.2023

ORCID IDs of the authors:M.Y: 0000-0001-7104-7103; B.K.Y: 0000-0003-2271-2116;

S.Ç: 0000-0002-7238-6032

Abstract

Objective

The restrictions and fear against the hospitals during the pandemic has caused a reduction in the emergency department admittance but it appears that patients with various surgical conditions have admitted with an advanced condition. The aim of the present study is to evaluate and to compare disease severity at the time of admittance and the negative appendectomy rates among the patients who were operated for acute appendicitis between the pandemic period and before the pandemics.

Material and Method

The data of the 152 patients who were operated for acute appendicitis during the first episode of restrictions of the pandemics (03.12.2020-05.31.2020) and 1 year before the restrictions (03.12.2019-05.31.2019) were retrospectively evaluated. The rates of appendectomy and complicated appendicitis, appendiceal diameter, inflammatory markers, diagnostic imaging modalities and length of hospital stay were evaluated.

Results

The appendectomy rates were reduced in the pandemic period by 41.6% compared to the previous period.

Leucocyste and neutrophile counts and appendiceal diameter were significantly higher in the pandemic period than the previous period ($p=0.003$, $p=0.014$, $p=0.013$, respectively). No significant difference was observed for length of hospital stay between the 2 periods. Although not statistically significant, CT was more commonly performed (59.3% vs 73.3%) while US was less commonly performed (40.7% vs. 26.7%) in the pandemic period. The rates of non-complicated appendicitis and malignancy were not different between the 2 periods (63.5% vs. 67.9% and 2.1% vs. 2.8%, respectively). Although not statistically significant, the rate of complicated appendicitis was increased (16.7% vs. 23.2%) and the rate of negative appendicitis was reduced (17.7% vs. 7.1%)

Conclusion

It is not possible to withdraw strong conclusions depending on the current literature data regarding the prepandemic and pandemic comparison of complicated appendicitis and negative appendicitis. Pandemic has caused a considerable impact on the appendicitis severity at admission and management process.

Keywords: Acute appendicitis, COVID-19, Negative appendectomy

Giriş

Covid-19 virüsü tüm dünya genelinde milyonlarca insani etkileyen bir pandemiye neden oldu. 1 Aralık 2019 da Çin'de ilk vakanın bildirilmesinin ardından hızla artan vaka sayıları ve ölümler nedeni ile 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, Novelkorona virüs hastalığını COVID-19 pandemisi olarak ilan etti (1). Salgının başlangıcında etkili antiviral tedaviler veya aşuların olmaması, insanları korunma yöntemi olarak sosyal mesafeyi korumaya, maske takmaya ve evde kalmaya yöneltti (2). Pandemi ile birlikte sağlık bakım sistemlerinde ve acil cerrahi müdahalelerde değişiklikler oldu (3, 4). Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleri doğrultusunda kanser ameliyatlarına, apendektomi gibi acil cerrahi girişimlere izin verilirken hayati tehlike arz etmeyen elektif prosedürlerin ertelenmesi önerildi (5, 6). Travma dışı cerrahi şikayetleri olan hastaların acil servis başvuruları bu dönemde %30'dan fazla azaldı (7).

Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'deki ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020 tarihinde bildirildi. Pandeminin ilanı ile birlikte sokağa çıkma kısıtlaması dahil çok sayıda önlem alınarak yeni olgu ve ölüm sayılarında

artışın önüne geçildi. 1 Haziran 2020 tarihi itibari ile sıkı tedbirlerin sosyoekonomik hayata olumsuz etkileri yanında sürdürülebilirlikteki zorluklar nedeni ile alınan sıkı tedbirler kademeli olarak azaltıldı.

Sağlık hizmetlerine erişimin azalması ve acil servis başvurularında gecikmeler nedeni ile hastalıkların klinik tablosunda kötüleşme ve komplikasyon oranlarında artış görülmüştür (8). COVID-19'a yakalanma konusundaki kaygı ile hastane başvurularında azalma akut apandisit hastalarında negatif apendektomi oranının azalmasına neden olabilir. Çalışmada COVID-19 pandemisi nedeniyle sıkı tedbirlerin alındığı dönemde apendektomi yapılan hastalarda komplike apandisit ve negatif apendektomi oranlarının bir önceki yılın aynı zaman aralığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Samsun Gazi Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde yürütüldü. Covid-19 pandemisi nedeni ile sıkı tedbirlerin uygulandığı 12.03.2020-31.05.2020 dönemi ile pandemi olmayan 2019 yılının aynı zaman aralığında (12.03.2019-31.05.2019)

akut apandisit nedeni ile apendektomi yapılan hastalar karşılaştırıldı. 18 yaş altı ve gebeler çalışmadan dışlandı. Çalışma parametreleri Hastane Bilgi Sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Çalışmanın onayı Samsun İl Sağlık Müdürlüğü'nden ön izin alınarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (GOKA/19.11.2021). Ameliyatlar açık cerrahi teknik ile gerçekleştirildi. Hastanemizde pandemi döneminde acil cerrahi işlemlerde hastalardan rutin olarak sürüntü alınarak PCR testi yapıldı. Covit-19 pozitif olan bir hasta ameliyat sonrası izole edildi. Çalışmada demografik özellikler, laboratuvar bulgular, apandiks çapı, tanısal görüntüleme yöntemi, yatış süresi ve histopatolojik sonuçlar değerlendirildi. Histopatolojik veriler komplike olmayan akut apandisit, komplike apandisit, apandiks malignitesi ve negatif apendektomi olarak gruplandı. Gangrenöz apandisit ve perforasyon durumu komplike apandisit olarak tanımlandı. Akut inflamasyon bulguları olmayan lenfoid hiperplazi, periapandiküler hafif inflamasyon ve mukosel negatif apendektomi olarak tanımlandı. Fizik muayeneye ilave olarak tanıyı doğrulamak için ultrasonografi (USG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 26 programına aktararak tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verildi. İki grup arasındaki fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Ki kare testinden yararlanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 152 hasta dahil edildi. Pandemi olmayan 12.03.2019-31.05.2019 döneminde 96 (%63,2), pandemi nedeniyle sıkı tedbirlerin alındığı 12.03.2020-31.05.2020 döneminde 56 (%36,8) hastaya akut apandisit nedeni ile apendektomi yapıldı. Pandemi döneminde bir önceki yılın aynı zaman aralığına kıyasla apendektomi sayısının %41,6 oranında azaldığı tespit edildi. Her iki dönemde yaş ortalaması benzerdi. Cinsiyet açısından dönemler arasında anlamlı fark izlenmedi. Pandemi döneminde lökosit ve nötrofil sayısı ve apandisit çapının pandemi olmayan döneme göre anlamlı oranda arttığı izlendi (sırasıyla

Tablo 1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		2019 (n=96) n (%) / ort±ss	2020 (n=56) n (%) / ort±ss	p
Cinsiyet	Erkek	57 (59,4)	36 (64,3)	0,549
	Kadın	39 (40,6)	20 (35,7)	
Yaş		35,90±16,90	35,05±15,55	0,761 ^t
Lökosit (10 ⁹ /L)		11,42±3,89	13,36±3,60	0,003^{kt}
Lenfosit (10 ⁹ /L)		1,72±0,72	1,92±0,81	0,132 ^t
Nötrofil (10 ⁹ /L)		8,85±3,88	10,41±3,55	0,014^{kt}
Platelet (10 ⁹ /L)		238,83±63,84	246,32±64,75	0,489 ^t
Apendiks çapı (mm)		8,71±3,03	10,07±3,51	0,013^{kt}
Yatış süresi (gün)	1	27 (28,1)	10 (17,9)	0,337 ^k
	2	39 (38,5)	23 (41,1)	
	3 ve üzeri	32 (33,3)	23 (41,1)	
Tanısal Görüntüleme	USG +	16 (16,7)	5 (8,9)	0,341 ^k
	BT +	57 (59,3)	41 (73,3)	
	USG - ve BT +	11 (11,5)	4 (7,1)	
	USG ve BT -	12 (12,5)	6 (10,7)	

k: Ki kare testi, t: Bağımsız örneklem t testi* $p < 0,05$ USG +: USG'de akut apandisit bulgusu var; BT: BT'de akut apandisit bulgusu var; USG - BT+: USG'de tanı konamayan BT'de akut apandisit bulgusu var; USG ve BT -: USG ve BT'de akut apandisit bulgusu yok

$p=0,003, p=0,014, p=0,013$) (tablo 1). Her iki dönemde yatış süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Her iki dönemde tanısal amaçlı ilk tercih edilen görüntüleme yönteminin BT olduğu tespit edildi. Pandemi döneminde anlamlı oranda olmasada ilk tercih olarak BT kullanımının arttığı (%59,3'e karşı %73,3) ve USG kullanımının azaldığı (%40,7'ye karşı %26,7) tespit edildi (tablo 1).

Komplike olmayan akut apandisit ve malignite oranlarının her iki dönemde benzer olduğu izlendi, sırasıyla %63,5, %67,9 ve %2,1, %1,8. Pandemi döneminde anlamlı oranda olmamakla birlikte komplike apandisit oranının arttığı (%16,7'ye karşı %23,2) ve negatif apendektomi oranının azaldığı (%17,7'ye karşı %7,1) izlendi (tablo 2).

Patolojik tanıları apandisit olan, pandemi olmayan dönemde 77 ve pandemi döneminde 51 hasta mevcut-

tu. Pandemi döneminde lökosit ve nötrofil sayısı ve apandiks çapının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi (tablo 3).

Tartışma

Depremler, sel ve orman yangınları gibi afet durumlarında, başta ameliyat gerektiren hastaların olmak üzere acil servis başvuruları artma eğilimindedir. Salgın hastalık varlığında ise durum farklıdır. Pandemi sırasında hem elektif cerrahi hem de cerrahi acil durumların azaldığı dünya çapında bildirilmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında ilk bir aylık süreçte (Mart 2020) acil servis başvurularının insidansının %48 azaldığı tespit edilmiştir (9). COVID-19 pandemisi sırasında Mart-Mayıs 2020 döneminde hastalığın yayılmasını sınırlamak için Türkiye'de sıkı izolasyon tedbirleri alınmıştır. Bu dönemde Türkiye'de yapılan bir çalışmada genel cerrahi hastalarının acil başvuru-

Tablo 2 Pandemi öncesi 2019 dönemi ve pandemi döneminde patolojik tanıların analizi

Patolojik Tanı	2019 (n=96)	2020 (n=56)	p
	n(%)	n(%)	
Non-komplike akut apandisit	61 (63,5)	38 (67,9)	0,287 ^k
Komplike apandisit	16 (16,7)	13 (23,2)	
Malignite	2 (2,1)	1 (1,8)	
Negatif Apendektomi	17 (17,7)	4 (7,1)	

k: Ki kare testi, $p<0,05$

Tablo 3 Patolojik olarak apandisit tanılı hastaların analizi

		2019(n=77)	2020(n=51)	p
Cinsiyet	Erkek	49 (63,6)	34 (66,7)	0,725 ^k
	Kadın	28 (36,4)	17 (33,3)	
Yaş		34,58±15,13	34,84±15,61	0,926 ^t
Lökosit ($10^9/L$)		12,13±3,72	13,81±3,33	0,010^{at}
Lenfosit ($10^9/L$)		1,72±0,70	1,91±0,83	0,161 ^t
Nötrofil ($10^9/L$)		9,52±3,75	10,84±3,34	0,044^{at}
Plt ($10^9/L$)		236,19±59,73	246,55±67,10	0,363 ^t
Apendiks çapı (mm)		8,84±2,70	10,25±3,53	0,012^{at}

k: Ki kare testi, t:Bağımsız örneklem t testi*: $p<0,05$

ularının %25 oranında azaldığı tespit edilmiştir (10). Bazı çalışmalar tecrit dönemi ile birlikte pandemide apendektomi sayısında dramatik bir düşüş olduğunu bildirmiştir (11, 12).

Tankel ve ark. benzer şekilde COVID-19'un başlangıç döneminde acil servislere akut apandisit ile başvuran hasta sayısında önemli oranda düşüş tespit etmişlerdir (13). Ancak hastaların hastaneye daha geç başvurmadığını ve komplike apandisit insidansının artmadığını göstermişlerdir. Aynı şekilde çalışmamızda pandemi nedeniyle sıkı tedbirlerin alındığı dönemde apendektomi yapılan hasta sayısının önceki yılın aynı dönemine göre %41,6 oranında düştüğü tespit edilmiştir. Samsun gibi büyük bir şehirde pandemi döneminde hastane sayısının artmadığı ve nüfus sayısının azalmadığı düşünülürse bu dönemde yapılan apandisit sayısında tespit edilen azalma dikkate değerdir. Bu düşüşün nedenlerinden biri hastalığın hastalar tarafından evde semptomatik tedavisi olabilir. Akut apandisit cerrahi yerine intravenöz antibiyotiklerle tedavi edilmesi literatürde iyi tanımlanmıştır. Ayrıca birinci basamakta muayene sırasında tespit edilen sağ alt kadranda ağrısı olgularının neredeyse tamamının cerrahi açıdan değerlendirilmesi için acil serviste genel cerrahiye ivedilikle sevk edildiği bilinmektedir. Bu olgularda ameliyat kararı alınmasa bile hastalara yatırılarak veya ayakta antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Acil servise başvurmayan hastaların ise bir kısmının antibiyotik tedavisi aldığı varsayılabilir. Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, akut apandisit tanısı radyolojik olarak doğrulanmış hastalarda antibiyotiksiz tedavi başarısızlığı oranı, antibiyotik tedavisi alan hastalarla benzer bulunmuştur (14). Bu çalışmada akut apandisit antibiyotiksiz tedavi kriterleri apandiks çapının maksimum 11 mm'ye kadar dilatasyonu ve fekalit saptanmamasıdır. Hastanın durumuna bağlı olarak komplike olmayan veya erken apandisit için antibiyotik tedavisi önerilse de ameliyatı geciktirmenin hastanede kalış süresini uzatacağı, hastaneye yatış olasılığını artıracacağı veya hastaya zarar vereceği düşünülmektedir (15, 16).

COVID-19 ile enfekte olan hastaların solunum semptomlarına ilave olarak %50,5'inde iştahsızlık, ishal, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar bildirilmektedir (17). Apendektomi yapılan hasta sayısındaki azalmanın diğer bir nedeni GIS semptomları ile bulgu veren COVID-19 hastalarının izolasyon döneminde evde semptomatik olarak tedavi edilmiş olması olabilir. Diğer bir neden imkanların kısıtlı, ihtiyaçların fazla olması dolayısı ile küresel sağlık hizmetlerinde kaynak tahsisinin önem arz ettiği böylesi zamanlarda akut cerrahi hizmetlerin sunum ve erişilebilirliğindeki zorluk olabilir.

Akut apandisit semptomlarının başlamasından itibaren 24 saatten uzun sürede hastaneye başvuran hastalarda perfore apandisit riski artmaktadır (18). COVID-19 pandemi döneminde komplike apandisit sıklığının incelendiği bir çalışmada, hastaların şikayetlerinin başlangıcından hastaneye yatışına kadar geçen sürenin önemli ölçüde arttığı belirtilmiştir (19). Orthopoulos ve arkadaşları COVID-19 pandemi döneminde akut apandisit sayısında düşüş, komplike apandisit oranında artış tespit etmişlerdir (20). Meriç ve arkadaşları pandemi döneminde perfore apandisit oranında anlamlı bir artış bulmuşlardır (21). Şahin ve arkadaşları pandemi döneminde hastaların karın ağrılarının başlamasından sonra hastaneye geç başvurmaları nedeniyle komplike apandisit oranının arttığını bildirmiştir (22). Çalışmalarında Covid-19 pandemisi sürecinde karın ağrısı başladıktan sonra hastaneye başvurma süresinin ortalama 1,37 günden 2,54 güne anlamlı şekilde uzadığını tespit etmişlerdir.

Histolojik inceleme ile akut inflamasyonun olmadığı gösterildiği negatif apendektomi olgularının oranı literatürde halen yüksektir. Geçmişte negatif apendektomi oranı %20'lerde bildirilmiştir (23). Görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile bu oran %11'lere düşürülmüştür (24). Başkent ve arkadaşları pandemi döneminde komplike apandisit oranında artış tespit etmemiş iken negatif apendektomi oranında azalma tespit etmişlerdir (25). Çalışmamızda ise pandemi döneminde komplike apandisit oranının arttığı (%16,7'ye karşı %23,2) ve negatif apendektomi oranının azaldığı (%17,7'ye karşı %7,1) görülmüş fakat istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir. Ceresoli ve ark. pandemi döneminde kontrol dönemine kıyasla negatif apendektomi oranında önemli bir azalma tespit etmişlerdir (26). Yazarlar bu durumu insanların acil servisleri tehlikeli yerler olarak görmesi ile ilişkilendirmiş ve buna bağlı olarak semptomları hafif olan hastaların evde konservatif olarak tedavi edilmiş olabileceğini ifade etmişlerdir. Negatif apendektomi oranlarında literatürde tespit ettiğimiz bu farklılık akut apandisit klinik tanısının bazen zor olduğunun göstergesidir. Terapötik olmayan cerrahi oranlarını azaltmak için konservatif olarak tedavi edilebilecek kataral apandisit hastalarını belirlemek üzere tanı sürecini iyileştirmek gereklidir. Şahin ve arkadaşları tanı amacı ile USG veya BT ile tetkik oranlarında pandemi ve pandemi öncesi arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (22). Çalışmamızda her iki dönemde de tanılabilir görüntüleme için ilk tercihin BT olduğu ve pandemi döneminde tomografi kullanımının arttığı USG kullanımının azaldığı fakat tetkik oranlarında anlamlı farklılık izlenmediği görülmüştür. COVID-19 pandemi döneminde yakın temasın en aza indirilmesi ve risk altındaki sağlık çalışanlarını korumak için USG kullanımının azaldığı

düşünölmektedir. Pandemi döneminde artan BT kullanımı, doğru hasta seçimini sağlayarak negatif apendektomi oranlarında azalmaya neden olmuş olabilir.

COVID-19 pandemisi döneminde hastaların patolojik incelemelerinde komplike apandisit bulgularının daha yüksek oranlarda bildirildiği savı ve hastaların pandemi öncesi döneme kıyasla daha şiddetli bir enflamatuvar prevalansa sahip olduğu hipotezi birçok araştırmacı tarafından desteklenmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu hipotezle kısmen uyumludur. Çalışmamızda pandemi döneminde apandiks çapı, lökosit ve nötrofil sayılarının pandemi olmayan döneme göre anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (sırası ile p:0,013, p:0,003 ve p:0,014).

Laparoskopik ameliyatlarda kullanılan gazın aeresol etkisiyle viral kontaminasyona yol açabileceği düşüncesi pandemi döneminde laparoskopik uygulamaların azalmasına neden olmuştur. Pandemi döneminde açık cerrahi tekniğin daha tercih edilir olduğu görölmüştür (10). Pandemi döneminde laparoskopik yaklaşım yerine açık cerrahinin tercih edilme nedenlerine dair bazı açıklamalar olsa da kanıtlar hala yetersizdir. Bu yetersizliğe rağmen cerrahlar ve diğer ameliyathane personeli arasında anksiyete ve belirsizlik açık cerrahiye eğilimi artırmıştır. Çalışmamızda hastaların tamamının kişisel tercihe bağlı olarak açık teknikle ameliyat edildiği düşünölmekle birlikte 2. basamak hizmet hastanesi olmanın getirdiği yoğunlukta bir etken olabilir.

Pandemi döneminde uygulanan kısıtlamalar nedeniyle hastane başvurularında azalma ve geç başvuru farklı sorunlara neden olmuş olabilir. İntraabdominal sepsise neden olan komplike apandisit benzeri acil durumlar COVID-19 kadar ölümcüldür. Bu nedenle, COVID-19 dışı durumlarla ilişkili ölüm oranlarını azaltmak için, insanları acil durumlar için hastanelere başvurmaktan kaçınmalarını konusunda bilgilendirmek son derece önemlidir. Acil cerrahi prosedürler gerekli önlemler alınarak ve kişisel koruyucu ekipman kullanımına dikkat edilerek pandemi dönemlerinde güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma tek merkezlidir ve diğer pandemi hastaneleri hakkında genelleme yapmak uygun olmayabilir. İkinci olarak, pandemi öncesi dönemde olduğu gibi pandemi döneminde yeterli literatür kanıtı olmaksızın tüm apendektomiler açık teknikle yapılmış olduğundan bu açıdan bir değerlendirme yapılamamıştır. Üçüncü olarak, ağrının başlaması ile hastaneye başvuru arasında geçen süre çalışmanın retrospektif doğası ve hastane kayıt sisteminde bununla ilgili verilerin olmaması ne-

deni ile değerlendirilememiştir. Dördüncü olarak, acil servise gelen bazı hastalar genel cerrahiye başvurmadan kendi istekleriyle hastaneden ayrılmış ya da kontaminasyon riski göz önünde bulundurularak tipik muayene bulguları olmayan hastalar acil tıp doktorları tarafından taburcu edilmiş olabilir. Son olarak, bazı hastalar daha az riskli buldukları başka hastanelerin acil servisine gitmiş olabilir.

Sonuç

COVID-19 salgını sağlık sistemlerini dünya genelinde zorlayan küresel bir pandemi olmuş; ulusal sağlık sistemlerinin gözden geçirilmesine yol açmıştır. Pandemi öncesi dönemle kıyaslandığında komplike apandisit ve negatif apendektomi oranlarında tespit ettiğimiz ancak istatistiksel olmayan farkla ilgili mevcut literatürden kesin hüküm çıkarmak mümkün değildir. Pandemi apandisitini tanı zamanının yanı sıra seyrini ve tedavi yaklaşımını de etkilemiştir. Bu varsayımı doğrulamak, literatür sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabilmek ve süreci doğru yönetebilmek için, özellikle de sağlık hizmeti kaynaklarının son derece kısıtlı olduğu bu zor zamanlarla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (GOKA/19.11.2021). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun yürütöldü.

Bilgilendirilmiş Onam

Retrospektif dizayn sebebi ile bilgilendirilmiş onam bulunmamaktadır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

M.Y: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Denetim; Görselleştirme; Validasyon; Makalenin Yazımı.

B.K.Y: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi ve yazımı.

S.Ç: Araştırma; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler.

Kaynaklar

- World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline>.
- Burgard M, Cherbanyk F, Nassiopoulos K, Malekzadeh S, Pugin F, Egger B. An effect of the COVID-19 pandemic: Significantly more complicated appendicitis due to delayed presentation of patients! PLoS One. 2021;16(5):e0249171.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine. 2020;26(4):450-2.
- Romero J, Valencia S, Guerrero A. Acute Appendicitis During Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Changes in Clinical Presentation and CT Findings. J Am Coll Radiol. 2020;17(8):1011-3.
- Karaca AS, Ozmen MM, Uçar AD, Yasti A, Demirer S. General Surgery Operating Room Practice in Patients with COVID-19. Turk J Surg. 2020;36(1):i-v.
- Sungur Z, Ergil J, Karaaslan K, Tomak Y, Turgut N, Kurtipek Ö. Recommendation for Resuming Elective Surgery during the Normalising Period in COVID-19 Pandemic. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2021;49(1):58-62.
- Anteby R, Zager Y, Barash Y, Nadler R, Cordoba M, Klang E, et al. The Impact of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak on the Attendance of Patients with Surgical Complaints at a Tertiary Hospital Emergency Department. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020;30(9):1001-7.
- Velayos M, Muñoz-Serrano AJ, Estefanía-Fernández K, Sarmiento Caldas MC, Moratilla Lapeña L, López-Santamaría M, et al. Influence of the coronavirus 2 (SARS-Cov-2) pandemic on acute appendicitis. An Pediatr (Engl Ed). 2020;93(2):118-22.
- Santana R, Sousa JS, Soares P, Lopes S, Boto P, Rocha JV. The Demand for Hospital Emergency Services: Trends during the First Month of COVID-19 Response: Portuguese Journal of Public Health. 2020 Apr 17;1-7. doi: 10.1159/000507764.
- Göksoy B, Akça MT, Inanç Ö F. The impacts of the COVID-19 outbreak on emergency department visits of surgical patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2020;26(5):685-92.
- Kumaira Fonseca M, Trindade EN, Costa Filho OP, Nacul MP, Seabra AP. Impact of COVID-19 Outbreak on the Emergency Presentation of Acute Appendicitis. Am Surg. 2020;86(11):1508-12.
- Sartori A, Podda M, Botteri E, Passera R, Agresta F, Arezzo A. Appendectomy during the COVID-19 pandemic in Italy: a multicenter ambispective cohort study by the Italian Society of Endoscopic Surgery and new technologies (the CRAC study). Updates Surg. 2021;73(6):2205-13.
- Tankel J, Keinan A, Blich O, Koussa M, Helou B, Shay S, et al. The Decreasing Incidence of Acute Appendicitis During COVID-19: A Retrospective Multi-centre Study. World J Surg. 2020;44(8):2458-63.
- Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. Br J Surg. 2017;104(13):1785-90.
- American Collage of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Emergency General Surgery Patients. 2020. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/emergency-surgery>.
- Royal Collage of Surgeons of England. Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19. 2020. Available from: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2>.
- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol. 2020;115(5):766-73.
- Temple CL, Huchcroft SA, Temple WJ. The natural history of appendicitis in adults. A prospective study. Ann Surg. 1995;221(3):278-81.
- Gao Z, Li M, Zhou H, Liang Y, Zheng C, Li S, et al. Complicated appendicitis are common during the epidemic period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Asian J Surg. 2020;43(10):1002-5.
- Orthopoulos G, Santone E, Izzo F, Tirabassi M, Pérez-Caraballo AM, Corriveau N, et al. Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. Am J Surg. 2021;221(5):1056-60.
- Meriç S, Vartanoglu Aktokmakyan T, Tokocin M, Aktimur YE, Hacim NA, Gülcicek OB. Comparative analysis of the management of acute appendicitis between the normal period and COVID-19 pandemic. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2021;27(1):22-5.
- Şahin A TE. Covid-19 pandemisi daha komplike akut apandisit olgularına mı yol açtı? Turkish Journal of Clinics and Laboratory. 2022;13(2):227-31.
- Lewis FR, Holcroft JW, Boey J, Dunphy E. Appendicitis. A critical review of diagnosis and treatment in 1,000 cases. Arch Surg. 1975;110(5):677-84.
- Chooi WK, Brown JA, Zetler P, Wiseman S, Cooperberg P. Imaging of acute appendicitis and its impact on negative appendectomy and perforation rates: the St. Paul's experience. Can Assoc Radiol J. 2007;58(4):220-4.
- Başkent A, Alkan M, Başkent MF. The effect of COVID-19 pandemic period on acute appendicitis and its complications. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2022;29(1):40-5.
- Ceresoli M, Coccolini F, Magnone S, Lucianetti A, Bisagni P, Armao T, et al. The decrease of non-complicated acute appendicitis and the negative appendectomy rate during pandemic. Eur J Trauma Emerg Surg. 2021;47(5):1359-65.

COLOR STABILITY AND MICROHARDNESS OF DIFFERENT GLASS IONOMER CEMENTS

FARKLI CAM İYONOMER SİMANLARIN RENK STABİLİTELERİ VE MİKROSERTLİKLERİ

Uğur Burak TEMEL¹, Özge KAM HEPDENİZ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Temel UB, Kam Hepdeniz Ö. Color Stability and Microhardness of Different Glass Ionomer Cements. Med J SDU 2023; 30(3): 500-507.

Öz

Amaç

Cam iyonomer simanlar sahip oldukları olumlu özelliklerden dolayı diş hekimliğinde birçok farklı tedavi prosedüründe tercih edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, farklı cam iyonomerlerin, farklı solüsyonlarda bekletildikten sonraki renk farkı ve mikrosertlik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Equia Forte, AHfil Silver ve Ionofil cam iyonomerlerin her birinden 40 tane olmak üzere toplam 120 örnek hazırlandı. Her cam iyonomere ait örnekler distile su, kola, çay ve kahve solüsyonlarında bekletildi. Solüsyonlara daldırılmadan önce ve bir hafta sonra örneklerin renk ve mikrosertlik ölçümleri yapıldı. Örneklerin renk ölçümleri bir spektrofotometre ile, mikrosertlik değerleri ise Vickers mikrosertlik cihazı ile değerlendirildi. Renk analizi için, solüsyonlara daldırılmadan önce ve bir hafta sonra örneklerin L*, a* ve b* değerleri elde edilerek renk değişimleri (ΔE) hesaplandı. Elde edilen veriler varyans analizi (ANOVA) ve Tukey's testi ile değerlendirildi.

Bulgular

AHfil Silver için kolada bekleyen örnekler dışında, tüm materyaller için tüm sıvılarda bekletilen örneklerde

mikrosertlik değerlerinde bir artış gözlemlendi. En yüksek renk değişimi Equia Forte için kahvede, AHfil Silver ve Ionofil için kolada bekletilen örneklerde elde edildi ($p<0.05$). En düşük renk değişimi distile suda bekletilen örneklerde elde edildi ve bu değerler Equia forte ve Ionofil için, kabul edilebilir renk değişimi eşik değerinin altındaydı.

Sonuç

Test edilen tüm materyaller, test ortamına daldırıldıktan sonra mikrosertlik ve renk değişim değerlerinde bir farklılık göstermiştir. Mikrosertlik değerindeki artış cam iyonomer simanların zamanla artan maturasyonuna, renk değişimi ise solüsyonların içinde bulunan sarı boyar madde miktarına atfedilebilir.

Anahtar Kelimeler: Cam iyonomer siman, Mikrosertlik, Renk stabilitesi,

Abstract

Objective

Glass ionomers are preferred in many different treatment procedures in dentistry due to their positive features. The aim of this study is to evaluate the color difference and microhardness values of various glass ionomer cement after storing them in different solutions.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: U.B.T. / buraktemel@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 16.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.08.2023

ORCID IDs of the authors: U.B.T: 0000-0001-8100-9805; Ö.K.H: 0000-0002-6198-8839

Material and Method

A total of 120 samples were prepared, including 40 of each of the Equia Forte, AHfil Silver, and Ionofil glass ionomers. Each glass ionomer sample was stored in distilled water, cola, tea, and coffee solutions. Color and microhardness measurements of the specimens were performed before and after a week before it was immersed in solutions. The color measurements of the samples were evaluated with a spectrophotometer and microhardness values were evaluated with Vickers microhardness device. For color analysis, color changes (ΔE) were calculated by obtaining the values of L^* , a^* , and b^* of the samples before and after a week after being immersed in solutions. The data obtained were evaluated by variance analysis (ANOVA) and Tukey's test.

Results

Except for specimens stored in cola for AHfil Silver, microhardness values were increased for all materials

immersed in test solutions. The highest color change was obtained in coffee for Equia Forte, in the samples immersed in cola for AHfil Silver and Ionofil ($p < 0.05$). The lowest color change was detected in samples stored in distilled water, and for Equia Forte and Ionofil, the color change was below the acceptable threshold value.

Conclusion

All the materials tested differ in microhardness and color change values after being immersed in the test environment. The increase in microhardness value can be attributed to the increasing maturation of glass ionomer cement over time, and color change can be attributed to the amount of yellow dyestuff contained in the solutions.

Keywords: Color stability, Glass ionomer cement, Microhardness

Introduction

Glass ionomer cement, developed and introduced in the early 1970s, has anti-cariogenic properties by releasing fluoride. Additionally, it is chemically bonded to the tooth hard tissues, bioactive, clinically simple to use, and has a thermal expansion coefficient comparable to dentin (1, 2). The mentioned favorable properties have provided glass ionomers a wide range of uses in dentistry as a liner, base, orthodontic bracket adhesive, luting cement, fissure sealant, and primary tooth restoration (3). While conventional glass ionomer cement has many beneficial properties, it also has poor mechanical properties, such as low tensile strength, high surface roughness, low brittleness, and poor fracture toughness (4-6). However, the mechanical properties and clinical survival of restorations are negatively affected by conventional glass ionomers' prolonged setting reaction time (4).

Despite these limitations, clinically significant features such as fluoride release, use of bulk-fill, and no additional bonding procedure during application have led to the development of new glass-ionomer-based materials with robust protective properties (7, 8). Recently, high-viscosity glass ionomer cements with a higher powder:liquid ratio have been developed compared to previous glass ionomers (9). Introduced for atraumatic restorative treatment under the auspices of the World Health Organization, this product has acrylic acid molecules with a higher number of silicates and high molecular weight, which increases

the number of matrix crosslinks and provides greater flexural strength (5, 9). High-viscosity glass ionomers present better physicommechanical characteristics and faster setting times than self-curing materials due to their formulations (10-12). Furthermore, a review of clinical investigations using this cement revealed that the failure rates of posterior restorations performed with high-viscosity glass ionomer cement were comparable to the rates of dental amalgam restorations (13).

After application, the restorations undergo several physical and mechanical changes in the oral environment, including wear and discoloration (14). In particular, prolonged and frequent exposure of dental hard tissues and restorative materials with low pH beverages results in erosive wear on their surfaces, adversely affecting restoration's success (2, 15-18). Hardness is intimately related to the restorative material's proportionate limit, durability, and capacity to abrade opposing teeth or materials (19). Examining the surface hardness of tooth-colored materials provides valuable information about the durability of these materials (5). Considering the increasing use of newly developed glass ionomer cement and the consumption of acidic beverages, especially among young people, it is observed that there is a need for studies investigating the effects of these beverages on the surface properties of glass ionomer cement (4). The aim of this study was to evaluate the effect of frequently consumed beverages on the microhardness and color change of a high-viscosity

glass ionomer by comparing it with a silver-reinforced glass ionomer and a conventional glass ionomer cement. The null hypothesis of the study, there would be no difference between the three different glass ionomer cement used in the study in terms of surface hardness and color change values before and after storage in solutions.

Material and Method

A high-viscosity (Equia Forte, GC, Tokyo), silver-reinforced (AHfil Silver, AHL, UK), and conventional (Ionofil, Voco, Germany) glass ionomer cement was used in this study. The design of the study is illustrated in Figure 1.

A total of 120 samples were prepared, 40 for each different glass ionomer. Sectional Teflon cylindrical molds with 6mm diameter and 2mm height were used to prepare the specimens. A Mylar strip was placed on the glass plate and a Teflon mold was placed on the top. According to the manufacturer's instructions, the test products were mixed and carefully placed into Teflon molds without creating any air bubbles. A Mylar strip and a glass plate were placed on top of the cement with slight pressure to overflow the excess material and to obtain a smooth surface. The samples were removed from the mold after waiting for the period each company claimed the setting time had been completed. The prepared samples were stored in distilled water at 37°C for one day.

Forty samples prepared for each glass ionomer cement tested were randomly divided into 4 subgroups (n=10) to be immersed in distilled water, cola, tea, and coffee for 7 days. The determination of microhardness values

and color measurements were performed before the samples were immersed into the beverages. Microhardness measurements were carried out using a microhardness device (TTS Matsuzawa HWMMT-X3, Tokyo, Japan) with the application of a 50 g load for 10 seconds. The mean of three measurements taken from each sample was accepted as the microhardness value (V₁) of that sample. Only one operator carried out the microhardness analyses. A clinical spectrophotometer (Spectroshade Micro, MHT, Italy) was used for color measurements. Before color measurement, the samples were washed with distilled water for 10 s and dried with mild air pressure for 5 s. Three measurements were obtained from each specimen by only one operator. The color measurement of each sample was determined by calculating the mean of these three measurements. Color measurements taken from the samples were recorded as L*, a* and b* values (L₁, a₁, b₁).

The samples, for which the initial microhardness and color measurements were made, were immersed in the distilled water, cola, tea, and coffee solutions and kept in an incubator at 37°C for 7 days. Tea was prepared by putting a 2X2 prefabricated tea bag in 300 ml of boiled water for 10 minutes. Coffee was prepared by diffusing 3.6 g of coffee powder into 300 ml of boiled water. The solutions were changed daily to inhibit bacterial growth. The samples were dried at the end of the 7-day periods, and microhardness (V₂) and color measurements (L₂, a₂, b₂) were again performed. Color change (ΔE) was calculated using the following formulation.

$$\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2} = [(L^2 - L^1)^2 + (a^2 - a^1)^2 + (b^2 - b^1)^2]^{1/2}$$

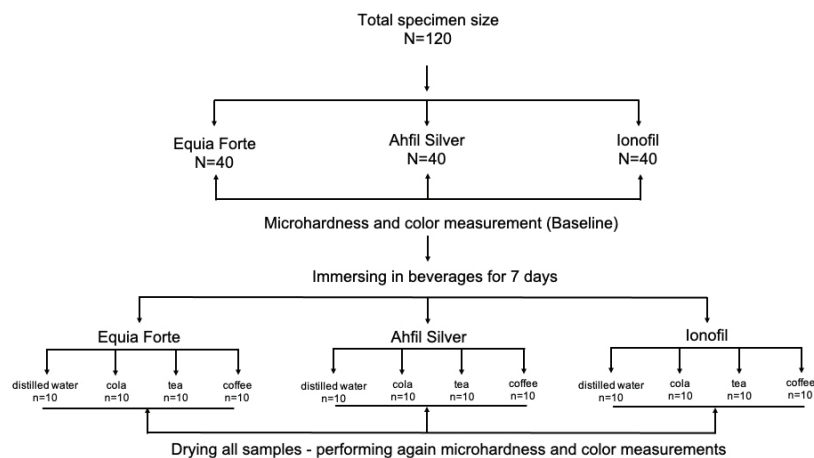


Figure 1
Design of the study

Statistical analyses were performed with the SPSS Program, version 29.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS, Chicago, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was applied to verify if the data were normally distributed, and the data were found to have a normal distribution. The data were also statistically homogenous based on the Levene test. The data were analyzed using a two-way analysis of variance (ANOVA) followed by post-hoc Tukey's tests to compare the means between groups. A t-test analyzed the differences in microhardness values of the materials, evaluating the aging. The p-value less than 0.05 was considered statistically significant for all statistical analyses.

Results

The ΔE values obtained from the specimens stored in different solutions for one week are shown in Table 1. When the ΔE of the glass ionomer cements tested in the study were analyzed by Tukey HSD multiplex comparison, only the difference between AHfil Silver and Ionofil was significant.

The highest and lowest ΔE values for Equia Forte were obtained from samples stored in coffee and distilled water, respectively. The ΔE values of the Equia Forte samples stored in distilled water were statistically lower than the ΔE values of the specimens stored in tea and coffee (p<0.05). Furthermore, the ΔE values of the samples stored in the coffee differed from those in tea and cola.

The maximum color change (ΔE) in Ahfil Silver samples was obtained in samples kept in cola. While the color change values that occurred when Ahfil Silver samples were stored in distilled water, cola, and tea were different from each other, the ΔE values of the specimens stored in coffee differed only with cola samples.

The highest data on color change values obtained from Ionofil samples belonged to cola. The delta values of each of the Ionofil samples stored in the solutions evaluated in the study were statistically different from each other (p<0.05).

When the initial microhardness values (MH₁) of the glass ionomer cements tested in the study were analyzed with the Tukey HSD multiple comparison test, no statistical difference was found between Equia Forte and Ionofil (p>0.05). When the microhardness values (MH₂) obtained after the samples were stored in solutions for one week were compared, no difference was found between Equia Forte and Ionofil again (p>0.05). The microhardness values obtained in the initial state and after storage for one week of the samples are summarized in Table 2.

When the MH₁ and MH₂ values for Equia Forte were compared, the microhardness values of the samples stored in distilled water and tea increased, and this difference was found to be significant (p<0.05). No significant difference was found when MH₂ values

Table 1

The mean values and standard deviations of the color change (ΔE) of the glass ionomer cements stored in staining solutions.

Materials	Solutions	DE ± SD	p
Equia Forte	Distilled water	2.08 ± 0.91 ^a	0.000
	Cola	4.65 ± 1.29 ^{ab}	
	Tea	7.25 ± 2.84 ^b	
	Coffee	10.77 ± 2.98 ^c	
AHfil Silver	Distilled water	3.57 ± 1.97 ^a	0.000
	Cola	11.46 ± 3.04 ^b	
	Tea	6.45 ± 1.61 ^c	
	Coffee	5.89 ± 1.63 ^{ac}	
Ionofil	Distilled water	0.66 ± 0.40 ^a	0.000
	Cola	9.53 ± 1.50 ^b	
	Tea	3.89 ± 1.29 ^c	
	Coffee	7.02 ± 1.16 ^d	

Table 2

The means and standard deviations of glass ionomers' microhardness (MH) values initially (MH₁), and after storing different staining solutions (MH₂)

Materials	Solutions	MH ₁ ± SD	p ₁	MH ₂ ± SD	p ₂
Equia Forte	Distilled water	31.14 ± 7.59 ^{aA}	0.993	41.03 ± 5.76 ^{aB}	0.778
	Cola	30.16 ± 9.93 ^{aA}		37.27 ± 18.32 ^{aA}	
	Tea	31.25 ± 7.36 ^{aA}		36.75 ± 6.09 ^{aB}	
	Coffee	30.75 ± 8.65 ^{aA}		37.10 ± 5.83 ^{aA}	
AHfil Silver	Distilled water	20.36 ± 2.70 ^{aA}	0.991	21.60 ± 2.04 ^{aA}	0.002
	Cola	20.34 ± 3.18 ^{aA}		19.53 ± 2.49 ^{aA}	
	Tea	20.42 ± 2.84 ^{aA}		25.85 ± 5.45 ^{bB}	
	Coffee	20.67 ± 2.76 ^{aA}		21.83 ± 2.33 ^{abA}	
Ionofil	Distilled water	33.77 ± 4.23 ^{aA}	0.999	39.14 ± 2.08 ^{aB}	0.019
	Cola	33.71 ± 4.98 ^{aA}		33.46 ± 5.05 ^{bA}	
	Tea	33.63 ± 4.53 ^{aA}		38.91 ± 2.33 ^{aB}	
	Coffee	33.92 ± 4.31 ^{aA}		37.76 ± 6.26 ^{abA}	

*Lowercase letters show differences between rows. Uppercase letters show differences between columns.

were compared for Equia Fort ($p > 0.05$). When the MH₁ and MH₂ values for AHfil Silver were compared, there was a significant change in the microhardness values of only the samples stored in tea. When the MH₂ values were compared for the same glass ionomer cement, the microhardness values of tea were different with cola and distilled water.

When the MH₁ and MH₂ values for Ionofil were evaluated, it was determined that there was a significant change in the microhardness values of the samples stored in distilled water and tea. When the MH₂ values were analyzed for Ionofil in itself, the values obtained from cola were different from those obtained from tea and distilled water.

Discussion

For the materials to be used for restoration purposes to be clinically successful, they have good internal characteristics, as well as be able to withstand environmental factors in the environment they are exposed to (20, 21). In addition, the human oral cavity is a moist environment in which the applied restorative material is in contact with saliva at any time, and factors such as the low pH of acidic foods and beverages can affect the mechanical and physical properties of restoration (22). In the study, tea, coffee, and cola were known as the most common types of beverages; these fluids were preferred for test

solutions. Based on some studies, distilled water was chosen as a control group (23-25).

Recently, devices like spectrophotometers have been developed to analyze color changes in dental materials. These devices eliminate the subjective aspects of color assessment and provide the analysis of color differences with the CIELAB system (26-29). For this reason, a spectrophotometer was used to detect even the most critical color differences. In addition, the fact that the color measurements obtained by spectrophotometer be able to repeat was the other reason we prefer this device. According to many studies, the clinically acceptable color change threshold value is accepted as 3.3 (26-29). For samples that are kept in distilled water, Equia Forte and Ionofil are under this threshold (2.8 and 0.66 respectively), and for AHfil Silver, this value (3.57) is above the threshold value. Since distilled water does not contain colorants, occurred the higher color change on AHfil Silver than this threshold value is remarkable. However, this change can be attributed to the amount of water absorbed by glass ionomer cement over time (4).

A study reported that the staining in restorations took place within the first week and that stain penetration could reach up to 5 μ (30). In this study, samples were stored in solutions for one week. All specimens stored in colored solutions (tea, coffee, cola) showed a color

change above the acceptable threshold value. In the study, the highest color change was observed in Ahfil Silver samples stored in cola. When glass ionomer cement is stored in acidic environments, it has been reported to release more fluoride than those kept in neutral or basic ambient. Continuous exposure to different pH can cause ion change and significant color change (31). Another research that evaluates the color change in glass ionomer cement similar to our study also found the highest color change is in the group stored in the cola. Researchers have attributed this finding that the low pH of the cola caused degradation on the material surface and causes excessive coloring (14). In our study, the most color change in Ahfil Silver and Ionofil was observed in the examples stored in cola similarly with the above research.

In Equia Forte samples, the highest color change was detected in samples stored in coffee. Research, which obtained similar findings with this result in the study, observed that coffee causes more color change than other drinks (32-34). Bagher et al. argued that the cola had a low pH and deteriorated the surface of the restorative materials, but it did not cause the high color change as it does not contain yellow dyestuff substances like coffee and tea (35). The high color change in the Equia Forte samples stored in coffee may be a high rate of yellow dyestuff in the coffee. These different findings obtained from similar restorations have shown that color change may be due to many factors such as the composition of the storage environment, titratable acidity, maturation time, and yellow dyestuff absorption/penetration (4).

The concept of surface hardness, which provides information about the harmony of restorative materials with dental hard tissues, is one of the most important factors affecting the clinical success of restorations. In this study, as in many studies, Vickers microhardness test device was used.

The changes in the microhardness values of the materials tested in the study were statistically significant in the samples stored in distilled water and tea for Equia Forte, in tea for Ahfil Silver, and in distilled water and tea for Ionofil. The initial microhardness values (MH_1) were lower than the microhardness values obtained after being immersed in solutions for one week (MH_2). These results were not in line with some other studies (7,8,15). A study with similar results to our study argued that after 30 days of storage in artificial saliva increased ionic cross-links and due to the formation of an insoluble polysalt matrix increased surface hardness in all tested glass ionomer cement

over time (36). In addition, the setting reaction of glass ionomer cements involves the reaction of Ca^{2+} and Al^{3+} ions released from aluminofluorosilicate glass with water-soluble polymeric acid (37). During the maturation of the cement, the Al^{3+} ions initially in four coordination states progress to six coordination states, which improves the mechanical properties of the cement to some extent. The fact that the glass ionomers become stronger over time can be attributed to additional cross-linking and formation of the silica gel phase (38).

The highest microhardness values were obtained in Equia Forte after storage in solutions. Equia Forte was the only encapsulated glass ionomer cement tested in the study. It is believed that the encapsulated glass ionomers eliminate incorrect powder/liquid ratio adjustment before mixing and the product is mixed mechanically and standardly according to the manufacturer's instructions. In addition, Equia Forte has a higher P/L ratio than other hand-mixed glass ionomers. This increases the initial viscosity and homogeneity of the mixture and improves its mechanical properties (39). Although the encapsulation of glass ionomer cements is not directly related to the surface hardness, it is expected that the mixing efficiency will increase the setting reaction rate and thus cause the surface hardness to increase more rapidly over time (40). The null hypothesis was rejected since the detected differences in both microhardness and color changes of the glass ionomer stored in solutions.

The storage time of the tested glass ionomer in solutions is a week and the low number of immersed solutions can be expressed as a limitation.

In conclusion, among the tested materials, the most color change was detected in the samples stored in coffee and cola. This may be due to the low pH-related ion release in cola and the excess quantity of yellow dyestuff in coffee. Microhardness values of glass ionomer cements stored in different solutions increased. This may be due to the increasing number of ionic bonds over time. The encapsulated glass ionomer cement showed high microhardness values, eliminating user-related errors in mixing.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

This article does not contain any studies with human or animal subjects.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

UBT: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

ÖKH: Conceptualization; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

References

- Sharafeddin F, Azar MR, Feizi N, Salehi R. Evaluation of Surface Microhardness of Silver and Zirconia Reinforced Glass-ionomers with and without Microhydroxyapatite. *J Dent Biomater*. 2017;4(4):454-460.
- Čulina MZ, Rajić VB, Šalinović I, Klarić E, Marković L, Ivanišević A. Influence of pH Cycling on Erosive Wear and Color Stability of High-Viscosity Glass Ionomer Cements. *Materials*. 2022; 15(3):923.
- Nicholson JW, Sidhu SK, Czarna B. Enhancing the Mechanical Properties of Glass-Ionomer Dental Cements: A Review. *Materials*. 2020 May 31;13(11):2510.
- Savas S, Colgecen O, Yasa B, Kucukyilmaz E. Color stability, roughness, and water sorption/solubility of glass ionomer-based restorative materials. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(6):824-832.
- Buldur M, Sirin Karaarslan E. Microhardness of glass carbomer and high-viscous glass ionomer cement in different thickness and thermo-light curing durations after thermocycling aging. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):273.
- Tamilselvam S, Divyanand MJ, Neelakantan P. Biocompatibility of a conventional glass ionomer, ceramic reinforced glass ionomer, giomer and resin composite to fibroblasts: in vitro study. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37(4):403-406.
- Karakaş SN, Küden C. AFM and SEM/EDS characterization of surfaces of fluoride-releasing bulk-fill restorative materials aged in common liquids. *J Oral Sci*. 2022;64(3):202-207.
- Poornima P, Koley P, Kenchappa M, Nagaveni NB, Bharath KP, Neena IE. Comparative evaluation of compressive strength and surface microhardness of EQUIA Forte, resin-modified glass-ionomer cement with conventional glass-ionomer cement. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2019;37(3):265-270.
- Yap AU, Ong JE, Yahya NA. Effect of resin coating on highly viscous glass ionomer cements: A dynamic analysis. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;113:104120.
- Fleming GJ, Kenny SM, Barralet JE. The optimisation of the initial viscosity of an encapsulated glass-ionomer restorative following different mechanical mixing regimes. *J Dent*. 2006;34(2):155-163.
- Yap AU, Pek YS, Cheang P. Physico-mechanical properties of a fast-set highly viscous GIC restorative. *J Oral Rehabil*. 2003;30(1):1-8.
- Dowling AH, Fleming GJ. Are encapsulated anterior glass-ionomer restoratives better than their hand-mixed equivalents? *J Dent*. 2009;37(2):133-140.
- Mickenautsch S, Yengopal V. Failure rate of high-viscosity GIC based ART compared with that of conventional amalgam restorations--evidence from an update of a systematic review. *SADJ*. 2012;67(7):329-331.
- Ozkanoglu S, G Akin EG. Evaluation of the effect of various beverages on the color stability and microhardness of restorative materials. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(3):322-328.
- Dietschi D, Campanile G, Holz J, Meyer JM. Comparison of the color stability of ten new-generation composites: an in vitro study. *Dent Mater*. 1994;10(6):353-362.
- Sánchez GA, Fernandez De Preliasco MV. Salivary pH changes during soft drinks consumption in children. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13(4):251-257.
- Johansson AK, Lingström P, Imfeld T, Birkhed D. Influence of drinking method on tooth-surface pH in relation to dental erosion. *Eur J Oral Sci*. 2004;112(6):484-489.
- Mueninghoff LA, Johnson MH. Erosion: a case caused by unusual diet. *J Am Dent Assoc*. 1982;104(1):51-52.
- Jyothi K, Crasta S, Venugopal P. Effect of five commercial mouth rinses on the microhardness of a nanofilled resin composite restorative material: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2012;15(3):214-217.
- de Moraes RR, Marimon JL, Schneider LF, Sinhoreti MA, Correr-Sobrinho L, Bueno M. Effects of 6 months of aging in water on hardness and surface roughness of two microhybrid dental composites. *J Prosthodont*. 2008;17(4):323-326.
- Yap AU, Tan SH, Wee SS, Lee CW, Lim EL, Zeng KY. Chemical degradation of composite restoratives. *J Oral Rehabil*. 2001;28(11):1015-1021.
- Erdemir U, Yıldız E, Eren MM, Ozel S. Surface hardness evaluation of different composite resin materials: influence of sports and energy drinks immersion after a short-term period. *J Appl Oral Sci*. 2013;21(2):124-131.
- Vichi A, Ferrari M, Davidson CL. Color and opacity variations in three different resin-based composite products after water aging. *Dent Mater*. 2004;20(6):530-534.
- Erdich A. Discoloration face-off: fine-hybrid composites versus nanofilled. *Dental Products Report Europe*. 2004:8-11.
- Yanikoğlu N, Duymuş ZY, Yılmaz B. Effects of different solutions on the surface hardness of composite resin materials. *Dent Mater J*. 2009;28(3):344-351.
- Erdemir U, Yıldız E, Eren MM. Effects of sports drinks on color stability of nanofilled and microhybrid composites after long-term immersion. *J Dent*. 2012;40 Suppl 2:e55-e63.
- Bezgin T, Özer L, Tulga ÖZ F, Özkan P. Effect of toothbrushing on color changes of esthetic restorative materials. *J Esthet Restor Dent*. 2015;27 Suppl 1:S65-S73.
- Schulze KA, Marshall SJ, Gansky SA, Marshall GW. Color stability and hardness in dental composites after accelerated aging. *Dent Mater*. 2003;19(7):612-619.
- Fay RM, Servos T, Powers JM. Color of restorative materials after staining and bleaching. *Oper Dent*. 1999;24(5):292-296.
- Chan KC, Fuller JL, Hormati AA. The ability of foods to stain two composite resins. *J Prosthet Dent*. 1980;43(5):542-545.
- Hayacibara MF, Ambrozano GM, Cury JA. Simultaneous release of fluoride and aluminum from dental materials in various immersion media. *Oper Dent*. 2004;29(1):16-22.
- Tan BL, Yap AUJ, Ma HNT, Chew J, Tan WJ. Effect of beverages on color and translucency of new tooth-colored restoratives. *Oper Dent*. 2015;40(2):E56-E65.
- Barutçigil Ç, Yıldız M. Intrinsic and extrinsic discoloration of dimethacrylate and silorane based composites. *J Dent*. 2012;40 Suppl 1:e57-e63.
- Mundim FM, Garcia L da FR, Pires-de-Souza F de CP. Effect of staining solutions and repolishing on color stability of direct composites. *J Appl Oral Sci*. 2010;18(3):249-254.
- Bagheri R, Burrow MF, Tyas M. Influence of food-simulating solutions and surface finish on susceptibility to staining of aesthetic restorative materials. *J Dent*. 2005;33(5):389-398.

36. Al-Tae L, Deb S, Banerjee A. An in vitro assessment of the physical properties of manually- mixed and encapsulated glass-ionomer cements. *BDJ Open*. 2020;6:12.
37. Cattani-Lorente MA, Godin C, Meyer JM. Mechanical behavior of glass ionomer cements affected by long-term storage in water. *Dent Mater*. 1994;10(1):37-44.
38. Williams, J. A. & Billington, R. W. Changes in compressive strength of glass ionomer restorative materials with respect to time periods of 24 h to 4 months. *J. Oral. Rehabil*. 18, 163–168 (1991).
39. Nomoto R, McCabe JF. Effect of mixing methods on the compressive strength of glass ionomer cements. *J Dent*. 2001;29(3):205-210.
40. De Moor RJ, Verbeeck RM. Effect of acetic acid on the fluoride release profiles of restorative glass ionomer cements. *Dent Mater*. 1998;14(4):261-268.

TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ AMELİYATHANE VE LABORATUVAR ÇALIŞANLARINDA 2017 YILINDAKİ HEPATİT B SERO-PREVALANSI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

HEPATITIS B SERO-PREVALENCE AND AFFECTING FACTORS IN OPERATING ROOM AND LABORATORY WORKERS AT TURGUT ÖZAL MEDICAL CENTER IN 2017

Abuzer DİRİCAN¹, Veysel ERSAN¹, Erkan PEHLİVAN²

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Medical Park Florya Hastanesi, Genel Cerrahi ve Organ Nakli Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

² İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Malatya, TÜRKİYE

Cite this article as: Dirican A, Ersan V, Pehlivan E. Turgut Özal Tıp Merkezi Ameliyathane ve Laboratuvar Çalışanlarında 2017 Yılındaki Hepatit B Sero-Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. Med J SDU 2023; 30(3): 508-513.

Öz

Amaç

Hepatit B virüsü (HBV) insan sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Sağlık çalışanlarında kan ve kan ürünleriyle bulaşan HBV ile enfekte olma riski genel topluma göre daha yüksektir. Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi ameliyathane ve laboratuvar çalışanlarındaki HBV sero-prevalansını (HBsAg ve Anti-HBs) ve bu prevalansı etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Turgut Özal Tıp Merkezi'nde ameliyathane ve laboratuvarında çalışan 180 sağlık çalışınının 2017 yılı içerisindeki HBsAg ve Anti-HBs sonuçları kaydedildi. Hazırlanan bilgi formundaki sorulara ait cevaplar (cinsiyet, öğrenim durumu, medeni durumu, meslek, çalıştığı yer, doğduğu yer, çalıştığı süre, ailede HBV seropozitifliği, kan transfüzyonu) burada çalışanlarla yüz yüze görüşülerek elde edildi. İstatistiksel veriler ise SPSS 18 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

180 adet sağlık personeli değerlendirildi. Bunlardan 81'i (%45) erkek ve 99'u (%55) kadın idi. Erkeklerde yaş ortalaması 34,5±7,8 iken, kadınlarda 35,3±6,5 idi. Çalışmaya katılan personelin 71'i (39,7%) hemşire, 57'si (31,8%) anestezi teknisyeni, 35'i (19,6%) biyolog/kimyager ve 16'sı (8,9%) idari personeldi. Sadece 3 çalışmada HBsAg pozitif olduğundan çalışanların değişkenleri ile Anti-HBs pozitifliği (bağışıklık) arasında istatistiksel ilişki değerlendirildi. Sadece Anti-HBs pozitifliği (n=152, %85,4) ile çalışılan yer arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,048) bir ilişki saptandı.

Sonuç

Çalışanlarda Anti-HBs pozitiflik oranı %85,4 idi. HBs antikor pozitifliğiyle çalışılan yer arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı. Bu da laboratuvar çalışanlarında bağışıklık oranının daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. HBV için risk altında olan sağlık personelinin bu virüs açısından taranması ve HBV'ye karşı bağışık olmayanların aşılması gerekmektedir.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: A.D. / abuzerdirican@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.08.2023

ORCID IDs of the authors:A.D: 0000-0002-8647-3268; V.E: 0000-0002-1510-0288;

E.P: 0000-0002-4361-3355

Anahtar Kelimeler: Ameliyathane çalışanı, Bağışıklık, HBV, Sağlık çalışanı

Abstract

Objective

The Hepatitis B virus (HBV) poses a substantial threat to global health. Particularly, healthcare professionals, due to their exposure to blood and blood-derived products, are at an elevated risk of HBV infection. This research aimed to delineate the sero-prevalence of HBV markers (HBsAg and Anti-HBs) and identify associated risk factors among staff in the operating rooms and laboratories of Turgut Özal Medical Center.

Material and Method

We collated the HBsAg and Anti-HBs serological outcomes for 180 medical personnel from the aforementioned departments during 2017. Data, encompassing demographics and potential risk factors (e.g., duration of employment, familial HBV history, blood transfusions), were procured through structured interviews. Subsequent statistical analyses were conducted utilizing the SPSS 18 software.

Results

A total of 180 healthcare professionals were evaluated.

Of these, 81 (45%) were male and 99 (55%) were female. The average age for males was 34.5 ± 7.8 , while for females it was 35.3 ± 6.5 . Among the participants, 71 (39.7%) were nurses, 57 (31.8%) were anesthesia technicians, 35 (19.6%) were biologists/chemists, and 16 (8.9%) were administrative staff. Only 3 participants tested positive for HBsAg, hence the statistical relationship was evaluated between the variables of the participants and the presence of Anti-HBs positivity (immunity). A statistically significant relationship ($p=0.048$) was only found between Anti-HBs positivity ($n=152$, 85.4%) and the department in which they worked.

Conclusion

The rate of Anti-HBs positivity among the workers was 85.4%. There was a statistically significant relationship between HBs antibody positivity and the department in which they worked. This was attributed to a higher immunity rate among laboratory workers. Healthcare professionals at risk for HBV should be screened, and those not immune to HBV should be vaccinated.

Keywords: HBV, Health worker, Immunity, Operating room staff.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), global sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Dünya genelinde 2019 yılında yaklaşık 300 milyon taşıyıcıya sahip olan bu virüs, 550 binden fazla bireyin hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (1). HBV enfeksiyonuna sahip hastaların %15-40'ında karaciğer yetmezliği, siroz ya da hepatosellüler kanser (HCC) meydana geldiği ve %15-25'inde de HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından mortalite riski olduğu belirtilmektedir (2). HBV'nin coğrafi dağılımı bölgesel farklılıklar göstermekte olup, Türkiye'de Batı bölgelerde %6, Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde ise %12,5-14,3 oranında taşıyıcılıkla karşılaşılmaktadır (3).

Sağlık çalışanları, HBV enfeksiyonu için risk altında olan gruplardan biridir. Özellikle ameliyathane ve laboratuvar çalışanları, enfekte materyallere doğrudan maruz kalma riski nedeniyle yüksek risk altındadır (2). Bu çalışma, Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2017 yılında ameliyathane ve laboratuvar çalışanlarının Hepatit B sero-prevalansını ve bu prevalansı etkileyen faktörleri, aynı zamanda bağışıklığı olmayan çalışanların oranını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Yerleşimi

Bu çalışma, 2017 yılında Turgut Özal Tıp Merkezi'nde işyeri hekimi tarafından gerçekleştirilen yıllık taramalar sırasında elde edilen verilere dayanarak yürütülen retrospektif bir kesitsel çalışmadır. Çalışma kapsamında, Hepatit B ile ilgili verilere kurumun kesitsel kayıtlarından ulaşılmıştır.

Katılımcılar

Bu çalışmada, Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Hepatit B virüsüne (HBV) karşı yüksek riskli birimlerde görev yapan toplam 180 sağlık çalışanı değerlendirilmiştir. Katılımcıların tıbbi kayıtlarına Turgut Özal Tıp Merkezi hastane sistemi üzerinden erişilmiştir. Çalışanların tümüne ulaşmak için sosyo-demografik bilgilerini içeren bir anket formu dağıtılmıştır. Anket formuna yanıt veremeyen ya da ulaşılamayan katılımcılara telefon yoluyla ulaşılarak HBV bulaşı için muhtemel risk faktörleri ve bağışıklık durumları hakkında sorular yönlendirilmiştir.

Değişkenler

Çalışma kapsamında değerlendirilen değişkenler şunlardır:

- Yaş
- Cinsiyet
- Öğrenim durumu
- Medeni durum
- Meslek
- Çalıştığı birim
- Doğduğu il
- Toplam çalışma süresi
- Aile içinde HBV seropozitifliği bulunma durumu
- Kan transfüzyonu geçmişi
- HBsAg pozitifliği
- Anti-HBs pozitifliği

Bu değişkenler, katılımcılara dağıtılan anket formunda yer almıştır.

Verilerin Analizi

Elde edilen veriler, SPSS 18 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Olasılık testi kullanılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmada, 180 sağlık çalışanının verileri değerlendirilmiştir (Tablo 1). Bu çalışanlardan 178'inin bağımsızlık durumu hakkında bilgi mevcuttur. Çalışanların %98,3'ü HBsAg yönünden negatif bulunurken, %1,7'si pozitif olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, bu çalışanların %85,4'ü HBV'ye karşı bağımsızlığa sahipken, %14,6'sında bağımsızlık saptanmamıştır. Erkeklerin (n=81, %45) yaş ortalaması $34,5 \pm 7,8$ iken, kadınların (n=99, %55) $35,3 \pm 6,5$ idi. Cinsiyet ve bağımsızlık durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,157).

Meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde, hemşireler %40,1 ile en yüksek oranı oluştururken, anestezi teknisyenleri %31,7, biyolog/kimyagerler %19,6 ve idari personel %8,9 oranında temsil edilmektedir. Ancak, meslek grupları ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0,276).

Medeni durumlarına göre, 171 kişi bilgi vermiştir. Bu kişilerin %80,7'si evli, %19,3'ü bekar olarak belirlenmiştir. Ancak, 9 kişinin medeni durumu hakkında bilgi bulunmamaktadır. Medeni durum ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=1,0).

Eğitim durumlarına göre, katılımcıların %94,9'u üniversite mezunu, %5,1'i lise mezunu olarak belirlenmiştir. Eğitim durumu ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,127).

Çalışılan birimlere göre, katılımcıların %56,2'si ameliyathanede, %11,8'i organ nakli/göz bankası biriminde ve %32'si laboratuvarında görev yapmaktadır. Çalışılan birim ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 2). Bu ilişki, laboratuvarında çalışanların bağımsızlık durumunun daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (p=0,048).

Toplamda 145 kişinin çalışma süresi hakkında bilgiye ulaşılmıştır. Bu kişilerin %32,4'ü 1-10 yıl, %67,3'ü ise 11 yıl ve üzeri süredir çalışmaktadır. Çalışma süresi ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,355).

Ailede HBV öyküsü açısından, 178 kişi bilgi vermiştir. Bu kişilerin %6,7'sinin ailesinde HBV pozitif, %86,6'sının ailesinde HBV negatif olduğu belirlenmiştir. Ancak, 12 kişi ailesindeki HBV durumu hakkında bilgi sahibi değildir. Ailede HBV öyküsü ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=1,0).

Çalışmaya katılan 141 kişi, kan transfüzyonu geçmişi ve bağımsızlık durumu hakkında bilgi vermiştir. Bu kişilerin %4,2'sinde kan transfüzyonu geçmişi bulunurken, %95,8'inde böyle bir geçmiş saptanmamıştır. Kan transfüzyonu geçmişi ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,219).

Doğum yeri açısından, 176 kişi bilgi vermiştir. Bu kişilerden 120'si Malatya doğumlu, 56'sı ise Malatya dışında doğmuştur. Doğum yeri ile bağımsızlık durumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,158).

Sonuç olarak, analiz edilen sağlık çalışanlarının büyük bir kısmının HBV'ye karşı bağımsızlığı olduğu belirlenmiştir. Ancak, bu korumanın yeterliliği ve risk altındaki bireyler için alınması gereken önlemler konusunda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

Tartışma

Hepatit B virüsü (HBV), global bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem dünya genelinde hem de ülkemizde, bu virüsün yol açtığı enfeksiyonlar ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Özellikle yaşam şartlarının iyileşmesi, aşılama programlarının yaygınlaşması ve toplumsal bilinçlenmenin artmasına rağmen, HBV'nin oluşturduğu tehdit devam etmektedir. Bu tehdidin en büyük nedenlerinden biri, HBV'nin bulaşma riskinin oldukça yüksek olmasıdır. Özellikle primer HCC olgularının %80'inden sorumlu

Tablo 1 Araştırmanın değişkenleri ve dağılımları.

Yaş (n=178)		
Erkek	34,5±7,8	
Kadın	35,3±6,5	
Cinsiyet (n:180)	n	%
Erkek	81	45
Kadın	99	55
Öğrenim durumu (n:180)	n	%
Lise	9	5
Yüksekokul	171	95
Medeni Durumu (n:173)	n	%
Evli	139	80,3
Bekar	34	19,7
Meslek (n:179)	n	%
Hemşire	71	39,7
Tekniker	57	31,8
Biyolog / Kimyager	35	19,6
İdari Personel	16	8,9
Çalıştığı yer (n:180)	n	%
Ameliyathane	100	55,6
Organ nakli/Göz Bankası	21	11,7
Laboratuvar	59	32,8
Doğduğu yer (n:178)	n	%
Malatya	120	67,4
Diğer	56	32,6
Çalıştığı süre (n:147)	n	%
1-10 yıl	48	32,7
11+	99	67,3
Ailede Hepatit B varlığı (n:180)	n	%
Evet	12	6,7
Hayır	156	86,7
Bilinmiyor	12	6,7
Kan transfüzyonu öyküsü (n:143)	n	%
Evet	6	4,2
Hayır	137	95,8
Hbs Ag (n=180)	n	%
Pozitif	3	1,7
Negatif	177	98,3
Bağışıklık durumu (n:180)	n	%
Bağışıklı	152	85,4
Bağışıklı değil	28	14,6

tutulan bu virüs, sağlık çalışanları için de ciddi bir risk oluşturmaktadır.

Sağlık çalışanları, HBV enfeksiyonu için en riskli gruplardan biridir (4, 5). Bu risk, cerrahi aletlerin alışı-verişi sırasında, eldiven kullanılmamanın yol açtığı kazalar, enfeksiyon sonrası iğnenin tekrar yerine konulmaya çalışıl-

ması, riskli hasta gruplarına yapılan işlemler sırasında maske ve koruyucu gözlük kullanılmaması gibi faktörlere bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca, mesleki tecrübesi yeterli olmayan personelin serolojisi pozitif hastalara girişimi, tıbbi atıkların taşınması ve temizlik görevi yapan personelin koruyucu önlemleri almaması da bulaşma riskini artıran etkenler arasında yer almaktadır.

Tablo 2 Bağışıklık ile çalıştığı birim arasındaki ilişki.

Çalıştığı birim	Bağışıklık					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	n	%(*)	n	%(*)	n	%(**)
Ameliyathane	84	84	16	16	100	56,2
Organ Nakli/Göz Bankası	15	71,4	6	28,6	21	11,8
Laboratuvar	53	92,9	4	7,01	57	32
Toplam	152	85,5	26	14,5	178	100

*Satır yüzdeleri **Sütun Yüzdeleri, Pearson ki-kare p:0.048 SD=2

Türkiye'de yapılan çalışmalarda, son yıllarda HBV taşıyıcılığı oranlarında bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu azalma, kitlesel aşılama programları ve sağlık çalışanlarına yönelik özel aşılama programları sayesinde gerçekleşmiştir. Ancak, bu oranların halen yüksek olması, HBV'nin hala ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Özellikle 2007 yılında yapılan bir çalışmada (6), Türkiye'de sağlık çalışanlarında HBV ile ilgili yapılmış sero-epidemiolojik çalışmaların sonuçları derlenmiştir. Bu çalışmalarda, 1989-1999 yılları arasında %4,8 HBsAg pozitifliği ve %26,4 bağışıklık oranı saptanmıştır. 2000-2005 yılları arasında bu oranlar sırasıyla %2,19 ve %39 olarak belirlenmiştir. 2013'te yapılan başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %0,4 ve %64,8 olarak bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla 1.7% ve 85.4% olarak tespit edilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından 1996 yılında yayımlanan genelge ile başlatılan tarama ve aşılama programları, HBV enfeksiyon oranlarında belirgin bir azalmaya işaret etmektedir. Bu azalma, kitlesel aşılama stratejilerinin etkisiyle daha da belirginleşmiştir. Ülkemizde bu konuda gerçekleştirilen araştırmalar (8-13), son yıllarda uygulanan aşılama programlarının sağlık çalışanları arasında etkili bir koruma sağladığını ve bu konudaki bilincin arttığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, laboratuvar çalışanlarının HBV'ye karşı daha yüksek bir bağışıklık oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, laboratuvar çalışanlarının enfekte materyallere daha sık maruz kalmasından ve bu riskin farkında olarak aşılanma konusunda daha istekli olmalarından kaynaklanmaktadır. Ancak, bazı bireylerde aşıya yanıtızlık görülebilmekte olup, bu durumun nedenleri arasında yaş, obezite, kronik hastalıkların varlığı ve sigara içimi gibi faktörler bulunmaktadır (14-16).

Hepatit B virüsüne karşı alınan önlemler ve aşılama programları sayesinde HBV'ye karşı bağışıklık oranlarında artış gözlemlenmekle birlikte, sağlık çalışanları arasında HBV'ye maruz kalma riski halen devam etmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının HBV'ye karşı korunma yöntemleri konusunda daha bilinçli olmaları ve düzenli olarak aşılanmaları gerekmektedir. Ancak aşılamak, sağlık çalışanlarında yanlış bir güven durumuna neden olup diğer koruma tedbirlerinden uzaklaşmalarına neden olmamalıdır. Bu nedenle, hastane idarelerinin, hastaya müdahale sırasında ya da enfekte hasta çıktıkları ile çalışmak gerektiğinde gerekli önlemlerin alınmasının önemi hakkında hizmet içi eğitimler düzenlemesi ve gerekli koruyucu ekipman temini sağlaması büyük bir önem taşımaktadır.

Ayrıca, özellikle sağlık çalışanlarında, aşılama sonrası uygun zamanlarda belirli periyotlarla Anti-HBs titrelerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Eğer Anti-HBs titreleri negatifleşirse ya da çok düşük titrede çıkarsa, aşı tekrarlanmalı ve ilave koruma stratejileri uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra, hasta bakıcı ve temizlik görevlileri gibi sağlıkla ilgili temel eğitimi almayan personelin de tarama ve aşılama programlarına dahil edilmesi esastır. İşlemler sırasında hastadan hastaya geçerken el yıkama, eldiven değiştirme, enfekte malzemeyi diğer hastada kullanmama gibi basit ama etkili önlemler de büyük bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak, hastalığa karşı korunmanın önemi asla göz ardı edilmemelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu) 11.04.2019 tarih ve 2019/8-6 karar sayı numarası ile onay alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'na göre yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

A.D: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

V.E: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Denetim; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi.

E.P: Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Denetim; Proje Yönetimi; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

1. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):796-829.
2. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50(RR-11):1-52.
3. Leblebicioglu H, Eroglu C, Members of the Hepatitis Study G. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(6):537-41.
4. Tavoschi L, Mason L, Petriti U, Bunge E, Veldhuijzen I, Duffell E. Hepatitis B and C among healthcare workers and patient groups at increased risk of iatrogenic transmission in the European Union/European Economic Area. *J Hosp Infect.* 2019;102(4):359-68.
5. Ishimaru T, Wada K, Smith DR. A consensus for occupational health management of healthcare workers infected with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and/or hepatitis C virus. *Journal of occupational health.* 2017;59(3):304-8.
6. Mıstık R. Türkiye'de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınlarının İrdelenmesi. In: Tabak F Bİ, Tekeli E, editor. *Viral Hepatit.* 1 ed. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. p. 8-53.
7. Korkmaz P, Çevik-Çağlan F, Aykin N, Alpay Y, Güldüren HM, Dogru-Yasar Z, et al. Bir Devlet Hastanesindeki Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, B, C ve HIV Enfeksiyonu Seroprevalansı/Seroprevalences of HBV, HAV, HCV and HIV Infection among Health Personnel in a State Hospital. *Klinik Dergisi.* 2013;26(2):64.
8. Otkun M, Akata F, Uzun C, Sagdic A, Karabay O, Karakurt S, et al. Trakya universitesi eğitim uygulama ve araştırma hastanesi çalışanlarda hepatit B virus enfeksiyonu (Hepatitis B infection among medical personnel in Trakya university hospital). *Klinik Derg.* 1999;7:79-81.
9. Ozsoy M, Oncul O, Cavuslu S, Erdemoglu A, Emekdas G, Pahsa A. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. *Journal of viral hepatitis.* 2003;10(2):150-6.
10. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir tıp fakültesi hastanesinde sağlık çalışanlarının hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2003;8(1):47-50.
11. Demir İ, Kaya S, Demirci M, Cicioglu-Aridogan B. Investigation of Seropositivity of Hepatitis B Virus in Health-care Workers in Isparta, Türkiye. *Turkish Journal of Infection.* 2006;20(3):183-7.
12. Altun HU, Eraslan A, Özdemir G. İkinci basamak bir hastane-deki sağlık çalışanlarının HBV, HCV VE HIV seroprevalansları. *Viral Hepatit Dergisi.* 2012;18(3):120-2.
13. Baysal B, Kaya Ş, İnalcan M. Bir eğitim araştırma hastanesi personelinde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *XI Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı.* 2012;12:15-44.
14. Kubba A, Taylor P, Graneek B, Strobel S. Non-responders to hepatitis B vaccination: a review. *Communicable disease and public health.* 2003;6(2):106-12.
15. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Scientific reports.* 2016;6(1):27251.
16. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2017;13(5):1014-7.

MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIO PANCREATICOGRAPHY (MRCP) DETECTION OF WHETHER THE JUNCTION OF THE CYSTIC DUCT TO THE COMMON BILE DUCT IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF GALLSTONES AND/OR CHOLECYSTITIS

SİSTİK KANALIN ANA SAFRA KANALINA BİRLEŞME YERİNİN SAFRA TAŞI VE/VEYA KOLESİSTİT GELİŞİMİYLE İLİŞKİLİ OLUP OLMADIĞININ MRKP İLE SAPTANMASI

Levent KARAKAŞ¹, Suat Can ULUKENT¹, Mehmet Fatih KAYA², Eren Ozan YILDIZ³, Emir Mehmet YÜNLÜEL¹, Okan GÜRKAN¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

² Kahta Devlet Hastanesi, Kahta, Adıyaman, TÜRKİYE

³ Samandağ Devlet Hastanesi, Hatay, TÜRKİYE

Cite this article as: Karakaş L, Ulukent SC, Kaya MF, Yıldız EO, Yünlüel EM, Gürkan O. Magnetic Resonance Cholangio Pancreaticography (MRCP) Detection of Whether the Junction of the Cystic Duct to the Common Bile Duct is Associated with the Development of Gallstones and/or Cholecystitis. Med J SDU 2023; 30(3): 514-522.

Öz

Amaç

Safra taşı ve taşın neden olduğu inflamatuvar süreçlerin gelişmesi çok sayıda biyolojik faktöre bağlıdır. Hem taş gelişmesi hem de bunun inflamasyona neden olması için yatkınlık oluşturan faktörlerin bilinmesi hastalığı öngörmede, takibini yapmada ve tedavisinde ve sonraki komplikasyonların yönetiminde oldukça önemlidir. Çalışmamızın amacı, sistik kanal (SK) uzunluğunun, sistik kanalın ana hepatik kanal (AHK) ile birleşme yeri düzeyinin ve yönünün, kolesistit ve kolelitiazis ile ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, 2017 ocak ile 2020 aralık tarihleri arasında manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi

(MRKP) çekilen 172 hasta retrospektif olarak değerlendirilmek suretiyle dahil edildi. 1.5 Tesla MR cihazı ile (Signa HDI, General Electric, Milwaukee, WI, USA), HD 8 kanallı body array coil kullanılarak çekimler yapıldı. Elde edilen bulgular SPSS Versiyon 23 programı ile analiz edildi.

Bulgular

SK'nın ana AHK ile birleştiği düzeyin taş ve/veya kolesistit gelişimiyle anlamlı olarak korelasyon göstermediği saptandı ($p>0.05$). Benzer şekilde SK'nın AHK'ya açıldığı yön ile taş ve/veya kolesistit gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). SK uzunluğu 2 cm'nin altında olan 27 (%15,7) olgunun 3(%11,1)'ünde yalnızca taş, 8 (%29,6)'inde ise kolesistit saptanmış olup 16 (%59,2)'u ise normaldir. 2-4 cm arasında 88 (%51,2) olgunun 43(%48,8)'ünde yalnızca taş, 19

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: L.K. / drleventkarakas@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.08.2023

ORCID IDs of the authors:L.K: 0000-0001-5485-9337; O.G: 0000-0002-7934-9154;

E.M.Y: 0000-0002-4958-5594; E.O.Y: 0000-0001-6432-3587; S.C.U: 0000-0002-1714-847X;

M.F.K: 0000-0003-1948-1951

(%21,5)'unda ise taşlı kolesistit saptanmış olup 26 (%29,5) olgu ise normaldir. 4 cm'den daha uzun sistik kanalı olan 57 (%33,1) olgunun 31 (%54,3)'inde yalnızca taş, 16 (%28)'sında ise kolesistit saptanmış olup 10 (%17,5)'u ise normaldir. SK uzunluğu arttıkça taş ve/veya kolesistit gelişme sıklığı artmaktadır ($p<0,05$).

Sonuç

SK'nın AHK'ya açıldığı yön ve seviye taş ve/veya kolesistit gelişimine yatkınlık oluşturmazken, uzunluğundaki artış ise taş ve/veya kolesistit gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolelitiazis, Kolesistit, MRCP, Sistik kanal

Abstract

Objective

The development of gallstones and stone-induced inflammatory processes depends on a number of biological factors. Knowledge of the predisposing factors for both the development of stones and their inflammation is important in predicting, monitoring, and treating the disease and managing subsequent complications. The aim of our study was to determine whether the length of the cystic duct (CD), the level and direction of the junction of the cystic duct with the common hepatic duct (CHD) are associated with cholecystitis and cholelithiasis.

Material and Method

This retrospective study included 172 patients

who underwent MRCP between January 2017 and December 2020. A 1.5 Tesla MR device (Signa HDI, General Electric, Milwaukee, WI, USA) was used with an HD 8-channel body array coil. The findings were analyzed using SPSS version 23 software.

Results

The level at which the CD merged with the main CHD was not significantly correlated with the development of calculi and/or cholecystitis ($p>0.05$). Similarly, there was no significant correlation between the direction of the CD opening into the CHD and the development of calculi and/or cholecystitis ($p>0.05$). Of 27 (15.7%) cases with CD length less than 2 cm, 3(11.1%) had only stones, 8 (29.6%) had cholecystitis and 16 (59.2%) were normal. Of 88 (51.2%) cases between 2 and 4 cm, 43 (48.8%) had only calculi, 19 (21.5%) had cholecystitis with calculi and 26 (29.5%) were normal. Of 57 (33.1%) patients with cystic duct longer than 4 cm, 31 (54.3%) had only stones, 16 (28%) had cholecystitis and 10 (17.5%) were normal. As CD length increased, the frequency of stone and/or cholecystitis increased ($p<0.05$).

Conclusion

The direction and level of CD involvement in CHD does not predispose to the development of stones and/or cholecystitis, whereas an increase in its length predisposes to the development of stones and/or cholecystitis.

Keywords: Cholecystitis, Cholelithiasis, Cystic duct, MRCP

Introduction

Excluding variations, the anatomy of the biliary system is simple. The bile duct from the right lobe of the liver (right hepatic duct; RHD) and bile duct from the left lobe (left hepatic duct, LHD) join to form the common bile duct (CHD). Subsequently, the cystic duct joins them to form the choledochal duct (ChoD). Knowing the anatomy and physiology of the gallbladder and biliary tract is very important for understanding biliary diseases, especially gallstones and stone diseases such as cholecystitis, which represents a global health issue of considerable magnitude and is capable of giving rise to a variety of complications. The primary determinants behind the emergence of gallstones include a spectrum of risk factors, including advanced age, female sex, pregnancy, utilization of oral contraceptives, obesity, rapid and substantial

weight loss, total parenteral nutrition, extended periods of fasting, familial predisposition, cirrhosis, and conditions affecting the ileum, such as diseases and surgical resections (1, 2)

Conversely, certain authors have attributed the development of gallstone formation to distinct environmental factors. A study conducted on Chileans and North American Indians, both populations with a significant incidence of cholelithiasis, provided an intriguing perspective. Nervi F et al. postulated that the consumption of legumes could potentially pose a risk factor for the onset of cholesterol gallstone disease (3). It is categorized into three distinct groups based on its chemical composition: cholesterol gallstones, comprising a minimum of 80% cholesterol and forming in tandem with bilirubin and calcium salts; pigment gallstones, also known as black pigment stones,

encompassing less than 20% cholesterol and 70% calcium bilirubinate; and the amalgam-type gallstone, recognized as a brown pigment stone, characterized by a composition of 20-80% cholesterol, bilirubin, and bile salts (1, 4, 5). Notably, cholesterol-type gallstones tend to predominate in Western societies, while the pigment-type is more prevalent in East Asian communities (6). Causative factors contributing to the formation of cholesterol gallstones include an increase in both cholesterol synthesis and secretion, a reduction in bile salt synthesis and secretion, impaired intestinal absorption of cholesterol and bile salt, and gallbladder motility disorders. In contrast, black pigment stones exhibit a strong correlation with hemolytic diseases and cirrhosis⁵, conditions stemming from elevated unconjugated bilirubin levels, consequently leading to the accumulation of excessive bilirubin deposits (5-11).

Magnetic resonance MRCP has emerged as a noninvasive and reliable diagnostic tool for assessing gallbladder and bile duct disorders. There are many variations of extrahepatic bile ducts. In our study, we focused on the possible effects of CD positioning relative to CHD positioning on the development of calculi and cholecystitis.

MRCP offers a reliable alternative, providing accurate insights without the necessity for invasive procedures. While the clinical implications have not yet been fully elucidated, a multitude of anatomical variations exist within both the intra- and extra-bile ducts. These variations hold crucial importance in surgical interventions as they warrant meticulous consideration to avert potential inadvertent injuries (12). Furthermore, the role of anatomical variations in the bile ducts in the context of gallstone formation is yet to be explored and discussed in depth. As with many anatomical structures in the human body, there are many variations in the biliary tract. The cystic duct connects the gallbladder to the common bile duct and has many variations in terms of its attachment site, level, and length.

Our study aimed to determine whether there is a relationship between these anatomical variations and the development of cholelithiasis and cholecystitis.

Material and Method

Ethics and Study Population

The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki 1975, as revised in 2008, and was approved by the Health Science University İstanbul Gaziosmanpaşa Training and Research

Hospital Scientific Research Ethics Committee (date:20.10.2021, no:346). As the study had a retrospective design and re-examination of images was performed anonymously, the requirement for written informed consent was waived. All research steps were carried out at the Department of Radiology of Health Science University İstanbul Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. This retrospective study included 172 patients who underwent MRCP between January 2017 and December 2020.

A total of 172 patients who underwent MRCP between January 2017 and December 2020 at the Department of Radiology, University of Health Sciences, İstanbul Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. The exclusion criteria were age < 18 years, previous cholecystectomy, carcinoma of the biliary system, liver or pancreas, previous liver operation, biliary tract abnormalities such as choledochal cyst, periampullary region pathologies, presence of metallic stent, and inappropriate examination in terms of evaluation.

MRCP Technic and Image Assessment

All MRCP examinations were conducted using 1.5 Tesla magnetic resonance imaging system (Signa HDI, GE Medical Systems, Milwaukee, ABD). A phased-array torso coil was employed to enhance the signal reception. The initial unenhanced axial sequences were acquired through the liver with a slice thickness of 8 mm and a 2-mm gap. These sequences encompassed breath-hold in-phase and opposed-phase T1-weighted sequences, specifically T1 fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo (T1 FMPSPGR) with steady-state precession or T1 fast low-angle shot (T1 FLASH 2D), as well as fat-saturated signal-averaged T2-weighted sequences, such as respiratory-triggered T2 fast spin-echo (T2 FSE) or non-respiratory-gated T2 turbo spin-echo (T2 TSE). The implementation of these techniques has contributed to the acquisition of more accurate imaging data.

MRCP images were acquired through breath-holding using heavily T2-weighted sequences, specifically T2 single-shot fast spin-echo (T2 SSFSE) or T2 half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (T2 HASTE). These sequences were obtained in both the axial and coronal planes, featuring contiguous thin sections with thicknesses ranging from 3 to 5 mm. Additionally, we conducted T2 SSFSE or T2 HASTE (or T2 turbo spin-echo with a high echo train length [T2 TSE with high ETL]) for coronal thick-section slabs measuring 5 cm and 7 cm, as well as rotating (coronal and oblique coronal) thin-section slabs measuring 3 cm.

Initially, the common duct and bifurcation plane were localized using coronal thick-section slabs. Subsequently, employing the vertical axis of the common hepatic duct as the center of rotation, we obtained thin (3 cm) slab images in the sequential coronal and coronal oblique planes at 20-degree rotational increments. The following MR sequence parameters were applied (Table 1):

No intravenous contrast agent was administered during the procedure. Subsequently, thin-section MRCP images were utilized to generate maximum-intensity-projection (MIP) views of the bile ducts, providing comprehensive visualization of the anatomical structures of interest. MRCP images were evaluated on heavy T2 sequences and 3-dimensional (3D) images by a radiologist with more than five years of experience in MRCP. Data were obtained by noting the level at which the CD merged with the CHD, direction of merging with the CHD, and length of the CD.

We employed a combination of multiple rotating perspectives and slabs of varying thicknesses to optimize the clarity of biliary structures while minimizing any potential interference from other high T2 signal sources. Prior to the study, the patients were instructed to refrain from consuming any food or liquids for a minimum of six hours. Overall, although certain images exhibited some gastric superimposition, this did not impede the visualization of the bifurcation in any patient. Notably, an excessive presence of gastroduodenal fluid overlay could potentially obscure the bifurcation area and lead to confusion in certain projections. To mitigate this, the use of an oral negative contrast agent has been suggested as a means to reduce signal interference and overlay originating from gastroduodenal fluid. Implementing

this approach could prove beneficial in diminishing any overlay stemming from gastroduodenal fluid.

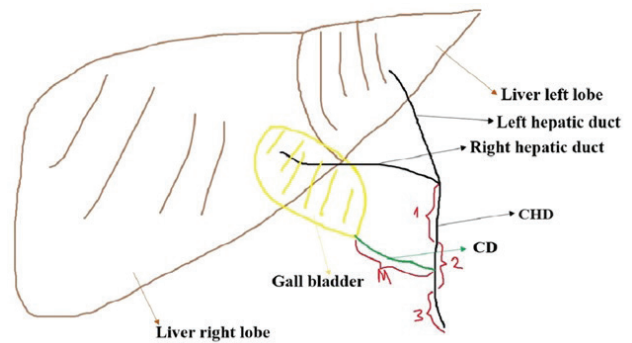


Figure 1 Diagrammatic representation depicting the interconnection between the liver, gallbladder, and biliary ducts. M (red letter): measure of CD. 1,2 and 3 parts of between starting CHD and termination ChoD (red numbers and sections 1/3 proximal, 1/3 medium, 1/3 distal respectively)

The position and junctional relationship of the CD with the CHD was evaluated on MRCP images, and Figures 1 and 3 illustrate this anatomical relationship. Figure 1 schematizes the coronal image and Figure 3 schematizes the axial excitation of the CHD and surrounding organs, with the CHD enlarged for easy understanding.

The basis for the assessment made here was as follows. The anatomical structure of the CHD formed by the fusion of the LHD and RHD is the anatomical structure of the CHD anatomical structure where the proximal part, marked in red as 1 in Figure 1, begins. 2 and 3, also marked in red, together with 1, represent

Table 1 Magnetic resonance imaging parameters

	For T2 SSFSE	For T2 HASTE	For T2 TSE
TR/TE	3000–5000/500–800 msec	Infinite/95 msec	2800/1100 msec
Matrix	256 × 256	240 × 256	240 × 256
FOV	24–36	27	24–36
NEX	0.5	1	1
RP	180°	180° or 150°	
FA			150°

SSFSE :single-shot fast spin-echo sequence, HASTE: half-Fourier single-shot turbo spin-echo, TSE: turbo spin echo, TE: time to echo, TR: time to repetition, FOV field of view, RP: Refocusing pulse, FA: flip angle, msec.:millisecond

the canal that continues to the ampulla after the CHD is formed by the LHD and RHD. The part of this duct before the CD is formed is anatomically called CHD and the part after the CD is formed is called ChoD. In our study, this anatomical relationship is what we mean when we express the level of fusion of the CD structure with the CHD.

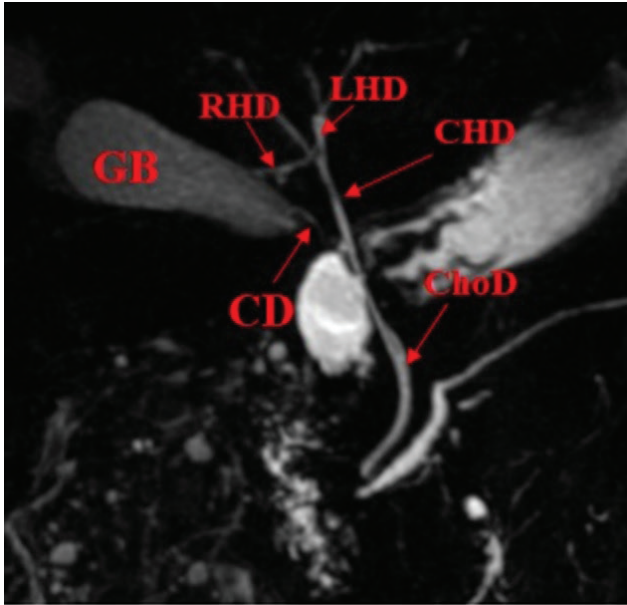


Figure 2
MRCP 3D coronal oblique image. This image shows a normal patient. GB, Gallbladder, RHD, right hepatic duct; LHD, hepatic duct; CHD, common hepatic duct; ChoD, choledochoal duct (MIP; heavy T2 sequences and 3D images).

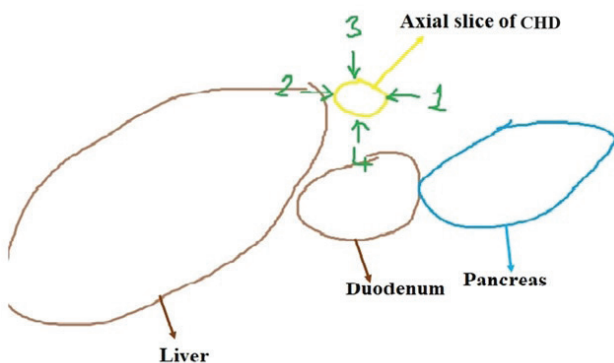


Figure 3
Diagrammatic representation depicting the interconnection between the liver, other organs, and CHD (yellow circles). Arrows and numbers show directions of CD connection to CHD: 1. lateral, 2. medial, 3. posterior, 4. anterior.

Statistical Analysis

The location and direction of the junction of the CD with the CHD and its level, as well as the length of the CD were statistically compared separately with the development of stones and/or cholecystitis. To compare different groups, Student's t-test, Mann-Whitney U test, and Kruskal-Wallis test were employed, as appropriate. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Pearson's correlation test. Statistical analysis was performed using SPSS v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Two-tailed values of $p < 0.05$ were regarded as statistically significant.

Results

Of the 172 cases included in our study, 99 were female (57.5 %) and 73 were male (42.5 %). The age range of our female patients was 18-87 years with a mean age of 48.76 ± 18.76 years, and the age range of our male patients was 18-85 years with a mean male age of 50.77 ± 16.07 years (Table 2). Stones and/or cholecystitis were not detected in 52 cases (30.2%). In 77 patients (44.8%), only stones were observed, and no cholecystitis was detected. Cholecystitis with calculi was detected in 43 patients (25%) (Table 3, Figure 4).

In 18(10.5%) of our cases, the CD was connected to the proximal 1/3 of the CHD (Figure 5), 132(76.7%) to the middle 1/3, and 22(12.8%) to the distal 1/3 (Table 4).

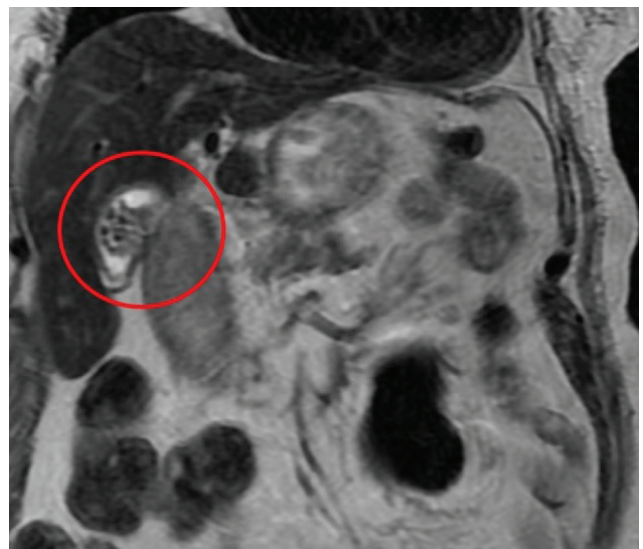


Figure 4
Gallbladder filled with stones (red circles). Coronal TSE T2 image. TR/TE:2800/1100 msec Matrix: 240×256 NEX: 1 Flip angle: 150 degrees FOV: 24–36

Table 2 Table showing the age and sex distributions of our patients.

Gender	Number of cases (%)	Age range	Average age
Female	99(%57,5)	18-87	48,76 ± 18,76
Male	73(%42,5)	18-85	50.77 ± 16,07

Table 3 Table showing the distribution of stone and cholecystitis status of our patients

Number of normal subjects without stones and/or cholecystitis-group 1(%)	Number of patients with calculous cholecystitis-group 2 (%)	Number of only stones detected-group 3 (%)
52 (%30,2)	43(%25)	77(%44,8)

Table 4 Table showing the distribution of stone and cholecystitis status of our patients

	Juncton localisation	Number of cases (%)
Group 1	CD 1/3 proximal	18(%10,5)
Group 2	CD 1/3 medium	132(%76,7)
Group 3	CD 1/3 distal	22(%12,8)

In 90(52.3%) of our cases, the CD was connected to the lateral aspect of the CHD, 31(18%) to the medial side, 49(28.5%) to the posterior side (Figure 5), and 2(1.2%) to the anterior side (Table 4).

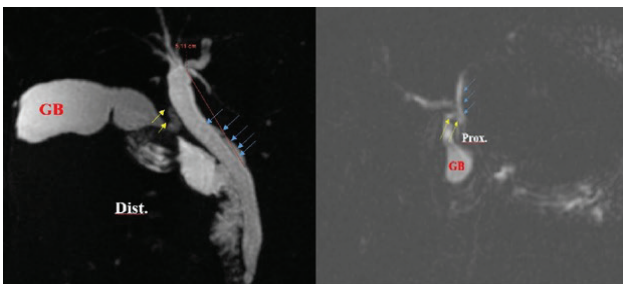


Figure 5 3D MRCP image.GB: Gallbladder, yellow arrows CD, blue arrows CHD. On te left picture long CD connecting to the distal part, and on the right proximal.

Cases were categorized according to the location where the cystic duct merged with the common bile

duct to form choledoc duct. Of the 18 cases (10.5%) that opened into the proximal 1/3 of the common bile duct, seven (4%) had only cholelithiasis, five (2.9%) had cholecystitis with calculi, and six (3.5%) had no calculi and/or cholecystitis. Of the 132 (76.7%) cases that joined the middle 1/3, 58 (33.7%) had cholelithiasis only, 30 (17.4%) had calculous cholecystitis, and 44 (26.6%) were normal. Of the 22 (12.8%) cases that opened to the distal part, 12 (7%) had only cholelithiasis, 8 (4.6%) had cholecystitis with calculi, and 2 (1.2%) were normal. The level of CD combined with CHD was not significantly correlated with the development of calculi and cholecystitis (p = 0.213)

Of the two (1.2%) cases in which the cystic duct joined the common bile duct anteriorly, only one (1.1%) had cholecystitis and one (1.1%) had stones without cholecystitis. Of the 49 (28.5%) cases that opened posteriorly, 19 (11%) had cholecystitis, 23 (13.3%) had only stones, and seven (4.6%) were normal. Of the 31(18%) medially joined cases, 16(9.3%) had stones only, 8(4.7%) had cholecystitis, and

Table 5 Table showing the direction of the CD-CHD junction in patients divided into groups.

	Number of cases (%)
Lateral	90(%52,3)
Medial	31(%18)
Posterior	49(%28,5)
Anterior	2(%1,2)

Table 6 Table showing the direction of the CD-CHD junction in patients divided into groups.

	Normal	Only stones	Cholecystitis	p value
less than 2cm (n:27)	16 (59.2%)	3(11,1%)	8 (29,6%)	0.01
between 2-4 cm (n:88)	43(48,8%)	19(21,6%)	26 (29.5%)	
greater than 4 cm (n:57)	31(54,3%)	16(28%)	10(17,5%)	

**Figure 6** 3D MRCP image. GB: Gallbladder, yellow arrows CD, blue arrows CHD. CD connecting posterior side.

7(4.6%) were normal. Of the 90(52.3%) cases, 15(8.7%) had cholecystitis, 37(21.5%) had only stones, and 38(22%) were normal. There was no significant correlation between the side from which the CD joined the CHD and the development of calculi or cholecystitis ($p=0.09$).

Of the 27(15.7%) cases with cystic duct length less than 2 cm, 3(11,1%) had only stones, 8(29,6%)

had cholecystitis, and 16(59.2%) were normal. Of the 88(51.2%) cases with a length between 2 and 4 cm, 43(48,8%) had only calculi, 19(21,6%) had cholecystitis with calculi, and 26(29.5%) were normal. Of 57(33.1%) patients with cystic ducts longer than 4 cm, 31(18%) had only stones, 16(9.3%) had cholecystitis, and 10(5.8%) were normal. CD size is a predisposing factor for the development of calculi and cholecystitis, and the frequency of calculi and cholecystitis increases with increasing length ($p=0.01$) (Table 6).

Discussion

Our study was based on investigating the anatomical relationship between CD and CHD and the development of cholelithiasis and/or cholecystitis without considering any other factors.

Imaging of the gallbladder and bile ducts is important for predicting and detecting stone disease and its complications, as well as some early and late complications that may develop after surgery. There are many variations of the extrahepatic bile ducts, and knowledge of these structural variations can predispose patients to possible diseases and provide important data for the management of patients during and after surgery. MRCP is the most optimal non-invasive radiologic method to visualize the extrahepatic bile ducts.

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is a noninvasive imaging method used to assess the structure of the bile ducts and pancreas. It relies heavily on T2-weighted images, which display prominent signal intensity from stationary fluid structures while minimizing the background signal. Various MRCP techniques have been documented in scientific literature. Our study used these breath-hold techniques. ERCP-mimicking images were generated through maximal-intensity-projection (MIP) three-dimensional rendering, involving contiguous axial and coronal thin-section raw data, or by employing rotating thick-slab images.

Many studies have examined the anatomy of the biliary tract using MRCP, and these studies mainly included preoperative and postoperative evaluations and were mostly based on preoperative planning and postoperative complications. Studies advocate the necessity of MRCP for preoperative planning (13-15)

Therefore, it is important to examine the anatomic type and variations in the biliary tract as a cause of stone and/or cholecystitis. One of the most important studies on this subject was that by Sipahi et al. In this study, it was found that the cystocholedochal angle predisposes to stone development (16). In Taştemur's study, cystic duct variations were found to predispose patients to stone development (17). Bird et al. concluded that the structure within the lumen played a role in stone development (18). This result can be considered a result of the predisposition of excessive CD length to the development of stones and/or cholecystitis in our study because increased length in the intralumen structure can also be considered as conditions that cause bile stasis. Another study concluded that CD length had no direct effect on stone development and that other factors were needed for predisposition to occur (19). In the study conducted by Castelian et al. it was found that increasing CD diameter increased the rate of choledocholithiasis in patients with sac calculi (20). In the study of Ojo et al. it was revealed that the presence of aberrant extrahepatic bile duct increased the risk of stone development (21).

Limitations

If the CD terminates distally, it does not mean that it has a long course; if it terminates proximally, it does not mean that it has a short course. It may terminate distally, have a short course, terminate proximally, and have a long course. The lengths of those that terminate distally or proximally were not analyzed individually, and the effect of both distal termination and long course on the development of stones and/

or cholecystitis was not determined, which is also a limitation of our study. The difficulty in identifying the exact location of the junction of CD with CHD directionally using MRCP is also a limitation. Another limitation of our study is that patients with cholelithiasis and cholecystitis were evaluated in the same category, and no separate analysis was performed for either condition. The most important limitation is that no other cause of stone development other than the anatomy of the patients was examined. The other limitation of our study is related to patient selection; all individuals were selected from patients referred to the Radiology Department due to various biliary complaints, which may not accurately represent a uniform population. However, additional research involving extensive quantitative assessments of intraluminal flow rates and encompassing larger patient cohorts are necessary to validate our hypothesis.

Conclusion

In our study, it was concluded that long CD increased the frequency of stone and/or cholecystitis development, whereas the location and direction of attachment did not create a statistically significant predisposition for stone and/or cholecystitis development. We believe that further studies in large patient series with the inclusion of other clinical and laboratory parameters will reduce the limitations and provide more valuable data.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki 1975, as revised in 2008, and was approved by the Health Science University İstanbul Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Scientific Research Ethics Committee (date:20.10.2021, no:346). All research steps were carried out at the Department of Radiology of Health Science University İstanbul Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. This retrospective study included 172 patients who underwent MRCP between January 2017 and December 2020.

Consent to Participate and Publish

As the study had a retrospective design and re-examination of images was performed anonymously, the requirement for written informed consent was waived.

Funding

This research did not receive any specific grant from

funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

LK: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft. Writing-original draft.

OG: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft. Writing-original draft.

EMY; Investigation; Visualization; Writing-original draft.

EOY; Investigation; Visualization; Writing-original draft.

SCU; Investigation; Visualization; Writing-original draft.

MFK; Investigation; Visualization; Writing-original draft.

References

- Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov;18 Suppl 3:49-53. doi: 10.1046/j.0953-0673.2003.01721.x.
- Chowdhury AH, Lobo DN. Gallstones. *Surgery.* 2011; 29: 610-617.
- Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N, Cruz F, Fava M, Severín C, Del Pozo R, Antezana C, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology.* 1989 Mar;96(3):825-30.
- Noel R, Arnelo U, Enochsson L, Lundell L, Nilsson M, Sandblom G. Regional variations in cholecystectomy rates in Sweden: impact on complications of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):465-471. doi:10.3109/00365521.2015.1111935.
- Bar Dayan Y, Vilkin A, Niv Y. Gallbladder mucin plays a role in gallstone formation. *Eur J Intern Med.* 2004 Nov;15(7):411-414. doi: 10.1016/j.ejim.2004.07.010.
- Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):981-96. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
- Strasberg SM. The pathogenesis of cholesterol gallstones a review. *J Gastrointest Surg.* 1998 Mar-Apr;2(2):109-25. doi: 10.1016/s1091-255x(98)80001-2.
- Srivastava A, Pandey SN, Dixit M, Choudhuri G, Mittal B. Cholecystokinin receptor A gene polymorphism in gallstone disease and gallbladder cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;23(6):970-5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05170.x.
- Nakamoto K, Wang S, Jenison RD, Guo GL, Klaassen CD, Wan YJ, Zhong XB. Linkage disequilibrium blocks, haplotype structure, and htSNPs of human CYP7A1 gene. *BMC Genet.* 2006 May 18;7:29. doi: 10.1186/1471-2156-7-29.
- Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Sep;2(9):423-33. doi: 10.1038/ncpgasthep0257.
- Chuang SC, Juo SH, Hsi E, Wang SN, Tsai PC, Yu ML, Lee KT. Multiple mucin genes polymorphisms are associated with gallstone disease in Chinese men. *Clin Chim Acta.* 2011 Mar 18;412(7-8):599-603. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.008.
- Düşünceli E, Erden A, Erden I. Biliyer sistemin anatomik varyasyonları: MRKP bulguları [Anatomic variations of the bile ducts: MRCP findings]. *Tani Girişim Radyol.* 2004 Dec;10(4):296-303.
- Pavlidis TE, Triantafyllou A, Psarras K, Marakis GN, Sakantamis AK. Long, parallel cystic duct in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: the role of magnetic resonance cholangiopancreatography. *JSLs.* 2008 Oct-Dec;12(4):407-9.
- Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Arora A. Magnetic resonance cholangiographic evaluation of intrahepatic and extrahepatic bile duct variations. *Indian J Radiol Imaging.* 2016 Jan-Mar;26(1):22-32. doi: 10.4103/0971-3026.178283.
- Uetsuji S, Okuda Y, Komada H, Yamamura M, Kamiyama Y. Clinical evaluation of a low junction of the cystic duct. *Scand J Gastroenterol.* 1993 Jan;28(1):85-8. doi: 10.3109/00365529309096050.
- Sipahi M, Erkoç MF, Serin HI, Börekçi H, Banlı O. A novel approach for differentiating etiology of gallstone formation: sistochole- dochal angle. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1063-7.
- Taştemur Y. Anatomical Variations of the Cystic Duct in Turkish Population and their Association with Biliary Track Stone. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020 Oct;30(10):1005-1008. doi: 10.29271/jcpcsp.2020.10.1005.
- Bird NC, Ooi RC, Luo XY, Chin SB, Johnson AG. Investigation of the functional three-dimensional anatomy of the human cystic duct: a single helix? *Clin Anat.* 2006 Sep;19(6):528-34. doi: 10.1002/ca.20219.
- Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Conio M, Deveau C, Hastier P, Harris A, Dumas R, Delmont JP. Is biliary lithogenesis affected by length and implantation of cystic duct? Study of 270 patients with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Dis Sci.* 1997 Oct;42(10):2045-51. doi: 10.1023/a:1018810315994.
- Castelain M, Grimaldi C, Harris AG, Caroli-Bosc FX, Hastier P, Dumas R, Delmont JP. Relationship between cystic duct diameter and the presence of cholelithiasis. *Dig Dis Sci.* 1993 Dec;38(12):2220-4. doi: 10.1007/BF01299899.
- Ojo AS, Pollard A. Risk of Gallstone Formation in Aberrant Extrahepatic Biliary Tract Anatomy: A Review of Literature. *Cureus.* 2020 Aug 25;12(8):e10009. doi: 10.7759/cureus.10009.

DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARIN AĞRI İLE İLİŞKİLİ AKTİVİTE PATERNLERİNE GÖRE SEMPTOMLARI, AĞRI ŞİDDETİ, HAREKET KORKUSU, ANKSİYETE, DEPRESYON DURUMU VE FİZİKSEL AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF SYMPTOMS, PAIN INTENSITY, KINESIOPHOBIA, ANXIETY, DEPRESSION, AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS ACCORDING TO PAIN-RELATED ACTIVITY PATTERNS

Tuba İNCE PARPUCU¹, Merve KARAPINAR¹, Zeliha BAŞKURT¹, Ferdi BAŞKURT¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, TÜRKİYE

Cite this article as: Parpucu Tİ, Karapınar M, Başkurt Z, Başkurt F. Diz Osteoartriti Olan Hastaların Ağrı ile İlişkili Aktivite Paternlerine Göre Semptomları, Ağrı Şiddeti, Hareket Korkusu, Anksiyete, Depresyon Durumu ve Fiziksel Aktivitelerinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2023; 30(3): 524-531.

Öz

Amaç

Diz osteoartriti (OA) olan hastalarda ağrı ile ilişkili aktivite paternlerinin incelenmesi bu hasta popülasyonunda uygun rehabilitasyon programlarının oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Bu çalışmanın amacı diz OA'lı hastalarda ağrı ile ilişkili aktivite paternlerine göre semptomları, ağrı şiddeti, hareket korkusu, anksiyete, depresyon durumu ve fiziksel aktivitelerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmamıza klinik ve radyolojik olarak diz OA olan 120 katılımcı alındı. Diz OA olan katılımcılar, Ağrı-Aktivite Paternleri Ölçeği'ne göre kaçınma paterni, aşırıya kaçma paterni, düzene sokma paterni olmak üzere üç gruba ayrıldı. Diz OA olan katılımcıların ağrı şiddetleri Görsel Analog Skala, diz fonksiyonları

ve diz ile ilişkili yaşam kalitesi KOOS (Diz İncinme ve Osteoartrit Sonuç Skoru) ölçeği, fiziksel aktivite seviyesi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Form (UFAA-Kısa), düşme korkusu TAMPA kinezyofobi ölçeği, anksiyete ve depresyon durumları Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda tüm grupların ağrı süresi, ağrı şiddetleri (dinlenme-aktivite), KOOS puanlarının benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Gruplar arasında HAD-anksiyete ve depresyon durumları, TAMPA puanları ve UFAA-Yürüme puanlarının ise farklı olduğu görüldü ($p<0.05$). Aşırıya kaçma paterni olan hastaların anksiyetelerinin diğer gruplara göre daha yüksek ($p<0.05$), kaçınma paterni olan hastaların depresyon durumlarının ($p<0.05$) ve düşme korkularının daha yüksek ($p<0.05$) ve düzene sokma paterni olan hastaların ise yürüme puanlarının daha düşük olduğu bulundu ($p<0.05$).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: T.İ.P. / fztubaince@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 18.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.08.2023

ORCID IDs of the authors:T.İ.P: 0000-0002-1942-6453; M.K: 0000-0003-2751-5744;

Z.B: 0000-0001-7488-9242; F.B: 0000-0002-8997-4172

Sonuç

Çalışmamıza göre düzene koyma grubunda depresyon ve anksiyete düzeyinin daha düşük olduğu ve pozitif psikososyal sonuçlarla ilişkilendirildiği görülmektedir. Ancak düzene koyma davranışı sergileyen diz OA'lı hastalarda fiziksel aktivite seviyesinin en düşük olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı-Aktivite Paterni, Kinezyofobi, Osteoartrit

Abstract**Objective**

Examining pain-related activity patterns in patients with knee osteoarthritis (OA) will help to establish appropriate rehabilitation programs in this patient population. The aim of this study is to compare symptoms, pain intensity, fear of movement, anxiety, depression status and physical activities according to pain-related activity patterns in patients with knee OA.

Material and Method

120 participants with clinical and radiological knee OA were included in this cross-sectional study. Participants with knee OA were divided into three groups according to the Pain-Activity Patterns Scale: avoidance pattern, overdoing pattern, and regulation pattern. Visual Analogue Scale for assessing the severity of pain of participants with knee OA, KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) for

assessing knee functions and knee-related quality of life, International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-Short) for assessing physical activity level, fear of falling the TAMPA kinesiphobia scale and the Hospital Anxiety Depression Scale (HAD) for anxiety and depression were used.

Results

In our study, participants with knee OA were divided into three groups according to pain, and all subgroups of pain duration, pain severity (rest-activity), and KOOS scores were found to be similar to each other ($p>0.05$). HAD-anxiety and depression states, TAMPA scores and IPAQ-Walking scores were found to be different between the groups ($p<0.05$). It was found that patients with exaggeration pattern had higher anxiety than other groups ($p<0.05$), patients with avoidance pattern had higher depression ($p<0.05$) and fear of falling ($p<0.05$), and patients with regulation pattern had lower walking scores ($p<0.05$).

Conclusion

According to our study, it is seen that the level of depression and anxiety is lower in ordering behavior and it is associated with positive psychosocial outcomes. However, it is seen that the level of physical activity is the lowest in patients with knee OA who exhibit regulation behavior.

Keywords: Kinesiophobia, Osteoarthritis, Pain-Related Activity Patterns

Giriş

Osteoartrit (OA) en yaygın kas-iskelet sistemi hastalığıdır ve dünya çapında engelliliğin önde gelen nedenidir. Diz OA'nın en belirgin semptomu ağrıdır ve fonksiyonel sakatlığa ve yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunur (1). Osteoartritte (OA) diz ağrısının doğası ve nedenleri karmaşıktır ve yeterince anlaşılmamıştır (2). Diz OA'lı hastalarda bir semptom olarak diz ağrısının önemi iyi bilinmesine rağmen ağrı iyi yönetilememektedir (1).

Aktivite yönetiminin kronik ağrı bozukluklarının gelişiminde ve sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik ağrısı olan kişiler, belirli hedeflere ulaşmak için genellikle günlük aktivitelere katılma biçimlerini değiştirirler (3).

Kronik ağrısı olan bireylerde sıklıkla üç aktivite paterni gözlenir. Kaçınma, ağrı ile ilişkili aktivitelerden

kaçma veya bunlardan kaçınma ile karakterizedir ve daha düşük aktivite seviyeleri ile sonuçlanır. Aşırıya kaçma, önemli ölçüde artan ağrıya rağmen faaliyetlere tamamlanana kadar devam etmekle karakterizedir. Uzun süreli aktivite dönemlerini, sıklıkla, "yo-yo" modeli olarak tanımlanan, azalan aktivite dönemleri takip edebilir. Düzene sokma ise alternatif aktivite periyotları ve ağrıya bağlı değil zamana bağlı olarak dinlenme ile karakterize edilir. Kaçınma ve aşırıya kaçma, aktiviteye yönelik işlevsiz yaklaşımlar olarak görülse de düzene sokmanın kronik ağrının yönetimi için potansiyel olarak uyarlanabilir bir strateji olduğu varsayılmaktadır (4).

Kinezyofobi, ağrılı bir yaralanma veya yeniden yaralanma korkusu nedeniyle savunmasızlık hissinden kaynaklanan fiziksel harekete ve aktiviteye karşı aşırı, mantıksız ve zayıflatıcı bir korkudur. Bu davranışlar akut ağrı durumunda adaptif olabilse de ağrılı durum kronikleştiğinde işlevsiz görünmektedir. Kinezyofobi,

kronik ağrının korku-kaçınma modelinin temel bir bileşenidir. Kinezyofobi, ağrılı bedensel duyumların ciddi bir yaralanma belirtisi olarak yanlış yorumlanmasından kaynaklanır. Sonuç olarak, bireyler korku, artan kullanmama ve sakatlık duygularının yol açtığı ağrıyla ilgili hareketlerden kaçınma eğiliminde olabilirler (5).

OA semptomlarını yönetmek için kendi kendine yönetim stratejileri önerilir. Kendi kendine yönetim stratejileri, bireyleri, OA gibi hastalıklarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ve optimal işleyişi sürdürmek için kritik olan uzun vadeli hastalık yönetimi için etkili öz bakım yaklaşımları geliştirme konusunda güçlendirir (6).

Son yıllarda biyopsikososyal model klinik araştırmalarda ilgi görmektedir. Kas-iskelet sistemi ağrıları olan hastalarda rehabilitasyonda psikolojik faktörlerin değerlendirilmesi ve yönetiminin uygulanması, karar verme sürecine yardımcı olabilir. Bu nedenle, hangi psikolojik faktörlerin rehabilitasyon süreciyle ilişkili olduğunu bilmek önemlidir. Öz-yeterlik, ağrıyı katastrofik hale getirme, kinezyofobi veya yeniden yaralanma gibi psikolojik etkiler, bireysel algıyı ve hastalığa tepkiyi değiştirebilir (7).

Diz OA'lı hastalarda ağrı ile ilişkili aktivite paternlerinin incelenmesi bu hasta popülasyonunda uygun rehabilitasyon programlarının oluşturulmasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle çalışmanın amacı diz OA'lı hastalarda ağrı ile ilişkili aktivite paternlerine göre semptomlar, ağrı şiddeti, hareket korkusu, anksiyete, depresyon durumu ve fiziksel aktivitelerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel prospektif bir çalışma olarak planlanan araştırmamıza, Isparta Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine başvurarak uzman ortopedist tarafından unilateral ya da bilateral diz osteoartrit tanısı olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan bütün hastalara araştırmanın amacı ve yapılacak değerlendirmeler hakkında bilgi verilerek bireylerin çalışmaya kendi rızalarıyla katıldığına dair sözlü ve yazılı onamaları alındı. Çalışmamıza; son üç yıl içinde alt ekstremitesi ile ilgili cerrahi operasyon geçiren ya da eklem problemleri olan, osteoartrit dışında herhangi bir eklem hastalığı olan, osteoporozu olan, iletişim problemi olan ve son 24 saat içinde ağrı kesici ilaç alan bireyler dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların değerlendirmesi alanında uzman fizyoterapist tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik durumunu belirlemek amacı ile bir bilgi anketi oluş-

turularak fizyoterapist tarafından dolduruldu. Bu bilgi anketinde diz OA olan katılımcıların kişisel bilgileri ile yaş, boy, vücut ağırlığı, hasta taraf, daha önce aldığı tedaviler, geçirilen operasyonlar, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, OA'nın radyolojik evresi ve OA semptomlarının süresi gibi klinik veriler kaydedildi.

Diz OA olan katılımcıların ağrı şiddetleri değerlendirmek amacıyla Bryant (1993) tarafından geçerliliği test edilmiş Görsel Analog Skala (GAS) kullanıldı. Her cevap 100 mm'lik bir vertikal çizgi üzerinde puanlandı ve 0 mm "hiç ağrı yok" ve 100 mm "dayanılmaz ağrı" olarak belirtildi (8). GAS ile ağrı yoğunluğu arasındaki ilişkileri inceleyen araştırmalarda iyi bir geçerlilik gösterilmiştir (9). Katılımcıların ağrı şiddetleri dinlenme ve aktivite sırasında olacak şekilde ayrı ayrı sorgulandı.

Katılımcıların diz fonksiyonları ve diz ile ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan KOOS (Diz İncinme ve Sonuç Skoru) ölçeği kullanıldı. Ağrı, hastanın diğer semptomlara dair görüşleri, günlük yaşam, spor ve rekreasyonel aktiviteler ile diz ile ilişkili yaşam kalitesini içeren bu ölçek 5 alt skaladan ve toplam 42 maddeden oluşur (10). KOOS'un Türkçe versiyonunun çalınması yapılmıştır (11).

Katılımcıların ağrı ile ilişkili aktivite paternleri Ağrı-Aktivite Paternleri Ölçeği (AAPÖ) ile değerlendirildi. Bu ölçek kronik ağrılı hastalarda değişen aktivite paternlerini kaçınma, aşırıya kaçma, düzene sokma olarak 3 alt grupta belirleyen; kendi kendine uygulanabilen bir ölçektir. Alt gruplar için hesaplanan toplam puanlar ayrı ayrı 0-40 puan arasında değişir. Bu 3 alt grup içerisinde hasta tarafından en yüksek puanlanmış alt grup belirlenerek katılımcının hangi alt gruba dahil olduğu bulunur (12).

Katılımcıların fiziksel aktivitesi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Form (UFAA-Kısa) ile değerlendirildi. Bu anketin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sağlam ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (13). Toplam puan fiziksel aktivitelerin süre (dakika) ve frekans (gün) toplamı ile hesaplanır. Gün, dakika ve MET değeri çarpılarak "MET-dakika/hafta" olarak bir skor elde edilir. Hesaplamada şiddetli fiziksel aktivite için 8 MET, orta şiddette fiziksel aktivite için 4 MET, yürüme için 3.3 MET değeri alınmaktadır. Fiziksel aktivite skoru (MET-dk/hafta) 600'ün altında ise düşük şiddetli fiziksel aktivite, 600-3000 arasında ise orta şiddetli fiziksel aktivite, 3000'in üzerinde ise şiddetli fiziksel aktivite olarak kabul edilir.

Katılımcıların düşme korkusu TAMPA kinezyofobi ölçeği ile değerlendirildi. Bu ölçek hareketle yeniden yaralanma korkusunu belirlemek için geliştirilmiş 17

soruluk bir ölçektir. Testin sonucu 17 ile 68 puan arasında olabilir. Yüksek puan yüksek kinezyofobi, düşük puan düşük kinezyofobi anlamına gelir (14).

Katılımcıların anksiyete ve depresyon durumları Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) ile değerlendirildi. Bu ölçek kişilerin anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılan bu ölçek toplam 14 soru içermekte, tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar depresyonu ölçmektedir. Ölçek, Anksiyete (HAD-A) ve Depresyon (HAD-D) olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır (8). Geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında HAD-A için kesme puanı 10/11, HAD-D için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler. Ölçek dördümlük Likert tipte olup, toplam puan 0-42 arasında puanlanmaktadır (15).

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik

yöntemler (Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılımayan değişkenler için ortanca ve ÇAA (çeyrekler arası aralık 25-75 persentil), kategorik değişkenler için yüzde oranlar kullanılarak verildi. Araştırmamızda diz osteoartriti olan hastalar ağrı aktivite paternlerine göre 3 gruba ayrıldı (Kaçınma Paterni, Aşırıya Kaçma Paterni, Düzene Sokma Paterni). Hastaların aktivite paternlerine göre OA ile ilişkili semptomları, ağrı düzeyleri, hareket korkusu, anksiyete, depresyon durumu ve fiziksel aktiveleri Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-I hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

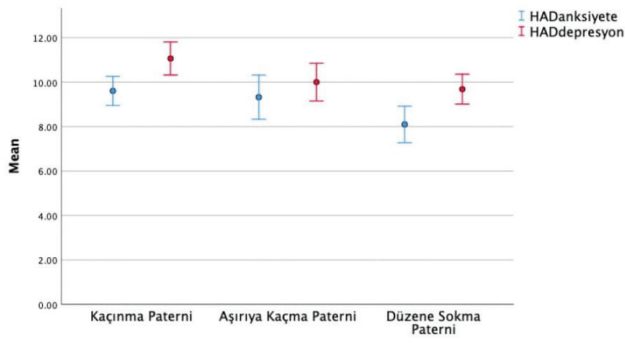
Bulgular

Bu kesitsel çalışmamıza klinik ve radyolojik olarak diz OA olan 120 katılımcı alındı. Diz OA olan katılımcılar ağrı aktivite paternlerine göre Kaçınma Paterni, Aşırıya Kaçma Paterni, Düzene Sokma Paterni olmak üzere üç gruba ayrıldı. Üç grupta olan katılımcıların demografik özellikleri Tablo'1 de gösterildi. Gruplar arasında demografik özellikler ve diz OA şiddeti arasında herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 1 Ağrı Aktivite Paternine Göre Üç Gruba Ayrılan Katılımcıların Demografik Özellikleri

	Kaçınma Paterni (n=50) Medyan (ÇAA)	Aşırıya Kaçma Paterni (n=29) Medyan (ÇAA)	Düzene Sokma Paterni (n=41) Medyan (ÇAA)	p
Yaş (yıl)	60 (54-65)	57 (50-63)	56 (52-62)	0.229
Boy (cm)	160 (155-168)	163 (155-165)	160 (155-165)	0.412
Vücut ağırlığı (kg)	82 (75-95)	87 (68-95)	84 (75-90)	0.879
VKİ (kg/m²)	31.83 (25.08-33.76)	32.765 (25.64-31.18)	32.03 (27.78-35.84)	0.974
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	40 (80)	20 (68)	30 (73.1)	0.182
Erkek	10 (20)	9 (32)	11 (26.2)	
Eğitim, n (%)				
Okur yazar değil	25 (50)	11 (37.9)	16 (39)	0.335
İlköğretim	6 (12)	6 (20.6)	10 (2.4)	
Ortaöğretim	16 (32)	9 (31)	13 (31.7)	
Lise	3 (6)	3 (10.3)	2 (4.8)	
K-L, n (%)				
Evre 2	15 (30)	5 (17.2)	14 (34.1)	0.244
Evre 3	26 (56)	19 (65.5)	13 (31.7)	
Evre 4	7 (14)	5 (17.3)	14 (34.1)	

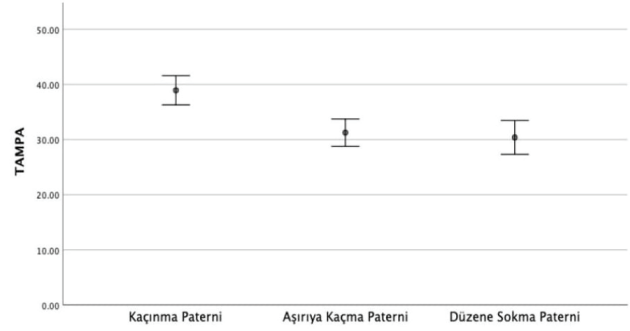
m: metre, kg: kilogram; VKİ: Vücut Kütle İndeksi, K-L: Kellgren-Lawrence, ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık, *Mann-Whitney U Testi, $p<0.05$; ϕ Chi-Square Test, $p<0.001$



Şekil 1

Diz OA olan hastaların HAD-Anksiyete ve depresyon puanlarının karşılaştırılması

Ağrı süresi, ağrı şiddetleri (dinlenme-aktivite), KOOS puanlarının tüm alt gruplarının birbirine benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Gruplar arasında HAD-anksiyete ve depresyon durumları, TAMPA puanları ve UFAA-Yürüme puanlarının ise farklı olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 2).



Şekil 2

Diz OA olan hastaların ağrı aktivite paternlerine göre TAMPA puanları dağılımı

Aşırıya kaçma paterni olan hastaların anksiyetelerinin diğer gruplara göre daha fazla (Şekil 1), kaçınma paterni olan hastaların depresyon durumlarının (Şekil 1) ve düşme korkularının daha fazla (Şekil 2), düzene sokma paterni olan hastaların ise yürüme puanlarının daha az olduğu bulundu (Tablo 2).

Tablo 2

Ağrı Aktivite Paternleri Ölçeği'ne Göre Üç Gruba Ayrılan Hastaların Ağrı Şiddetleri, KOOS Puanları, Anksiyete ve Depresyon Durumları ve Fiziksel Aktivite Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Kaçınma Paterni (n=50) Medyan (ÇAA)	Aşırıya Kaçma Paterni (n=29) Medyan (ÇAA)	Düzene Sokma Paterni (n=41) Medyan (ÇAA)	p
Ağrı durasyonu (ay)	48 (24-78)	48 (12-72)	48 (18-72)	0.839
GAS-dinlenme	20 (10-30)	20 (10-40)	15 (10-30)	0.388
GAS-aktivite	87.5 (75-92.5)	80 (75-90)	85 (75-90)	0.626
KOOS				
-Semptomlar	12 (9-15)	12 (9-16)	12 (9-14)	0.622
-Ağrı	18 (15.5-19.5)	17 (13-18)	18 (16-20)	0.282
-Günlük yaşam aktiviteleri	32 (23-35)	29 (21-38)	32 (28-35)	0.610
-Spor/Rekreasyon	11 (9-12)	11 (9-12)	11 (9-12)	0.777
-Yaşam kalitesi	9 (8-11.50)	9 (8-10)	9 (8-11)	0.479
Total	80 (71.5-92)	82 (67-89)	83 (78-89)	0.712
HAD				
Anksiyete	9 (8-11)	10 (8-11)	8 (6-10)	0.017*
Depresyon	11 (9-12)	11 (9-12)	10 (8-11)	0.044*
TAMPA	41 (33-45)	31 (27-36)	32 (29-38)	0.001*
UFAA-KF				
Yürüme	0 (0-396)	297 (0-495)	0 (0-297)	0.028*
Orta	240 (0-600)	400 (0-600)	240 (0-400)	0.537
Şiddetli	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.266
Toplam	566 (0-1399)	735 (240-1260)	400 (198-712)	0.341

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık, GAS: Görsel Analog Skala, KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği, UFAA-KF: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Form, **Kruskal-Wallis Test, $p<0.05$.

Tartışma

Bu çalışmada diz OA'lı hastalarda ağrı ile ilişkili aktivite paternlerine göre semptomlar, ağrı şiddeti, hareket korkusu, anksiyete, depresyon durumu ve fiziksel aktivite durumunu incelemiştir. Çalışmamızda Ağrı Aktivite Paternleri Ölçeği'ne göre üç gruba ayrılan diz OA'lı hastaların gruplara göre ağrı süresi, ağrı şiddetleri (dinlenme-aktivite), KOOS puanlarının tüm alt gruplarının birbirine benzer olduğu görülürken aşırıya kaçma paterni olan hastaların anksiyetelerinin diğer gruplara göre daha fazla, kaçınma paterni olan hastaların depresyon durumlarının ve düşme korkularının daha fazla, düzene sokma paterni olan hastaların ise yürüme puanlarının daha az olduğu bulunmuştur.

Kronik ağrısı olan hastalar genellikle ağrının yoğunluğunu en aza indirmek ve fiziksel işlevi en üst düzeye çıkarmak için aktivite modellerini değiştirirler. Gong ve arkadaşlarının kronik kas-iskelet ağrısı olan yaşlı yetişkinlerde ağrı şiddeti ve ağrıyla ilişkili aktivite paternleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında da benzer şekilde kaçınma paterni en yüksek puanı alırken, aşırıya kaçma puanının diğer iki aktivite modelinden daha düşük olduğu bildirilmiştir (16). Fibromiyaljili hastalarda ise kaçınma en yüksek skoru alırken, bunu aşırıya kaçma izlemiş düzene sokma paterni en düşük skoru almıştır (17). Sonuç olarak kaçınma skoru farklı ülkelerdeki ve ağrı türlerindeki hastalar arasında en yüksekti.

Teorik olarak, aktivite miktarının azaltılmasının ağrı şiddetini bir dereceye kadar azaltabilmesi mümkün olduğu için kaçınma paternini tercih edenlerin fiziksel aktivite düzeylerinin kaçınmayanlara kıyasla daha düşük olması beklenmektedir. Murphy ve arkadaşlarının kalça ve diz osteoartriti hastalarda yaptıkları çalışmada kaçınma davranışı daha düşük fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir. En düşük aktivite düzeyine sahip kişiler, kaçınmayı en çok kullanan kişiler olarak tespit edilmiştir (18). Fibromiyaljili hastalarda da kaçınma davranışı düşük fiziksel aktivite ile ilişkili olarak bulunmuştur (17). Kas-iskelet ağrısı olan yaşlı hastalarda yapılan birkaç çalışmada da azalmış fiziksel aktivite ifade edilmiştir (19,20). Düzene sokma iş ve dinlenmeyi birleştirmeyi, sabit bir tempoyu korumayı, aktivite seviyelerini düzenlemeyi ve ağrı yoğunluğuna göre değil, zamanda alternatif aktivite veya dinlenmeyi içerir. Bu paterni seçen hastalar semptomlarda alevlenmeye yol açabilecek yüksek aktivite dönemlerini azaltmaya çalıştıkları için bu grup hastalarımızın yürüme puanları ez az olarak tespit edilmiş olabilir. Hastalar fonksiyonel kapasitelerinin izin verdiği ölçüde fiziksel aktiviteye katılmalı ve fiziksel aktivite çabalarını kondisyon seviyelerine göre ayarlamalıdır. Zhaoyang

ve arkadaşları yaptıkları çalışma osteoartriti yaşlı yetişkinlerin ağrılı geçen günleri sonrasında daha fazla dinlenme ve daha az fiziksel aktiviteye zaman harcadıklarını göstermiştir. Aynı zamanda, diz osteoartriti kişilerde daha yüksek ağrı katastrofik seviyelerinin, azalan fiziksel aktivite ile pozitif olarak ilişkili olduğu belirtilmektedir (21). Zhaoyang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçları korku-kaçınma modeli ile desteklenmiştir yani, acı deneyimi, katastrofik düşünceye ve acıyla ilgili korkuya, bu da kaçınma davranışına yol açar (22). Bu nedenle, diz OA'lı hastalarda katastrofik ağrı düzeyi azaltılarak aktiviteden kaçınma önenebilir.

Çalışmalar sürekli olarak kaçınma ve psikososyal işlevsellik arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (12). Daha yüksek düzeyde kaçınmanın daha zayıf psikolojik ve fiziksel işlev ile ilişkili olduğunu bildirirken (17) düzene sokma davranışının ise daha iyi fiziksel ve psikolojik işlevle ilişkili olduğunu bildirmiştir (3, 12, 17). Bizim çalışmamızda da kaçınma ve aşırıya kaçma davranışı olan hastaların depresyon ve anksiyete durumlarının daha yüksek iken düzene sokma davranışı gösteren hastaların depresyon ve anksiyete puanlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Hastaların pozitif psikolojik durumlarına dikkat etmeleri ve ağrı şiddetini azaltarak, aktivitelerden kaçınmayı azaltmak için ağrıya dayanıklılık düzeylerini geliştirmeleri önerilmelidir.

Kinezyofobi, gerçek bir zararlı uyarın yerine ağrı yaşama olasılığına karşı zayıflatıcı bir korkuya tepki olarak fiziksel hareketlerden ve faaliyetlerden kaçınmayı tanımlayan bir terimdir (23). OA'daki kronik ağrı, fiziksel hareket ve aktiviteyi etkileyen psikolojik sıkıntıyı şiddetlendirebilir ve ağrıya neden olduğu düşünülen hareketlerden kaçınmak için uyarlanır. Diz OA'sı olan erişkinlerde daha yüksek derecede kinezyofobi, daha düşük fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde kaçınma davranışı sergileyen diz OA'lı hastalarda düşme korkusu daha fazla olarak bulunmuştur. Diz OA'lı hastalarda hareket veya faaliyetlerden korkan bir kişi, olası ağrı nedeniyle fiziksel aktiviteden kasıtlı olarak kaçınabilir. Zamanla, bu aktiviteden kaçınma davranışları fiziksel ve psikolojik sonuçları şiddetlendirebilir ve bu da potansiyel olarak sakatlığı hızlandıran bir kısır döngüye dönüşebilir.

Sınırlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, bu çalışmada kişisel bildirim anketleri kullanıldı ve katılımcıların verdiği yanıtlar gerçek durumla tutarlı olmayabilir. İkincisi, bu çalışma örneklem büyüklüğü yeterince büyük değildi.

Sonuç

Aktivitelerdeki değişiklikler sıklıkla devam eden ağrının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Devam eden ağrı kaçınma davranışını oluşturabilir. Sonuç olarak çalışmamıza katılan diz OA'lı hastalar en fazla kaçınma paternini seçerken en az olarak da aşırıya kaçma paternini seçtiklerini ifade etmişlerdir. Çalışmamıza göre düzene koyma davranışında depresyon ve anksiyete düzeyinin daha düşük olduğu ve pozitif psikososyal sonuçlarla ilişkilendirildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda da kaçınma davranışı gösteren diz OA'lı hastaların yürüme puanları aşırıya kaçma davranışı gösteren hastalara göre daha düşüktü ancak düzene sokma paterni olan hastaların ise yürüme puanlarının en az olduğu tespit edildi. Ancak düzene koyma davranışı sergileyen diz OA'lı hastalarda fiziksel aktivite seviyesinin en düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu davranış tutumunun uzun süreler boyunca fiziksel aktivite değişkenliğini nasıl etkilediğini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca düzene koyma davranışını geliştirme amacına odaklanan rehabilitasyon programlarında, hastaların düzene koyma ile kaçınma arasında ayırım yapmasına yardımcı olarak fiziksel aktivite seviyelerinin korunmasının ve fonksiyonelliğinin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ağrıyı etkili bir şekilde yönetmek rehabilitasyon programlarının tasarlanmasında çok önemli olabilir. Ayrıca, diz OA'lı hastalarda disiplinler arası ağrı yönetimi müdahalelerine dahil edilecek yararlı bir terapötik hedef olabilir.

Teorik olarak, bu çalışmanın sonuçları, diz OA'lı hastalarda ağrıyla ilişkili aktivite paternlerinin yönetilmesine nasıl yardımcı olunacağına dair önemli bir teorik temel sağlar.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 06.02.2020 tarih ve 19 sayılı ile onay alınmış ve araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

TIP: Çalışmanın planlanması; Verilerin toplanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma; Makalenin Yazımı.

MK: Verilerin toplanması; Verilerin işlenmesi; Makalenin yazımı.

ZB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

FB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

1. Nian X, He Y, Ji Y, Huang Y, Sun E, Li L. Associations Between Pain Patterns and Self-Reported Clinical Outcomes in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Medicine*. 2019;20(4):818–825.
2. Carlesso LC, Law LF, Wang N, Nevitt M, Lewis CE, Neog T. Association of Pain Sensitization and Conditioned Pain Modulation to Pain Patterns in Knee Osteoarthritis, Arthritis Care & Research. *American College of Rheumatology*. 2022;74(1):107–112.
3. Racine M, Sanchez-Rodriguez E, Vega R, Galan S, Sole E, Jensen M.P, Miro J, Moulin D.E, Nielson W.R. Pain-Related Activity Management Patterns as Predictors of Treatment Outcomes in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain Medicine*. 2020;21(2):191–200.
4. Cane D, Nielson WR, McCarthy M, Mazmanian D. Pain-related Activity Patterns Measurement, Interrelationships, and Associations with Psychosocial Functioning. *Clin J Pain*. 2013;29(5).
5. Varallo G, Giusti EM, Scarpina F, Cattivelli R, Capodaglio P, Castelnovo G. The Association of Kinesiophobia and Pain Catastrophizing with Pain-Related Disability and Pain Intensity in Obesity and Chronic Lower-Back Pain. *Brain Sci*. 2021;11(1):11.
6. Johnson AJ, Sibille KT, Cardoso J, Terry EL, Powell-Roach KL, Goodin B, Staud R, Redden D, Fillingim RB, Booker SQ. Patterns and Correlates of Self-Management Strategies for Osteoarthritis-Related Pain Among Older Non-Hispanic Black and Non-Hispanic White Adults. *American College of Rheumatology, Arthritis Care & Research*. 2021;73(11): 1648–1658.
7. Tichonova A, Rimdeikienė I, Petruševičienė D, Lendraitienė E. The relationship between pain catastrophizing, kinesiophobia and subjective knee function during rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction and meniscectomy: A pilot study. *Medicina*. 2016;52(4): 229–237.
8. Bryant RA. Memory for pain and affect in chronic pain patients. *Pain*. 1993;54(3):347–51.
9. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale. *Arthritis Care Res*. 2011;63(11):240–52.
10. Roos EM, Herzog W, Block JA, Bennell KL. Muscle weakness, afferent sensory dysfunction and exercise in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):57–63.
11. Paker N, Buğdaycı D, Sabırlı F, Özel S, Ersoy S. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: reliability and validation of the Turkish version. *Türkiye Klin J Med Sci*. 2007;27:350–6.

12. Cane D, Nielson WR, McCarthy M, Mazmanian D. Pain-related activity patterns: measurement, interrelationships, and associations with psychosocial functioning. *Clin J Pain*. 2013;29(5):435–42.
13. Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills*. 2010;111(1):278–84.
14. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. *Fiz Rehabil*. 2011;22(1):44–9.
15. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turk Psikiyat Derg*. 1997;8(4):280–7.
16. Gong Y, Wang Y, Wu W, Li L, Li Y, Song J, Jiang L, Hu S, Yang J, Wang A. The Relationship Between Pain Intensity and Pain-Related Activity Patterns in Older Adults with Chronic Musculoskeletal Pain: Mediating Roles of Pain Resilience and Pain Catastrophizing. *Journal of Pain Research*. 2023;16:797–8.
17. Racine M, Gala'n S, Vega R, Pires CM, Sole' E, Nielson WR, Miro' J, Moulin DE, Jensen MP. Pain-related Activity Management Patterns and Function in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *The Clinical Journal of Pain*. 2018;34(2): 122-129(8).
18. Murphy SL, Kratz AL, Williams DA, Geisser ME. The association between symptoms, pain coping strategies, and physical activity among people with symptomatic knee and hip osteoarthritis. *Front Psychol*. 2012;3:326.
19. Stubbs B, Patchay S, Soundy A, Schofield P. The avoidance of activities due to fear of falling contributes to sedentary behavior among community-dwelling older adults with chronic musculoskeletal pain: a multisite observational study. *Pain Med*. 2014;15(11):1861–1871.
20. Karttunen N, Lihavainen K, Sipilä S, Rantanen T, Sulka-va R, Hartikainen S. Musculoskeletal pain and use of analgesics in relation to mobility limitation among community-dwelling persons aged 75 years and older. *Eur J Pain*. 2012;16(1):140–149.
21. Zhaoyang R, Martire LM, Darnall BD. Daily pain catastrophizing predicts less physical activity and more sedentary behavior in older adults with osteoarthritis. *Pain*. 2020;161(11):603–610.
22. Uritani D, Kasza J, Campbell PK, Metcalf B, Egerton T. The association between psychological characteristics and physical activity levels in people with knee osteoarthritis: a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):269.
23. Kori S, Miller R, Todd D. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manag*. 1990; 3(1): 35-43.
24. Aydemir B, Huang C-H, Kharma C. Foucher, Gait speed and kinesiophobia explain physical activity level in adults with osteoarthritis: A cross-sectional study, *J Orthop Res*. 2023;1–9.

N95 MASKE KULLANIMININ RETİNA DAMAR DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECT OF N95 MASK USE ON RETINAL VASCULAR DENSITY BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

Sebile ÇOMÇALI¹, Uğur YILMAZ², Raşit KILIÇ³, Çiğdem COŞKUN¹, Cemal ÇAVDARLI¹, Mehmet Numan ALP⁴

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Denizli, TÜRKİYE

³Gazi Osmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

⁴Dünya Göz Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Çomçalı S, Yılmaz U, Kılıç R, Coşkun Ç, Çavdarlı C, Alp MN. N95 Maske Kullanımının Retina Damar Dansitesi Üzerine Etkisinin Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi. Med J SDU 2023; 30(3): 532-537.

Öz

Amaç

Sağlık çalışanlarında FFP2/N95 yüz maskesinin oksijen saturasyonu (SpO₂), maküla ve optik disk damar dansitesi üzerindeki etkisinin optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 19 gönüllü sağlık çalışanının 38 gözü dahil edilmiştir. Tam oftalmolojik muayeneleri yapılmıştır. N95 maske takılmasından hemen önce ve 4 saat süreli kullanımından hemen sonra oksijen saturasyonunu değerlendirmek için parmak tipi puls oksimetre ve optik disk ile retinal damar dansitelerini değerlendirmek için Angiovue OKTA cihazı kullanılmıştır. Katılımcılardan bu süre içerisinde maskelerini çıkarmamaları istenmiştir. OKTA ile maske takılmadan ve çıkarılmadan hemen önce maküla ve optik disk damar dansiteleri değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 19 gönüllünün 15'i kadın, 4'ü erkekti. Ortalama yaş 36,64 ± 9,3 yıldır. Tüm gözlerde Snellen'e göre düzeltilmiş görme keskinliği 20/20

idi ve tümünün göz içi basınç ölçümleri normal sınırlardaydı. N95 maske takılmadan önceki oksijen saturasyonu %97,94 ± 0,8, dört saat kullanım sonrasında ise %96,14 ± 1,8 idi. Maske kullanımı sonrası santral maküla kalınlığında (SMK) anlamlı artış (p<0,001), süperfiyal parafovea ve foveal koryokapillaris damar dansitelerinde maske kullanımı sonrası anlamlı azalma saptandı (p<0,05). Optik disk süperior ve inferior radial peripapiller kapiller pleksus (RPK) damar dansitelerinde ise maske kullanımı sonrası anlamlı artış bulundu (p<0,05).

Sonuç

N95 maske kullanımı sonrası oksijen saturasyonu düşmektedir. Maske kullanımı sonrası CO₂ seviyesinde artış ve O₂ seviyesinde düşüşe cevap olarak retinal ve koroidal vazoreaktivite değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Damar dansitesi, Maküla, N95 maske, Optik disk, Optik koherens tomografi anjiyografi

Abstract

Objective

This study aims to evaluate the effects of FFP2/N95

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.Ç. / sebilecomcali@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.09.2023

ORCID IDs of the authors:S.Ç: 0000-0003-0596-1452; U.Y: 0000-0002-0187-5381;

R.K: 0000-0001-6671-9067; Ç.C: 0000-0003-2215-306X; C.Ç: 0000-0001-8379-4384;

M.N.A:0000-0001-7357-5399

face mask use on oxygen saturation (SpO₂), macula, and optic disc vessel density through optical coherence tomography angiography (OCTA) in healthcare workers.

Material and Method

A total of 38 eyes from 19 volunteer healthcare workers were included in the study. Complete ophthalmic examinations were performed. Finger-type pulse oximetry measurements were used to assess the oxygen saturation also and Angiovue OCTA used for vascular density measurements before and after 4 hours of continuous N95 mask wear. Participants were instructed not to remove their masks during this period. Macular and optic disc vessel densities were evaluated using OCTA before and immediately after mask application and removal.

Results

Of the 19 participants, 15 were female and 4 were male. The mean age was 36,64 ± 9,3 years. The Snellen-Corrected visual acuity was 20/20 in all eyes, and

intraocular pressure measurements were within normal limits. Oxygen saturation was 97,94% ± 0,8 before N95 mask wear, and 96,14% ± 1,8 after four hours of mask application. Significant increase in central macular thickness (CMT) (p<0,001), and significant decrease in parafoveal vessel densities in the superficial plexus and choriocapillaris in the fovea (p<0,05) were observed after mask usage. Significant increase in vessel densities of the superior and inferior radial peripapillary capillary plexus (RPC) was found after mask usage (p<0,05).

Conclusion

Oxygen saturation decreases after N95 mask usage. Vascular reactivity between the retina and choroid changes in response to increased CO₂ levels and decreased O₂ levels after mask usage.

Keywords: Vessel density, Macula, N95 mask, Optic disc, Optical coherence tomography angiography.

Giriş

SARS-CoV-2 virüsünün hızla yayılması sonucu ortaya çıkan COVID-19 salgını dünyada birçok kişiyi etkilemiş ve kişiler arası bulaşı azaltmak amacıyla maske kullanımı ön plana çıkmıştır. Özellikle sağlık çalışanları önemli bir risk altındadır. Havadaki toksik ve bulaşıcı partiküllerin solunmasını önlemek için en yaygın kullanılan maskeler cerrahi yüz maskeleri ve filtreli yüz maskeleridir (1). Filtreli yüz maskeleri havadaki küçük partikülleri filtreler, kullanıcının yüzüne iyi oturur. Viral enfeksiyonlara maruziyeti azaltmada cerrahi maskelerden daha etkili olduğu bildirilmiştir (2). Avrupa'da solunum maskeleri, üç sınıf tek kullanımlık partikül solunum maskesi olarak sınıflandırılır ve EN 149:2001 Avrupa standardında olmalıdır. FFP1 maskeler en düşük filtreleme özelliğindedir ve 0,3 µm partiküller için en az %80 aerosol filtreler. FFP2 maskeleri ise en az %94 filtrelemeye sahipken, FFP3 maskeleri en güçlü filtreleme yeteneğine sahiptir. ABD' de solunum maskesi koruma sınıflandırması 0,3 µm partiküllerin filtrasyon yüzdesine göre N95, N99 ve N100 maskeleri olarak sınıflandırılmaktadır. N95 maskeler partiküllerin %95'ini, N99 %99' unu ve N100 maskeler %99,97'sini bloke eder. N95 ve FFP2 yaklaşık olarak eşdeğerdir (3-5).

Filtreli yüz maskelerinin yüksek koruyuculuğu yanında özellikle sağlık çalışanlarını zorlayan bazı etkileri mevcuttur. Bu lokal ve sistemik yan etkiler son yıllarda daha fazla araştırılmış, dermatolojik, nörolojik ve psi-

kolojik yan etkiler yanında, sağlıklı bireylerde ventilasyon ve kardiyopulmoner egzersiz kapasitesini azalttığı bildirilmiştir. Oküler yan etkiler arasında ise oküler yüzeyin bozulması, kuru göz ve göz içi basınç artışı yer almaktadır (6-10).

Retinanın vasküler morfolojik ve fizyolojik özellikleri kalp ve beyine benzerdir. Maske kullanımı kan gazı oksijeninin azalması ve karbondioksit (CO₂) retansiyonuna neden olabilmektedir. Bu durum retinal vasküler perfüzyon ve dolayısıyla koroidin vasküler yapısını etkileyebileceğinden, sınırlı sayıda yayın maskelerin retina ve koroid üzerindeki etkilerini araştırmıştır (11, 12). Retina ve koroidin mikrovasküler yapısının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu değerlendirilmesini sağlayan non-invaziv bir tetkik olan OKTA, yüzeyel ve derin kapiller pleksusun haritalanmasına ve damar yoğunluğunun belirlenmesine, foveal mikrovasküler ağda patolojik değişikliklerin gösterilmesine fayda sağlar (13). Bu çalışmada, sağlık çalışanlarında FFP2/N95 yüz maskelerinin maküla ve optik disk damar dansiteleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

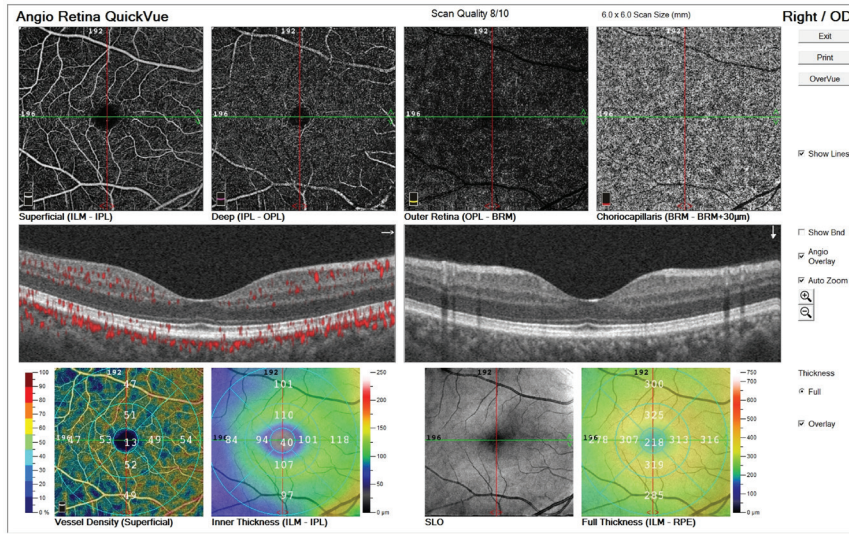
Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 19 gönüllü sağlık çalışanının 38 gözü dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu (E1-23-3932) tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Tüm gönüllülere tam oftalmolojik muayene yapılmıştır. Snellen eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopide ön segment muayenesi, dilate fundus değerlendirmesi ve göz içi basınç ölçümleri yapılmıştır. Diyabet, sistemik hipertansiyon gibi vasküler sistemi etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, oküler hastalığı olanlar, sferik ve silindirik eşdeğerleri +3,0 D den büyük olanlar, sistemik veya topikal ilaç tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır. FFP2/N95 (EN 149:2001+A1:2009, Safetouch 2163 FFP2 NR, Altek, Adana, Türkiye) maske takılmasından önce ve 4 saat sürekli kullanımından sonra oksijen satürasyonunu değerlendirmek için parmak tipi puls oksimetre ölçümü ve Angiovue OKTA (Optovue, Fremont, California) cihazı ile ölçümler yapılmıştır.

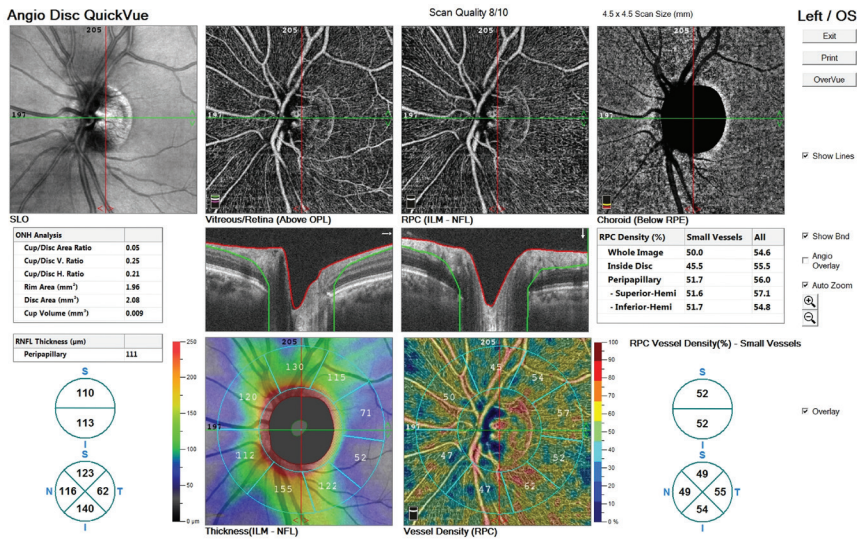
Katılımcılardan bu sürede maskelerini çıkarmamaları istenmiştir.

OKTA ölçümleri için AngioVue OKTA (Optovue, Fremont, California) cihazı kullanılmış ve ölçümler saat 8:00-12:30 aralığında yapılmıştır. AngioVue OKTA cihazı 840 nm dalga boylu bir ışık kaynağı ve 50 nm bant genişliği kullanarak saniyede 70.000 A-tarama hızına sahiptir (14). Maküladaki mikrovasküler yapı 6 × 6 mm ve optik sinir alanındaki mikrovasküler yapı 4,5 × 4,5 mm OKTA ile değerlendirilmiştir (Şekil 1 ve 2). Sinyal gücü ve kalitesi 6/10'un üzerinde olan ölçümler değerlendirmeye alınmıştır. Yüzeysel ve derin vasküler dansite ve koryokapillaris vasküler dansite cihaz tarafından otomatik olarak ölçüm yapılan 5 farklı



Şekil 1

Sağlıklı bir gönüllünün AngioVue 6x6 Maküler OKTA Görüntüleri



Şekil 2

Sağlıklı bir gönüllünün AngioVue 4,5X4,5 Optik Disk OKTA Görüntüleri

noktada değerlendirilmiştir. Bu noktalar santral 1 mm çapındaki fovea alanı ve 1-3 mm arasında bulunan temporal parafovea, üst parafovea, nazal parafovea ve alt parafovea olarak 4 farklı alan belirlenmiştir. FFP2/N95 maske takılmadan önce ve 4 saat sonrasında maküla ve optik disk damar dansiteleri değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Maske kullanımı öncesi ve sonrasındaki karşılaştırmalar Wilcoxon Signed Ranks testi ile incelenmiştir. Sonuçlar $p < 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 19 gönüllünün 15'i kadın, 4'ü erkekti. Ortalama yaş $36,64 \pm 9,3$ yıldır. Tüm gözlerde Snellen'e göre düzeltilmiş görme keskinliği 20/20 idi ve göz içi basınç ölçümleri normal sınırlardaydı (< 21 mmHg). N95 maske takılmadan önceki oksijen saturasyonu $97,94 \pm 0,8$, dört saat sonrasında $96,14 \pm 1,8$ idi. Maske kullanımı öncesi santral maküla kalınlığı (SMK) $245,74 \pm 20,8$ μ iken, maske kullanımı sonrası $248,24 \pm 20,30$ μ idi. SMK'daki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Süperfiyal pleksusta parafoveal damar dansitelerinde ve koryokapillaris foveada maske sonrası anlamlı azalma saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 1).

Süperior ve inferior radial peripapiller kapiller pleksus (RPK) damar dansitesinde maske kullanımı sonrası anlamlı artış bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

FFP2/N95 yüz maskesi viral geçişi belirgin azalttığı için Covid 19 salgını sırasında yaygın olarak kullanılmıştır. Bu tip maskeler, solunum sırasında O_2 ve CO_2 değişimi üzerinde direnç oluşturarak hipoksi ve hiperkapniye neden olabilmektedir. Literatürde, FFP2 maske kullananlarda kanda belirgin CO_2 retansiyonu bildirilmiştir (15, 16).

Çalışmamızda FFP2 maske kullanımı sonrasında kan O_2 saturasyonunda anlamlı azalma saptadık. Benzer şekilde Sukul ve arkadaşları da çalışmalarında maske kullanımı sonrası O_2 saturasyonunda düşme saptamışlar (17). Rudi ve arkadaşları da başka bir çalışmada FFP2 maske kullanımı sonrasında O_2 saturasyonunda anlamlı azalma bildirmişlerdir (18).

Maske kullanımının koroidal dolaşım üzerine de etkisi araştırılmıştır. Koroidal kan akımında artış koroidal kalınlık artışı ile sonuçlanmaktadır. Durusoy ve arkadaşları çalışmalarında, uzamış N95 maske kullanımının hiperkapni ve sonuçta geçici koroidal kalınlık artışına neden olduğunu saptamışlar (19). Geisser ve arkadaşları da çalışmalarında maske kullanımı son-

Tablo 1 N95 Maske kullanımı öncesi ve sonrası Maküler OKTA Bulguları

	Maske Öncesi	Maske Sonrası	p
CMT (μ)	245.74 \pm 20.830	248.24 \pm 20.30	0.000
SCP foveal VD (%)	18.06 \pm 8.02	17.27 \pm 7.53	0.13
SCP parafoveal VD (%)	47.45 \pm 5.29	45.96 \pm 5.12	0.03
SCP perifoveal VD (%)	47.65 \pm 3.25	47.46 \pm 3.40	0.47
DCP foveal VD (%)	35.47 \pm 7.79	35.06 \pm 8.69	0.54
DCP parafoveal VD (%)	53.27 \pm 4.64	54.5 \pm 4.45	0.10
DCP perifoveal VD (%)	47.76 \pm 5.80	49.03 \pm 6.45	0.13
FAZ area (mm ²)	0.29 \pm 0.10	0.29 \pm 0.12	0.14
FAZ perimetry (mm)	2.05 \pm 0.40	2.09 \pm 0.49	0.49
AI	1.09 \pm 0.02	1.10 \pm 0.05	0.36
FD-300 (%)	51.80 \pm 6.29	51.51 \pm 5.29	0.18
Non-flow area (mm ²)	0.58 \pm 0.19	0.61 \pm 0.28	0.38

AI: acirculatory index; VD: damar dansitesi; DCP: derin kapiller pleksus; FAZ: foveal avasküler zone; CMT: santral maküla kalınlığı; SCP: süperfiyal kapiller pleksus

Tablo 2

Maske Kullanımı öncesi ve sonrası Optik Disk OKTA Bulguları

	Maske Öncesi	Maske Sonrası	p
Whole image VD (%)	49.53±2.88	49.99±2.88	0.15
Inside disk VD (%)	48.36±6.12	47.97±5.69	0.70
Peripapiller VD (%)	52.94±3.11	53.64±3.32	0.02
Nazal VD (%)	54.29±7.17	55.03±6.99	0.20
Inferior VD (%)	53.47±4.64	54.32±5.18	0.22
Temporal VD (%)	51.11±5.61	51.73±6.11	0.08
Superior VD (%)	53.55±4.17	54.38±4.19	0.05
Superior PP VD (%)	53.35±3.21	53.87±3.39	0.03
Inferior PP VD (%)	52.49±3.23	53.39±3.45	0.03

rası koroidal kan akışında artış saptamışlardır (20). Yıldız ve ark. da filtreli yüz maskesi kullanımı sonrası koroid kalınlığında, süperior ve inferior temporal venlerde kalınlık artışı bildirmişlerdir (12).

Bizim çalışmamızda süperfisyel pleksusta (SP) parafoveal damar dansitelerinde (parafovea superior/inferior/temporal ve nazal kadrantlarda) ve koryokapillaris foveada maske sonrası anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). Süperior ve inferior radial peripapiller kapiller pleksus (RPK) damar dansitesinde ise maske sonrası anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Maske kullanımının OKTA ile ölçülen retina damar dansiteleri üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Bir çalışmada, Hua ve arkadaşları da SP para-perifoveal damar dansitelerinde anlamlı azalma saptamışlar, ancak derin pleksus (DP) damar dansitelerinde anlamlı fark bulmamışlardır (11).

Hipoksi, hipovolemi gibi acil durumlarda kalp, akciğer gibi hayati organların yeterince beslenebilmesi için kan akışı daha çok organlara yönlendirilir. Bu nedenle maske kullanımı sırasında gelişen hipoksi ve hiperkapni de özellikle bu etkiyle SP'da bulunan arteriyollerde miyojenik kasılmaya neden olarak damar dansitelerinde azalmaya neden olabilir. DP daha çok kapillerden oluştuğu için çalışmamızda bu tabakadaki vasküler dansitenin etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre FFP2/N95 maske kullanımı O_2 saturasyonunda ve SP damar dansitelerinde anlamlı azalmaya neden oldu, ancak DP damar dansitelerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir.

Teşekkür

Çalışmamıza katılan tüm gönüllü sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 16.08.2023 tarih ve E1-23-3932 sayısı ile onaylanmıştır. Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

SÇ: Çalışmanın planlanması, verilerin işlenmesi, araştırma, metodoloji, görselleştirme, makalenin yazımı, proje yönetimi

UY: Formal Analizler, Metodoloji, Makalenin Yazımı

RK: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Makalenin Düzenlenmesi

ÇC: Araştırma, görselleştirme, Denetim**CÇ: Verilerin işlenmesi, formal analizler, Makalenin Düzenlenmesi****MNA: Metodoloji, Denetim, Makalenin Düzenlenmesi****Kaynaklar**

- Liao M, Liu H, Wang X, Hu X, Huang Y, Liu X, et al. A technical review of face mask wearing in preventing respiratory COVID-19 transmission. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2021; 52:101417.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-87.
- Kurt A, Altındal EU. Choroidal thickness changes in healthcare professionals wearing surgical masks or FFP2 masks: Pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;37:102608.
- Lee SA, Hwang DC, Li HY, Tsai CF, Chen CW, Chen JK. Particle Size-Selective Assessment of Protection of European Standard FFP Respirators and Surgical Masks against Particles-Tested with Human Subjects. *J Healthc Eng.* 2016;2016:8572493.
- Li KKW, Jousen AM, Kwan JKC, Steel DHW. FFP3, FFP2, N95, surgical masks and respirators: what should we be wearing for ophthalmic surgery in the COVID-19 pandemic? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(8):1587-89.
- Fikenzer S, Uhe T, Lavall D, Rudolph U, Falz R, Busse M, Hepp P, Laufs U. Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(12):1522-30.
- Ozdemir L, Azizoglu M, Yapıcı D. Respirators used by healthcare workers due to the COVID-19 outbreak increase end-tidal carbon dioxide and fractional inspired carbon dioxide pressure. *J Clin Anesth.* 2020;66:109901.
- Kisielinski K, Giboni P, Prescher A, Klosterhalfen B, Graessel D, Funken S, et al. Is a Mask That Covers the Mouth and Nose Free from Undesirable Side Effects in Everyday Use and Free of Potential Hazards? *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4344.
- Mastropasqua L, Lanzini M, Brescia L, D'Aloisio R, Nubile M, Ciancaglioni M, et al. Face Mask-Related Ocular Surface Modifications During COVID-19 Pandemic: A Clinical, In Vivo Confocal Microscopy, and Immune-Cytology Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(3):22.
- Janicijevic D, Redondo B, Jiménez R, Lacorzana J, García-Ramos A, Vera J. Intraocular pressure responses to walking with surgical and FFP2/N95 face masks in primary open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2373-8.
- Hua D, Xu Y, Heiduschka P, Zhang W, Zhang X, Zeng X, et al. Retina Vascular Perfusion Dynamics During Exercise With and Without Face Masks in Healthy Young Adults: An OCT Angiography Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(3):23.
- Yıldız MB, Balci S, Özçelik Köse A, Yenerel NM, Yıldız HE. Retinal and choroidal vascularity changes in healthcare professionals wearing FFP3 respirators. *Cutan Ocul Toxicol.* 2021;40(2):70-77.
- Falavarjani KG, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(1):1-4.
- Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:6-12.
- Shein SL, Whitticar S, Mascho KK, Pace E, Speicher R, Deakins K. The effects of wearing facemasks on oxygenation and ventilation at rest and during physical activity. *PLoS One.* 2021;16(2):e0247414.
- Grimm K, Niederer D, Nienhaus A, Groneberg DA, Engeroff T. Blood gas levels, cardiovascular strain and cognitive performance during surgical mask and filtering face piece application. *Sci Rep.* 2022;12(1):9708.
- Sukul P, Bartels J, Fuchs P, Trefz P, Remy R, Rührmund L, et al. Effects of COVID-19 protective face masks and wearing durations on respiratory haemodynamic physiology and exhaled breath constituents. *Eur Respir J.* 2022;60(3):2200009.
- Rudi WS, Maier F, Schüttler D, Kellnar A, Strüven AK, Hamm W, Brunner S. Impact of Face Masks on Exercise Capacity and Lactate Thresholds in Healthy Young Adults. *Int J Sports Physiol Perform.* 2022;17(4):655-658.
- Karatas Durusoy G, Gumus G, Demir G. Evaluation of the effect of n95 face mask used by healthcare professionals on choroidal thickness. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;34:102279.
- Geiser MH, Riva CE, Dorner GT, Diermann U, Luksch A, Schmetterer L. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res.* 2000;21(2):669-76.

YANIK HASTALARININ YÖNETİMİ MANAGEMENT OF BURN PATIENTS

İsa SÖZEN¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Sözen İ. Yanık Hastalarının Yönetimi. Med J SDU 2023; 30(3): 538-543.

Öz

Amaç

Bu çalışmada amacımız yanık merkezi olmayan ilimiz özelinde bölgenin yanık demografik ve hasta özelliklerini ortaya koyarak ilk deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Mayıs 2019-Haziran 2023 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğine Yanık hastası olarak yatırılıp tedavi gören 109 hastanın retrospektif olarak yaş, cinsiyet, yanık genişliği, yanık derinliği, cerrahi geçirip geçirmediği, antibiyotik ihtiyacı, sevk ile kabul edildiği, sevk edildiğine göre tarandı. Ayaktan tedavi edilen ve çocuk yaş grubu çalışmada dışı tutuldu.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan 108 hastanın %25'i kadın, %75'i erkek olmak üzere ortalama yaşı $38,41 \pm 17,13$ 'tü. Yanık sebepleri en sık alev (%50) ve sıcak sıvı (%28,7) bulundu. 21 (%19,4) hastaya antibiyotik kullanımı gerekti. WHO yaş kriterlerine göre yaş grupları ile yanık sebebi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar arasında en sık yanık genişliği minör (%52,8), derinliği 2. Derece (%91), şiddeti küçük (%61,1) yanıktı. 3 hasta yanık merkezine sevk edildi. 4 hasta ex oldu.

Sonuç

Kliniğimiziz bölgemizin yanık merkezi ihtiyacını karşılamak için çalışmalarına devam etmekte olup kurulacak yanık merkezi ile majör yanık sevki azalacaktır. Bu

da hem sağlık sisteminin yükünü hafifletecek hem de hastaların konforunu artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Alev, Greft, Kimyasal, Yanık, Yanık merkezi

Abstract

Objective

In this study, our aim is to share our first experiences by revealing the demographic and patient characteristics of the region, especially in our province, which does not have a burn center.

Material and Method

In the study, 109 patients who were hospitalized and treated as burn patients in the General Surgery Clinic of Süleyman Demirel University between May 2019 and June 2023 were retrospectively evaluated for age, gender, burn width, burn depth, whether they had undergone surgery, need for antibiotics, and were admitted with referral. scanned as shipped. Outpatient and pediatric age group were excluded from the study.

Results

The mean age of 108 patients included in the study was 38.41 ± 17.13 years, 25% female and 75% male. The most common causes of burns were flame (50%) and hot liquid (28.7%). 21 (19.4%) patients required antibiotic use. According to WHO age criteria, there was no significant relationship between age groups and the cause of burns. Among the groups, the most

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: İ.S. / isasozen2001@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.08.2023

ORCID IDs of the authors:İ.S: 0000-0001-7724-9750

common burns were minor in width (52.8%), 2nd degree in depth (91%), and minor in severity (61.1%). 3 patients were referred to the burn center. 4 patients died.

Conclusion

Our clinic continues to work to meet the need for a

burn center in our region, and major burn referrals will be reduced with the burn center to be established. This will both alleviate the burden of the health system and increase the comfort of patients.

Keywords: Burn, Burn center, Chemical, Flame, Graft

Giriş

Yanık yaralanması her yaşta kişinin başına her zaman her yerde gelebilecek bir yaralanmadır. DSÖ'ne göre her yıl 11 milyon yanık yaralanması meydana gelmekte ve 180.000'i ölümcül seyretmektedir (1). Yanık yaralanması ve tedavisi çok eski çağlardan beri olmasına rağmen tedavisinde son yüzyılda ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir (2). Yüksek gelirli ülkelerde yanık yaralanması azalıyor olsa da düşük ve orta gelirli yerlerde yüksek oranlar devam etmektedir. Öyle ki yanık yaralanmalarının %90'ı bu ülkelerde olmaktadır (3, 4).

Tüm yanık yaralanmaları, enerji transferi nedeniyle doku yıkımını içerse de farklı nedenler, farklı fizyolojik ve patofizyolojik yanıtlarla ilişkilendirilebilir (5). Yanık yaralanmasının nedeni tedaviyi yönlendirmede önemli bir rol oynar.

Yanık yaralanması tüm organizmayı etkileyen sistemik bir travmadır (6). Yanık yaralanmalarında yanığın şiddetini belirlemede; yanığın genişliği, yanığın derinliği ve yanan vücut bölgesi değerlendirilir. İnhalasyon hasarı varlığı prognozu olumsuz etkileyen bir faktördür. Yanık genişliğini belirlemede en sık ve pratik kullanılan yöntem dokuzlar kuralıdır. Çocuklarda ise Lund ve Browder tablosu tercih edilir (7). Yanığın derinliği genellikle fizik muayene ile konulmakla beraber bu süreç dinamik olup 72 saat devam edebilir (8). El, yüz, eklem ve genital bölge yanıkları da özellikli bölge yanıkları olup morbidite açısından önemlidir (9). Yanık yaralanmaları önemli derecede morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yanıkta mortaliteyi etkileyen en önemli faktör hastanın yaşı, yanık yüzdesi ve yanık alanının derinliğidir (10). Yakın tarihli bir çalışma, yanık yaralanmalarının yaralanmadan sonra en az 5-10 yıl boyunca morbidite ve mortaliteyi etkilediğini göstermiştir (11).

Yanık hastalarının tedavilerinde maliyeti yüksek olan çeşitli deri ve eş değerleri kullanılmaktadır. Bununla beraber tedavilerin uzun sürebilmesi, tekrar tekrar operasyonlar gerekebilmesi ve sonrasındaki reha-

bilitasyon süreci nedeniyle maliyeti yüksek bir hasta grubudur (12). Yanık tedavisinde hastalar tarafından modern tıbbi yöntemlerle beraber geleneksel tedavi metodlarında çok sık başvurulmaktadır (13).

Yanık hastalarında ekstraselüler alana giden sıvı nedeniyle kardiyak output ve plazma volümünde azalma sonucunda oligüri ve şok gelişebilir. Ekstraselüler alandan kaybolan sıvının yerine konulması esas amaçtır. En sık tercih ringier laktatdır. Alternatif olarak %0,9 NaCl dir (14, 15). Sıvı tedavisi için çok sayıda formül kullanılmakla beraber en sık Parkland formülü tercih edilmektedir (14, 16). Bu formüle göre hesaplanan sıvının yarısı ilk 8 saatte diğer yarısı diğer 16 saatte verilir. Sıvı resusitasyonu yapılan hastalarda erişkinlerde 30-50 ml/saat idrar çıkışı hedefdir. Takip edebilmek için sonda takılır.

Ciddi yanık hastalarında en sık ölüm sebebi enfeksiyonlardır (17). Etkili bir yanık resusitasyonu, erken eskar eksizyonu erken greftleme gibi cerrahi yaklaşımlar, uygun antibiyoterapi, yeni pansuman malzemeleri ve kapama yöntemleri yanık tedavisinde başarı için ümit veren gelişmelerdir (18). Ancak son yıllardaki güncel gelişmeler, yanık fizyolojisinin daha iyi anlaşılması yanık şoku ve yanık resusitasyonundaki artmış başarı mortaliteyi azaltmakla birlikte hastanede yatış sürelerini uzatmış bu da dirençli enfeksiyonlara maruz kalma ihtimalini artırmıştır (19). Enfeksiyonlar içinde de en sık yara yeri enfeksiyonu, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (20).

Yanık yaralanması yönetimi zor bir travmadır. Sadece yanık hastası bireylerin kendilerini değil yakınlarını da ciddi şekilde etkiler bir travma haline dönüşebilir. Ülkemizde yakın tarihe kadar yanık konusunda tıbbi birim, personel ve yönetsel sıkıntılar mevcuttu. Yanık hastaları sık sık medyaya düşüyor ve sahipsiz kalıyordu. Ama önce 2010'da Yataklı Sağlık Kuruluşlarında Yanık Tedavi Ünitelerinin İşleyiş ve Kurulmasına İlişkin Yönerge yayımlandı (21). Bunu takiben 2012 yılında Yanık Tedavi Algoritması yayımlandı (22) ve nihayetinde 2019 yılında Yanık Tedavi Birimleri Hakkında Yönetmelik yayımlandı (23). 2019 yılındaki yönetmeliğe göre ülkemizde yanık birimleri yanık odası,

yanık ünitesi ve yanık merkezi olarak düzenlendi. Bu mevzuatsal gelişmelerle beraber, yanık hastası olay yerinde ya da acil serviste birincil değerlendirme ve müdahaleden sonra uygun şekilde ilgili merkezlere yönlendirilir hale geldi.

Yanık hastalarının çoğu poliklinik koşullarında takip ve tedavi için uygundur (24). Bölgemizde yanık merkezi bulunmamaktadır. En yakın yanık merkezleri Ankara, Adana ve İzmir'dedir. Yanık tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım ve tecrübeli ekipler gerekmektedir. Bizde bu çalışmayla ilimiz özelinde bölgenin yanık demografik ve hasta özelliklerini ortaya koyarak ilk deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Mayıs 2019-Haziran 2023 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğine Yanık hastası olarak yatırılıp tedavi gören 109 hasta geriye yönelik hasta sisteminden tarandı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurulundan 16.08.2023 tarihinde 158 numaralı onay alındı.

Hastalar retrospektif olarak yaş, cinsiyet, yanık genişliği, yanık derinliği, cerrahi geçirip geçirmediği, antibiyotik ihtiyacı, mortalite, sevk ile kabul edildiği, sevk edildiğine göre tarandı. Tedavi edilen, çocuk yaş grubunda (yanıkla ilgilenen çocuk cerrahisi uzmanının gelmesiyle birlikte) olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. 112 çağrı merkezi tarafından tarafımıza ve acil servisimize danışılan ve endikasyonu sebebiyle kliniğimize yatışı yapılmadan yanık ünitesi ve merkezi olan hastanelere sevk edilen hastalar çalışmaya katılmamıştır

Veriler, IBM SPSS.25 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerin de ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise hasta sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare test analizi ile incelendi. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 27'si (%25) kadın, 81'i (%75) erkek olmak üzere toplamda 108 hasta dahil edildi. En küçük hasta 6, en büyük hasta 84 yaşında olup, hastaların ortalama yaşı $38,41 \pm 17,13$ seneydi. Hastaların yanık sebeplerine bakıldığında 54'ünün (%50) alev, 31'inin (%28,7) sıcak sıvı ile yandığı gözlemlendi. Kimyasal yanık diğer yanıklara göre daha nadir izlendi (Tablo 1). Antibiyotik kullanımına bakıldığında 87 (%80,6) hastada antibiyotik kullanımına gerek duyulmadı, 21 (%19,4) hastada antibiyotik kullanım gerekliliği oldu.

WHO yaş kriterlerine göre hastalar çocuk (1-13 yaş), adolesan (13-17 yaş), erişkin (18-65 yaş) ve yaşlı (65 yaş üstü) bireyler olarak kategorize edildi. 1 hasta (0,9%) çocuk grubunda, 5 hasta (4,6%) adolesan grubunda, 94 hasta (87,0%) erişkin grubunda, 8 hasta (7,4%) yaşlı bireyler grubunda kabul edildi. Yanık sebebi ve yaş grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,81$). Ama tüm yaş gruplarında alev yanığı en sık sebepti (Tablo 2).

Tablo 1 Hasta demografik özellikleri ve yanık etiyojisi

Cinsiyet n (%)	
Erkek	81 (75,0)
Kadın	27 (25,0)
Yaş Ort.±SS	
	38,41 ± 17,13
Etiyoloji n (%)	
Alev	54 (50)
Elektrik	14 (13)
Kimyasal	3 (2,8)
Sıcak Sıvı	31 (28,7)
Temas	6 (5,6)

Tablo 2 Yanık yaş grubu ve yanık şiddeti ilişkisi

Alev Elektrik			Etiyoloji					Toplam
			Kimyasal	Sıcak Sıvı	Temas			
Yaş Grubu	Çocuk	n	1	0	0	0	0	1
		%	1,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%
	Adolesan	n	3	0	0	1	1	5
		%	5,6%	0,0%	0,0%	3,2%	16,7%	4,6%
	Yetişkin	n	44	14	3	28	5	94
		%	81,5%	100,0%	100,0%	90,3%	83,3%	87,0%
	Yaşlı	n	6	0	0	2	0	8
		%	11,1%	0,0%	0,0%	6,5%	0,0%	7,4%

Tablo 3 Yanık derinliği ve greft ilişkisi

Graft - Derinlik ilişkisi						
			Yanık Derinliği			Total
			1. derece	2. derece	3. derece	
Graft	Yapılmadı	n	3	91	2	96
		%	100,0%	91,0%	40,0%	88,9%
	Yapıldı	n	0	9	3	12
		%	0,0%	9,0%	60,0%	11,1%
Total	n	3	100	5	108	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Hastaların yanık genişliğine bakıldığında 57 (%52,8) hastada minör, 48 (%44,4) hastada moderate, 3 (%2,8) hastada majör yanık alanı mevcuttu.

Yanık derinliğine bakıldığında hastaların çoğunda (%91) 2. Derece yanık saptandı. 12 hastaya yatışı boyunca en az bir defa greft uygulandı (Tablo 3). Yanık derinliği ve hastalara yatışları boyunca greft yapıp yapılmadığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (P=0,013)

Yanık şiddetine bakıldığında küçük yanıklar %15 veya daha az 2.derece yanıklar, %2 veya daha az yanıklar küçük yanık; %15-25 arası 2.derece yanıklar veya

%2-10 arası 3. Derece yanıklar orta yanık; %25 den fazla 2. Derece, %10'dan fazla 3. Derece yanıklar, inhalasyon, elektrik yanıkları, başka yaralanmanın eşlik ettiği yanıklar, gebelik yanıkları büyük yanık kabul edilmiştir. Bu kriterler göz önüne alındığında 66 (%61,1) hastada küçük yanık, 24(%22,2) hastada orta yanık, 18 (%16,7) hastada büyük yanık saptanmıştır. Yanık bölgesine bakıldığında en çok ekstremitelerin (%85,2) yanıktan etkilendiği saptandı, yanıktan en az etkilenenler ise pelvik ve göğüs bölgesi (%11,1 ve %15,7) oldu.

108 hastanın 18'i yatış sonrası tedavisini kendi isteğiyle sonlandırmışken, 3 hasta ileri merkezlere sevk

edilmiştir. Sevk edilen hastalar; elektrik yanığı, covid 19 pozitifliği ve 3.derece yanık olan hastalar olup yanık merkezi ihtiyacı nedeniyle sevk edildi. Toplamda 4 hastamız ex oldu. Bu hastalar yoğun bakım ünitesine yatırılan ileri yaş, kardiyak problem, 4. Derece yanığı olup amputasyon planlanan ve antibiyotiklere dirençli sepsiste olan hastalardan oluşmaktaydı.

Tartışma

Çalışmamızda yanan anatomik bölgeler incelendiğinde en çok ekstremiteler yanıkları dikkati çekmekteydi. Literatürde de çalışmamıza benzer olarak üst ve alt ekstremitelerde daha fazla yanığa rastlanılan çalışmalar mevcuttu (25, 26).

Çalışmamız da hastaların cinsiyetlerine bakıldığında zaman 27'si (%25) kadın, 81'i (%75) erkek hasta fazla olarak saptandı. Literatürde de erkek cinsiyetin daha fazla bu yaralanmaya maruz kaldığı görülmektedir (27, 28). Bu veriyi destekleyen başka yayınlarda da erkek üstünlüğü vardır (29, 30). Yine çalışmamızda hastaların yanık sebepleri açısından baktığımız zaman literatüre benzer şekilde alev ve sıcak sıvı yanığının ön planda olduğunu görülmektedir (31). Hastaların 54'ünün (%50) alev, 31'inin (%28,7) sıcak sıvı ile yanığı olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda hem yetişkin hem yaşlı grupta alev yanığı ön plandayken literatürde de benzer çalışmalar vardır (32).

Yarada enfeksiyon gelişirse veya kontaminasyon varsa topikal antibakteriyel veya antibiyotikler kullanılır (33). Bizim çalışmamızda da antibiyotik kullanımına bakıldığında kültürlerinde üreme olmadan profilaktik antibiyotik kullanılmadı. Üreme sonuçları ve kliniğine göre 87 (%80,6) hastada antibiyotik kullanımına gerek duyulmadı, 21 (%19,4) hastada antibiyotik kullanım gerekliliği oldu.

Çalışmamızda yanık yüzdesine göre belirlenen yanık genişliğine bakıldığında; yüzde 0-10 arası yanıklı hasta sayısı 57 (%52,8) minör yanık, yüzde 10-30 arası yanıklı hasta sayısı 48 (%44,4) moderate yanık, yüzde 30 ve üzeri yanıklı hasta sayısı 3 (%2,8) majör yanık olarak tespit edildi. Literatürde yayınlara bakıldığında yanık olgularının %80'i küçük yanıklardır (34), yine başka bir çalışmada yanık hastalarının çoğu minör yanık olarak tesbit edildi (35, 36). Yanık derinliğine bakıldığında hastaların çoğunda (%91) 2. derece yanık saptandı. Literatürdede anlamlı derecede 2.derece yanık (yüzeysel ve derin) daha fazla saptanmıştır (37, 38).

Yanığın şiddetine göre sınıfladığımız zaman; 66 (%61,1) hastanın küçük yanık, 24 (%22,2) hastanın

orta yanık, 18 (%16,7) hastanın büyük yanık grubuna girdiğini saptadık. Orta ve büyük yanık grubuna giren 42 (%38,9) hasta bir yanık ünitesi ve yanık merkezine sevk gerekirken kliniğimizde tedavisi başlanmış ve düzenlemesi yapılmıştır. Ancak 112 çağrı merkezi tarafından tarafımıza ve acil servisimize danışılan ve endikasyonu sebebiyle kliniğimize yatışı yapılmadan yanık ünitesi ve merkezi olan hastanelere sevk edilen hastalar çalışmaya katılmamıştır. Kliniğimize yatışı yapılan hastalardan sadece 3 hasta ileri merkezlere sevk edilmiştir. Buda yanık ünitelerimizin ve yanık merkezlerimizin olası yüklerini azaltmış, sağlık sisteminde olan mali hasta yükünü azaltmıştır.

108 hastadan 18 (%16,7) hasta tedavi red vermiştir. Bu sayının çokluğu bölgemizde bilinen ve oldukça yaygın başvurulan alternatif yöntemlerle ve kendi hazırladığı kremlerle yanık tedavi eden kişilerin varlığıdır. Çalışmamız da ölüm oranı 4 (%3,66) olarak saptanmıştır. Literatürde ölüm oranları literatürdeki %3,7, %5,6 ve %6,9 olan çalışmalar vardır (39, 40, 41).

Kliniğimiz bölgemizin yanık merkezi ihtiyacını karşılamak için çalışmalarına devam etmektedir, eksiklerini en kısa sürede tamamlamayı hedeflemektedir. Kurulacak yanık merkezi ile bölgemizden dışarıya olacak moderate ve majör yanık sevki azalacak bu da hem sağlık sisteminin yükünü hafifletecek hem de hastaların konforunu artıracaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.08.2023 tarihinde 158 numaralı onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun yürütüldü.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için bilgilendirilmiş onam beyanı bulunmamaktadır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

Çalışmanın tüm aşamaları sorumlu yazar tarafından yürütülmüştür.

Kaynaklar

- World Health Organization. Burns. WHO. 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>
- Artz CP. Historical aspects of burn management. *Surg Clin North Am*. 1970; 50:1193–1200.
- Smolle C, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review. *Burns* 2017;43:249–257.
- Greenhalgh DG. Management of burns. *N. Engl. J. Med*. 2019;380:2349–2359.
- Lee RC. Injury by electrical forces: pathophysiology, manifestations, and therapy. *Curr. Probl. Surg*. 1997;34:677–764.
- Deveci M, Şengezer M, Er E, Selmanpakoğlu N. Yanıkta mortalite analizi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 1998;6(2):108-113.
- Lund CC, Browder NC. The Estimation of Areas of Burns. *Surgery Gynecology and Obstetrics*.1944;79:352.
- Youn YK, LaLonde C, Demling R. The role of mediators in the response to thermal injury. *World J Surg* 1992;16:30-6.
- Klein MB. Thermal, Electrical, and Chemical injuries. In Thorne CHM, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL. Eds. *Grabb & Smith's Plastic Surgery, Sixth Ed.* Philadelphia, Wolters Kluwer / Lippincott William & Wilkins, 2007;132-149.
- Wolf SE, Debroy M, Herndon DN. The cornerstones and directions of pediatric burn care. *Pediatr Surg Int* 1997;12:312-20.
- Mason SA, et al. Increased rate of long-term mortality among burn survivors. *Ann. Surg*. 2019;269:1192–1199.
- Açıkel C, Eren F, Çeliköz B. Bir yanık ünitesinde yatarak tedavi edilen akut yanıklı hastaların maliyeti. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2002;10(2):186-189.
- Akelma H, Tarıkçı Kılıç E, Karahan ZA. Rare burn cases treated traditionally: folk medicine: review of 8 cases. *J Burn Care Res* 2019;21(40):520-526.
- Gomez R, Murray CK, Hospenthal DR, et al. Causes of mortality by autopsy findings of combat casualties and civilian patients admitted to a burn unit. *J Am Coll Surg* 2009;208:348-54.
- Taneja N, Emmanuel R, Chari PS, Sharma M. A prospective study of hospital-acquired infections in burn patients at a tertiary care referral centre in North India. *Burns* 2004;30:665-9.
- Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns* 2011; 37:1087-100.
- Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med*. 2009;37(10): 2819-2826.
- Supple KG. Physiologic response to burn injury. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16:119-26.
- Muehlberger T, Ottomann C, Toman N, Daigeler A, Lehnhardt M. Emergency pre-hospital care of burn patients. *Surgeon*. 2010;8(2):101-104.
- Moss LS. Treatment of the burn patient in primary care. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(11):517-524.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Yataklı Sağlık Kuruluşlarında Yanık Tedavi Ünitelerinin İşleyiş ve Kurulmasına İlişkin Yönerge [İnternet]. 2010. Erişim Adresi: <https://www.memurlar.net/common/news/documents/292225/308yanik-tedavi-algoritmasi-01102012--2525.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Yanık Tedavi Algoritması [İnternet]. 2012. Erişim Adresi: <https://www.memurlar.net/common/news/documents/292225/30723022012-tc-sb-yanik-algoritmasi.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Yanık Tedavi Birimleri Hakkında Yönetmelik [İnternet]. 2019. Erişim Adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/10/20191008-1.htm>.
- Miller SF, Bessey PQ, Schurr MJ, Browning SM, Jeng JC, Caruso DM, Gomez M, Latenser BA, Lentz CW, Saffle JR, Kagan RJ, Purdue GF, Krichbaum JA. National Burn Repository 2005: a ten-year review. *J Burn Care Res*. 2006 Jul-Aug;27(4):411-36. doi: 10.1097/01.BCR.0000226260.17523.22
- Al B, Güloğlu MN, Okur H, Öztürk H, Kara İH, Aldemir M. Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde haşlanma ve alev yanıklarının epidemiyolojik özellikleri. *Tıp Araştırma Dergisi*. 2005;3:14–21.
- Aytaç S, Özgenel GY, Akın S, Kahveci R, Özbek S, Özcan M. Güney Marmara Bölgesindeki Çocuklarda Yanık Epidemiyolojisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(3):145-149.
- Güzel A, Soyoral L, Öncü MR, Çakır C. Yanık ünitemize başvuran ve cerrahi müdahale yapılan olguların incelenmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2012; 19 (1): 1-7.
- Zheng Y, Lin G, Zhan R, Qian W, Yan T, Sun L et al. Epidemiological analysis of 9,779 burn patients in China: An eight-year retrospective study at a major burn center in southwest China. *Exp Ther Med* 2019;17(4): 2847-2854.
- Duan WQ, Xu XW, Cen Y, Xiao HT, Liu XX, Liu Y. Epidemiologic Investigation of Burn Patients in Sichuan Province, China. *Med Sci Monit* 2019; 30;25: 872-879.
- Şakrak T, Mangır S, Körmutlu A, Cemboluk Ö. Elektrik yaralanmalı olgularımızın retrospektif analizi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2011; 19(1): 1-4.
- American Burn Association. National Burn Repository 2019 Update, Report of data from 2009–2018 [İnternet]. 2019. Available from: ameriburn.site-ym.com
- Dissanaike S, Rahimi M. Epidemiology of burn injuries: highlighting cultural and socio-demographic aspects. *Int. Rev. Psychiatry* 2009;21:505–511.
- Kartal Erdost Ş, Çetinkale O. Yara bakımı ve Tedavisi (Sempozyum Dizisi No:67). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2008:s111.
- Şakrak T, Köse AA, Karabağlı Y, Çetin C. Yanık ünitemizde yatarak tedavi gören hastalara ait 10 yıllık tarama sonuçlarımız. *Türk Plast Rekonstrest Cerrahi Dergisi* 2010;18(3):111-115.
- American Burn Association. Burn incidence and treatment in the United States: fact sheet [İnternet]. 2011. Available from: <https://ameriburn.org/>
- Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care* 2010;14: R188.
- Kurtoğlu M, Alimoğlu O, Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K. Yoğun bakım ünitesinde takibi gereken ciddi yanıkların tedavi, mortalite ve moridite yönünden değerlendirilmesi [Evaluation of severe burns managed in intensive care unit]. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*. 2003;9(1):34-36.
- Al B, Yıldırım C, Coban S, Aldemir M, Güloğlu C. Alev ve haşlanma yanıklarında mortalitede etkili faktörler: 816 hastada deneyimlerimiz [Mortality factors in flame and scalds burns: our experience in 816 patients]. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*. 2009;15(6):599-606.
- Chien W-C, Pai L, Lin C-C, Chen H-C. Epidemiology of hospitalized patients in Taiwan. *Burns* 2003; 29:582-588.
- Lari AR, Alaghehbandan R, Nikui R. Epidemiological study of 3341 burns patients during three years in Tehran, Iran. *Burns* 2000; 26:49-53.
- Mzezewa S, Jonsson K, Aberg M, Salemark L. A prospective study on the epidemiology of burns in patients admitted to the Harare burn units. *Burns* 1999; 25:499-504

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE TREATMENT APPROACHES AND COMPLICATIONS IN MANDIBULAR SUBCONDYLAR FRACTURES

MANDİBULAR SUBKONDİLER KIRIKLARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI İLE KOMPLİKASYONLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Mehmet TAPAN¹, Hasan Murat ERGANİ²

¹Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Antalya, TÜRKİYE

²Health Science University, Ankara Bilkent City Hospital, Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Tapan M, Ergani HM. The Relationship Between the Treatment Approaches and Complications in Mandibular Subcondylar Fractures. Med J SDU 2023; 30(3): 544-550.

Öz

Amaç

Mandibula kondil kırıkları, mandibulada en sık görülen kırık türlerinden biri olmasına rağmen tedavisi tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı tedavi yönteminin güvenliğini belirlemek, postoperatif komplikasyonları azaltmak ve klinik deneyimimizi anlatmaktır.

Gereç ve Yöntem

Subkondiler mandibular kırığı olan 53 hasta dahil edildi. Hastalar kapalı redüksiyon (KR) veya açık redüksiyon ve internal fiksasyon (ARIF) ile tedavi edildi. Tüm hastalarda intermaksiller fiksasyon (IMF) için arch bar veya intermaksiller vidalar ve lastik kullanıldı. Ardından istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 37 erkek hasta ve 16 kadın hasta dahil edildi. Çalışmada mandibula kırıklarının en sık nedeni düşmelerdi (n=23; %43,3). Ameliyat sonrası komplikasyonlar arasında maloklüzyon, temporomandibular disfonksiyon (ağız açıklığının 30 mm'den az

olması), fasiyal sinir nöropraksisi ve enfeksiyon yer alıyordu. Ameliyat sonrası maloklüzyon komplikasyonu açısından KR ve ARIF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Maloklüzyona sahip hastaların tamamında (n=8) eşlik eden kırıklar (n=23) mevcuttu. Ameliyat sonrası maloklüzyon komplikasyonu açısından alt gruplar (eşlik eden kırığı olan grup ve eşlik eden kırığı olmayan grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ortalama 21 günlük bir süre de her zaman temporomandibular disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir

Sonuç

Bu çalışma, uygun tedavi seçiminin belirlenmesinde avantaj ve dezavantajları dengelemenin gerekliliğini ortaya koymuştur. ARIF'in birçok avantajı vardır; ancak ameliyat sonrası komplikasyonlar da eşlik edebilir. IMF'nin kullanım süresi fonksiyonel bozukluklara yol açabileceğinden hastaların tedavi kararında hekimlerle iş birliği yapması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: intermaksiller fiksasyon, Kapalı redüksiyon, Maloklüzyon, Mandibular subkondil kırığı

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.M.E. / dr.hasanmrt_06@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.09.2023

ORCID IDs of the authors: M.T: 0000-0002-9796-6375; H.M.E: 0000-0002-0305-7032

Abstract

Objective

Although mandibular condylar fractures represent one of the most frequent types of fractures in the mandible, their treatment remains controversial. This study aimed to determine the safety of treatment method, reduce postoperative complications, and describe our clinical experience.

Material and Method

Fifty-three patients with subcondylar mandibular fractures were included. The patients were treated with closed reduction (CR) or open reduction and internal fixation (ORIF). Arch bar or intermaxillary screws, and rubber were used for intermaxillary fixation (IMF) in all patients. Statistical analysis was subsequently performed.

Results

A total of 37 male patients and 16 female patients were included in this study. Falls were the most common cause of mandibular fractures in the study (n=23; 43.3%). Postoperative complications included

malocclusion, temporomandibular dysfunction (mouth opening less than 30 mm), facial nerve neuropathy, and infection. There was no statistically significant difference between the CR and ORIF groups in the postoperative complication of malocclusion. All patients with malocclusion (n=8) had concomitant fractures (n=23). There was a statistically significant difference between the subgroups (group with concomitant fracture and group without concomitant fracture) in terms of postoperative malocclusion complications. A mean duration of 21 days was also always associated with temporomandibular dysfunction.

Conclusion

This study demonstrated the need for balancing the pros and cons in determining the proper treatment choice. ORIF has several advantages; however, it can be accompanied by postoperative complications. The duration of IMF can lead to functional disorders, and patients should cooperate with consultants in the treatment decision.

Keywords: Closed reduction, Intermaxillary fixation, Malocclusion, Mandibular subcondyl fracture

Introduction

Condylar fractures are among the most common fractures of the mandible and account for at least one-third of mandibular fractures (1). The subcondylar region is the most common site for condylar fracture in the mandible (2). Despite the high prevalence of these fractures, the management of subcondylar fractures remains a highly contentious topic in mandibular surgery (3).

The two basic treatment procedures for subcondylar fractures are closed reduction (CR) and open reduction and internal fixation (ORIF) (4). However, the controversy surrounding how to best treat subcondylar fractures persists, and which fractures should be treated surgically remains unclear (5). Anatomic reduction and early mobilization of the jaw after ORIF have recently been regarded as crucial for temporomandibular joint functional rehabilitation (6).

This study aimed to determine the safety of the treatment method, reduce postoperative complications, and describe our clinical experience.

Material and Method

Fifty-three patients with subcondylar mandibular fractures were included in the study. These patients underwent CR or ORIF.

The indication for our treatment approach in the ORIF group corresponded to the absolute indication in the Zide and Kent classification. The indications for treatment in the CR group included all other fracture types. The classification by Zide and Kent, who established relative and absolute indications for mandibular condylar fractures in 1983 (7), has gained worldwide acceptance. The absolute indications are as follows:

a) Displacement to the middle cranial fossa; b) Inability to achieve adequate closure by closed reduction; c) lateral extracapsular displacement; and d) penetration of a foreign body.

In the ORIF group, open reduction was performed using a hockey-stick incision or the Risdon approach (Figure 1). We performed the hockey-stick and Risdon incisions randomly for the absolute indications, except

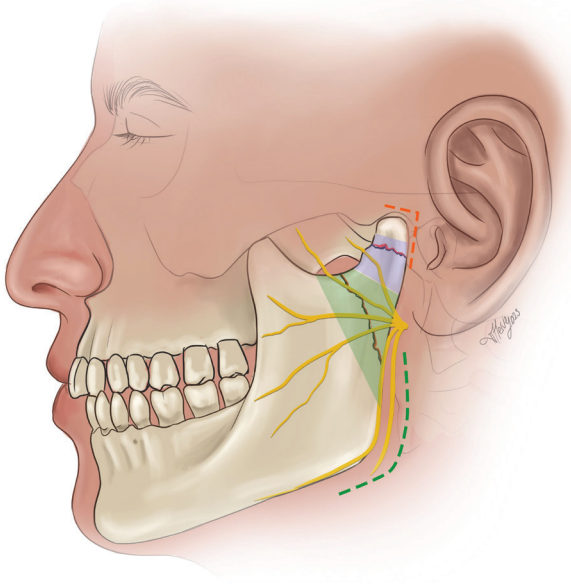


Figure 1

The subcondylar area of the mandible is depicted as the blue and green areas. In the ORIF group, we used two approaches. The Risdon approach is shown as the green dotted line, and the hockey-stick incision is shown as the orange dotted line. The dissection level is more important in Risdon approach. However, the incision length is more important in hockey-stick incision. The incisions have close relationship with the nerves. This should be kept in mind during traction intraoperatively and the traction should be interrupted from time to time. The facial nerve and its branches are depicted in yellow. If necessary, we used the trochars to guide for the screws.

in group a (displacement to the middle cranial fossa). In the absolute indication "a", a hockey-stick incision was preferred due to access to the bone fragment.

In the ORIF group, internal fixation was performed using miniplates with screws or only screws. Rubber and arch bars or intermaxillary screws were used as intermaxillary fixation (IMF) to ensure proper occlusion in both the CR and ORIF groups. As a known maladaptive behavior of patients with mandibular fractures, some of these patients came late to the outpatient clinic for control. We investigated the outcomes related to the duration of IMF. Consistent with a known maladaptive behavior in patients with mandibular fractures, some patients delayed appointments to the outpatient clinic for control. We investigated outcomes related to the duration of the IMF. The follow-up period was at least three months. The following variables were examined: age,

sex, cause of fracture, location of the mandibular fracture, presence of other fractures associated with subcondylar fracture, duration of intermaxillary fixation, and postoperative complications.

Results

A total of 37 male and 16 female patients with an average age of 32.9 years (range, 15-68 years) were enrolled in this study. The main cause of mandibular fractures was falls (n=23; 43.3%). Other causes of mandibular fractures included assault (n=16; 30.1%) and traffic accidents (n=14; 26.4%). Before surgery, all the patients signed a complete informed consent form. Each patient was informed about all possible complications. The patient characteristics are shown in Table 1.

The postoperative complications, including malocclusion, temporomandibular dysfunction (mouth opening less than 30 mm), facial nerve neuropraxia, and infection, are listed by treatment method as shown in Table 2. There was no statistically significant difference between the CR and ORIF groups regarding the postoperative complication of malocclusion ($p=0.2335$).

Based on the absolute indications of Zide and Kent, 10 patients were treated with the hockey-stick incision and nine patients with the Risdon approach. Neuropraxia of the temporal branch occurred in six patients when the hockey-stick approach was chosen. Neuropraxia of the marginal mandibular branch was noted in two patients when the Risdon approach was selected. There was no statistically significant difference between the subgroups (hockey-stick incision and Risdon approach) in facial nerve neuropraxia ($p=0.4625$). However, all the neuropraxic complications healed spontaneously in three months.

All patients with malocclusion (n=8) had concomitant fractures (n=23). There was a statistically significant difference between the subgroups (the group with concomitant fractures and the group without concomitant fractures) in the postoperative complication of malocclusion ($p=0.0005$). However, there was a statistically significant difference in the number of patients with concomitant fractures (n=23) in the CR (n = 11) and ORIF (n = 12) groups ($p =0.0094$). All the patients with temporomandibular dysfunction (n=3) had concomitant fractures (n=30).

There was no statistical difference between the subgroups (the group with concomitant fractures and the group without concomitant fractures) in the

Table 1

Characteristics of patients with closed reduction (CR) and open reduction internal fixation (ORIF)

Variables	CR	ORIF
Sample Size	34	19
Sex		
Male	26	11
Female	8	8
Age (years)	32(15-68)	36(18-62)
Cause of Injury		
Fall	14	9
Traffic accident	11	3
Battery	9	7
Site of the mandible subcondylar injury		
Right	15	8
Left	11	9
-Both	8	2
Subcondylar fracture		
With concomittant fracture	11	12
Without concomittant fracture	23	7

Table 2

Postoperative complications of patients with closed reduction (CR) and open reduction internal fixation (ORIF)

Postoperative Complications	CR	ORIF
Malocclusion (including cross-bite, open-bite)	7(20,5%)	1(5,2%)
Temporomandibular dysfunction	3(8,8%)	0
Facial nerve neuropraxia		
Temporal branch	0	6(31,5%)
Marginal mandibular branch	0	2(10,5%)
Infection	0	1(5,2"%)

postoperative complication of temporomandibular dysfunction ($p=0.2489$).

Regardless of the technique, IMF durations were also evaluated. Temporomandibular dysfunction was always observed in all patients ($n=3$) whose IMF duration exceeded 20 days and more. In 8 patients with malocclusion, the shortest IMF period was 9 days and the longest was 15 days. The duration of IMF in the patient groups is shown in Table 3.

Discussion

The decision to treat subcondylar fractures through closed or open is one of the most controversial issues in mandibular surgeries. Both conservative and surgical strategies have been developed (8). Closed treatment has been favored for nondisplaced condylar and isolated intracapsular fractures of the condylar head in which the condylar height is preserved (9-11). In recent years, ORIF has become more common

Table 3

Characteristics of patients related with the duration of intermaxillary fixation (IMF)

	Mean duration of IMF(days)
Treatment Method	
CR	14(10-21)
ORIF	10(9-17)
Fracture	
One-sided subcondylar fracture	14(10-21)
Bilateral subcondylar fracture	15(12-17)
Subcondylar fracture(s) and concomittant fracture	14(9-19)
Postoperative malocclusion	
Patients with open-bite	12(10-15)
Patients with cross-bite	10(9-12)
Patients with temporomandibular dysfunction	21(20-21)
Patients without malocclusion	14(10-19)

because of the introduction of plate-and-screw fixation devices that allow the stabilization of such injuries (3).

Intracapsular fractures are generally treated through closure because rigid fixation is difficult, and postoperative scarring in this area is problematic for temporomandibular joint movements (12). For extracapsular fractures, ORIF should be considered in patients with dislocated and deviated fractures, according to the MacLennan classification (13-15). The main indication for extracapsular fractures in patients with dislocation and displacement, which is not uncommon in subcondylar and concomitant fractures, is also controversial.

In this study, malocclusion was the most common postoperative complication, especially in the CR group. Approximately one-fifth of patients (n=7) in the CR group experienced complications with malocclusion. However, no statistically significant differences in malocclusion were observed between the CR and ORIF groups. This study explored the relationship between malocclusion and the IMF duration, on which there is no consensus. Romagnoli et al. showed that patients treated with the IMF for less than 15 days had better jaw function than patients treated with the IMF for more than 25 days (16). However, this is not always the case, because patients with mandibular fractures are usually young, male patients who are notorious for their lack of compliance (17). Because of this well-known situation, some of our patients were uncooperative as regards to their treatment and

delayed their appointments too much to finish their IMF treatment, or they completed the IMF treatment by themselves,

which led to complications. The results of this study showed that regardless of the type of treatment and fracture type, patients with mandibular subcondylar fractures may have malocclusion problems when IMF is applied for a minimum of 9 and a maximum of 15 days. In contrast, a mean duration of 21 days was also always associated with temporomandibular dysfunction, including limited mouth opening. In patients without malocclusion or temporomandibular dysfunction, the mean duration of IMF was 14 days.

In the literature, the treatment of concurrent mandibular fractures through ORIF is recommended (4, 18). In this study, all the patients with malocclusion (n=8) had concurrent fractures. Seven patients were treated with CR, and one was treated with ORIF. Statistical analyses of the current study results showed that malocclusion was associated with concurrent fractures and CR.

Fractures in the subcondylar region are close to the parotid and facial nerves, and visualization of the surgical area is limited (19). Nam et al. emphasized that the Risdon approach is simple to perform and easy to learn (20), although the hockey-stick incision has the advantage of allowing the visualization of the surgical area in the subcondylar region. Neuropraxia of the marginal mandibular nerve is associated

with the Risdon approach, and neuropraxia of the temporal nerve is associated with the hockey-stick incision. In our experience, the main reason for this is intraoperative traction damage, and neuropraxia of the temporal nerve is a more likely complication than neuropraxia of the marginal mandibular nerve because of its location in the subcondylar region. However, in this study, there was no statistically significant difference between the ORIF subgroups (Risdon approach and hockey-stick incision) in terms of facial nerve neuropraxia.

According to a study about the relation between temporomandibular joint surgery and facial nerve branches, Jose et al. showed that surgeons should remain no closer than 1 cm from the anterior concavity of the external auditory meatus to avoid iatrogenic injury to the temporalis branch of the facial nerve. They also pointed out that the preauricular incision should be as short as possible and should not exceed the level of the earlobe. In the same anatomical study, they also suggested that a subplatysmal flap is safer above the inferior boundary of the jaw, but a subfascial flap is safer below it to prevent damage to the marginal mandibular nerve. They also concluded that the submandibular incision should be kept 2 cm below the mandibular boundary (21). This study recommends surgeons follow these rules when making incisions and dissection. In conclusion, this study showed that balancing the pros and cons is required when deciding on the correct treatment. ORIF has advantages; however, it may be accompanied by postoperative complications. The IMF duration may be a reason for the dysfunction, and patients should work together with their physicians to achieve the best results. The risk in concomitant fractures is malalignment, and the results of this study strongly recommend ORIF in these cases.

Acknowledgment

This study was conducted retrospectively with the patients treated in Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2012 and February 2016. We would like to thank Ramazan Erkin Ünlü and Murat İğde for their scientific support.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Ethical approval of the 2nd Clinical Investigations Ethics Committee of Ankara Bilkent City Hospital was taken (09/08/2023, E2-23-4865). The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

MT: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

HME: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

References

1. Ellis E III, Dean J. Rigid fixation of mandibular condyle fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:6-15
2. Lindahl L. Condylar fractures of the mandible. I. Classification and relation to age, occlusion, and concomitant injuries of teeth and teeth-supporting structures, and fractures of the mandibular body. *Int J Oral Surg* 1977;6:12-21
3. Lee HC, Kang DH, Koo SH, et al. The outcome of open reduction via retromandibular approach for mandibular subcondyle fracture. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2005;32:739-743
4. Kim SY, Ryu JY, Cho JY, et al. Outcomes of open versus closed treatment in the management of mandibular subcondylar fractures. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014; 40(6):297-300
5. Zide MF, Kent JN. Indications for open reduction of mandibular condyle fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:89-98
6. Lee W, Kang DH. Study of the plating methods in the experimental model of mandibular subcondyle fracture. *J Korean Cleft Palate-Craniofac Assoc* 2011;12:12-16
7. Zide MF, Kent JN. Indications for open reduction of mandibular condyle fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:89-98
8. Sugamata A, Yoshizawa N, Jimbo Y. Open Reduction of Subcondylar Fractures Using a New Retractor. *Plast Surg Int* 2011;2011:421245
9. Rutges JP, Kruizinga EH, Rosenberg A, et al. Functional results after conservative treatment of fractures of the mandibular condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:30-34
10. Hlawitschka M, Loukota R, Eckelt U. Functional and radiological results of open and closed treatment of intracapsular (diacapitular) condylar fractures of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:597-604
11. Landes CA, Day K, Lipphardt R, et al. Prospective closed treatment of nondisplaced and nondislocated condylar neck and head fractures versus open reposition internal fixation of displaced and dislocated fractures. *Oral Maxillofac Surg* 2008;12:79-88
12. Ellis III E, McFadden D, Simon P, et al. Surgical complications with open treatment of mandibular condylar process fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:950-958

13. Manisali M, Amin M, Aghabeigi B, et al. Retromandibular approach to the mandibular condyle: a clinical and cadaveric study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:253–256
14. Narayanan V, Kannan R, Sreekumar K. Retromandibular approach for reduction and fixation of mandibular condylar fractures: a clinical experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:835–839
15. Biglioli F, Colletti G. Transmasseter approach to condylar fractures by mini- retromandibular access. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2418–2424
16. Romagnoli R, Bernardi M, Tagliente F, et al. Effect of immobilization after treatment of mandibular fractures, *Minerva Stomatol* 1999;48:203-208
17. Larry H. Soft tissue and Skeletal Injuries of the Face. In: Harry Hollier JR, Kelley Patrick. *Grabb, Smith Plastic Surgery* (6th Ed.) Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 315-332.
18. Theologie-Lygidakis N, Chatzidimitriou K, Tzerbos F, et al. Nonsurgical management of condylar fractures in children: A 15-year clinical retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:85-93
19. Kempers K.G, Quinn PD, Silverstein K. Surgical approaches to mandibular condylar fractures: a review. *J Craniomaxillofac Trauma* 1999; 5:25–30
20. Nam SN, Lee JH, Kim JH. The application of the Risdon approach for mandibular condyle fractures. *BMC Surg*. 2013;13:25
21. Jose A, Yadav P, Roychoudhury A, et al. Study of Topographic Anatomy of Temporal and Marginal Mandibular Branches of the Facial Nerve in Relation to Temporomandibular Joint Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2021; 79:343.e1-343.e11

SAĞLIKLI GENÇ BİREYLERDE ELİN ANTROPOMETRİK KARAKTERİSTİKLERİ İLE KAVRAMA KUVVETİ VE EL BECERİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE HAND AND GRIP STRENGTH AND DEXTERITY IN HEALTHY YOUNG INDIVIDUALS

Tuba İnce PARPUCU¹, Tahir KESKİN¹, Ayla GÜNAL², Ferdi BAŞKURT¹, Zeliha BAŞKURT¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, TÜRKİYE

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, TÜRKİYE

Cite this article as: İnce Parpucu T, Keskin T, Günal A, Başkurt F, Başkurt Z. Sağlıklı Genç Bireylerde Elin Antropometrik Karakteristikleri ile Kavrama Kuvveti ve El Becerisi Arasındaki İlişki. Med J SDU 2023; 30(3): 552-560.

Öz

Amaç

Antropometri ve kavrama kuvveti ilişkisi farklı etnik popülasyonlar arasında saptanmış olsa da çok az sayıda çalışmada bunların performans üzerindeki etkisi ele alınmıştır. Bu çalışma, el antropometrisinin genç yetişkinler arasında kavrama kuvveti ve el becerisi ile ilişkili olduğu hipotezini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 18-25 yaş aralığında 197 sağlıklı öğrenci alındı. Katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, cinsiyet gibi bilgileri içeren sosyo-demografik bilgileri kaydedildi. El antropometrik ölçümü olarak; el uzunlukları, el genişlikleri, el spam uzunlukları, parmak uzunlukları ve avuç içi uzunlukları mezura ile ölçüldü. El kavrama kuvveti el kavrama dinamometresiyle, el beceri değerlendirmesi ise Dokuz Delikli Peg Testiyle (DDPT) değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvveti değerlerinin ve her iki üst ekstremiteye ait DDPT Testi takma skorlarının erkeklerde kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu

tespit edildi ($p<0,05$). Tüm antropometrik ölçümlerin sol dominant olan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Her iki üst ekstremitede için parmak uzunlukları dışındaki diğer tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvvetinin kilolu bireylerde normal vücut ağırlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Tüm antropometrik ölçümlerin birbiri ile ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde güçlü ($r= 0,50 - 0,74$) korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,001$). Ayrıca sağ üst ekstremitede DDPT skorlarının antropometrik ölçüm değerleri ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde orta düzeyde ($r= 0,25 - 0,49$) korelasyon gösterdiği belirlendi ($p<0,001$).

Sonuç

Çalışmamızda, el antropometrik karakteristikleri ile el kavrama kuvvetinin ve el becerisinin ilişkili olduğu hipotezi doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: El antropometri, El becerisi, Kavrama kuvveti

Abstract

Objective

Although the relationship between anthropometry and grip strength has been determined between different

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: T.İ.P. / fztubaince@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.08.2023

ORCID IDs of the authors: T.İ.P: 0000-0002-1942-6453; T.K: 0000-0002-9237-3300;

A.G: 0000-0003-2213-2111; F.B: 0000-0002-8997-4172; Z.B: 0000-0001-7488-9242

ethnic populations, few studies have addressed their impact on performance. This study was conducted to evaluate the hypothesis that hand anthropometry is associated with grip strength and dexterity among young adults.

Material and Method

197 healthy students between the ages of 18-25 included in the study. The socio-demographic information of the participants, including age, height, body weight, and gender, was recorded. As a hand anthropometric measurement, hand length, hand width, hand span length, finger length, and palm length were measured with a tape measure. Handgrip strength was evaluated with a handgrip dynamometer, and dexterity was evaluated with the Nine-Hole Peg Test (NHPT).

Results

According to the results of our study, it was determined that all anthropometric measurements and grip strength values and the NHPT insertion scores of both upper extremities were significantly higher in

men than in women ($p<0.05$). All anthropometric measurements were found to be significantly higher in left-dominant subjects ($p<0.05$). It was observed that all anthropometric measurements and grip strength for both upper extremities, except finger lengths, were significantly higher in overweight individuals than in normal individuals ($p<0.05$). It was determined that all anthropometric measurements showed a strong positive ($r=0.50-0.74$) correlation with each other and with grip strength ($p<0.001$). In addition, it was determined that the NHPT scores of the right upper extremity showed a moderate positive ($r= 0.25 - 0.49$) correlation with the anthropometric measurement values and grip strength ($p<0.001$).

Conclusion

In our study, the hypothesis that hand anthropometric characteristics are related to hand grip strength and dexterity has been confirmed.

Keywords: Dexterity, Grip strength, Hand anthropometri

Giriş

El, üst ekstremitenin fonksiyonelliği etkileyen en önemli komponentlerindendir. Elin tam işlevi ve yeterli kuvveti, günlük yaşam aktivitelerinin ön koşullarıdır (1).

El kavrama gücü, normal biyomekanik koşullar altında tüm parmakların güçlü istemli fleksiyonunun maksimum gücüdür (2). El kavrama kuvveti, ergonomik araçların geliştirilmesinde, ekipman ve tüketici ürünlerinin tasarımında ve spor uygulamalarında biyomekanik modellemede temel bir parametredir (3). Kavrama gücü, kavrama ve hassas el işlevlerini yerine getirirken insan vücudu için çok önemlidir (4). Kavrama birçok günlük aktivite için kritik olduğundan, klinik ortamlarda genel fiziksel güç ve sağlığın bir göstergesi olarak sıklıkla kullanılır ve kas gücünün güvenilir bir göstergesidir (5, 6). El kavrama kuvveti, el ve el rehabilitasyonunun farklı tedavi stratejilerinin etkinliğini belirlemede önemlidir (7). Ayrıca hassas el fonksiyonlarını ve günlük kas aktivitelerini gerçekleştirmek için belirleyicidir. El kavrama kuvveti ölçümleri, ön kol ve el fonksiyonunu değerlendirmek için uygun araçlardır ve el rehabilitasyonu sırasında fizyoterapi ihtiyacını belirlemek için de kullanılabilir (8).

El kavrama kuvveti çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Nüfusun etnik kökenine bakılmaksızın, cinsiyetin ve yaşın yanı sıra el tercihi ve antropometrik boyutlar, el kavrama gücünü etkileyen birincil faktörler olarak gösterilmiştir

(9, 10). Perissinotto ve ark. vücut kompozisyonundaki değişikliklerin erkekler ve kadınlar arasında farklı olduğunu ve bunun antropometrik ölçümleri etkilediğini belirtmiştir (11).

El kavrama kuvveti ile çeşitli antropometrik özellikler (ağırlık, boy, el uzunluğu vb.) arasındaki güçlü korelasyonlar daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (12-14). Antropometrik araştırmaların çoğu cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafi bölge gibi değişkenler açısından farklılıklara odaklanmıştır (15). Antropometri ve kavrama kuvveti ilişkisi farklı etnik popülasyonlar arasında saptanmış olsa da çok az sayıdaki çalışmada bunların performans üzerindeki etkisi ele alınmıştır. Bu nedenle, bu çalışma, el antropometrisinin genç yetişkinler arasında kavrama kuvveti ve el becerisi ile ilişkili olduğu hipotezini değerlendirmek için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde öğrenimini sürdüren 18-25 yaş aralığında 197 sağlıklı öğrenci ile gerçekleştirildi. El, ön kol, dirsek, boyun veya omuz problemi öyküsü olan öğrenciler çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan bütün katılımcılara çalışmanın amacı ve yapılacak değerlendirmeler hakkında bilgi verilerek bireylerin çalışmaya kendi rızalarıyla katıldığına dair sözlü ve yazılı onamları alındı. İlk olarak katılımcıların yaş, boy,

vücut ağırlığı, cinsiyet gibi bilgileri içeren sosyo-demografik bilgileri kaydedildi. Vücut kütle indeksi (VKİ) kg/m² olarak hesaplandı. VKİ'si 30 kg/m² ve üzeri olan bireyler obez, 25-29,9 kg/m² olan bireyler kilolu, 25 kg/m² altında olan bireyler normal olarak değerlendirildi (16).

El Antropometri Değerlendirmesi

Çalışma süresi boyunca ölçümler aynı araştırmacı tarafından yapıldı. El ölçümleri oturur pozisyonda yapıldı ve ölçümler yapılırken parmaklar gergin olarak pozisyonlandı. Ölçümler sırasında el titremesini önlemek için katılımcıların yorulduğu anda yeterince dinlenmesi sağlandı. Ek olarak, hassas kişilerde el titremesini önlemek için dirsek desteklendi. Kılavuz olarak NASA antropometrik kaynak kitabı kullanıldı (17).

El uzunluğu ve genişliği ölçümlerinde katılımcılar, eli düz ve avuç içi yukarıda olacak şekilde ön kolunu yatay pozisyonda tuttu. El uzunluğu stiloid çıkıntılar arasına çizilen çizgiden orta parmağın ucuna uzanan dik mesafe olarak ölçüldü. Avuç içi genişliği II. (işaret parmağı) ve V. (küçük parmak) parmaklarının metakarpofalangeal eklemleri hizasında parmaklar adduksiyon pozisyonunda ölçüldü. Avuç içi uzunluğu, bilek kıvrımından III. parmak (orta parmak) metakarpofalangeal eklemine kadar ölçüldü. El spamı küçük parmağın ucunun dış sınırından başparmağın dış kenar ucuna kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Parmaklar ve başparmak, kişinin rahat olduğu ve yapabildiği kadar geniş bir şekilde gerildi (17, 18).

El Kavrama Kuvveti Ölçümü

El kavrama kuvveti ölçümünde standart ve ayarlanabilir el kavrama dinamometresi (JAMAR hidrolik el dinamometresi, Sammons Preston Rolyan Nottinghamshire, Birleşik Krallık) kullanıldı. El kavrama kuvveti testi protokolü sırasında denek ayakları yere düz basacak şekilde bir sandalyenin arkasına dik olarak oturdu. Kol pozisyonu, omuz adduksiyonda ve nötr olarak pozisyonlandı, dirsek 90° fleksiyonda olacak şekilde standardize edildi. Ön kol ve bilek nötral pozisyonda; el, ön kol ile aynı hizada tutuldu. Değerlendirmelerden önce deneklere özel sözlü talimatlar verildi ve deneyler sözlü motivasyon ile yapıldı. Test protokolü, en az 60 saniyelik dinlenme periyodu ile her iki elde 5 saniye boyunca sürdürülen üç maksimal istemli izometrik kasılmadan oluştu. Maksimum kavrama kuvvetinin belirlenmesinde en yüksek değer kullanıldı. Maksimum değer kilogram cinsinden kaydedildi. Dinamometre her değerlendirmeden önce kalibre edildi (19).

El Beceri Değerlendirmesi

El beceri değerlendirme altın standart olarak kabul edilen, kısa, standardize, nicel bir üst ekstremite

fonksiyon testi olan DDPT ile yapıldı. Katılımcılardan mümkün olan en kısa sürede platform üzerindeki dokuz ahşap çiviye toplaması ve yerleştirmesi istendi. Her iki el ile ayrı ayrı dokuz çubuğu takma ve çıkarma için geçen süre saniye (s) cinsinden kaydedildi (20). Dominant ve nondominant el için test iki defa yaptırılıp, tamamlama süresinin ortalaması alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS v.23.0 (IBM Corp, 2022, Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılım şartlarının sağlanmadığı belirlendi. Bu nedenle parametrelerin cinsiyete ve dominant ekstremiteye göre değişiminin analizinde Mann-Whitney U Testi, vücut kütle indeksine göre değişiminde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Parametrelerin birbiri ile ilişkisi ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Spearman rho değeri için r= 0,00 – 0,24 ise zayıf düzeyde ilişki, r= 0,25 – 0,49 ise orta düzeyde ilişki, r= 0,50 – 0,74 ise güçlü düzeyde ilişki, r= 0,75 – 1,00 ise çok güçlü ilişki şeklinde yorumlandı.

Bulgular

El antropometrisinin el kavrama kuvveti ve el becerisi ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapmış olduğumuz çalışmaya yaş ortalaması 20,80±1,63 yıl olan 92 kadın (%46,7), 105 erkek (%53,3) olmak üzere toplam 197 katılımcı dâhil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Katılımcıların cinsiyete göre antropometrik özellikleri, kavrama kuvveti ve üst ekstremite fonksiyonu incelendiğinde tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvveti değerlerinin erkeklerde kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0,001). Sağ ve sol ekstremiteye ait Dokuz Delikli Peg Testi takma skorlarının da erkeklerde kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05). Dokuz Delikli Peg Testi toplama skorlarının ise cinsiyete göre anlamlı düzeyde değişmediği gözlemlendi (p>0,05) (Tablo 2).

Dominant ekstremiteye göre ölçüm parametrelerinin değişimi incelendiğinde, tüm antropometrik ölçümlerin sol dominant olan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0,05). Sol dominant olan katılımcıların sol üst ekstremite kavrama kuvveti sağ dominant olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,05). Sağ dominant olanların ise sol üst ekstremite Dokuz Delikli Peg Testi takma skorları sol dominant olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0,05) (Tablo 3).

Tablo 1 Katılımcıların demografik özellikleri

Değişkenler (n=197)	Ortalama ± Standart Sapma
Yaş (yıl)	20,80 ± 1,63
Boy (cm)	170,60 ± 9,21
Vücut Ağırlığı (kg)	65,80 ± 12,95
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	22,45 ± 3,02
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	92 (46,7)
Erkek	105 (53,3)
Dominant Ekstremitte, n (%)	
Sağ	187 (94,9)
Sol	10 (5,1)

Tablo 2 Parametrelerin Cinsiyete Göre Değişimi

Parametreler	Kadın		Erkek		P
	Ortanca	ÇAA (25-75)	Ortanca	ÇAA (25-75)	
El Spam Uzunluğu Sağ (cm)	19,70	19,0-20,7	22,8	21,6-23,7	<0,001*
El Spam Uzunluğu Sol (cm)	19,75	19,2-20,5	22,4	21,3-23,6	<0,001*
El Uzunluğu Sağ (cm)	18	17,2-18,5	19,7	19-20,5	<0,001*
El Uzunluğu Sol (cm)	18	17,35-18,5	20,0	19,1-20,4	<0,001*
Parmak Uzunluğu Sağ (cm)	7,75	7,4-8,2	8,5	8,1-8,8	<0,001*
Parmak Uzunluğu Sol (cm)	7,8	7,4-8,1	8,5	8,2-8,8	<0,001*
El Genişliği Sağ (cm)	8,15	7,8-8,5	9,2	9,0-9,5	<0,001*
El Genişliği Sol (cm)	8,0	7,7-8,3	9,2	9,0-9,5	<0,001*
Avuç Uzunluğu Sağ (cm)	10,5	9,8-10,3	11,2	10,8-11,6	<0,001*
Avuç Uzunluğu Sol (cm)	10,1	9,8-10,4	11,3	11,0-11,8	<0,001*
Kavrama Kuvveti Sağ (kg)	26,0	24,0-29,0	45,0	38,0-50,0	<0,001*
Kavrama Kuvveti Sol (kg)	25,0	23,0-28,0	43,0	37,5-49,0	<0,001*
DDPT Takma Sağ (sn)	11,32	10,6-12,2	12,6	11,3-14,0	<0,001*
DDPT Toplama Sağ (sn)	6,1	5,7-6,6	6,1	5,4-6,8	0,805
DDPT Takma Sol (sn)	12,7	11,8-13,9	13,4	12,1-14,9	0,019*
DDPT Toplama Sol (sn)	6,3	5,8-7,0	6,3	5,8-6,9	0,880

DDPT=Dokuz Delikli Peg Testi, ÇAA=Çeyrekler Arası Aralık, cm=santimetre, kg=kilogram, sn=saniye, p=Mann-Whitney U Testi, *: p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 3

Parametrelerin Dominant Ekstremiteye Göre Değişimi

Parametreler	Sağ Dominant		Sol Dominant		p
	Ortanca	CAA (25-75)	Ortanca	CAA (25-75)	
El Spam Uzunluğu Sağ (cm)	21,2	19,7-23,0	23,15	21,5-24,6	0,009*
El Spam Uzunluğu Sol (cm)	21,0	21,0-22,5	23,0	20,9-24,5	0,012*
El Uzunluğu Sağ (cm)	18,8	18,0-19,7	20,0	19,2-20,5	0,005*
El Uzunluğu Sol (cm)	19	18,0-20,0	20,2	19,7-20,4	0,004*
Parmak Uzunluğu Sağ (cm)	8,2	7,7-8,6	8,7	8,4-8,8	0,009*
Parmak Uzunluğu Sol (cm)	8,1	7,7-8,5	8,6	8,2-8,8	0,020*
El Genişliği Sağ (cm)	8,7	8,2-9,3	9,1	8,9-9,6	0,022*
El Genişliği Sol (cm)	8,7	8,0-9,2	9,3	9,0-9,8	0,004*
Avuç Uzunluğu Sağ (cm)	10,6	10,0-11,2	11,2	11,0-11,6	0,008*
Avuç Uzunluğu Sol (cm)	10,7	10,1-11,3	11,4	11,2-11,9	0,006*
Kavrama Kuvveti Sağ (kg)	32,0	26,0-45,0	44,0	30,0-47,0	0,177
Kavrama Kuvveti Sol (kg)	32,0	25,0-43,0	45,0	32,0-50,0	0,025*
DDPT Takma Sağ (sn)	11,9	10,8-13,0	12,8	11,4-14,1	0,089
DDPT Toplama Sağ (sn)	6,1	5,5-6,6	6,0	5,8-6,8	0,542
DDPT Takma Sol (sn)	13,2	12,0-14,5	11,3	10,9-12,1	<0,001*
DDPT Toplama Sol (sn)	6,3	5,8-7,0	6,2	5,6-7,0	0,487

DDPT=Dokuz Delikli Peg Testi, CAA=Çeyrekler Arası Aralık, p=Mann-Whitney Testi, *: p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Katılımcıların vücut kütle indeksine göre ölçüm parametrelerinin değişimi incelendiğinde, her iki üst ekstremitte için parmak uzunlukları dışındaki diğer tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvvetinin kilolu bireylerde normal vücut ağırlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (p<0,05). Benzer bir şekilde sağ üst ekstremitte Dokuz Delikli Peg Testi takma skorlarının da fazla kilolu bireylerde normal bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05). Diğer ölçümlerde anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (p>0,05) (Tablo 4).

Parametrelerin birbiri ile ilişkisi incelendiğinde, tüm antropometrik ölçümlerin birbiri ile ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde güçlü (r= 0,50 – 0,74) korelasyon gösterdiği tespit edildi (p<0,001). Ayrıca sağ üst ekstremitte Dokuz Delikli Peg Testi skorlarının antropometrik ölçüm değerleri ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde orta düzeyde (r= 0,25 – 0,49) korelasyon gösterdiği

belirlendi (p<0,001). Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 5).

Tartışma

Bu çalışmadan çıkarılan ana sonuç, el antropometrisinin el kavrama kuvveti ve el becerisi ile ilişkili olduğudur.

Çalışmamızda katılımcıların cinsiyete göre antropometrik özellikleri ile kavrama kuvveti incelendiğinde; tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvveti değerlerinin erkeklerde kadınlardan anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Birçok çalışmada üst ekstremitte antropometrik boyutlarının erkeklerde kadınlara göre daha büyük olduğu belirtilmektedir (21, 22). Bhat ve arkadaşları çalışmalarında üst ekstremitte antropometrik boyutların erkeklerde kadınlara oranla %10-15 oranında daha büyük olduğunu belirtmekte-

Tablo 4 Vücut Kütle İndeksine Göre Ölçüm Parametrelerinin Değişimi

Parametreler	Normal	Kilolu	Obez	p
El Spam Uzunluğu Sağ (cm)	21,1±1,9 ^a	22,4±1,8 ^b	22,5±1,6 ^{ab}	0,002*
El Spam Uzunluğu Sol (cm)	21,0±1,8 ^a	22,1±1,8 ^b	22,4±1,5 ^{ab}	0,004*
El Uzunluğu Sağ (cm)	18,7±1,2 ^a	19,5±1,1 ^b	19,8±1,2 ^{ab}	0,001*
El Uzunluğu Sol (cm)	18,8±1,3 ^a	19,6±1,0 ^b	20,0±1,4 ^{ab}	0,002*
Parmak Uzunluğu Sağ (cm)	8,1±0,6 ^a	8,3±0,5 ^b	8,5±0,5 ^{ab}	0,093
Parmak Uzunluğu Sol (cm)	8,1±0,6 ^a	8,4±0,5 ^b	8,4±0,5 ^{ab}	0,056
El Genişliği Sağ (cm)	8,6±0,6 ^a	9,3±0,6 ^b	9,1±0,3 ^{ab}	<0,001*
El Genişliği Sol (cm)	8,5±0,6 ^a	9,3±0,6 ^b	9,1±0,5 ^{ab}	<0,001*
Avuç Uzunluğu Sağ (cm)	10,5±0,7 ^a	11,1±0,6 ^b	11,3±0,8 ^{ab}	<0,001*
Avuç Uzunluğu Sol (cm)	10,6±0,7 ^a	11,2±0,6 ^b	11,5±0,9 ^{ab}	<0,001*
Kavrama Kuvveti Sağ (kg)	34,2±11,1 ^a	42,1±10,8 ^b	41,0±8,0 ^{ab}	0,001*
Kavrama Kuvveti Sol (kg)	33,1±11,1 ^a	41,5±10,7 ^b	40,50±9,4 ^{ab}	0,001*
DDPT Takma Sağ (sn)	11,9±1,5 ^a	13,0±1,9 ^b	12,8±1,6 ^{ab}	0,001*
DDPT Toplama Sağ (sn)	6,1±0,8 ^a	6,3±1,1 ^b	5,7±0,9 ^{ab}	0,436
DDPT Takma Sol (sn)	13,1±1,6 ^a	13,7±1,5 ^b	15,3±2,8 ^{ab}	0,078
DDPT Toplama Sol (sn)	6,3±0,9 ^a	6,5±0,9 ^b	6,0±0,6 ^{ab}	0,447

DDPT= Dokuz Delikli Peg Testi, p=Kruskal-Wallis Testi, a,b,c= Her bir satırda farklı harf taşıyan gruplar istatistiksel olarak birbirinden farklılık göstermektedir. *: p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

dir (1). Yücel ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları çalışmada da kavrama kuvveti ve antropometrik ölçüm sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında fark, erkekler lehine anlamlı bulunmuştur (23).

Peebles ve Norris çalışmalarında erkeklerin, daha büyük vücut boyutu ve kas kütlesi nedeniyle, her zaman kadınlara göre daha fazla ortalama kavrama kuvveti ürettiklerini ve bu durumun, tekrar tekrar belgelenen bir model olduğunu ifade etmektedirler (24). Bizim çalışmamızda da katılımcıların VKİ değerlerine göre ölçüm parametrelerinin değişimi incelendiğinde, her iki üst ekstremite parmak uzunlukları dışındaki diğer tüm antropometrik ölçümlerin ve kavrama kuvvetinin fazla kilolu bireylerde normal vücut ağırlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Shrestha ve arkadaşlarının çalışmasında el kavrama kuvveti VKİ'nin zayıf, normal kilolu ve obez kategorilerinde pozitif, fazla kilolu kategorilerinde ise negatif korelasyon göstermiştir (25). Koley ve arkadaşlarının çalış-

malarında da fiziksel performans göstergesi olarak belirtilen el kavrama kuvveti ile VKİ ve el antropometrik özellikleri arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur (26). Başka bir çalışmada da el kavrama kuvveti ile VKİ arasında düşük pozitif bir ilişki gösterilmiştir (27).

Çalışmamızda dominant ekstremiteye göre ölçüm parametrelerinin değişimi incelendiğinde, tüm antropometrik ölçümlerin sol dominant olan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu, sol dominant olan katılımcıların ise sol üst ekstremite kavrama kuvvetinin sağ dominant olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Yücel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sol dominant olanların kavrama kuvveti sağ dominant olanların kavrama kuvvetinden daha fazla olduğu bulunmuştur (23). Aynı çalışma da belirtildiği gibi bu durumun sol el dominant olanların sağ el dominant olanlar için düzenlenmiş ortamları kullanmak zorunda kaldıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca

Tablo 5 Parametrelerin Birbiri ile İlişkisi

		El Sparm Uzunluğu Sağ	El Sparm Uzunluğu Sol	El Uzunluğu Sağ	El Uzunluğu Sol	Parmak Uzunluğu	Parmak Uzunluğu Sol	El Genişliği Sağ	El Genişliği Sol	Avuç Uzunluğu Sağ	Avuç Uzunluğu Sol	Kavrama Kuvveti Sağ	Kavrama Kuvveti Sol	DDPT Takma Sağ	DDPT Toplama Sol	DDPT Takma Sol	DDPT Toplama Sol
Karış Uzunluğu Sağ	r																
	p																
Karış Uzunluğu Sol	r	0,963**															
	p	<0,001															
El Uzunluğu Sağ	r	0,783**	0,806**														
	p	<0,001	<0,001														
El Uzunluğu Sol	r	0,804**	0,830**	0,956**													
	p	<0,001	<0,001	<0,001													
Parmak Uzunluğu Sağ	r	0,655**	0,671**	0,882**	0,835**												
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001												
Parmak Uzunluğu Sol	r	0,685**	0,706**	0,848**	0,875**	0,894**											
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001											
El Genişliği Sağ	r	0,835**	0,834**	0,790**	,816**	0,607**	0,647**										
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001										
El Genişliği Sol	r	0,828**	0,840**	0,795**	0,823**	0,592**	0,659**	0,924**									
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001									
Avuç Uzunluğu Sağ	r	0,772**	0,795**	0,928**	0,902**	0,665**	0,688**	0,811**	0,832**								
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001								
Avuç Uzunluğu Sol	r	0,774**	0,802**	0,885**	0,933**	0,657**	0,669**	0,805**	0,820**	0,923**							
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001							
Kavrama Kuvveti Sağ	r	0,723**	0,728**	0,659**	0,704**	0,467**	0,498**	0,806**	0,797**	0,705**	0,743**						
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001						
Kavrama Kuvveti Sol	r	0,668**	0,675**	0,625**	0,671**	0,445**	0,462**	0,779**	0,765**	0,667**	0,710**	0,924**					
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001					
DDPT Takma Sağ	r	0,314**	0,288**	0,323**	0,339**	0,266**	0,309**	0,372**	0,320**	0,306**	0,318**	0,331**	0,338**				
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
DDPT Toplama Sağ	r	-0,001	-0,033	0,061	0,021	0,106	0,091	0,055	-0,040	0,009	-0,033	-0,021	-0,019	0,407**			
	p	0,984	0,644	0,396	0,765	0,137	0,205	0,444	0,577	0,905	0,648	0,768	0,788	<0,001			
DDPT Takma Sol	r	0,136	0,122	0,158*	0,159*	0,109	0,116	0,139	0,116	0,167*	0,190**	0,113	0,092	0,357**	0,247**		
	p	0,057	0,087	0,027	0,025	0,129	0,105	0,052	0,104	0,019	0,008	0,114	0,197	<0,001	<0,001		
DDPT Toplama Sol	r	-0,003	-0,036	0,055	0,044	0,094	0,099	-0,010	-0,074	0,009	-0,014	-0,062	-0,064	0,300**	0,510**	0,438**	
	p	0,966	0,611	0,440	0,539	0,191	0,168	0,892	0,304	0,903	0,849	0,384	0,369	<0,001	<0,001	<0,001	

DDPT: Dokuz Delikli Peg testi, p=Spearman Korelasyon Analizi, *: 2 yönlü korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlılık göstermektedir.

** : 2 yönlü korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlılık göstermektedir.

çalışmamızda sol dominant olan sadece katılımcıların sayısının düşük olması bu farklılığın sebepleri arasında sayılabilir. Bu nedenle gelecekte sol eli dominant olan daha çok kişinin dahil edileceği çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya koyulmaktadır. Shrestha ve arkadaşlarının çalışmasında da el kavrama kuvvetinin hem dominant hem de dominant olmayan elde VKİ ile orta düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (25).

Birçok çalışmada el kavrama kuvveti ile el antropometrik özellikleri arasında güçlü korelasyonlar bulunmuştur (26-28). Bizim çalışmamızda da parametrele-

rin birbiri ile ilişkisi incelendiğinde, tüm antropometrik ölçümlerin birbiri ile ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Nicolay ve Walker'ın üniversite öğrencilerinde yaptıkları çalışmalarında el antropometri ölçümleri ile el kavrama gücü arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanırken parmak uzunluğu ile zayıf bir pozitif korelasyon gösterilmiş ve avuç içi genişliği, maksimum istemli kuvvetle en sıkı şekilde ilişkilendirilen tek değişkenli ölçüm olarak ifade edilmiştir (29). Fallahi ve Jadidian'ın antropometrik karakteristikler ile el kavrama kuvveti ilişkisini kavrama sporcusu olanlar ile

olmayanları karşılaştırdıkları çalışmada; el uzunluğu, avuç içi genişliği, ön kol uzunluğu ve bilek çevresi, kavrama sporcularında el kavrama kuvveti ile önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur. Ancak başparmak uzunluğu, avuç içi uzunluğu ve ön kol çevresi el kavrama kuvveti ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Ön kol çevresi, sporcu olmayanlarda el kavrama kuvveti ile önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur (30).

Başka bir çalışmada da el boyutları, el kuvvetleri ile pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlara sahip olarak bulunmuştur. Genel olarak, en yüksek ve en düşük korelasyonlar ise sırasıyla el genişlikleri ve parmak uzunlukları olarak gözlenmiştir (15). Rostamzadeh ve diğerleri tarafından İranlı ofis çalışanları üzerinde yürütülen bir çalışmada, kavrama gücü, incelenen altı el boyutunun tamamında avuç genişliği ile en güçlü korelasyonu göstermiştir. Bu çalışmada özellikle el genişliği olmak üzere el antropometrisi verileri ile el kuvvetinin tahmin edilebileceği sonucuna varmanın mümkün olabileceği vurgulanmıştır (31). Rostamzadeh ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada da özellikle el genişliği gibi bazı el boyutlarının, kavrama süresinde aletleri tutmak için daha büyük bir temas alanı sağladığından dolayı daha fazla kuvvet uygulanabildiği bildirilmektedir (32). Visnapuu ve Jürimäe'de el genişliklerinin kavrama kuvveti ile ilgili en önemli el antropometrik değişkenlerinden olduğunu göstermiştir (33).

Çalışma amacımızı belirtirken ifade ettiğimiz gibi el antropometrisini el kavrama kuvveti ile ilişkilendiren çalışma sayısı oldukça fazlayken el becerisi ile ilişkilendiren çalışma sayısı azdır. El antropometrisi ile el kavrama kuvveti ve fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada el antropometri ile el fonksiyonu arasında istatistiksel olarak zayıf ve negatif bir korelasyon bulunmuştur. El kavrama kuvveti ile el fonksiyonu arasında istatistiksel olarak zayıf-orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (34). Başka bir çalışmada ise elin kavrama kuvveti ile el fonksiyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızın el fonksiyon sonuçlarına göre sağ üst ekstremitede Dokuz Delikli Peg Testi skorlarının antropometrik ölçüm değerleri ve kavrama kuvveti ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdiği, sağ ve sol ekstremiteye ait Dokuz Delikli Peg Testi takma skorlarının erkeklerde kadınlardan yüksek olduğu, sağ dominant olanların ise sol üst ekstremitede Dokuz Delikli Peg Testi takma skorlarının sol dominant olanlara göre yüksek olduğu, sağ üst ekstremitede Dokuz Delikli Peg Testi skorlarının da fazla kilolu bireylerde normal vücut ağırlıklı bireylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Limitasyonlar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak, örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür. Sonuç olarak, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden bireyleri içeren daha büyük bir örneklem büyüklüğü çalışması tavsiye edilmektedir. Tartışma kısmında belirttiğimiz gibi sol eli dominant olan katılımcı sayısı az olması çalışmanın sonuçlarını etkilemektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızın güçlü yönleri; el antropometri, el kavrama kuvveti ve el becerisi gibi bir dizi faktörü sistematik bir şekilde ele alarak geniş bir perspektif sunmuştur. Ayrıca çalışmanın, farklı cinsiyet ve yaş gruplarından genç sağlıklı bireyleri içermesi, elde edilen sonuçların genelleştirilmesine ve çeşitli demografik faktörlerin etkisinin anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak; çalışmamızda el antropometri karakteristikleri ile el kavrama ve el becerisi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamız sonuçlarına göre el antropometri, el kavrama ve el becerisinin; VKİ, cinsiyet ve dominant el değişkenlerinden etkilendiğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla, üst ekstremitede ve el ile ilgili çalışmalarda kavrama kuvveti ve antropometrik değerlendirilmelerin yanı sıra fonksiyonel testlerin de uygulanmasının, tedavinin planlanması ve etkinliğinde önemli olacağı düşünmekteyiz. Çalışmamız sonuçlarının, Türk popülasyonunda elin antropometrik özellikleri, kavrama kuvveti ve fonksiyonu ile ilgili yapılacak yeni örneklem çalışmalarına farklı tartışma soruları oluşturmada önemli olacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 16.11.2017 tarih ve 209 sayı ile onay alınmış ve araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

TİP: Çalışmanın planlanması; Verilerin toplanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Makalenin Yazımı

TK: Verilerin toplanması; Verilerin İşlenmesi; Makalenin yazımı

AG: Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

ZB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

FB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

- Bhat AK, Jindal R, Acharya AM. The influence of ethnic differences based on upper limb anthropometry on grip and pinch strength. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2021; 21:101504
- Koley SM, Gandhi A, Pal Singh: Association of handgrip strength with Height, weight and BMI in boys and girls aged 6–25 years of Amritsar, Panjab, India. *Int j biological anthropology*. 2008;2(1).
- Zaccagni L, Toselli S, Bramanti B, Gualdi-Russo E, Mongillo J, Rinaldo N. Handgrip strength in young adults: association with anthropometric variables and laterality. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:4273
- Alahmari KA, Silvian SP, Reddy RS, Kakaraparthi VN, Ahmad I, Alam MM. Hand grip strength determination for healthy males in Saudi Arabia: A study of the relationship with age, body mass index, hand length and forearm circumference using a hand-held dynamometer. *J. Int. Med. Res*. 2017;45:540–548.
- Massey-Westrop N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *Journal of Hand Surgery*. 2004;29:514-519.
- Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs B, Save A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age ageing*. 2003;32(6):650-656.
- Koley SM, Gandhi A. Effect of hand dominance in grip strength in collegiate population of Amritsar, Panjab, India. *Anthropologist*. 2010;12(1):13–16.
- Rostamzadeh S, Saremi M, Vosoughi S, Bradtmiller B, Janani L, Farshad AA, Taheri F. Analysis of hand-forearm anthropometric components in assessing handgrip and pinch strengths of school-aged children and adolescents: a partial least squares (PLS) approach. *BMC Pediatrics*. 2021;21:39.
- Nurul Shahida MS, Zawiah S, Case K. The relationship between anthropometry and hand grip strength among elderly Malaysians. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2015;50:17-25.
- Ekşioğlu M. Normative static grip strength of population of Turkey, effects of various factors and a comparison with international norms. *Appl Ergon*. 2016;52(1):8–17.
- Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br. J. Nutr.*,2002;87(2):177-186.
- Singh AP, Koley S, Sandhu JS. Association of hand grip strength with some anthropometric traits in collegiate population of Amritsar. *The Oriental Anthropologist*. 2009;9(1):99-110
- Singh S, Singh AP. An association of dominant hand grip strength with some anthropometric variables in Indian collegiate population. *Anthropol. Anz*. 2009;67:21–8.
- Koley S, Kaur N, Sandhu JS. Association of hand grip strength and some anthropometric traits in female labourers of Jalandhar, Punjab, India. *J Life Sci*. 2009;1:57–62.
- Hajaghazadeh M, Taghizadeh M, Mohebbi I, Khalkhali H. Hand anthropometric dimensions and strengths in workers: A comparison of three occupations. *Hum Factors Ergon Manuf*. 2022;32:373–388.
- Aygün N. Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014;30(1):45-9.
- Staff of Antropology Research Project. *Anthropometric Source Book: NASA Reference Publication 1024*. Yellow Springs, Ohio: NASA; 1978.
- Peebles L, Norris B. *Adultdata: The Handbook of Adult Anthropometric and Strength Measurements: Data for Design Safety*. London: DTI; 1998.
- Shechtman O, Gestewitz L, Kimble C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. *J Hand Ther*. 2005; 18(3): 339-347.
- Grice KO, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther*. 2003; 57(5): 570-573.
- Hu H, Li Z, Yan J, Wang X, Xiao H, Duan J, et al. Anthropometric measurement of the Chinese elderly living in the Beijing area. *Int J Ind Ergon*. 2007;37(4):303-311.
- Gnanaswaran V, Bishu RR. Anthropometry and hand performance evaluation of minority population. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2011; 41: 661-670.
- Yücel H, Kayıhan H. Elin fiziksel özelliklerinin el fonksiyonu üzerine etkileri. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2008; 19(1):24-29.
- Peebles L, Norris B. Filling 'gaps' in strength data for design. *Applied Ergonomics*. 2003;34:73-88.
- Shrestha P, Mansur Dİ, Maskey S, Shrestha S, Jha RK. Correlation between hand grip strength and anthropometric measurement among undergraduate medical students. *Journal of Kathmandu Medical College*. 2023;12(1):43
- Koley S, Kaur SP. Correlations of Handgrip Strength with Selected Hand-Arm-Anthropometric Variables in Indian Inter-university Female Volleyball Players. *Asian J Sports Med*. 2011;2(4): 220–226.
- Pizzigalli L, Cremasco MM, Torre AL, Rainoldi A, Benis R. Hand grip strength and anthropometric characteristics in Italian female national basketball teams. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2016; 57(5):521-528.
- Rawat S, Varte LR, Singh IJ, Choudhary S, Singh S. Anthropometry based prediction of dominant hand grip strength in Indian office going females. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2016;7(6):58-62.
- Nicolay CW, Walker AL. Grip strength and endurance: influence of anthropometric variation, hand dimension and gender. *Int J Ind Ergon*. 2005;35:605–618.
- Fallahi AA, Jadidian AA. The effect of hand dimensions, hand shape and some anthropometric characteristics on handgrip strength in male grip athletes and non-athletes. *Journal of Human Kinetic*. 2011;29:151-159.
- Rostamzadeh S, Saremi M, Tabatabaei S. Normative hand grip strength and prediction models for Iranian office employees. *Work*. 2019;62(2):233–241.
- Rostamzadeh S, Saremi M, Bradtmiller B. Age, gender and side-stratified grip strength norms and related socio-demographic factors for 20–80 years Iranian healthy population: Comparison with consolidated and international norms. *Int J Ind Ergon*. 2020;80:103003.
- Visnapuu M, Jürimäe T. Handgrip strength and hand dimensions in young handball and basketball players. *J Strength Cond Res*. 2007;21(3):923–9.
- Tonak HA, Kara ÖK, Şahin S. Correlation of hand functionality and grip strengths with anthropometric measurements. *Work*. 2021;69(1):187-195.

ARI VENOMUNA BAĞLI ANAFİLAKSİ: KLİNİK DENEYİMİMİZ

HYMENOPTERA VENOM-INDUCED ANAPHYLAXIS: OUR CLİNICAL EXPERIENCE

Nurullah Yekta AKÇAM¹, Ayşe KIRMIZITAŞ AYDOĞDU²

¹ Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Alerji ve Klinik İmmünoloji, Mersin, TÜRKİYE

² Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve Klinik İmmünoloji, Mersin, TÜRKİYE

Cite this article as: Akçam NY, Kirmızıtaş Aydoğdu A. Arı Venomuna Bağlı Anafilaksi: Klinik Deneyimimiz. Med J SDU 2023; 30(3): 562-571.

Öz

Amaç

Arı alerjileri en sık anafilaksi nedenlerindedir ve şiddetli anafilaksi ile karakterizedir. Amacımız arı venomuna bağlı anafilaksi geçiren erişkin olgularda reaksiyona yol açan arı türleri ile gelişen anafilaksin şiddeti, in-vivo ve in-vitro test sonuçları ile olguların demografik özelliklerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Mart 2017- Haziran 2022 tarihleri arasında kliniğimizde arı alerjisine bağlı sistemik reaksiyon nedeniyle takipli ve Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (National Institutes of Allergy and Infectious Disease, NIAID) ile Besin Alerjileri ve Anafilaksi Ağı (Food Allergy and Anaphylaxis Network, FAAN) tarafından 2006 yılında geliştirilen ölçütlere göre anafilaksi kriterlerine uyan olgular alındı. Arı türü, bazal triptaz, Total IgE ve venom spesifik IgE düzeyleri, deri testi sonuçları kaydedildi. Anafilaksi şiddeti Mueller kriterlerine göre skorlandı. Ataklarda adrenalin kullanımı, adrenalin otoenjektörü bulundurma değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 102 arı ilişkili anafilaksi olgusundan %53,9'unun erkek olup ortalama yaşın 44.8 olduğu saptandı. Arı türü açısından %69,6 olguda bal arısı (Apidae), %19,6 olguda yaban arısı (Vespidae), %10,8 olguda ise her

iki türle anafilaksi geliştiği belirlendi. Anafilaksi şiddeti Mueller sınıflanmasına göre %10,7 olgu Grade I, %58,8 Grade II, %27,45 Grade III, %2,91 ise Grade IV ile uyumluydu. Atak sıklığı açısından 20 olgu tek atak, 37 olgu 2, 42 olgu ise 3 veya daha fazla anafilaksi atağı geçirdiği belirlendi. Hastaların %44,11'inde atopik durum saptandı. Yaş, cinsiyet, atopik durum, kronik hastalık birlikteliği, ek ilaç kullanımı ve kanda eosinofil, total IgE düzeyleri ile reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların %80,4'üne adrenalin otoenjektör reçetelenmesine rağmen tedavide adrenalin kullanım oranı %31,4 saptandı.

Sonuç

Arı venom ilişkili anafilaksidede olguların çoğu birden fazla atak geçirmesine rağmen tedavide adrenalin kullanım oranları düşük seviyelerde kalmaktadır. En sık anafilaksi bal arısı sokmasına bağlı olarak gelişirken erkek cinsiyette riskin daha fazla olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi, Arı venom alerjisi, Epinefrin, Risk faktörleri

Abstract

Objective

Venom allergies are the most common cause of anaphylaxis in adults and are characterized by severe anaphylaxis. We aim to investigate the relationship

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: N.Y.A. / yekta@hotmail.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 22.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.09.2023

ORCID IDs of the authors: N.Y.A: 0000-0002-2053-4638; A.K.A: 0000-0003-4467-9652

between the bee species causing the reaction and the severity of anaphylaxis, in-vivo and in-vitro test results and demographic characteristics of the cases in adult patients who were treated in the allergy clinic for bee venom-related anaphylaxis.

Material and Method

Patients who developed systemic reaction due to bee venom allergy in the adult allergy clinic between March 2017 and June 2022 meeting the National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID) and Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) anaphylaxis criteria were included in the study. Demographic and clinical data (tryptase, total IgE, bee venom specific IgE levels and skin test) of all cases were evaluated. Anaphylaxis severity was scored according to the Mueller criteria. Adrenaline use in attacks and carrying an adrenaline auto-injector were evaluated.

Results

Among 102 cases, 53.9% were men and mean age was 44.80 years. It was determined that anaphylaxis developed with honeybee in 69.60%, wasps in 19.6%, and both species in 10.8%. The severity of

anaphylaxis, according to Mueller classification were as follows: 10.7% Grade-I, 58.8% Grade-II, 27.45% Grade-III and Grade-IV 2.91%. In terms of attack frequency, it was determined that 20 patients had a single attack; 37 patients had 2 and 42 patients had 3 or more anaphylaxis attacks. Atopy was detected in 44.11% of the patients. No significant correlation was found between age, gender, atopic status, chronic disease coexistence, additional drug use, eosinophil levels, TlgE levels and the severity of the reaction. Although 80.4% of the patients were prescribed an adrenaline autoinjector, the rate of its usage in the treatment of attacks was 31.4%.

Conclusion

Most of the patients suffering from bee venom-induced anaphylaxis had a history of more than one attack. The rates of adrenaline use in emergency treatment still remain at low levels. In our study, honeybees are the most responsible type of bee; the males appear to be at a greater risk as compared to females.

Keywords: Anaphylaxis, Bee venom allergy, Epinephrine, Insect hypersensitivity, Risk factors

Giriş

Arı sokmalarına bağlı gelişen erken tip alerjik reaksiyonlar nedeniyle dünyada çok sayıda kişi hayatını kaybetmektedir. Hymenoptera venom alerjisi erişkinlerde anafilaksin en sık, çocuklarda ise en yaygın ikinci nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (1, 2). Fatal anafilaksilerin ana sebeplerinden biri yine arı sokmasına bağlı arı venom alerjileridir (3). Arı türü, coğrafi bölge, arıcılık gibi mesleki durum gibi bazı faktörlerin arı alerji sıklığını etkilediği bildirilmiştir (4). Arı venom alerjisi IgE üzerinden gelişen hipersensitivite reaksiyonlardandır (5). Arılar, böcekler (Insecta) sınıfının zar kanatlılar (Hymenoptera) takımında yer alır ve sokan böcek sınıfındadır. Hymenoptera böcek takımında; Apidae (bal arıları) ve Vespidae (yaban arıları) alt grupları ile sokma ve ısırma özelliği taşıyan Formicidae (karınca ailesi) familyası bulunur (6, 7).

Hymenoptera takımındaki Apidae (*A. mellifera*, *Bombus spp*) arı türü ve Vespidae (*Vespula spp*, *Vespa crabro*, *Dolichovespula spp* ile *Polistes spp*) türleri insanlarda alerjik reaksiyonlara (hem lokal, hem sistemik) yol açan en önemli arı türleridir (8). Arı alerjisi yaygın bir problem ve yaşam boyu maruziyet neredeyse kaçınılmaz olup %56-94 kadar çıkabilen oranlar bildirilmiştir (9). Kalyoncu ve ark. erişkinler ve

çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, ömür boyu arılar tarafından sokulma riskini %94,5 gibi yüksek oranda saptamışlar ve son bir yılda sokulma oranını %20,4 olarak bulmuşlardır (10).

Arı sokması sonrası çoğu insanda küçük lokal reaksiyonlar gelişirken; arı venom alerjisi olan bireyler ise sistemik alerjik reaksiyon riski altındadır. Genel popülasyonda arı venom alerjisine bağlı en ağır sistemik reaksiyon olan anafilaksi insidansı, yapılan çalışmalarda %0,4-%5 arasında bildirilmiştir (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran, %2,2 bulunmuştur (10). Arı ve yaban arısının neden olduğu anafilaktik reaksiyonlara bağlı ölüm insidansı, yılda bir milyon kişi başına 0,3 ila 0,48 vaka arasında değişmektedir ve bu, herhangi bir nedenden kaynaklanan ölümcül anafilaksin yaklaşık %20'sini temsil etmektedir (12). Ani ölüm gelişen bazı olguların arı alerjisine bağlı olabileceği dolayısıyla tam tanı konulamadığı için istatistiksel verilere giremediği de tahmin edilmektedir. Bu sebeple nedeni belirlenemeyen bazı ölümlerde arı gibi böcek sokmalarının araştırılması ayrıca önerilmektedir.

Arı sokmasına bağlı gelişen reaksiyonlar sokma yeri ile sınırlı küçük bir alanda hafif cilt bulguları tarzında 'lokal reaksiyon' veya 10 cm çapı aşan 'geniş lokal re-

aksiyon' şeklinde görülebileceği gibi hayati risk oluşturabilen sistemik bir alerjik reaksiyon 'anafilaksi' şeklinde de gelişebilir. Çok sayıda arının birden sokması sonucu gelişebilen 'toksik reaksiyonlar' ile geç tipte ortaya çıkan (6 saatten-10 gün sonraya kadar) serum hastalığı veya miyokardit ve nöropati gibi organ tutulumu şeklindeki reaksiyonlar da arı sokması sonucu gelişebilen diğer reaksiyon türleri olarak tanımlanmıştır (13).

Arı venomuna bağlı anafilakside ürtiker veya anjiyoödem olmaması şiddetli reaksiyonun göstergesi olarak bildirilmiştir (14). Tanısal testlerden Venom (epidermal) deri prick testi ve spesifik IgE düzeyleri gelişecek reaksiyonların şiddetini öngörmekten ziyade gelişebilecek alerjik reaksiyon sıklığı ile ilişkili saptanmıştır. Serum bazal triptaz düzeyi yüksekliği hem sistemik reaksiyon şiddeti için bir risk faktörü olarak ortaya konmuş hem de venom immünoterapi başarısını ve immünoterapi sürecinde sistemik reaksiyon gelişme riskini öngörmede yararlı bir parametre olarak önerilmiştir. Gözlemsel çok merkezli 962 olgunun alındığı çalışmada; şiddetli anafilaksi tablosu ile uyumlu 206 (%21,4) olguda serum bazal triptaz düzeylerinin reaksiyon şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiş kutanöz tutulum saptanmayan 109 olguda (%16,6) ise anafilaksi şiddetinin kutanöz semptom yokluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (15, 16).

İndolent sistemik mastositozlu bazı hastalarda anafilaksinin en yaygın nedeni arı venom alerjisi olarak saptanmış ve bu durum hastalık tanısının konulmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (16). Reaksiyonun hızlı olduğu ve kutanöz tutulumun eşlik etmediği hipotansiyonla şiddetli reaksiyon gelişen olgularda mast hücre aktivasyon sendromları dışlanmalıdır. Özellikle bazal triptaz değerinin 11,4 ng/ml'in üzerinde olması mast hücre aktivasyon sendromları arasında ilişki saptanmıştır (17, 18).

Arı venomu ile sistemik reaksiyon öyküsüne sahip ve duyarlanması olan bireylerde sistemik reaksiyon tekrar gelişme riski %45 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Arı sokması ile reaksiyon geçirmemiş kişiler eğer duyarlanmaya sahipse yine sistemik reaksiyon riski taşıdıkları saptanmıştır (17). Arı venom alerjilerinin doğru teşhisi, tekrarlayan reaksiyon riskini azaltabilecek bir tedavi yöntemi olan arı venom immünoterapisi (VIT) için uygun adayların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Epidemiyolojik çalışmalar arı venom alerjisinin önemini ortaya koymuştur. Akdeniz bölgesindeki Mersin; iklimi, bitki örtüsü ve coğrafi konumu açısından arı türlerinin ve arı alerjilerin yaygın görüldüğü bölgelerden

olup arıcılık önemli ek geçim kaynaklarından birini oluşturur. Bu çalışmanın amacı bölgemizde arı sokması sonrası sistemik reaksiyon nedeniyle kliniğimize başvuran; tedavi görüp tanısal testler uygulanmış erişkin yaş grubundaki olguların profilini analiz etmektir. Yüksek mortalite riski oluşturmaları sebebiyle ciddi bir halk sağlığı sorunu yaratan arı venomuna bağlı anafilaksi ile ilgili reaksiyona yol açan arı türleri ve gelişen sistemik reaksiyonun şiddeti, in-vivo ve in-vitro test sonuçları ile olguların demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Dünya Tabipler Birliği tarafından yayınlanan "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi bilimsel araştırmalar ve yayın etiği kurulundan (Numara/Tarih: 2022000001-1 /15.10.2022) onay alınmıştır. Çalışmaya Mart 2017- Haziran 2022 tarihleri arasında erişkin alerji kliniğine arı sokmasına bağlı anafilaksi nedeniyle başvuran ve tetkik edilerek tanısal testler uygulanmış erişkin olgular alındı. Sistemik değerlendirme sonrası arı alerjisi ile uyumlu olup (National Institute of Allergy and Infectious of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network) *NIAID/FAAN* (19) anafilaksi kriterlerini dolduran 18 yaş üzeri olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Sistemik reaksiyon gelişmeyen veya deri testleri ve spesifik IgE sonucu negatif gelen olgular çalışmaya alınmadı. (Hastaların arı alerjisi ile ilgili ayrıntılı öykülerine arşiv dosyaları taranarak değerlendirildi). Tüm olguların demografik verileri (yaş, cinsiyet) atopik statusu, komorbidite, ek ilaç kullanımları, alerjiye sebep olan arı cinsi, bazal triptaz, total IgE ve arı venom spesifik IgE düzeyleri, deri prick testi sonuçları kaydedildi. Anafilaksi şiddeti Mueller kriterlerine (20) göre skorlanarak not edildi. Ataklarda adrenalin kullanımı, hastaneye başvuru ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış durumu, adrenalin oto-enjektörü taşıma oranları değerlendirildi.

Tanı için deri testi ve venom spesifik IgE antikor düzeyleri incelendi. Veri analizleri Yaban arısı (*Vespula*) ve Bal arısı (*Apis mellifera*) olarak iki grup içinde toplandı.

Spesifik IgE tayinleri; ELISA yöntemiyle (ThermoFisher Scientific ImmunoCAP, US) bakılan serum *Apis Mellifera*'ya özgü IgE ve *Vespula*'ya özgü IgE seviyeleri kaydedildi ve sınıf 0: < 0,35 kU/L (alerji yok), sınıf 1: 0,35–0,7 kU/L (düşük pozitif), sınıf 2: 0,70–3,5 kU/L (pozitif), sınıf 3: 3,50–17,5 kU/L (güçlü pozitif), sınıf

4: 17,5–50 kU/L (yüksek pozitif), sınıf 5: 50–100 kU/L (çok yüksek pozitif) ve sınıf 6: ≥ 100 kU/L (aşırı pozitif) göre analiz edildi (21).

İstatistik Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastalar arasındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi arı türlerinden kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya arı alerjisine bağlı sistemik reaksiyon nedeniyle başvuran ve *NIAID/FAAN* anafilaksi kriterlerine uyan 102 hasta alındı. Olguların yaş aralığı 18 ile 76 yaş arasında olup; tüm olguların yaş ortalaması $44,80 \pm 11,48$ yıl olarak saptandı. Olguların %53,9'u erkek, %46,1'i kadındı. Hastaların atak sayıları 1 ile 30 arasında olup %39,2'si iki atak idi. Mueller sınıflamasına göre hastaların %58,8'inin atak şiddeti "grade 2" olduğu saptandı (Tablo 1).

Hastaların %23,5'inde herhangi bir komorbidite, %44,1'inde atopi varlığı, %16,7'sinde ek ilaç kullanımı saptandı. Hastalarda en fazla görülen atopi "alerjik rinit" idi. Hastalarda en fazla kullanılan ek ilaç proton pompa inhibitörleri (PPI) grubu ilaç birlikteliği idi (Tablo 1).

Hastaların %80,4'üne adrenalin (penepin) otoenjektör yazıldığı saptandı. Hastaların %40,2'sinin Apis Mellifera (Bal Arısı) deri test sonucu negatif %59,8'inin pozitif olduğu; %67,7'sinin Yaban arısı (*Vespula* deri) test sonucunun negatif, %32,4'ünün pozitif olduğu saptandı. Hastaların %6,9'unda immunoterapi oluruken reaksiyon gelişimi saptandı. Hastalarda %32'sinde Phadiatop (aeroallergen spesifik IgE paneli) pozitifliği tespit edildi (Tablo 2).

Deri prick testleri bal arısı 61 olguda (%59,8) pozitif, yaban arısı için 31 olguda (%32,4) pozitif saptandı. Bal arısı için deri prick test sonucu ortalama endurasyon negatif kontrol çapından büyük değil ise sonuç

negatif, ortalama endurasyon negatif kontrol çap farkı:1-3 mm arasında ise sonuç 1+ (grade 1), ortalama endurasyon farkı 3-6 mm ise sonuç 2+ (grade 2), ortalama endurasyon >6 mm ise sonuç 3+ (grade 3) kabul edildiğinde bal arısı duyarlılığı olan bireyler için sırasıyla grade 1'de %25,5, grade 2'de %18,6, grade 3'te %15,7 olgu saptandı. Yaban arısı için ise grade 1'de %19,6, grade 2'de %4,9, grade 3'te %7,8 olgu saptandı (Tablo 2).

Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı allerjisi olan hastaların komorbidite oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı allerjisi olan olgular arasında atopi olma oranları arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastaların total IgE ve eosinofil düzeyleri arasında fark tespit edilmedi. ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

Sonuçlar yöremizde arı venom alerjine bağlı anafilaksi ile ilgili etyolojide bal arı türü baskınlığını ve hafif düzeyde erkek cinsiyet hakimiyetini göstermektedir

Lockey RF ve ark. (22) tarafından yürütülen arı sokması ile reaksiyon tarifleyen 3236 olguyu kapsayan çalışmasında %61,5'inin erkek, Clark ve arkadaşlarıncı (23) yürütülen 617 olguyu kapsayan kohort çalışmasında ise olguların %58'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Gelincik ve ark. (24), rastgele alınan 11,816 kişi üzerinde yürüttükleri prevalans çalışmasında; telefon anket sonuçlarına göre erişkin yaş grubunda Hymenoptera arı ile ilişkili sistemik reaksiyonların prevalansını %1,58 olarak saptamışlardır. İlk aşamada sistemik reaksiyon tarifleyen olgular ile alerji uzmanları tarafından yapılan ikinci anket ile yapılan değerlendirmede sistemik reaksiyonların prevalansı %0,52 olarak tespit edilmiştir. Deri testi ve in vitro arı venom spesifik IgE düzeylerine göre sistemik reaksiyonların konfirme edilmiş prevalans değeri %0,14'e düşmüştür. Bu çalışmada yaş grupları ve cinsiyetler arası istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir (24). Çalışmamızda reaksiyon öyküsü olan 102 Hastaların %53,9'u erkek, %46,1'i kadındı. Çok merkezli büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da erkek olgular daha yüksek oranda saptandı. Erkeklerin dışarda daha fazla zaman geçirmeleri dolayısıyla arılara daha yüksek oranlarda maruz kalmaları sokma riskini artıran bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Erkekler bu nedenle duyarlılık ve şiddetli alerjik reaksiyonlar için daha yüksek risk altındadır.

Çalışmamız 71 olguda (%69,60) bal arısı, 20 olguda (%19,6) yaban arısı, 11 olguda (%10,8) ise her iki

Tablo 1 Hastaların klinik ve demografik bilgileri

	n=102	Mean± SD Median (Min-Max)	
		N	%
	Yaş (yıl)	44.80±11.48 45 (18-76)	
	Anafilaksi atak sayısı	2 (1-30)	
Cinsiyet	Erkek	55	53.9
	Kadın	47	46.1
Arı türü	Bal arısı (Apis mellifera)	71	69.6
	Yaban arısı (Vespula)	16	15.7
	Bal arısı+Yaban arısı	11	10.8
	Bilinmeyen	4	3.9
Atak sayısı (Anafilaksi)	1 atak	20	19.6
	2 atak	40	39.2
	3 atak	16	15.7
	≥4 atak	26	25.5
Atak şiddeti (Mueller severity score)	Grade 1	11	10.8
	Grade 2	60	58.8
	Grade 3	28	27.5
	Grade 4	3	2.9
Adrenalin kullanımı	Evet	32	31.4
	Hayır	52	51.0
	Bilinmiyor	18	17.6
Yoğun Bakım Yatış	Evet	21	20.6
	Hayır	76	74.5
	Bilinmiyor	5	4.9
Komorbidite	Yok	78	76.5
	Var	24	23.5
Atopi	Yok	57	55.9
	Var	45	44.1
Atopi öyküsü (n=45)	Allerjik Rinit	21	46.7
	Astım	6	13.3
	Gıda alerjisi	1	2.2
	İlaç alerjisi	4	8.9
	Kronik Ürtiker	7	15.6
	Dermatit	1	2.2
	Astım+Rinit	5	11.1
Ek ilaçlar (n=17)	ACE inhibitörü	1	5.9
	ARB	5	29.4
	B-bloker	1	5.9
	PPI	4	23.5
	Diğer	2	11.8
	Beta bloker+PPI	4	23.5
Venom immünoterapi uygulanan	Hayır	70	68.6
	Evet	32	31.4

ACE:Anjiotensin konvertir enzim , ARB:Anjiotensin reseptör blokleri, DM:Diyabetes melitus

Tablo 2

Hastaların adrenalin oto-enjektör taşıma, Bal ve Yaban arısı deri testi ve spesifik IgE pozitifliği dağılımları

	N	%
Adrenalin oto-enjektör taşıma		
Hayır	20	19.6
Evet	82	80.4
Apis Mellifera/Bal Arısı deri testi		
Negatif	41	40.2
1+	26	25.5
2+	19	18.6
3+	16	15.7
Yaban Arısı/Vespula deri testi		
Negatif	69	67.7
1+	20	19.6
2+	5	4.9
3+	8	7.8
Phadiatop (n=25)		
Negatif	17	68
Pozitif	8	32
Triptaz	10	9.8
Arı Venom Spesifik IgE sonuçların dağılımı		
	Bal arısı	Vespula arısı
Class Z: ≤ 0.10 kU/L	4 (%3.92)	6 (%5.8)
Class X: $> 0.10 - 0.35$	21 (%20.3)	25 (%24.5)
Class 0: negatif (< 0.35 kU/L)	25 (%24.5)	31 (%30.3)
Class 1: (0.35-0.70 kU/L)	8 (% 7.8)	7 (%6.86)
Class 2: Hafif pozitif (0.70-3.5 kU/L)	24(% 23.5)	16 (%15.68)
Class 3: Pozitif (3.5- 17.5 kU/L)	19 (%18.6)	6 (%6.86)
Class 4: Güçlü pozitif (17.5-50 kU/L)	4 (%3.9)	2 (%1.9)
Class 5: Güçlü pozitif (50-100 kU/L)	1 (%0.9)	0
Class 6: Güçlü pozitif (> 100 kU/L)	3 (%2.9)	0

grup arı türü ile anafilaksi geliştiği tespit edildi. Bu sonuçlar etyolojide bal arısı türü baskınlığını ortaya koymaktadır. Şimşek ve ark. (25) arıcılığın yaygın olduğu Sivas ilinin Zara yöresinde 757 olguyla yürüttükleri çalışmada kişilerin en sık (%75,4) bal arısı ile reaksiyon tarif ettiklerini bildirmişlerdir. Literatürde vespid venom alerjisi ile sistemik reaksiyon sıklığı daha yaygın bildiren yayınlar da vardır. Avrupa verilerine (NORA 2014) (26) göre, belgelenmiş anafilaksinin çocuk yaş grubunda %20,2'si, erişkin yaş grubunda ise %48,2'si

venom alerjisine bağlı saptanmıştır. Bu reaksiyonların %70,6'sına yaban arısı, %23,4'üne bal arısının sebep olduğu tespit edilmiştir (26). Arıcılık yapan popülasyonda sistemik reaksiyon ortaya çıkma prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek saptanmış olup %14-42 arasında oranlar bildirilmiştir (26-27).

Karakaya ve ark. (2012) (28) Ankara'da gerçekleştirdiği çalışmada, arı venom ilişkili reaksiyon öyküsü olan olgularda %52,3'ünde yaban arısı, %27,7'sinde

Tablo 3

Arı türü bal arısı, yaban arısı ve balarısı+yaban arısı olan hastaların komorbidite atopi oranları ve total IgE ve eosinofil değerlerinin karşılaştırılması

	Bal arısı		Yaban arısı		Bal+yaban arısı		p *
	N	%	N	%	N	%	
Komorbidite							
Yok	53	74.6	13	81.2	9	81.8	0.775
Var	18	25.4	3	18.8	2	18.2	
Atopi							
Yok	37	52.1	9	56.2	8	72.7	0.439
Var	34	47.9	7	43.8	3	27.3	

*Ki-kare test

	Bal arısı	Yaban arısı	Bal+yaban arısı	P
	Mean±SD Median (min max)	Mean±SD Median (min max)	Mean±SD Median (min max)	
T.IgE	156.70±189.12 78 (17-986)	313.50±455.09 120 (17-1561)	203.44±150.40 139 (39-463)	0.269**
Eosinofil	203.94±26.56 180 (10-540)	173.13±76.65 175 (70-310)	210.91±159.46 180 (40-580)	0.826**

** Kruskal Wallis Varyans Analizi

bal arısı, %9,2'sinde hem bal arısı hem de yaban arısı sorumlu arı türü olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada %10,8 olguda Hymenoptera tipi saptanamamıştır (28).

Kalyoncu ve ark. (1997) (29) yaptıkları çalışmada Hymenoptera türlerinin sokması ile reaksiyon gelişen olguların %17,7'si bal arısı, %38,5' i yaban arısı, %8,9'u ise her iki türü ile maruziyet sonrası reaksiyon öyküsü tariflediği bildirilmiştir. Çalışmada bireylerin daha büyük kısmında (319 kişi) %42,9 etyolojik tür belirlenmemiştir. Reaksiyon öyküsü olan kişilerde şiddetli sistemik reaksiyon oranını %2,2 hafif sistemik reaksiyon oranını %5,3 olarak tespit etmişlerdir (29). Burada çalışmamızdan farklı olarak tüm reaksiyon tiplerine (lokal ve sistemik) göre değerlendirme yapılmıştır. Sistemik reaksiyon gelişen olguların oranı %7,5 ve ayrıca %42,9 olguda etyolojik arı türü tespit edilememiştir. Sistemik reaksiyon temel alındığında oranlar değişiklik gösterebilir ve bal arısı oranı daha yüksek çıkabilir. Geçim kaynağı olarak arıcılığın yöremizde yaygın olarak benimsenmesi, bal arısı sokmasına bağlı alerji ile sistemik reaksiyonların daha yaygın olarak gelişmesinin bir nedeni olabilir. Arı sokması prevalansı ve alerjik reaksiyon oranları; bölgesel farklılıklar, maruz kalma oranları, çalışma popülasyonunun özelliklerin-

deki farklılıklar ve ayrıca farklı çalışmaların farklı veri toplama yöntemleri gibi birçok değişken nedeniyle farklılık gösterebildiği de bildirilmiştir (30-32).

Mueller sınıflamasına göre anafilaksi şiddet skoru çalışmamızda hastaların %58,8'inde grade 2, %10,8'inde grade 1, %27,5'inde grade 3, %2,9'unda grade 4 ile uyumlu tespit edildi. Bu veriler çalışmamızda ağır anafilaksi olgularının daha düşük seviyede olduğunu ortaya koymaktadır. Karakaya ve ark. (28) ise çalışmamızın aksine en fazla grade 4 hasta (%47,7) tespit etmişlerdir. Bu çalışmada şiddetli anafilaksi olguları yüksek oranlarda tespit edilmiş olup ayrıca hafif de olsa kadın baskınlığı saptanmıştır. Ruëff F ve ark. (16) yaptıkları çok merkezli çalışmada; olguların %15,2'sinde grade 1, %63,4'ünde grade 2, %21,0'ında grade 3, %0,4'ünde grade 4 reaksiyon görüldüğü saptanmış olup erkek cinsiyet şiddetli sistemik reaksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar; bal arı türü baskınlığı ve düşük anafilaksi şiddet skorları açısından çalışmamıza benzer sonuçlar vermiştir. Pérez Pimiento ve ark. (33) yaban arısı ile ilişkili sistemik reaksiyon öyküsüne sahip 115 olgu ile yaptıkları çalışmada Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddetini grade 1 de %10,4 olgu, grade 2 de %29,6 olgu, grade 3 de

%49,6 olgu, grade 4 de ise %10,4 olgu tespit etmişlerdir (33). Bu çalışmada yaban arı türü baskınlığı ve daha yüksek anafilaksi şiddet skorları saptanmıştır.

Çalışmamızda *Apis* ve *Vespula* arasında reaksiyon derecesi, spesifik IgE ve deri prick test sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Spesifik IgE venom düzeylerin dağılımına bakıldığında hem bal arısı hem de yaban arısı olgularda en çok class 2 düzeylerinde pozitiflik saptandı. IgE antikor seviyesi ile duyarlılık derecesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Olgularımızda total IgE ortalaması $186,25 \pm 254,07$ kU/L saptanırken bal arısı total IgE $156,70 \pm 189,12$ kU/L yaban arısı $313,50 \pm 455,09$ kU/L yaban arısı+Bal arısı $203,44 \pm 150,40$ kU/L tespit edildi. Yaban arısı ile reaksiyon geçiren olgularda total IgE yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Przybilla ve ark (34) 1991 yılında yaptığı retrospektif çalışmada, Hymenoptera arı venom alerjisi olan hastalarda total IgE değeri 100 kU / L ve üzeri olanların total IgE 100 kU / L düşük olan olgularla karşılaştırıldığında daha az şiddetli reaksiyon gösterdikleri ortaya koyarken Sturm ve ark (35) yürüttükleri çalışmada ise şiddetli anafilaktik reaksiyonların büyük kısmının, total IgE seviyeleri düşük olan olgularda geliştiğini bildirmiştir. Total IgE değeri spesifik olmayan bir parametredir ve bu sonuçlar total IgE'nin arı venom alerjisinde risk faktörü olup olmadığını saptamada daha geniş hasta grupları ile yürütülecek kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların %23,5'inde komorbid hastalık, %44,1'inde atopi varlığı saptandı (21 olguda alerjik rinit, 7 olguda kronik ürtiker, 6 olguda astım, 5 olguda astım+rinit, 4 olguda ilaç alerjisi öyküsü vardı). Hastalarda en fazla görülen atopi alerjik rinit idi. Çalışmamızda atopiyi tespit etmek için atopik hastalık öyküsü ile birlikte aeroalerjenlere (inhaler) karşı pozitif deri testi ve Alerjen spesifik IgE testleri pozitifliği temel alındı. Kalyoncu ve ark. (1997) (29), çalışmasında atopi oranı, deri prick test temel alınarak yaptıkları değerlendirmede 212 olgunun 43'ünde (20,3%) tespit etmişlerdir. Karakaya çalışmasında 35 (%53,8) hastada eşlik eden atopik hastalık vardı, bunların 14'ü rinit, dokuzu astım ve rinit, yedisi rinit, üçü aspirinle şiddetlenen solunum yolu hastalığı ve ikisi ilaca karşı aşırı duyarlılık vardı (28). Arı alerjisi sonrası gelişen anafilaksi için atopik durumun rolü net değildir.

Çalışmamızda olguların %16,7'si ek ilaç kullanılmıyordu. Hastalarda en fazla kullanılan ek ilaç PPI birlikteliği idi. Klinik çalışmalarda anafilaksi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır; bunlar şiddetli astım, bazı ilaçların [beta-bloker, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerin] kullanımınıdır. İleri yaş, ağır anafilaksi için bir risk faktörü olup özellikle 55 yaş üze-

ri grupta ölüm riski daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum yaşlı grupta ek hastalıklar ve ilaç kullanımının yüksekliğine bağlanmıştır (36, 37). Bir çalışmada hastanede yatan hastalarda PPI ilaç ilişkili anafilaksi için bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (38). PPI arı venom ilişkili anafilakside riski artırdığına dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum bazal triptaz düzeyindeki yüksekliğin besin ve arı venom alerjisi için risk faktörü olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (39, 40). Çalışmamızda triptaz düzeyi ile anafilaksi şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı.

Hastaların %80,4'üne adrenalin (penepin®) otoenjektör reçetelendirildiği tespit edilmesine rağmen ataklarda adrenalin kullanım oranı %31 gibi çok düşük değerde saptanmıştır. Anafilakside ilk uygulaması gereken temel ilaç olan adrenalin için mutlak bir kontredikasyon yoktur ve hayat kurtarıcı etki için ivedilikle uygulanmalıdır. Bu veri acil müdahale yaklaşımı ve tedavi algoritmalarına yönelik eğitim ihtiyacını göstermektedir. Adrenalin oto-enjektör taşıma oranı kabul edilebilir düzeylerde olmasına rağmen acil müdahalede adrenalin kullanımına karşı isteksizliğin devam ettiğini teyit etmiştir.

Çalışma dizaynının retrospektif olmasının bir özelliği olarak anafilaksi şiddetinin, olguların klinik öyküsüne ve başvurduğu kliniklerdeki acil tıp hekiminin değerlendirme verilerine göre hesaplanması, sonuçlarımızı kısmen de olsa etkilemiş olabilir. Bu durum çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birini oluşturur. Bunun yanında birden fazla atak geçiren olguların alerji kliniğindeki takiplerinde bilgilendirilmeleri, adrenalin oto-enjektör reçetelenmesi ve acil eylem planı oluşturularak olguların tekrarlayan ataklarda hızlı ve etkin tedavi almalarının sağlanması sonraki reaksiyonların şiddetini kısmen etkilemiş olabilir.

Sonuç

Arı venom ilişkili anafilaksi gelişmesinde erkek cinsiyet, atopik bir hastalığın eşlik etmesi ve bal arısı sokması ile riskin arttığı görülmüştür. Anafilaksi gelişmesi halinde uygulanması gereken adrenalin kullanımında hastaların çekincelerinin olduğu görüldü. Bu konuda cesaretlendirilmeleri gerektiği sonucuna varıldı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dünya Tabipler Birliği tarafından yayınlanan "İnsan Deneklerini İçeren Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler" bildirisine ile Helsinki Deklarasyonu uyarınca gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Toros Üniversitesi bi-

limsel araştırmalar ve yayın etiği kurulundan (Numara/Tarih:2022000001-1 /15.10.2022) onay alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

Tüm hastalardan alerji testi öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

NYA: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Proje Yönetimi; Makalenin Yazımı.

AKA: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Verilerin işlenmesi; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1001-1006. doi:10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00009
- Simons FE, Chad ZH, Gold M. Anaphylaxis in children: Real-time reporting from a national network. *Allergy Clinical Immunology.* 2004;1:242
- Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169-1178. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.031
- Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy.* 1997;52(1):51-57. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb02545.x
- Golden DBK, O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A. *Insect Allergy.* In: Middleton's Allergy Essentials. Edinburgh: Elsevier; 2017. p. 377-393
- Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:35-37. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x
- Graham DM, McPherson H, Lieberman P. Skin Testing in the Evaluation of Hymenoptera Allergy and Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2001; 21:301-20.
- Bilò BM, Rueff F, Mosbeck H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005;60(11):1339-1349. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x
- Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):341-346. doi:10.1097/00130832-200208000-00008
- Kalyoncu AF. The prevalence of Hymenoptera stings in primary school children in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol.* 1998;4:136-144
- Müller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(1):4-6. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00177.x
- Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):330-337. doi:10.1097/ACI.0b013e32830638c5
- Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int.* 2017;26(3):93-105. doi:10.1007/s40629-017-0014-2
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, G Roberts, K Beyer, C Bindslev-Jensen et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-1025. doi:10.1111/all.12429
- Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):698-704.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.024
- Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047-1054. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.027
- Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig T J, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):670-675. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1313
- Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:680-686
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-397. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Mueller HI. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med.* 1959;261:374-377. doi:10.1056/NEJM195908202610803
- Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of Singleplex Specific IgE Detection Immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. *Ann Lab Med.* 2018;38(1):23-31. doi:10.3343/alm.2018.38.1.23
- Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(3 Pt 1):370-381. doi:10.1016/0091-6749(88)90008-5
- Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):643-649. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.026
- Gelincik A, İřsever H, Unal D, Isik E, Demirturk M, Gul H, et al. The prevalence of Hymenoptera venom allergy in adults: the results of a very crowded city in Euroasia. *Allergol Int.* 2015;64(1):35-40. doi:10.1016/j.alit.2014.10.001
- Şimşek M, Seyfikli Z, Akkurt İ, Abadođlu Ö, et al. Prevalance of venom allergy in Zara district at Sivas. *T Klin Allerji Astim.* 2000;2:127-132
- Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69(10):1397-1404. doi:10.1111/all.12475
- Bousquet J, Ménardo JL, Aznar R, Robinet-Lévy M, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(3):332-340. doi:10.1016/0091-6749(84)90405-6

28. Karakaya G, Celebioglu E, Demir AU, Kalyoncu AF. The analysis of Hymenoptera hypersensitive patients in Ankara, Turkey. *Allergol Immunopathol.* 2012;40(1):9-13. doi:10.1016/j.aller.2010.11.002
29. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, Ozkuyumcu C, Sahin AA, Barış YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(4):408-412. doi:10.1016/S1081-1206(10)63203-6
30. Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA. Bee and wasp sting reactions in current beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77(5):423-427. doi:10.1016/S1081-1206(10)63342-X
31. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(8):1069-1074. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00614.x
32. Navarro LA, Peláez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megías J, Martínez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):134-141.
33. Pérez Pimiento AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabreros MI, Vásquez Bautista AA, García Cubero A, Calvo Manuel E. Systemic reactions to wasp sting: is the clinical pattern related to age, sex and atopy? *Allergol Immunopathol.* 2007;35(1):10-14. doi:10.1157/13099089
34. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 1991;46(8):570-576. doi:10.1111/j.1398-9995.1991.tb00625.x
35. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2007;62(8):884-889. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01413.x
36. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-442. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.049
37. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):341-384. doi:10.1016/j.anai.2015.07.019
38. Ramírez E, Cabañas R, Laserna LS, Fiandor A, Tong H, Prior N, et al. Proton pump inhibitors are associated with hypersensitivity reactions to drugs in hospitalized patients: a nested case-control in a retrospective cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(3):344-352. doi:10.1111/cea.12034
39. Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Arik Yilmaz E, Sekerel BE, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy.* 2013;68(3):386-391. doi:10.1111/all.12098
40. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy.* 2014;69(2):265-268. doi:10.1111/all.1231.

FLUOKSETİN VE DÜŞÜK DOZ TRAZODONUN BİRLİKTE KULLANIMIYLA OLASI SEROTONİN SENDROMU DÜŞÜNDÜREN VE NARANJO İLAÇ YAN ETKİSİ OLASILIĞI ÖLÇEĞİ İLE DEĞERLENDİRİLEN BİR OLGU

A CASE POSSIBLE SEROTONIN SYNDROME CASE CAUSED BY COMBINED USE OF FLUOXETINE AND LOW DOSE TRAZODONE AND ASSESSED BY THE NARANJO ADVERSE DRUG REACTION PROBABILITY SCALE

Sare AYDIN¹, Sedat BATMAZ², Orhan SÜMBÜL³, Esmâ AKPINAR ASLAN⁴

¹ Tokat Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Tokat, TÜRKİYE

² Ankara Sosyal Bilimler Üniversitesi, Sosyal ve Beşeri Bilimler Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

³ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

⁴ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Cite this article as: Aydın S, Batmaz S, Sümbül O, Akpınar Aslan E. Fluoksetin ve Düşük Doz Trazodonun Birlikte Kullanımıyla Olası Serotonin Sendromu Düşündüren ve Naranjo İlaç Yan Etkisi Olasılığı Ölçeği ile Değerlendirilen Bir Olgu. Med J SDU 2023; 30(3): 572-577.

Öz

Serotonin sendromu serotonerjik ajan kullanımı sonrasında oluşan serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucu gelişen nadir görülen fakat mortal seyrebilen sendromdur. Klinik belirti ve bulgular kognitif, nöromusküler ve otonomik alanda görülmektedir. Serotonerjik etkili bir veya daha fazla ajanın birlikte kullanılması bu sendroma neden olur. Klinik görünümü hafif şiddette olup gözden kaçabilen olgular olduğu gibi hayatı tehdit eden, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren şiddette de olabilmektedir. Bu yazıda fluoksetin tedavisine trazodon eklenmesi ve doz artırılması sonrasında 24 saat içerisinde gelişen serotonin sendromu düşündüren bir vaka sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fluoksetin, Serotonin sendromu, Trazodon

Abstract

Serotonin syndrome is a rare but life-threatening syndrome that develops as a result of excessive stimulation of serotonin receptors after the use of serotonergic agents. Clinical signs and symptoms are seen in the cognitive, neuromuscular and autonomic areas. Combination of one or more drugs with serotonergic effect causes this syndrome. While there are cases with a mild clinical appearance that can be overlooked, they can also be life-threatening and require intensive care and mechanical ventilation. In this article, a case of serotonin syndrome, which developed within 24 hours after adding trazodone to fluoxetine treatment and increasing the dose, was presented.

Keywords: Fluoxetine, Serotonin syndrome, Trazodone

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

Müracaat tarihi/Application Date: 09.12.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.07.2023

ORCID IDs of the authors: S.A: 0000-0002-5081-5983; S.B: 0000-0003-0585-2184;

O.S: 0000-0001-7263-764X; E.A.A: 0000-0003-4714-6894

Giriş

Serotonin sendromu (SS), serotonin üzerinden etki gösteren farmakolojik ajanlar arasındaki etkileşim ile ortaya çıkan ve mortalite ile sonuçlanabilen, istenmeyen bir ilaç reaksiyonudur. SS'nin seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI), trisiklik antidepresanlar (TSA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve diğer serotonerjik ajanlar tarafından 5-HT_{1A} ve 5-HT₂ reseptörlerinin fazla uyarılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıklıkla serotonerjik bir ajanın baş-

lanmasından veya dozunun artırılmasından sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan bir sendromdur (1).

SS'nin klinik belirti ve bulguları üç farklı alanda görülmektedir: (i) Kognitif ve davranışsal alanda konfüzyon, iritabilite, anksiyete, yönelim bozukluğu, halüsinasyon, ajitasyon, letarji, nöbet, uykusuzluk, sersemlik, koma, (ii) Otonomik alanda hipertermi, aşırı terleme, sinüs taşikardisi, hipertansiyon, takipne, midriyazis, nonreaktif pupiller, ciltte kızarıklık, hipotansiyon, diyare, abdominal kramplar, hipersalivasyon ve (iii) Nörolojik alanda myoklonus, tremor, hiperrefleksi, rijidite,

Tablo 1 Serotonin Sendromu tanı ölçütleri

Stenbach kriterleri (3):	Hunter kriterleri (4):	Radomski kriterleri (5):
<p>1. Serotonerjik etkili bir ajanın kullanımı veya doz artışının olması.</p> <p>2. Diğer etiyolojilerin dışlanması (Çekilme sendromu, infeksiyon veya madde kötüye kullanımı vb).</p> <p>3. Nöroleptik ajan kullanımı veya dozunun artırılmış olmaması.</p> <p>4. Aşağıda belirtilen semptomlardan üç veya daha fazlasının eşlik etmesi Mental durumda değişiklikleri, myoklonus, ajitasyon, reflekslerde artış, terleme, üşüme/ ürperme, tremor, diare, koordinasyon bozukluğu ve ateş.</p>	<p>1. Serotonerjik ajan kullanımı veya dozunun artırılması sonra aşağıdaki klinik tablolardan herhangi birinin görülmesi durumunda serotonin sendromu tanısı konulur:</p> <p>a. Sadece spontan klonus.</p> <p>b. İndüklenmiş klonusa ajitasyonun eşlik etmesi (veya diaforez).</p> <p>c. Okular klonusa ajitasyonun eşlik etmesi (veya aşırı terleme).</p> <p>d. Titreme ve reflekslerde artış</p> <p>e. Hipertoni, 38 °C üzeri ateş, okular klonus (ya da indüklenmiş klonus).</p> <p>2. Diğer nedenlerin dışlanması (Çekilme sendromu, infeksiyon veya madde kötüye kullanımı vb.).</p> <p>3. Nöroleptik ajan kullanılmış veya doz artırılmış olmamalı.</p>	<p>1. Serotonerjik bir ajanla tedaviye başlanmış olması, doz artışı yapılması veya mevcut tedaviye serotonerjik ajan eklenmesi sonrası aşağıda listeden dört major semptomun ya da üç major ve iki minör semptomun görülmesi.</p> <p>Major semptomlar <i>Mental:</i> Taşkın duyu durumu, bilinç bulanıklığı, koma/semikoma. <i>Nörolojik:</i> Tremor, myoklonus, üşüme/ürperme, reflekslerde artış, rijidite. <i>Otonomik:</i> Ateş, diaforez.</p> <p>Minör semptomlar <i>Mental:</i> Uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik. <i>Nörolojik:</i> Pupil dilatasyonu, koordinasyon bozukluğu, akatizi. <i>Otonomik:</i> Takipne/dispne, Taşikardi, diare, hipertansiyon, hipotansiyon.</p> <p>2. İlk maddede tanımlanan klinik özellikler, serotonerjik ajan başlanmasının öncesinde altta yatan ruhsal bir bozukluğun belirtileri olmamalıdır.</p> <p>3. Diğer etiyolojiler (örn: infeksiyonlar, metabolik ya da endokrin nedenler, madde kötüye kullanımı ve çekilme sendromu) ekarte edilmeli.</p> <p>4. Yukarıda sıralanan belirti ve bulguların ortaya çıkışından önce bir nöroleptik ajan başlanmış olmamalı veya doz artışı olmamalıdır.</p>

üşüme/ürperme, ataksi, nistagmus, bilateral Babinski bulgusu (2).

SS tanısı aslında bir dışlama tanısıdır. Yine de literatürde SS tanısına yardımcı olması amacıyla Sternbach, Hunter ve Radomski tarafından öne sürülmüş üç ayrı tanı ölçütü mevcuttur (3-5) (Tablo 1). Kimi araştırmacılar Hunter Serotonin Toksikitesi Ölçütlerinin klinik uygulamada en kullanışlısı olduğunu kabul görmektedir (4).

SS sıklıkla kullanılan serotonerjik ajanlarla ilişkilendirilmekteyse de herhangi bir istenmeyen etkinin kullanılan bir ilaçla ilişkili olduğunu göstermek oldukça zordur. Bu zorluğuna rağmen; şüphelenilen ajanın alımı ile reaksiyon gelişmesi arasındaki zamansal ilişki, belirti ve bulguların ilacın beklenen normal farmakolojik etkisi ile uyumsuz olması, diğer olası nedenlerin dışlanması, ilaç kesilerek veya doz azaltarak reaksiyonun geçmesi veya şiddetinin azalması gibi etmenler istenmeyen etkinin şüphelenilen ilaçla ilgili olduğuna dair ipucu verebilir. Ayrıca kimi değerlendirme araçları da klinisyenin aradaki nedensellik ilişkisi hakkında fikir sahibi olmasına yardımcı olabilir (6) Naranjo İlaç Yan Etkisi Olasılığı Ölçeği (NİYEÖÖ) bu amaçla kullanılabilir ve on sorudan oluşan bir ölçektir (Tablo 2). Her bir soruya verilen yanıt "evet", "hayır" ya da "bilinmiyor" şeklinde olup ölçekteki karşılığına göre puanlanmaktadır. İsten-

meyen reaksiyonun şüphelenilen ilaçtan kaynaklanma olasılığını değerlendirmek için ölçeğin toplam puanına bakılmaktadır. Elde edilen toplam puan 9 ve üzerinde ise aradaki nedensellik ilişkisi "kesin", 5-8 arasında ise "olası", 1-4 arasında ise "mümkün", 0 veya daha küçükse "şüpheli" olarak değerlendirilir (7). Literatürde SS'ye neden olduğundan şüphelenilen ilaçları değerlendirmesinde NİYEÖÖ'nün kullanıldığına dair olgu bildirimleri mevcuttur (8-10).

SS erken tanındığında ve müdahale edildiğinde prognozunun çok iyi olduğu bilinmektedir. Tedavisini tetikleyici ajanın derhal sonlandırılması ve hastaya destek tedavisi verilmesi oluşturmaktadır. Kimi olgularda anti-serotonerjik ajanlar, benzodiyazepinler ve hatta antipsikotik ilaçlar gerekebilir (1).

Bu yazıda son bir yıldır yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla fluoksetin (40 mg/gün) kullanan bir hastada trazodon 50 mg/gün eklenmesi daha sonra trazodon dozunun 100 mg olarak artırılmasıyla yaklaşık 8-10 saat sonra gelişen olası serotonin sendromu düşünülen bir olgu sunulmuştur. Literatüre bakıldığında SS değerlendirmesinde NİYEÖÖ kullanılan olguların kısıtlı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda olgu bilimsel yazında düşük doz trazodon ve SSGİ kullanımı sonrası kısa sürede ve hayati tehdit edici şiddette gelişen ilk SS olgusudur.

Tablo 2 Naranjo İlaç Yan Etki Olasılık Ölçeği

Sorular	Elde Edinilen Puan
1.Bu reaksiyon ile daha önceden bilinen kesin raporlar mevcut mu?	+1
2.Reaksiyon şüphe edilen ajan kullanıldıktan sonra mı başladı?	+2
3.Reaksiyon şüphe edilen ilaç sonlandırıldığında veya özgü bir antagonist verildiğinde düzeliyor mu?	+1
4.Reaksiyon ilaç tekrar kullanıldığında tekrarlıyor mu?	0
5.Reaksiyona yol açabilecek ilaç dışında başka nedenler var mı?	+2
6.Reaksiyon plasebo verildiğinde tekrar ortaya çıkıyor mu?	0
7.Ajan kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek düzeyde saptandı mı?	0
8.Ajanın dozu artırıldığında reaksiyon daha şiddetli mi? Veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	0
9.Hastanın daha önce bu ajana ya da benzer bir ajana maruziyetinde buna benzer bir reaksiyon ortaya çıktı mı?	0
10.Herhangi nesnel bir kanıt ile reaksiyon doğrulandı mı?	0
TOPLAM PUAN	6

Olgu

Kırk yaşındaki kadın, evli, bir firmada işçi olarak çalışan hasta iş yerinde titreme, kasılma, ağızda köpük birikmesi, bilinç kaybı ile gerçekleşen bir konvülsif nöbet nedeniyle ambulans tarafından acil servise getirildi. Yapılan ilk değerlendirmede vücut sıcaklığı 36,2 oC, kan basıncı 123/80 mm-Hg, tepe kalp atım hızı 125 atım/dakika olarak tespit edilen hasta nöroloji bölümüne danışılmıştı. Nöroloji muayenesinde ajite olduğu, sözel uyaranlara yanıt vermediği, ağırlı uyaranlara çekme ile yanıt verdiği, yoğun terleme ve yüzde kızarmanın dikkat çektiği, dört ekstremitede asenkron kasılmalar, gezici göz hareketleri, her iki aşıl tendonunda klonus tespit edildiği öğrenildi. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastanın takiplerinde ekstremitelerdeki spontan klonus mevcuttu, yüzdeki kızarma, oküler klonus devam ediyordu. Hasta ağırlı uyaranlara dört ekstremitede çekme ile yanıt veriyordu. Yakınlarından alınan öyküden hastanın yaklaşık on altı yıldır depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanıları ile farklı dönemlerde paroksetin 40 mg/gün ve sertalin 100 mg/gün kullanımlarının olduğu bilgisi edinildi. Son bir yıldır fluoksetin 40 mg/gün kullanımı olan hasta son dört aydır uykuya dalma sorunundan yakınması üzerine tedavisine trazodon 50 mg/gün'ün eklendiği öğrenildi. Hastanın uyuyamadığında trazodon 50 mg'lık tableten iki tane aldığı, bir önceki gece de uyuyamadığı için bu dozda aldığı öğrenildi. Ek ilaç ve/veya bitkisel takviye kullanım öyküsü yoktu. İdrarda toksik tarama testi negatifti. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde sodyum:130 mmol/L, potasyum:3,36 mmol/L, klorür:91,8 mmol/L, kreatinin: 0.94 mg/dL olması dışındaki değerleri normaldi. Tam kan sayımında hemoglobin:11 gr/dL, hematokrit: %33,1, ortalama korpüsküler hacim:78.4 fL, ortalama korpüsküler hemoglobin:26,1 pg olması dışında normal aralıktaydı. Beyin bilgisayarlı tomografisi ve difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi normaldi.

Belirti ve bulgular NİYOÖ ile değerlendirildiğinde; bu reaksiyon ile önceden gelişen olgu bildirimleri literatürde mevcuttu. Belirti ve bulgular şüphe edilen ilaç uygulamasından sonra ortaya çıkmıştı. Serotonerjik ajanlar kesildiğinde ve serotonin 5-HT_{2A} antagonisti olan siproheptadin verildiğinde belirti ve bulgular gerilemişti. Alınan öykü, istenen tetkikler ve yapılan muayene sonucunda mevcut klinik tabloyu açıklayacak başka neden saptanmadı.

Hastada serotonerjik ajan alımın sonrası gelişen ajitasyon spontan klonus, oküler klonus, hiperrefleksi ve aşırı terleme gözlenmesi, mevcut klinik tabloyu açıklayacak etiyolojilerin dışlanması ve hastanın nöroleptik kullanımı öyküsünün olmaması Hunter ölçütlerine

göre ön planda SS düşündürdü. Fluoksetin ve trazodon tedavisi sonlandırıldı. Tedaviye siproheptadin 12 mg olarak başlandı ve ardından semptomlar devam etmesi üzerinde doz 32 mg/güne kadar artırıldı. Hastada ventriküler taşikardi (VT) gelişmesi üzerine kardiyoloji bölümüne konsülte edildi. Kardiyoloji bölümü tarafından VT'nin ilaçlara bağlı geliştiği düşünülerek fosfor, potasyum ve magnezyum replasmanı önerildi. Elektrolit imbalansı düzeltildi. Yaklaşık dört gün boyunca 40-50 cc/saat hızında %0.9 izotonik sodyum klorür ile intravasküler hidrasyon sağlandı. Siproheptadin 32 mg/gün tedavisine dört gün boyunca doz azaltılarak devam edildi. Takibinin üçüncü gününde hasta oryante ve koopereydi. Kendisinden alınan öyküde de olay günü akşamı trazodon 100 mg/gün aldığı, ek ilaç ve bitkisel takviye kullanmadığı öğrenildi. VT takiplerinde izlenmedi. Kalp tepe atım hızı 60-70 atım/dakika'ya geriledi.

Tartışma

SS tanısı serotonerjik ajan kullanım öyküsünün olması, sendroma ait belirti ve bulguların saptanması ve diğer olası nedenlerin dışlanması ile konudur. SS, serotonerjik bir ilacın kullanılmaya başlanması ya da doz artımını sonrasında 24 saat içinde ani olarak başlayan ruhsal, otonomik ve nörolojik bulgularla ortaya çıkmaktadır (2). Bu olguda serotonerjik ajan doz artışı sonrasında gelişen nörolojik, otonomik ve zihinsel durum değişikliği SS'yi akla getirmiştir. NİYOÖ ile değerlendirildiğinde, toplam altı puan elde edilmiş ve olası istenmeyen etki olarak değerlendirilmiştir. Yine olgunun SS için her üç tanı ölçütünü de karşıladığı görülmüştür.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde sodyum:130 mmol/L olması SSRI'ya sekonder hiponatremiyi ayırıcı tanı olarak akıllara getirmiştir. SSRI'ya sekonder oluşan hiponatremi ilaç tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra (ortalama 13. günde) ortaya çıkmaktadır (11). Kronik hastalık varlığı, çok sayıda ilaç kullanımı ve ileri yaş ilaca bağlı hiponatremi için risk oluşturmaktadır (12). Olgunun genç yaşta olması, ek hastalığının ve ek ilaç kullanımının olmaması, SSRI tedavinin bir yıl önce başlanmış olması SSRI' sekonder hiponatreminin dışlanmasına neden olmuştur. Örtüşen klinik özellikleri nedeniyle SS'nin nöroleptik malign sendromdan (NMS) ayrılması güç olmaktadır. Her iki durumda da ateş, kaslarda rijidite, deliryum, tremor, otonomik disfonksiyon ve kreatin fosfokinaz yükselmesi görülebilmektedir (13). NMS'de bradikinezi, kurşun boru şeklinde kas rijiditesi ve diğer ekstrapiramidal bulgularla karakterizedir. SS titreme, hiperrefleksi, hiperkinezi, miyoklonus, ataksi ve gastrointestinal belirtilerin varlığı ile NMS'den ayrılır. Ayrıca NMS'de dopamin antagonistlerine maruziyet de ayırıcı tanıda diğer önemli

bir husustur (14). Olguda dopamin antagonisti bir ajan kullanım öyküsünün olmaması ve kurşun boru rijiditesi izlenmemesi, hiperrefleksisi ve miyoklonus gelişmesi NMS'den ziyade SS akıllara getirmiştir.

SS sıklıkla serotonerjik ajanların yüksek dozda ve/veya birlikte kullanımları sonrası ortaya çıkmaktadır. Ancak düşük doz ve tek SSGİ ve SNGİ kullanılmasını takiben ortaya çıkan olgular da literatürde bulunmaktadır. Bu olgularda tek başına venlafaksin 37.5 mg/gün, sertralin 25mg/gün, duloksetin 30 mg/gün, essitalopram 5 mg/gün kullanımı sonrası gelişen belirti ve bulgular SS düşündürmüştür (10, 15-17).

Trazodon, anksiyete, depresyon, primer ve sekonder insomniyada sıklıkla reçete edilen, kısa sürede etki başlangıcıyla karakterize bir triazolopiridin türevidir. Trazodon ikili etki mekanizmasına sahiptir: Serotonin taşıyıcı protein (SERT) inhibitörü ve 5-HT_{2A} reseptör antagonisti. Depresyon tedavisinde monoterapi olarak yüksek dozlarda (400-600 mg/gün) kullanıldığı gibi insomniya durumlarında diğer antidepresanlara güçlendirici olarak daha düşük dozlarda (50-150 mg/gün) kullanılmaktadır (18).

Literatüre bakıldığında fluoksetin 40 mg/gün, trazodon 100 mg/gün kullanımı sonrası ikinci ayda titreme, terleme, anksiyete, kısa süreli bilinç kaybı, ekstremitelerde istemsiz hareketler ile izlenen olası SS düşündürülen bir olgu mevcuttur (19). Başka bir olguda ise 73 yaşında erkek hastada transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) sonrası ikinci haftada anksiyete nedeniyle trazodon 75 mg/gün reçete edilmiş, sonrasında ateş, tremor izlenmesi SS düşündürmüştür (20). Trazodon 50 mg/gün kullanan bir hastada ise tedaviye paroksetin 20 mg/gün eklendikten 24 saat sonra gelişen huzursuzluk, terleme, titreme, konsantrasyon güçlüğü, intermittan miyoklonus SS olarak değerlendirilmiştir (21).

Bu olguda fluoksetin ve düşük doz trazodon kullanımı ile yoğun bakım takibi gerektirecek şiddetteki klinik belirti ve bulgular SS düşündürmüştür. Literatür gözden geçirildiğinde tek başına trazodon kullanımı ve güçlendirme için kullanılan düşük doz trazodon kullanımı ile SS geliştiğini bildiren olgular olduğu görülmektedir. Özellikle insomniya durumunda sıklıkla reçete edilen trazodon düşük dozda olsa bile reçete edilirken SS göz önünde bulundurulmalı, serotonerjik etki gösteren diğer ajanlarla kullanımında daha dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda NİYEOÖ ile SS ortaya çıkmasında sorumlu olduğu düşünülen ajanlar değerlendirilebilmektedir. Bu değerlendirmenin klinik kanaati güçlendirebileceği, klinisyenlerin nedensellik bağıni daha kolay kurabileceğini hatırlatmakta fayda vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

S.A: Olgunun takibi, makalenin yazımı

S.B: Makalenin planlanması, makalenin yazımı, makalenin düzenlenmesi

S.O: Olgunun takibi, makalenin yazımı

E.A.A: Makalenin yazımı, makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

1. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019;12:1178646919873925.
2. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin Sendromuna Güncel Bir Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007;17(4).
3. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705-13.
4. Dunkley E, Isbister G, Sibbritt D, Dawson A, Whyte I. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm*. 2003;96(9):635-42.
5. Radomski J, Dursun S, Reveley M, Kutcher S. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses*. 2000;55(3):218-24.
6. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*. 2016;16(5):481.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
8. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006;40(1):155-7.
9. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson L, Baer M. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(2):199-202.
10. Pan J-J, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low-dose venlafaxine. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(2):209-11.
11. Inaguma D, Kitagawa W, Hayashi H, Kanoh T, Kurata K, Kumon S. Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2000;42(8):644-8.

12. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International journal of geriatric psychiatry*. 2002;17(3):231-7.
13. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;161-75.
14. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Critical care nurse*. 2017;37(1):49-54.
15. Kan R, Endou M, Unno Y. A case of serotonin syndrome following minimum doses of sertraline. *Seishin Shinkeigaku Zasshi= Psychiatria et Neurologia Japonica*. 2009;111(9):1041-6.
16. Gelener P, Gorgulu U, Kutlu G, Ucler S, Inan LE. Serotonin syndrome due to duloxetine. *Clinical Neuropharmacology*. 2011;34(3):127-8.
17. Öztürk N, Ezgi K, Sözeri-Varma G, Değirmenci E. Düşük doz essitalopram ile serotonin sendromu. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3(1):37-40.
18. Stahl SM. *Prescriber's guide: Antidepressants: Stahl's essential psychopharmacology*: Cambridge University Press; 2017.
19. George TP, Godleski LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biological psychiatry*. 1996;39(5):384-5.
20. Rao R. Serotonin syndrome associated with trazodone. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997;12(1):129-30.
21. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low-dose trazodone. *Psychosomatics: Journal of Consultation and Liaison Psychiatry*. 1995.



COEXISTENCE OF LICHEN PLANUS AND COVID-19

LİKEN PLANUS VE COVID-19 BİRLİKTELİĞİ

Işıl Deniz OĞUZ¹, Burak AKŞAN¹, Kıvanç YILMAZ²¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Giresun, TÜRKİYE² Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Giresun, TÜRKİYE**Cite this article as:** Oğuz ID, Akşan B, Yılmaz K. Coexistence of Lichen Planus and COVID-19. Med J SDU 2023; 30(3): 578-581.

Öz

COVID-19 bazı deri bulgularına neden olabilir. Makülopapüler erüpsyon, akral bölgede vezikül ya da püstüllerin eşlik ettiği eritem, monomorfik veziküler erüpsyon, gövde ve akral bölgelerde livedoid veya nekrotik lezyonlar en sık bildirilen deri bulgularıdır. COVID-19 enfeksiyonu sonrası liken planus gelişen az sayıda olgu bildirisi mevcuttur. Biz de COVID-19 sonrası liken planus ile gelen olgumuzu sunmak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Deri, Liken planus

Abstract

COVID-19 may cause some skin symptoms. Maculopapular eruptions, erythema of acral areas with vesicles or pustules, urticarial lesions, monomorphic vesicular eruptions, truncal or acral livedoid or necrotic lesions are the most commonly reported skin conditions. There are a few case reports of lichen planus following COVID-19 infection. We also would like to present a patient with lichen planus after COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, Lichen planus, Skin

Introduction

Lichen planus (LP) is a chronic mucocutaneous inflammatory skin disease affecting the skin, hair, nails and mucous membranes. Typical cutaneous findings are pruritic, polygonal, purplish papules that occur preferentially on the flexor sides of the extremities. However, intertriginous, palmoplantar, or blaschoid localizations are sometimes seen. Some microorganisms, drugs, and contact allergens are thought to be responsible for the etiology of LP, but the exact mechanism is not clearly known (1). Here, we would like to present a patient who developed lichen planus after COVID-19 infection.

Case Report

A 40-year-old female patient with no history of lichen planus presented to our outpatient clinic with pruritic rashes on the inframammary areas, arms, and legs. Her history revealed that she had presented to the hospital a month ago with a sore throat and cough and had been diagnosed as COVID-19 by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) testing. The patient, who had no known vaccination against COVID-19, was treated with favipiravir (2x1600 mg on the first day and 2x600 mg on the remaining four days). She had no pulmonary

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: I.D.O. / isildenizoguz@yahoo.com.tr**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.04.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.07.2023**ORCID IDs of the authors:** I.D.O: 0000-0001-8628-6107; B.A: 0000-0002-3052-5014;

K.Y: 0000-0003-0703-808X



Figure 1
Violaceous papules on the inframammary area

infection. With the initiation of treatment pruritic lesions appeared on her feet. Five days after the end of favipiravir treatment, itchy violaceous lesions appeared on her inframammary areas, legs, and arms. During this time, she was not taking any other medications. On dermatologic examination, she had erythematous-violaceous plane papules on the



Figure 2
(a) Violaceous papules on the arms, (b) Hyperkeratotic plaque on the plantar surface of the feet, violaceous papules on the ankles

inframammary areas, flexural region of arms and ankles (Figure 1, 2). There were Wickham's striae on the inframammary papules. Hyperkeratotic and scaly plaques were found on the soles of both feet. Reticular white plaques were seen on both sides of buccal mucosa. Hemoglobin, leukocyte, and platelet counts were within the normal range. Biochemical parameters were also normal (urea, creatinine, hepatic transaminase, C-reactive protein). Serology of hepatitis B, hepatitis C, and HIV was negative. We performed a punch biopsy from the skin of the inframammary lesion. Histopathologic examination revealed compact orthokeratotic hyperkeratosis, hypergranulosis, wedge-shaped irregular acanthosis, and necrotic keratinocytes in the epidermis. Band-like lymphocytic infiltration and pigmented melanophages were noted at the dermoepidermal interface. Mild perifollicular inflammation and fibrosis were noted (Figure 3). Based on these histopathologic findings, the patient was diagnosed with lichen planus. Topical corticosteroids were prescribed for her lesions. However, we have no information about her status after treatment because she did not come for follow up.

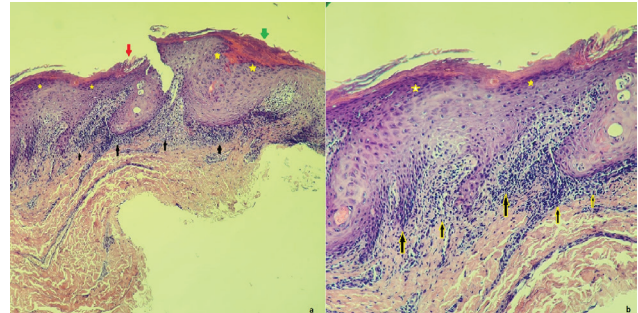


Figure 3
Orthokeratotic hyperkeratosis (red arrow), orthokeratosis (green arrow), hyperkeratosis, hypergranulosis (yellow stars) irregular acanthosis in epidermis. Band-shaped lymphocytic infiltration at dermoepidermal junction (black arrows) (a) H&E x10, (b) H&E x20

Discussion

COVID-19, which causes severe acute respiratory distress syndrome, was first discovered in Wuhan, China, in December 2019. As the literature data on this disease increases, it has been shown that the virus can affect not only the respiratory system but also many organs and systems (2). COVID-19 can also cause some skin symptoms. In the largest serial study conducted in Spain, 375 COVID-19 patients with cutaneous symptoms were examined

(3). Skin symptoms were divided into five categories: maculopapular eruptions (47%), erythema of acral areas with vesicles or pustules (pseudo-chilblain) (19%), urticarial lesions (19%), monomorphic vesicular eruptions (9%), livedoid or necrotic lesions on the trunk or acral skin (6%). Most of the cutaneous symptoms occurred together with or after the other symptoms of COVID-19. The pathogenesis of the skin lesions is not clearly defined. Immunologic activation against the virus, microvascular occlusion, and complement activation are thought to play a role in the development of skin findings due to COVID-19 (4).

LP is an autoimmune, T-cell mediated inflammatory disease of the skin and mucous membranes. The etiology of LP is not clearly known. Genetic factors, stress, drugs, vaccines, contact allergens, trauma, autoimmune diseases, malignancies and infections have been implicated in the etiology of LP. Memory T cells activated against some viral antigens, drugs, and contact antigens are thought to cross-react with epidermal basal cells (5). The best-known viral cause is hepatitis C virus (HCV). However, the relationship between LP and HCV is not fully understood. Viral replication in keratinocytes, circulating antibodies against epithelial antigens, immune cross reactivity between viral antigens and epidermal proteins, disruption of oxidant antioxidant balance, and release of proinflammatory cytokines against the virus may have played a role in the development of LP (1).

In our literature search, we found few cases that developed lichen planus after COVID-19 infection (6-11). Gimeno Castillo et al. reported a 51-year-old female patient who developed pruritic polygonal papules on the lumbar region, hands, and feet 3 weeks after recovery from COVID-19 infection. The patient had been taking lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19 infection. After histopathologic examination of the lesions, she was diagnosed with lichen planus (6). Diaz-Guimaraens et al. reported a 52-year-old female patient who had annular lichen planus with oral involvement. The patient had an annular black plaque on her right shin and reticular white lines on both buccal mucous membranes. Her lesions began 5 days after the onset of COVID-19 symptoms (7). Burgos-Blasco et al. reported another patient with bilateral reticular lesions on her buccal mucosa 1.5 months after COVID-19 infection (8). Another patient reported by Saleh et al. developed oral erosive lichen planus one month after COVID 19 infection (9). Alabdulaaly et al. reported two patients with oral lichenoid dermatitis 21 days and 30 days after COVID infection (10).

A few cases have also been reported in which lichen

planus developed after COVID-19 vaccination (12, 13). No cases of lichen planus associated with favipiravir have been reported.

In our patient, we do not know whether lichen planus developed because of COVID-19 or their association was a coincidence. However, the appearance of lichen planus in our case and in other published cases shortly after COVID infection suggests that it may play a role in the etiology. COVID-19 may be an exogenous antigen initiates the inflammatory response that can cause LP. With new case reports and studies, the relationship between these two diseases can be elucidated. Dermatologists should be alert for such skin lesions that may develop after COVID-19.

Acknowledgment

We would like to thank Birgül TOK M.D. (Giresun University Faculty of Medicine Department of Pathology) for her help in editing the pathological images.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

IDO: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

BA: Conceptualization; Investigation; Methodology; Project administration; Writing-review & editing.

KY: Investigation; Visualization; Writing-original draft.

References

1. Georgescu SR, Mitran MI, Mitran CI, Sarbu MI, Nicolae I, Matei C, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(2):1045-51.
2. Karabacak P , Kırdemir P. COVID-19 Hastalarında Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Yönetimi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 28(COVID-19 ÖZEL SAYI): 51-6.

3. Galván Casas C, Catala A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(1):71-7.
4. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena G. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(3):431-42.
5. Nickoloff BJ, Nestle FO (eds): *Dermatologic Immunity* (vol 10). *Curr Dir Autoimmun*. Basel, Karger, 2008, pp 206-226. Doi: 10.1159/0001311456
6. Gimeno Castillo J, de la Torre Gomar FJ, Saenz Aguirre A. Lichen planus after SARS-CoV-2 infection treated with lopinavir/ritonavir. *Med Clin*. 2021;156(9):468-9.
7. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ballester A. Annular lichen planus associated with coronavirus SARS-CoV-2 disease (COVID-19). *Int J Dermatol*. 2021;60(2):246-7.
8. Burgos-Blasco P, Fernandez-Nieto D, Selda-Enriquez G, Melian-Olivera A, De Perosanz-Lobo D, Dominguez-Santas M, et al. COVID-19: a possible trigger for oral lichen planus? *Int J Dermatol*. 2021;60(7):882-3.
9. Saleh W, SHawky E, Halim GA, Ata F. Oral lichen planus after COVID-19, a case report. *Ann Med Surg*. 2021 Dec;72:103051. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103051
10. Alabdulaaly L, Sroussi H, Epstein JB. New onset and exacerbation of oral lichenoid mucositis following SARS-CoV-2 infection or vaccination. *Oral Dis*. 2022;28 Suppl 2:2563-7.
11. Zou H, Daveluy S. Lichen planus after COVID-19 infection and vaccination. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):139-46.
12. Hiltun I, Sarriugarte J, Martínez-de-Espronedá I, Garcés A, Llanos C, Vives R, et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e414-e5.
13. Merhy R, Sarkis AS, Kaikati J, El Khoury L, Ghosn S, Stephan F. New-onset cutaneous lichen planus triggered by COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e729-e30.

HİPERGLİSEMİNİN EPİGENETİK MEKANİZMALAR İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF HYPERGLYCEMIA WITH EPİGENETIC MECHANISMS

Esmâ SELÇUK¹, Didem ÖZKAHRAMAN¹, Yudi GEBRİ FOENNA¹, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Selçuk E, Özkahraman D, Gebri Foenna Y, Şahin Calapoğlu N. Hipergliseminin Epigenetik Mekanizmalar ile ilişkisi. Med J SDU 2023; 30(3): 582-591.

Öz

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak fenotipe yansıyan ve kalıtsal olarak aktarılabilen özelliklerdir. Hiperglisemide genetik yatkınlık söz konusudur; ancak çevre, gelişmesinde ve ilerlemesinde kritik roller oynar. Epigenetik değişiklikler genellikle çevresel uyaranları gen ifadesindeki değişikliklere çevirir. Epigenetik faktörler, temel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lardır. Tüm biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan epigenetik değişiklikler, otoimmün/inflamatuar, kardiyovasküler, kanser, obezite ve tip 2 diyabet gibi tüm dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarının başında gelen hastalıklar ile de yakından ilişkilidir. Özellikle diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonların patojenizinde rol oynayan kronik hiperglisemi, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen transkripsiyonunu etkilemektedir. Bu derlemede, hipergliseminin, epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerine ve yol açtığı epigenetik değişimlerin hastalıkların patogenezindeki rollerini açıklamaya odaklandık.

Anahtar Kelimeler: DNA metilasyonları, Epigenetik, Hiperglisemi, Hiperglisemik hafıza, Histon modifikasyonları, Komplikasyonlar

Abstract

Epigenetics are traits that are inherited and reflected in the phenotype, independent of the DNA sequence. There is a genetic predisposition to hyperglycemia; however, the environment plays critical roles in its development and progress. Epigenetic changes often translate environmental stimuli into changes in gene expression. Epigenetic factors are mainly DNA methylation, histone modifications and microRNAs. Epigenetic changes, which play a role in the regulation of all biological processes, are closely related to diseases such as autoimmune/inflammatory, cardiovascular, cancer, obesity and type 2 diabetes, which are among the most important health problems in the world and in our country. In particular, chronic hyperglycemia, which plays a role in the pathogen of diabetes and diabetes-related complications, affects gene transcription through epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modifications and microRNAs. In this review, we focused on explaining the effects of hyperglycemia on epigenetic mechanisms and the role of epigenetic changes it causes in the pathogenesis of diseases.

Keywords: Complications, DNA methylations, Epigenetics, Hyperglycemia, Hyperglycemic memory, Histone modifications

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.S. / esmaselcuk@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.03.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.06.2023

ORCID IDs of the authors: E.S: 0000-0002-1481-7834; D.Ö: 0000-0002-3951-0740;

Y.G.F: 0000-0002-1380-71-91; **N.Ş.C:** 0000-0002-7376-1607

Giriş

Hiperglisemi, glukoz homeostazında bozulma ve insülin sekresyonunda azalma gibi nedenlere bağlı olarak gelişen, genetik/epigenetik, çevresel ve immünolojik faktörler ile birçok ciddi komplikasyona yol açabilen bir durumdur (1). Uzun süreli hiperglisemi sonucunda metabolik hafıza ortaya çıkar. Uzun süreli hiperglisemi, normoglisemik ortam oluşturulduktan ve sürdürüldükten sonra bile devam eden anormal epigenetik işaretlere neden olur. Bu işaretler, mikro ve makrovasküler komplikasyonların erken tespiti için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bu durum epigenetiğin metabolik hafızaya dahil olduğunu göstermektedir (2).

Çevresel değişikliklere transkripsiyonel tepkiler, organizmaların çevrelere uyum sağlamasına izin vermede kritik bir rol oynar. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, uygun gelişimin ve hayatta kalmanın sağlanması için gereklidir. Bir uyarana yanıt olarak genlerin ekspresyonunun hızının veya gücünün, o uyarana daha önce maruz kalmayla arttığı çeşitli çevresel uyaranlara yanıt olarak evrimsel olarak farklı organizmalarda gözlemlenmiştir (3).

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak fenotipe yansıyan ve kalıtsal olarak aktarılabilen özelliklerdir. Epigenetik işaretler, çevre ve gen ekspresyonu arasındaki bağlantıyı temsil etmekte ve hem doku hem de vücut sıvılarında stabil olduklarından geç komplikasyonların erken saptanması için iyi birer biyobelirteç görevini görmekteler. Genetiğin aksine, epigenetik işaretler çoğunlukla tersine çevrilebilir özelliktedir; bu nedenle, yeni terapötik yaklaşımlar için potansiyel hedefler olabilecekleri düşünülmektedir (2).

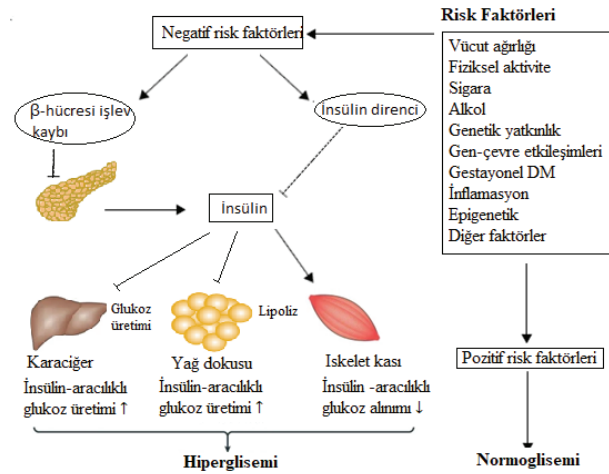
Epigenetik faktörler, temel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar olarak bilinmektedir. Bu faktörler DNA dizisini değiştirmeden transkripsiyon aktivitesini etkileyebilmektedir. Tüm biyolojik süreçlerin düzenlenmesi için gereklidirler ve beslenme, kimyasallar, stres, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi çevresel etkilere karşı hassastırlar. (2). Çevre, hiperglisemi gelişiminde kritik bir rol oynamasına rağmen, epigenetik modifikasyonların hiperglisemi ve hiperglisemi ile ilişkili hastalıkların başlangıcındaki rolünü destekleyen veriler yeterli değildir; Öte yandan, metabolik bellek ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar sürecinde epigenetik değişikliklerin rolü olduğuna dair biriken kanıtlar göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Gen ekspresyonunu değiştirebilen bazı önemli epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon post-translasyonel modifikasyonlar ve kodlamayan RNA aracılı yollardır. Bu derlemede, epigenetik mekanizmaları tartışarak bunların hiperglisemi, ve çeşitli

komplikasyonları ile ilişkisini açıklığa kavuşturmaya çalışacağız.

Hipergliseminin Moleküler Patogenezi

Hiperglisemi, açlık sırasında kan glukozunun 125 mg/dL'nin üzerinde ve yemekten 2 saat sonra 180 mg/dL'nin üzerinde olması durumudur. Açlık plazma glukozunun 100 mg/dL ila 125 mg/dL arasında olması, bozulmuş glukoz toleransı veya pre-diyabet olarak tanımlanır. Açlık kan glukozunun 125 mg/dL'nin üzerinde olan bireyler diyabetik olarak adlandırılır (1). HbA1c seviyeleri ile de teyit edilen kronik hiperglisemi, özellikle diyabetik komplikasyonların önde gelen nedenlerinden biridir. Hiperglisemi artan obezite vakaları, hareketsiz yaşam ve yaşlanan nüfus nedeniyle son 20 yılda belirgin artış göstermiştir (4-6).

Hiperglisemi genetik/epigenetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir sonucudur. Hiperglisemiye katkıda bulunan primer faktörler, azalmış insülin sekresyonunu, azalmış glukoz kullanımını ve artan glukoz üretimini içerir. Glukoz homeostazı, hepatik glukoz üretimi ile periferik glukoz alımı ve kullanımı arasındaki dengedir. İnsülin, glukoz homeostazının en önemli düzenleyicisidir (7) (Şekil 1).



Şekil 1

Hipergliseminin patofizyolojisi. Pankreastan insülin salgılanması normalde karaciğer tarafından glukoz çıkışını azaltır, iskelet kası tarafından glukoz alımını artırır ve yağ dokusundan yağ asidi salınımını baskılar. Hipogliseminin patogeneziye katkıda bulunduğu gösterilen çeşitli faktörler hem insülin sekresyonunu hem de insülin direncini etkiler. Azalan insülin sekresyonu, hedef dokularındaki insülin sinyalini azaltır. İnsülin direnci yolları, ana hedef dokuların her birinde insülinin etkisini etkileyerek dolaşımdaki yağ asitlerinin artmasına ve dolayısıyla hiperglisemiye yol açar.

Hiperglisemide, ekspresyon seviyeleri değişmiş olan genler çoğunlukla glukoz metabolizması, inflamasyon ve bağışıklık süreçleri, endotel disfonksiyonu, anjiyogenez, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, hipoksi ve hücre ölümü ile ilgilidir (5,8).

Hiperglisemi tarafından başlatılan bir dizi metabolik anormallik, ROS ve RNS oluşumunu artırarak oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres ise bu metabolik yollardaki anormallikleri artırarak bir kısır döngü oluşturması sonucu hücre ve moleküler düzeyinde etki göstererek düzensiz genetik/epigenetik modifikasyonların yanı sıra yapısal-fonksiyonel hasarlara da neden olur (9).

Hiperglisemi ayrıca kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden lipoproteinlerin etkisinin artmasına da neden olur. Hiperglisemi özellikle albümin üzerinden LDL vasküler hücrelerde endotel hücre harabiyetine neden olmakta ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarmaktadır (10).

Hiperglisemi tedavi edilmediğinde göz, böbrekler, sinirler, kalp ve periferik damar sisteminde hasar gibi hayatı tehdit eden birçok ciddi komplikasyona yol açabilir. Bu nedenle, hiperglisemiye bağlı komplikasyonları önlemek ve iyileştirmek için hipergliseminin etki mekanizmalarını son yıllarda hastalıkların patogenezi içindeki önemi gittikçe artan epigenetik mekanizmalar ile birlikte etkili ve verimli bir şekilde tanımlamak ve yönetmek hayati önem taşımaktadır.

Epigenetik Değişiklikler ve Hiperglisemi

Birçok klinik ve hayvan çalışması, erken dönem yoğun kan şekeri kontrolünün ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması muhtemel komplikasyonların gelişme riskini azalttığını göstermiştir (11). Konvansiyonel tedavi ve yoğun tedavi alan diabet hastaları ile yapılan bir çalışma (12), konvansiyonel tedavi alanların daha yüksek glikozile hemoglobin (HbA1c) değerlerine sahip olduğu belirlenmiş ve ortaya konan bu durum "metabolik bellek" olarak ifade bulmuştur. Yanı sıra yoğun tedavi alanlarda geç komplikasyonların daha düşük bir sıklıkla görüldüğü ve çalışmanın sonunda, konvansiyonel tedavi alanların da yoğun tedaviye benimsediğini ifade edilmiştir. Çünkü uzun süreli yüksek kan şekeri seviyelerinin ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler değişiklikler, retinopati, nöropati, ve nefropati riskini arttırmada önemli olduğu bilinmektedir (13, 14). Kronik inflamasyonun, oksidatif stresin, proteinlerin glikasyonu ve epigenetik mekanizmaların uzun süreli hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkan metabolik bellek üzerine etkili olduğuna inanılmaktadır.

Epigenetik mekanizmalar olarak nitelendirilen DNA

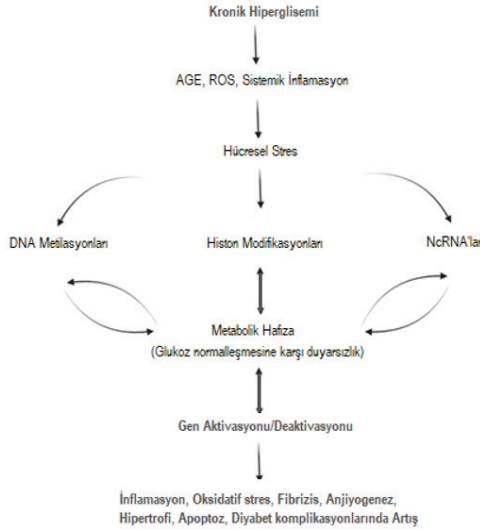
metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar (miRNA'lar), DNA dizisini değiştirmeden transkripsiyon aktivitesi üzerine etki göstermektedir. Beslenme, ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar ve stres gibi çevresel faktörlere karşı duyarlı olan bu mekanizmalar, çok sayıda biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir (15,16). Kanserin yanı sıra kardiyovasküler, inflamatuvar ve otoimmün ve hastalıklar ile obezite ve tip 2 diyabetin de epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu yapılan araştırmalar ile ortaya konmuştur (2). Ayrıca, gebelik sırasındaki maternal beslenmenin fetal epigenetik değişiklikleri etkilediği ve bu durumun çeşitli uzun vadeli metabolik bozukluklara yol açabileceği de bildirilmiştir (15).

Hiperglisemi denilince ilk akla gelen hastalık olan Tip 1 diabetes mellitus (T1D) genetik ve epigenetik değişiklikler ile çevresel faktörler gibi birbiriyle bağlantılı birkaç faktörden kaynaklanan otoimmün bir bozukluktur. İnsidansı dikkate değer seviyede artış göstermekte olan T1D etiyolojisinde DNA hipermetilasyonu, histon deasetilasyonu ve miRNA düzensizliği gibi epigenetik değişikliklerin ve çevresel faktörün öneminin çok fazla olduğu düşünülmektedir (17).

Son dönem çalışmalar incelendiğinde epigenetik mekanizmalar ile metabolizma arsındaki kuvvetli bağlantıların yanında; beslenme alışkanlıklarının da epigenetik olarak gen transkripsiyonunu etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar da mevcuttur. *IGF2*, *GRB10* ve *DLK1* genleri enerji homeostazı ve glukoz tarafından düzenlenen metabolizmanın kontrolünde rol almaktadır (18). *IGF2* geni ile ilgili yapılan bir çalışmada, ebeveyn obezitesinin fetüsün *IGF2*'sinin metilasyonunu etkileyebileceği ve bu değişikliklerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde doğum ağırlığı ve metabolik sendromla ilişkilendirebileceği görülmüştür. Hayvan modellerinde ise ebeveyn kalori kısıtlamasının, *IGF2*'nin epigenetik düzenlenmesini etkilediği belirlenmiştir. *IGF2*'nin aşırı ekspresyonu ile karakterize olan Beckwith-Wiedemann sendromunda da (BWS) vakaların %50 sinde hipoglisemi ile karşılaşılmıştır. Bu durumun nedeni ise *IGF2*'nin hiperinsülinizm etkisidir (19). *GRB10* lokusunun hipometilasyonunun, hem Silver-Russell Sendromu (SRS) hem de BWS gelişiminde rol oynadığı ifade edilmektedir (20). Hayvan modelinin kullanılmış olduğu bir başka çalışmada, *Dlk1-Dio3* kümesinin kısmi kaybına neden olan bir mutasyonun, *DLK1*'in aşırı ekspresyonu nedeniyle doğum sonrası hipotiroidizm ve bozulmuş kahverengi doku gelişimi sergileyerek yaşam boyu hipotiroidizm, obezite ve glukoz intoleransına neden olacağı savunulmaktadır (21, 22).

Uzun süreli hiperglisemi DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA'lar gibi epigenetik meka-

nizmalar yoluyla genlerin transkripsiyonunu etkileyebilmekte ve buna bağlı olarak inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozis gibi etkenlerle karşı karşıya kalınmaktadır (2) (Şekil 2).



Şekil 2

Epigenetik mekanizmalar ve Hiperglisemi.

DNA Metilasyonu ve Hiperglisemi

DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından 5-metilsitozin oluşturmak için bir metil grubunun bir sitozin kalıntısının beşinci karbonuna transferini içeren DNA'nın kovalent modifikasyonudur (2, 4). DNA metilasyonunun %60-80'i genlerin promotör bölgelerinde metillenmiş olan CpG'lerde meydana gelir (15). CpG sekansı, palindromik DNA'nın kısa uzantılarıdır ve memeli genomunda, CpG dinükleotidlerinin çoğu metillenir. DNA metilasyonunun etkileri gendeki konumuna bağlıdır. Gen gövdesindeki metilasyon, genin RNA polimeraz transkripsiyonunun azalmış yeteneği ile ilişkilidir. Genin promotöründe veya ilk intronunda (düzenleyici bölge) bulunan metilasyon, başlatma transkripsiyonunun düzenlenmesi için önemlidir ve genellikle gen susturma ile ilişkilidir. Gen susturma mekanizması, iki modelle açıklanabilir: 1) transkripsiyonel ko-aktivatörlerin aynı kökenli dizilerine erişimi, metil grupları tarafından bloke edilir, 2) 5-metil-CpG, kromatinin baskılayıcı durumunu indükler (23). DNA metilasyonu, hücre farklılaşmasında, imprinting ve X kromozomu aktivasyonunda da rol oynar (24, 25).

Memelilerde DNA metilasyonu, belirli genlerin bir alelinin seçici ekspresyonunun ebeveyn orijini tarafından yönetilmektedir. Bugüne kadar tanımlanan tüm imprinting kontrol bölgeleri (ICR'ler), iki ebeveyn kromozomu üzerindeki diferansiyel olarak DNA metillenmiş

bölgelerdir (DMR'ler) ve gelişen embriyoda kalıtsal olarak korunur (16).

Hipermetilasyon genellikle gen susturma ile ilişkilidir ve hipometilasyon artan gen ekspresyonuna yol açar. T1D hastası ile bir birey arasındaki metilasyon seviyesindeki farkın, insülin genine proksimal olarak bulunan ve pre-proinsülini kodlayan dört CpG bölgesinde olduğu bulunmuştur. Bu gen, T1D riskinin gelişmesi için en yüksek ikinci olasılık oranına sahiptir. CpG-19, 234 ve 135'in hipometilasyonu ve CpG-180'in hipermetilasyonu T1D riski ile ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki metillenmiş ve metillenmemiş insülin genlerinin oranındaki fark, T1D riskinin oluşmasıyla ilişkilendirilmiştir. β -hücresi tarafından üretilen daha yüksek metillenmiş DNA seviyesi, T1D'de β -hücresinin yıkımı için olası biyobelirteç olarak kullanılabilir (17).

Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Denemesi (DCCT) katılımcıları ile yapılan bir çalışmada, alınan kan DNA numuneleri üzerinde yapılan DNA metilasyon analizinde, uzun süreli hipergliseminin DNA metilasyonunu etkilediği görülmüştür. Ortalama HbA1c değeri ile de 186 CpG bölgesi arasında ilişki belirlenmiştir. Çalışma sonucunda 16-17 yıl sonra toplanan monositlerde DNA metilasyon paternlerinin kalıcılığının metabolik bir hafıza oluşturduğu da veriler arasında yer almaktadır (2).

T1D'li bireylerde son evre böbrek hastalığı olanlarla böbrek hastalığı olmayanlar arasında yapılan tüm genom tarama DNA metilasyon analizi ile farklı metilasyon desenleri ile diyabetik nefropati riskiyle ilişkili olduğu belirlenen 19 CpG bölgesini ortaya çıkartılmıştır. Bir tanesi, önceden diyabetik nefropatiyle ilişkilendirilen *UNC13B* geninin transkripsiyon başlangıç bölgesinin yukarısında yer almakta ve CpG üzerindeki metilasyon seviyeleri söz konusu hasta grubunda daha yüksek oranda bulunmaktadır (26). Böbrek hücre modellerinde yapılan kantitatif DNA metilasyon profillemesi, kısa süreli yüksek glukoz seviyelerinin DNA metilasyon profillerinde değişikliklere neden olmak için yetersiz olduğunu yani uzun süre hipergliseminin etkinliğini göstermiştir (27).

Gebelikte sık rastlanılan Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)'un dahil edildiği bir çalışmada epigenetik değişiklikler GDM'li kadınlarda tanımlanmıştır (28). Gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruz kalan yenidoğanın fetal metabolik programlanmasında epigenetik değişikliklerin önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Maternal hipergliseminin, leptin ve adiponektin genlerindeki plasental DNA metilasyon değişiklikleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (15).

Histon Modifikasyonları ve Hiperglisemi

Histonlar nükleozom yapılarını oluşturarak DNA'nın etrafına sarılmasını ve paketlenmesini sağlayan proteinlerdir ve gen regülasyonunda rol oynarlar. 5 ana histon ailesi bulunmaktadır: H1, H2A, H2B, H3 ve H4 (29). Histonların kovalent posttranslasyonel modifikasyonları, histon-DNA etkileşimini değiştirerek gen transkripsiyonu ve onarım, replikasyon ve rekombinasyon gibi diğer DNA süreçlerini etkiler (30). Histon asetilasyonu, histon fosforilasyonu, histon metilasyonu ve histon ubiquitinasyonu gibi farklı posttranslasyonel modifikasyonlar bilinmektedir (31). Histon asetilasyonu ve histon fosforilasyonu genellikle transkripsiyon aktivasyonu ile ilişkilidir. Histon asetilasyonu, lizin yan zincirinin amin grubunda meydana gelerek pozitif yükünün nötrale olmasına neden olup histonlar ve DNA arasındaki etkileşimi zayıflatır. Histon fosforilasyonu da histon proteininin yükünü değiştirir. Serin, treonin ve tirozinin N-terminal histon kuyrukları genellikle fosforile edilir (32, 33). Histon metilasyonu, metilasyonun yeri ve düzeyine bağlı olarak transkripsiyon aktivasyonuna veya baskılanmasına yol açabilir. Metilasyon, lizin, arginin ve histidinlerin yan zincirlerinde meydana gelir ve histon yükünü etkilemez. Lizinler tek, çift veya üçlü metillenebilirken, argininler tek, simetrik veya asimetrik olarak di-metillenebilir. Histidinler ise monometillenebilir (34). Histone ubiquitinasyonu, histon H2A'da lizin 119 (H2AK119) ve histon H2B'de lizin 120 (H2BK120) üzerinde gerçekleşir. H2A ubiquitinasyonu transkripsiyonun baskılanmasıyla ilişkili iken H2B ubiquitinasyonu transkripsiyonal aktivasyonla ilişkilidir (35). Anormal histon modifikasyonları ise çeşitli hastalıklar ve durumlarla ilişkilendirilmiştir (36-38).

DNA paketlenmesinde yer alan histon modifikasyonu, kromatin yapısında kararsızlığa ve anormal DNA onarımlarına da yol açmaktadır. HLA sınıf II histokompatibilite antijen genleri (*HLA-DRB1* ve *HLA-DQB1*) incelendiğinde, H3 histon proteininin lizin 9'unun asetilasyonu (*H3K9Ac*) seviyesinin T1D'lilerde normal bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (17).

Kronik olarak yüksek glukoz seviyeleri, insan monositlerinde histon H3K4 ve K9 demetilasyonunda değişikliklere neden olmaktadır (39). HbA1c düzeyleri monositlerin H3K9 asetilasyonu (*H3K9Ac*) ile ilişkilidir. Daha yüksek HbA1c düzeylerine sahip katılımcılardan izole edilen monositlerde H3K9Ac ile zenginleştirilmiş daha fazla promotör bölge bulunmaktadır. Bu promotör bölgeler, TNFR2 ve NF-κB sinyal yolakları da dahil olmak üzere birçok diyabet ve diyabet komplikasyonu ile ilişkili genler üzerine etkilidir (40).

Yüksek glukoz seviyeleri, çeşitli histon modifikasyon enzimlerinin anormal ekspresyonuna neden olduğu

bilinmektedir. Metiltransferaz olan SET7/9'nun artan seviyeleri, renal mezanşimal hücrelerde ekstraselüler matris genlerinin (41-43), kültüre edilen vasküler düz kas hücrelerinde ve monositlerde ise inflamatuvar genlerin ifadesini etkilemektedir (44, 45). Renal mezanşimal hücrelerde, H3K27me3 metiltransferaz olan *EZH2*'nin azalan ve H3K27me3 demetilaz olan *KDM6B* ve *KDM6A*'nın artan regülasyonu söz konusudur (46). Diyabetik koşullarda vasküler düz kas hücrelerinde (45) ve mezanşimal hücrelerde SEV39H1 metiltransferaz seviyeleri azalmıştır (47). Bir metiltransferaz olan *SUV39H2* genindeki rs17353856 tek nükleotid polimorfizmi de T1D'li bireylerde diyabetik retinopati ile ilişkilendirilmiştir (48). Kültüre edilen insan monosit hücrelerinde yüksek glukoz seviyesinin histon asetiltransferazın yukarı yönlü regülasyonunu, histon deasetilaz aktivitesinin ise aşağı yönlü regülasyonunu sağladığı tespit edilmiştir (49).

Obezite, düşük doğum ağırlığı ve ilerleyen yaş gibi çevresel faktörler ve epigenetik modifikasyonlar tip 2 diyabet (T2D)'e yol açan gen ekspresyonunu etkiler. T2D'de yer alan ana faktör intrauterin gelişme geriliğidir (IUGR). Son zamanlarda, *pankreas* ve *duodenum homeobox 1 (Pdx1)* ekspresyonunu tanımlayan IUGR sıçanı üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Pdx1, esas olarak hem ekzokrin hem de endokrin pankreasın erken oluşumunda ve β hücrelerinin gelişiminde yer alan homeo alan içeren bir transkripsiyon faktörüdür. IUGR sıçanında 24 saatte Pdx1-mRNA ifadesinde %50 azalma bulunmuştur. Pdx1'in baskılanması doğumdan sonra bulundu ve epigenetik değişiklikleri gösteren IUGR sıçanında zamanla önemli ölçüde azaldığı görüldü. Histon asetilasyonunun ilk belirtisi IUGR sıçanında β hücrelerinde bulundu, β hücrelerinin pankreastan izole edilmesi *Pdx1* promotöründe H3 ve H4 seviyesini azalttığını gösteriyordu. H3 ve H4 asetilasyonundaki bu epigenetik değişiklikler, yukarı akış transkripsiyon faktörü 1'in (USF1) *Pdx1* promotör bölgesine bağlanmasıyla ilişkiliydi. USF1, *Pdx1* transkripsiyonunun aktivasyonu için gereklidir ve USF1'in *Pdx1*'e bağlanmasındaki bir azalma, transkripsiyonunun susturulmasına yol açmaktadır. Histon deasetilasyonundaki artış ise IUGR sıçanında H3K4'ün trimetilasyonunda azalmaya ve H3K9 dimetilasyonunda artışa yol açmaktadır. Bu faktörler glikoz homeostazının bozulmasını ve IUGR'de oksidatif stres durumunu indükler. Vücutta hiperglisemi olduğunda, histon asetilasyonunun ve insülin transkripsiyonunun arttırılmasında yer alan *Pdx1*'in p300 HAT ile ilişkisinin artmasına yol açar. Tersini yani hipoglisemik durumda ise *Pdx1*, kromatin yapısında değişikliğe ve insülin transkripsiyonunda azalmaya yol açan HDAC ile ilişkisini güçlendirir. Hiperglisemi, β hücrelerinde *Pdx1* ve insülin genlerinde artan DNA metilasyonuna yol açmaktadır (17).

Küçük Kodlamayan RNA'lar ve Hiperglisemi

Epigenetik mekanizmalarda görevli kodlanmayan RNA'lar; miRNA'lar, uzun kodlanmayan RNA'lar ve PIWI proteiniyle ilişkili RNA'lardır. miRNA'lar, mRNA'nın doğrudan inhibisyonu ve degradasyonu yoluyla mRNA'ların stabilitesini ve translasyonunu etkileyerek gen ekspresyonunu kontrol eden, küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Kodlanmayan RNA'lar proteine çevrilmezler fakat kromatin yapısının oluşturulması, epigenetik hafıza, transkripsiyon, RNA splicing, editing ve translasyon gibi fizyolojik ve gelişimsel yollarda görev alırlar. PIWI proteini ile ilişkili RNA (pi-RNA), PIWI proteinleriyle bir araya gelerek ribonükleoprotein yapısını oluştururlar. Transkripsiyonları transpozonlar üzerinden yapılır. Sitozole taşınıp kesime uğrayarak PIWI proteinlerine yüklenirler. Yüklenme sonrasında tekrardan nükleusa dönerek transpozonların susturulmasını sağlarlar (29).

miRNA'lar çoğunlukla epigenetik değişiklikler, immün reaksiyondaki değişiklikler ve hücre döngüsü modifikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. T1D hastalarının Treg hücrelerindeki miRNA ekspresyon raporları, miRNA-146a'nın aşırı ekspresyonunu ve miRNA20b, 31, 99a, 100, 125b, 151 ve 365'in düşük ekspresyonunu ve bu durum miRNA'nın T1D'ye yol açan bağışıklık tepkisi düzenlemesine doğrudan dahil olmasına neden olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmalarında ise miRNA21, 34a, 146a ve 29'un aşırı ekspresyonu, proinflatuar sitokinlerin salınmasıyla β hücre yıkımına yol açmaktadır. miRNA'ların aşırı ifadesinin insülin direncine, Onecut2 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunun azalmasına ve granülofilin seviyesinin artmasına neden olması neticesinde; miRNA ekspresyon seviyelerinin insanlarda β -hücre işlevi ile doğrudan ilişkili olduğunu sonucuna ulaşılmıştır. Yeni teşhis konmuş T1D'li çocuklar ile sağlıklı çocuklardan izole edilen miRNA serum seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, miRNA ekspresyon seviyelerinin glisemik kontrol ve β -hücre fonksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. T1D hastalarında miR-152, 30a-5p, 81a, 24, 148a, 210, 27a, 29a, 26a, 27b, 25, 200a'nın yukarı yönlü regüle edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, miRNA-25'in glisemik kontrol (hemoglobin A1c veya gliko hemoglobin, HbA1c) ($P=0.0035$) ile pozitif korelasyona sahipken; rezidüel β -hücre fonksiyonu ile ise negatif korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir ($P=0.0037$) (17).

Bir vaka-kontrol çalışması, diyabetik nefropati ile ilişkili farklı miRNA plazma seviyelerini belirlemiştir. miR-25, miR-27a, miR-126, miR-130b, miR-132, miR-152, miR-320, miR-326, miR-340 ve miR-660 seviyeleri yükselmiş, miR-181a, miR-223 ve miR-574-3p seviyeleri ise düşmüştür. Pankreas-böbrek nakli sonrasında

da, miR-25, miR-27a, miR-130b, miR-132, miR-152, miR-320, miR-326, miR-340, miR-574-3p ve miR-660 seviyeleri normalleşmiştir [98]. Şiddetli diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerin plazmasında, miR-21-3p ve miR-378-3p yükselmiş, miR-16-5p ve miR-29a-3p ise düşmüştür (50). Dolaşımdaki let-7b-5p ve miR-21-5p, ileri evre böbrek hastalığı gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki miR-320a ve miR-27b, retinopati insidansı ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (51). Serumdan izole edilen miR-518-3p ve miR-618, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, periferik nöropati ve kardiyovasküler otonom nöropati gibi birden fazla mikrovasküler komplikasyonla pozitif ilişkilendirilmiştir (52).

Diyabetik böbrekte, miR-21, miR-135a, miR-192, miR-200b/c, miR-214 ve miR-377 düzeyindeki artışın renal hipertrofi ve fibrosise neden olduğu belirlenmiştir. miR-21'in yüksek glukoz seviyesine bağlı olarak artan TORC1 aktivitesini artırdığı, böylece renal hücre hipertrofisine ve fibronektin ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir. miR-21 ayrıca SMAD7 ve PTEN'in inhibisyonu ile profibrotik ve ekstraselüler matriks genlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (2). PTEN düzeylerindeki azalma yüksek glukozun bir sonucu olarak miR-214'in artmış ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. TGF- β 'nin miR-200b ve miR-200c'yi indüklemesi, PI3K'nın bir inhibitörü olan FOG2'nin aşağı yönlü regülasyonuna yol açarak PI3K-Akt yolak aktivasyonuna ve glomerüler mezansimal hipertrofiye neden olmaktadır. miR-377, mezansimal hücrelerde oksidatif stres artışı ile SOD1, SOD2 ve PAK1'i hedefleyerek fibronektin protein üretim artışına neden olmaktadır (53, 54).

Uzun intergenik kodlanmayan RNA (lncRNA)'lar, ifade düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle hiperglisemi durumunda inflamasyon, fibrozis, ER stresine yol açarak diyabetik komplikasyonlarda rol oynayabilmektedir. Bir lncRNA olan ve insülinin spesifikasyonu ve işlevi için gerekli olan β linc1 (β -hücresi lncRNA1) üzerine yapılan bir çalışmada, genomik çevresinde yer alan çeşitli adacığa özgü transkripsiyon faktörlerinin koordineli düzenlenmesinde görev alan β linc1'in sessiz hale getirilmesi durumunda yetişkin farelerde adacık gelişiminin kusurlu olmasına ve glukoz homeostazının bozulmasına neden olduğu gözlemlenmiştir. lncRNA-p3134 incelendiğinde, pankreas β hücrelerindeki glukoz metabolizması ve insülin sinyali ile ilişkili olduğu ve dolaşımdaki seviyesinin diyabetik hastalarda daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Hiperglisemi koşullarında, lncRNA Malat1'in retinalarda yukarı yönde regüle edildiği, STZ ile indüklenen sıçanlarda Malat1 lncRNA yıkımının bozulmuş retinopati ile sonuçlandığı bulunmuştur (17).

Epigenetik Hafıza ve Hiperglisemi

Hiperglisemi, hem T1DM hem de T2DM'nin ayırt edici özelliğidir. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hiperglisemiye uzun süre maruz kalmanın, insan hücrelerindeki gen ekspresyon profillerini epigenetik olarak değiştirebileceğini ve bu etkinin, terapötik olarak hiperglisemik kontrol sağlandıktan sonra dahi sürdürüldüğünü göstermektedir. Ayrıca, deneysel veriler, hiperglisemi de dahil olmak üzere değiştirilmiş metabolik koşullara uzun süre maruz kalmanın, insan hücrelerini epigenetik olarak etkileyerek yeni nesillere dikey veya yatay transfer edilebildiği kavramının daha da önemli hale gelmesine yol açmıştır. Kronik hiperglisemiye maruz kalmanın ardından oluşan bu kavram "hiperglisemik/epigenetik hafıza" olarak nitelendirilmektedir (55-57).

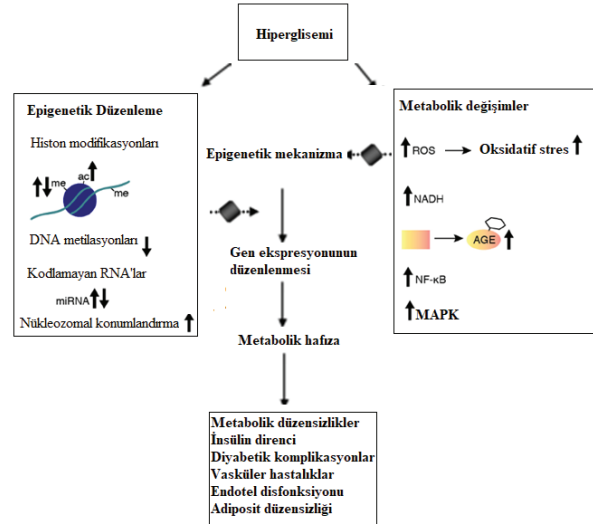
Organizmalar, sıcaklık, besin, inflamatuvar sinyal ve stres gibi çevresel koşullardaki değişikliklere uyum sağlamak için gen ifadesini değiştirir. Bazı durumlarda ise organizmalar önceki bir çevresel durumu hatırlayabilir ve gelecekte bu duruma daha hızlı uyum sağlayabilir. Önceki bir uyarana yanıt olarak epigenetik transkripsiyonel bellek, bir organizmanın aynı uyarana tepkisinde kalıtsal değişiklikler üretebilir.

Çevresel değişikliklere verilen transkripsiyonel tepkiler, organizmaların çevrelerine uyum sağlamasına imkan sağlamada kritik bir rol oynar. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu, uygun gelişimin ve hayatta kalmanın sağlanması için gereklidir. Bir uyarana yanıt olarak genlerin ekspresyonunun hızının veya gücünün, o uyarana daha önce maruz kalmayla arttığı çeşitli çevresel uyarılara yanıt olarak evrimsel olarak farklı organizmalarda gözlemlenmiştir. Örneğin, Arabidopsis'te, ısı şokunu takip eden birkaç gün boyunca, bazı genlerin ısı stresine transkripsiyonel tepkisi daha güçlü veya daha hızlı olduğu belirlenmiştir. HeLa hücrelerinde ise, yüzlerce İnterferon- γ (IFN- γ) ile indüklenebilir genin, daha önce IFN- γ 'ya maruz kalmış hücrelerde daha hızlı/daha güçlü indüksiyon sergilediği tespit edilmiştir (58).

Yapılan çalışmalar, epigenetik transkripsiyonel belleğin, baskılayıcı transkripsiyon üzerine genlerin promotörlerine bağlanan spesifik transkripsiyon faktörleri tarafından başlatıldığını göstermektedir. Bu faktörler, kromatin yapısındaki değişiklikleri ve RNA polimeraz II'nin (RNAPII) bağlanmasını teşvik ederek gelecekteki transkripsiyonel reaktivasyonu destekler. Örneğin, Arabidopsis'teki ısı şoku, "kazanılmış termoleransa" (ısı stresi hafızası) yol açar; burada indüklenen genlerin bazıları, ısı şokundan sonraki günler boyunca ifade edilir ve diğer genler, sonraki bir ısı stresine yanıt olarak daha hızlı indüksiyon sergiler. Isı Şok Faktörü

benzeri transkripsiyon faktörü HSFA2'nin bağlanması, yine bu davranışları sergileyen genleri düzenler. Bu faktör özellikle ilk ısı şokuna değil, ikinci ısı şoku işlemine yanıtı destekler (59).

Transkripsiyonel hafıza ile ilişkili korunmuş bir kromatin değişikliği, histon H3'ün lizin 4 (H3K4me2) üzerindeki dimetilasyonudur. Bu histon işareti, hücre bölünmesi yoluyla kalıtılır ve hafıza için gereklidir. H3K4'ü metilleyen histon metiltransferazdan yoksun olan, alanin veya arginin ile değiştirilen lizin 4 ile bir mutant histon H3'ü eksprese eden mutantlar, INO1 hafızası için bozulur. Bu nedenle H3K4me2, transkripsiyonel bellek için gereklidir. Bitkilerde, plazmodyumda, mayada ve insanda hafıza gösteren genler, promotörlerinde özellikle kalıcı H3K4me2'ye sahip olduğu görülmüştür. H3K4'ün dimetilasyonu, hafıza sergileyen tüm genlerle ilişkilendirilmiştir (3).



Şekil 3

Hipergliseminin epigenetik transkripsiyonel hafızası.

Azalan DNA metilasyonu, artan histon asetilasyonu ve histon metilasyonundaki değişiklikler ile mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi kromatin modifikasyonları hiperglisemik belleğe katkıda bulunur. Ek olarak, reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artış oksidatif strese yol açar. Ayrıca, NF- κ B'deki artış, proinflamatuvar sinyalleme ve kronik inflamasyona yol açar. Geçici hiperglisemiye maruz kalma, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun devreye girmesi dahil olmak üzere metabolik değişikliklerle ilişkilidir (56). Şekere aşırı maruz kalma, protein yapısını ve işlevini etkileyen gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna yol açmaktadır. Glikolitik genler, PPAR- γ 'nin glikolizi inhibe eden genlerin kromatinine bağlanmasının azal-

masıyla birlikte indüklenir, bu da sürekli olarak NA-DH'ın yukarı regülasyonu ile sonuçlanmaktadır (60, 61). Hiperglisemik faktörler metabolik düzensizliğe ve insülin direncine yol açarak vasküler hastalık, endotel disfonksiyonu ve adiposit düzensizliği gibi diyabetik komplikasyonlara yol açmaktadır (62) (Şekil 3).

Sonuç

Hücreye kimliğini kazandıran, fenotipini ortaya çıkaran epigenetik mekanizmalara günden güne ilgi artmaktadır. Biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan epigenetik değişiklikler günümüzün hastalıkları olan kanser, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve tip 2 diyabet ile de yakından ilişkilidir. Epigenetik mekanizmalar metabolik hafızada da önemli rol oynamaktadır. Metabolik hafıza, uzun süreli hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli hiperglisemi, normoglisemik ortam oluşturulduktan ve sürdürüldükten sonra bile devam eden anormal epigenetik işaretlere neden olur, bu da epigenetiğin metabolik hafızaya dahil olduğunu gösterir. Bu işaretler, mikro ve makrovasküler komplikasyonların erken tespiti için biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Epigenetik modifikasyonlar tersine çevrilebildiğinden, yeni terapötik yaklaşımlar için iyi birer hedefler olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak, epigenetik ile ilgili daha ileri çalışmalar, yakın gelecekte hiperglisemi ve hipergliseminin yol açtığı hastalıkların ilerlemesini önlemek veya geciktirmek için bize yeni bir yaklaşım sağlayacaktır.

Teşekkür

Bu çalışmada emeği geçen Sayın Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU'na teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

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

Yazar Katkıları

ES: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Makalenin Yazımı

DÖ: Çalışmanın planlanması, Araştırma

YGF: Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi

NŞC: Kaynakların Sağlanması, Metodoloji, Denetim, Makalenin düzenlenmesi

Kaynaklar

- Villegas-Valverde CC, Kokuina E, Breff-Fonseca MC. Strengthening National Health Priorities for Diabetes Prevention and Management. *MEDICC Rev.* 2018;20(4):5.
- Cugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, Debeljak M, Battelino T, Bratina N. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes.* 2022;13:705.
- D'Urso A, Brickner J. Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet.* 2017; 63:435–439.
- Prandi FR, Lecis D, Illuminato F, Milite M, Celotto R, Lerakis S, Romeo F, Barillà F. Epigenetic Modifications and Non-Coding RNA in Diabetes-Mellitus-Induced Coronary Artery Disease: Pathophysiological Link and New Therapeutic Frontiers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4589.
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:7783.
- Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina.* 2019;55:546.
- Hammer M, Storey S, Hershey DS, Brady VJ, Davis E, Mandolfo N, Bryant AL, Olausson J. Hyperglycemia and Cancer: A State-of-the-Science Review. *Oncol Nurs Forum.* 2019;46(4):459-472.
- Jia G, Whaley-Connell A, R. Sowers J. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulinresistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1): 21–28.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biology.* 2020;37:101799.
- Çetiner Ö, Rakırcıoğlu N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Ok-sidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. Türk Diyab Obez.* 2020;1:60-68.
- Venugopal S. Hyperglycemic memory and its long-term effects in diabetes. *Biomed. Res.* 2016;2016:S354–361.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.* 1994;125:177–188.
- Testa R, Bonfigli AR, Praticchizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients.* 2017;9:437
- Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care.* 2014;37:9–16.
- Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019;14(3):215-235.
- Tzika E, Dreker T, Imhof A. Epigenetics and Metabolism in Health and Disease. *Front. Genet.* 2018;9:361.
- Singh R, Chandel S, Dey D, Ghosh A, Roy S, Ravichandiran V, Ghosh D. Epigenetic modification and therapeutic targets of diabetes mellitus. *Bioscience Reports.* 2020;40:BSR20202160.
- Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin. Endocrinol.* 2014;80:773–781.
- Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, Ferrero GB, Silengo MC, Riccio A. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat. Genet.* 2004;36:958–960.
- Mokbel N, Hoffman NJ, Girgis CM, Small L, Turner N, Daly RJ, et al. Grb10 deletion enhances muscle cell proliferation, differentiation and GLUT4 plasma membrane translocation. *J. Cell. Physiol.* 2014;229:1753–1764.
- Zhang S, Rattanaraj L, McMillen IC, Suter CM, Morrison JL.

- Periconceptional nutrition and the early programming of a life of obesity or adversity. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011;106:307–314.
22. Charalambous M, Hernandez A. Genomic imprinting of the type 3 thyroid hormone deiodinase gene: regulation and developmental implications. *Biochim. Biophys. Acta* 2013;1830:3946–3955.
 23. T. Keating S, El-Osta A. Epigenetics and Metabolism. *Circ Res.* 2015;116:715–736.
 24. Can Mİ, Aslan A. Epigenetik Mekanizmalar ve Bazı Güncel Çalışmalar. *Karaelmas Fen Müh. Derg.* 2016; 6(2):445-452.
 25. İmre KE, Akyol Mutlu A. Epigenetik Mekanizmalar: Maternal Makro Besin Ögesi Alımının Etkileri. *Bes Diy Derg.* 2022;50(1):92-100.
 26. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK, Maxwell AP, Beck S, Savage DA. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med. Genom.* 2010;3:33.
 27. Brennan EP, Ehrich M, Brazil DP, Crean JK, Murphy M, Sadlier DM, Martin F, Godson C, van den Boom D, Maxwell AP, et al. DNA methylation profiling in cell models of diabetic nephropathy. *Epigenetics.* 2010;5:396–401.
 28. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol.* 2020;11:602477.
 29. Doğan R, Aktaş RG. Epigenetik Mekanizmalar ve Hepatosellüler Karsinoma. *Maltepe Tıp Dergisi.* 2016;8:3.
 30. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15:703–708.
 31. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21:381–395.
 32. Barnes CE, English DM, Cowley SM. Acetylation and Co: An expanding repertoire of histone acylations regulates chromatin and transcription. *Essays Biochem.* 2019;63:97–107.
 33. Rossetto D, Avvakumov N, Côté J. Histone phosphorylation. *Epigenetics.* 2012;7:1098–1108.
 34. Greer EL, Shi Y. Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13:343–357.
 35. Cao J, Yan Q. Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer. *Front. Oncol.* 2012;2:1–9.
 36. Cobos SN, Bennett SA, Torrente MP. The impact of histone post-translational modifications in neurodegenerative diseases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019;1865:1982–1991.
 37. Wang Y, Yuan Q, Xie L. Histone Modifications in Aging: The Underlying Mechanisms and Implications. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2018;13:125–135.
 38. Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8:1–31.
 39. Miao F, Wu X, Zhang L, Yuan YC, Riggs AD, Natarajan R. Genome-wide analysis of histone lysine methylation variations caused by diabetic conditions in human monocytes. *J. Biol. Chem.* 2007;282:13854–13863.
 40. Miao F, Chen Z, Genuth S, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63:1748–1762.
 41. Sun G, Reddy MA, Yuan H, Lanting L, Kato M, Natarajan R. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:2069–2080.
 42. Li X, Li C, Li X, et al. Involvement of histone lysine methylation in p21 gene expression in rat kidney in vivo and rat mesangial cells in vitro under diabetic conditions. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:3853242.
 43. Chen J, Guo Y, Zeng W, et al. ER stress triggers MCP-1 expression through SET7 / 9-induced histone methylation in the kidneys of db / db mice. *Am. J. Physiol.* 2014;306:916–925.
 44. Li Y, Reddy MA, Miao F, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF-κB-dependent inflammatory genes: Relevance to diabetes and inflammation. *J. Biol. Chem.* 2008;283:26771–26781
 45. Villeneuve LM, Reddy MA, et al. Epigenetic histone H3 lysine 9 methylation in metabolic memory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells in diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105:9047–9052.
 46. Jia Y, Reddy MA, Das S, et al. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor-β1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney. *J. Biol. Chem.* 2019;294:12695–12707.
 47. Lin SH, Ho WT, Wang YT, et al. Histone methyltransferase Suv39h1 attenuates high glucose-induced fibronectin and p21WAF1 in mesangial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016;78:96–105.
 48. Syreeni A, El-Osta A, Forsblom C, et al. Genetic examination of SETD7 and SUV39H1/H2 methyltransferases and the risk of diabetes complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011; 60:3073–3080.
 49. Bijkerk R, Duijs JMGJ, Khairoun M, et al. Circulating MicroRNAs associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2015;15:1081–1090.
 50. Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, Costa AR, et al. Circulating miRNAs in diabetic kidney disease: Case-control study and in silico analyses. *Acta Diabetol.* 2019;56:55–65.
 51. Zampetaki A, Willeit P, Burr S, et al. Angiogenic microRNAs linked to incidence and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65:216–227.
 52. Santos-Bezerra DP, Santos AS, Guimarães, GC, et al. MicroRNAs 518d-3p and 618 are upregulated in individuals with type 1 diabetes with multiple microvascular complications. *Front. Endocrinol.* 2019;10:385.
 53. Bera A, Das F, Ghosh-Choudhury N, Mariappan MM, Kasinath BS, Choudhury GG. Reciprocal regulation of miR-214 and PTEN by high glucose regulates renal glomerular mesangial and proximal tubular epithelial cell hypertrophy and matrix expansion. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2017;313:C430–447.
 54. Wang Q, Wang Y, Minto AW, Wang J, Shi Q, Li X, Quigg RJ. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J.* 2008;22:4126–4135.
 55. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, El-Osta A. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009;58(5):1229-1236.
 56. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of experimental medicine.* 2008;205(10):2409-2417.
 57. Takizawa F, Mizutani S, Ogawa Y, Sawada N. Glucose-independent persistence of PAI-1 gene expression and H3K4 tri-methylation in type 1 diabetic mouse endothelium: implication in metabolic memory. *Biochemical and biophysical research communications.* 2013;433(1):66-72.
 58. Gialitakis M, Arampatzi P, Makatounakis T, Papamatheakis J. Gamma interferon-dependent transcriptional memory via relocalization of a gene locus to PML nuclear bodies. *Molecular and cellular biology.* 2010;30(8):2046-2056.
 59. Crisp PA, Ganguly D, Eichten SR, Borevitz JO, Pogson BJ. Reconsidering plant memory: Intersections between stress recovery, RNA turnover, and epigenetics. *Science advances.* 2016;2(2):e1501340.
 60. Davison GW, Irwin RE, Walsh CP. The metabolic-epigenetic nexus in type 2 diabetes mellitus. *Free Radical Biology and Medicine.* 202;170:194-206.
 61. Rutter GA, Georgiadou E, Martinez-Sanchez A, Pullen TJ. Metabolic and functional specialisations of the pancreatic beta

- cell: gene disallowance, mitochondrial metabolism and intercellular connectivity. *Diabetologia*. 2020;63:1990-1998.
62. Rönn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. *Epigenomics*. 2015;7(3):451-460.



CLINICOPATHOLOGIC VALUE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL PINCH/LIMS-1 ANTIBODY EXPRESSION IN OVARIAN SEROUS CARCINOMA AND BORDERLINE SEROUS TUMOR

OVER SERÖZ KARSİNOMUNDA VE BORDERLINE SERÖZ TÜMÖRDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL PINCH/LIMS-1 ANTİKOR EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ

Onur ERTUNC¹, Özlem ERDEM², Zümrüt Arda KAYMAK³

¹ Suleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Pathology, Isparta, TÜRKİYE

² Gazi University, School of Medicine, Department of Pathology, Ankara, TÜRKİYE

³ Suleyman Demirel University, School of Medicine, Department of Radiation Oncology, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ertunc O, Erdem Ö, Kaymak ZA. Clinicopathologic Value of Immunohistochemical PINCH/LIMS-1 Antibody Expression in Ovarian Serous Carcinoma and Borderline Serous Tumor. Med J SDU 2023; 30(3): 592-601.

Öz

Amaç

Özellikle ilginç cys-his zengin proteinin (PINCH/LIMS-1), tümörlerdeki ve tümörle ilişkili stromadaki kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılımını denetlediği varsayılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, seröz borderline tümör (SBT) ve seröz karsinomda (SC) tümör ve peritümöral stromadaki PINCH-1 ekspresyonunu değerlendirmek ve ekspresyonu ile çeşitli klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişkileri incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Yirmi bir SBT ve 89 SK vakasında PINCH-1 antikorusunun ekspresyonu streptavidin/HRP-biotin ile indirekt immünoperoksidaz tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. PINCH-1'in tümör ve peritümöral stromadaki boyanma paterni semikantitatif skorlama yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan boyama yöntemi PINCH-1 ekspresyonunun tanımlanmasına olanak sağlamış ve semikantitatif skorlama yöntemiyle PINCH-1 boyanmasının yaygınlığı ve

yoğunluğu değerlendirilmiştir. Böylece, PINCH-1 ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör boyutu, FIGO evresi, intraabdominal yıkama sitolojisi, kapsül invazyonu, tümör yerleşimi, tümör derecesi ve tanı anındaki kanser antijen 125 (CA125) seviyeleri gibi çeşitli klinik ve patolojik faktörler arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Bulgular

Çalışmada PINCH-1'in SK vakalarında SBT vakalarına göre daha yaygın olduğu bulunmuştur. SK'ler SBT vakalarındakilere göre daha güçlü boyanma göstermiştir ($p < 0,001$). Çalışmada ayrıca, tümörü çevreleyen dokudaki PINCH-1 boyanmasının yaygınlığı ve yoğunluğu ile tümörün tek ya da bilateral overde yer alması arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (dağılım için $p = 0,038$, yoğunluk için $p = 0,024$). Bununla birlikte, PINCH-1 boyanması ile tümör boyutu arasında negatif bir korelasyon vardı (yaygınlık için $p = 0,019$, yoğunluk için $p = 0,007$). Ayrıca, PINCH-1 tümör boyanmasının yoğunluğu, FIGO evresi ve tümör dereceleri arttıkça istatistiksel anlamlılık sergilemiştir (sırasıyla $p = 0,032$ ve $p = 0,001$).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: O.E. / onurertunc@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 23.09.2023

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0002-4159-1711; Ö.E: 0000-0002-5981-4856;

Z.A.K: 0000-0002-7284-008X

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları, SK'lerin SBT'lere göre daha yüksek düzeyde PINCH-1 boyanma yoğunluğu sergilediğini göstermektedir. Ayrıca, FIGO evresindeki ve tümör derecesindeki artış, tümör dokusunda artan PINCH-1 boyanma yoğunluğu ile ilişkilidir. Peritümöral stromadaki PINCH-1 boyanmasının yayılımı ve yoğunluğu bilateral tümör vakalarında daha dikkat çekicidir, ancak tümör boyutuyla ters orantılıdır. PINCH-1 ekspresyonu ile önemli klinikopatolojik faktörler arasında gözlenen ilişki, bu molekülün seröz over kanseri gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız PINCH-1'in tümörögenezdeki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir ve bu yolağı hedefleyen yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: FIGO evresi, PINCH/LIMS-1, Seröz borderline tümör, Seröz karsinom, Seröz over karsinomunda PINCH ekspresyonu

Abstract

Objective

Particularly interesting cys-his rich protein (PINCH/LIMS-1), a protein implicated in cell adhesion, is assumed to oversee the development and invasion of cancer cells in tumors and tumor-associated stroma. This study aimed to assess PINCH-1 expression in serous borderline tumor (SBT) and serous carcinoma (SC) in the tumor and peritumoral stroma and scrutinize any associations between its expression and various clinical and pathological parameters.

Material and Method

In this study, the expression of the PINCH-1 antibody was analyzed in 21 cases of SBT and 89 cases of SC using the indirect immunoperoxidase technique with streptavidin/HRP-biotin. The staining pattern of PINCH-1 in the tumor and peritumoral stroma was evaluated using a semiquantitative scoring method. The staining procedure used in the study allowed for the accurate identification of PINCH-1 expression, and the data obtained through the semiquantitative scoring method provided a reliable of assessing

the degree and intensity of PINCH-1 staining. Thus, the correlation between PINCH-1 expression and various pathologic factors such as patient age, tumor size, FIGO stage, intra-abdominal washing cytology, capsule invasion, tumor location in the ovary, tumor grade, and cancer antigen 125 (CA125) levels at the time of diagnosis was examined.

Results

The study found that PINCH-1 was more prevalent in cases of SC than in SBT cases. The tumors in SC cases had stronger staining than those in SBT cases ($p < 0.001$). The study also found a positive correlation between the diffusiveness and intensity of PINCH-1 staining in the tissue surrounding the tumor and whether the tumor was located on one or both sides of the ovaries ($p = 0.038$ for diffusiveness, $p = 0.024$ for intensity). However, there was a negative correlation between PINCH-1 staining and tumor size ($p = 0.019$ for diffusiveness, $p = 0.007$ for intensity). Furthermore, the intensity of PINCH-1 tumor staining exhibited statistical significance in Figo stage and tumor grades as these increased ($p = 0.032$ and $p = 0.001$, respectively).

Conclusion

The results of this study indicate that SCs exhibit a higher level of PINCH-1 staining intensity than SBTs. Furthermore, an increase in the FIGO stage and tumor grade is associated with increased intensity of PINCH-1 staining in the tumor tissue. Additionally, the diffusiveness and intensity of PINCH-1 staining in the peritumoral stroma is more remarkable in cases of bilateral tumors but is inversely correlated with tumor size. The observed association between PINCH-1 expression and important clinicopathologic factors suggests that this molecule may be involved in developing serous ovarian cancer. Overall, these findings may contribute to a better understanding of the role of PINCH-1 in ovarian tumorigenesis and may have implications for developing novel therapeutic strategies targeting this pathway.

Keywords: FIGO stage, PINCH/LIMS-1, PINCH expression in serous ovarian carcinoma, Serous borderline tumor, Serous carcinoma

Introduction

Ovarian cancer constitutes approximately 30% of malignancies of the female genital system, ranking second among gynecological cancers in developed societies following endometrial cancers (1). It ranks as

the seventh most frequently detected cancer in women worldwide. The etiology of the majority of tumors, accounting for approximately 60-70 percent, can be traced back to an epithelial origin. Approximately 30-50 percent of these tumors are bilateral. Epithelial malignancies account for 90-95 percent of ovarian

malignancies, with SC comprising 60-75 percent of these cases. Among these, high-grade serous carcinoma (HGSC) is the most frequently encountered, with 50-70 percent of cases being bilateral (2–4). Presently, the challenges pertaining to early detection and intervention remain considerable, often leading to diagnoses occurring during advanced stages of the disease. This delayed diagnosis contributes significantly to the elevated mortality rates associated with ovarian cancer, which stands as the leading cause of gynecologic cancer-related deaths on a global scale. Regrettably, owing to its asymptomatic character, about 75% of patients receive a diagnosis during an advanced stage. Consequently, the prognosis for ovarian cancer cases frequently remains unfavorable, as evidenced by a five-year survival rate hovering around 45-50 percent (5, 6).

Ovarian cancer can be categorized into Type I and Type II tumors. Type I tumors are low-grade and typically have a favorable prognosis, except for clear cell carcinoma. Type II tumors are high-grade and aggressive, with advanced stage and chromosomal instability when contrasted with type I tumors. P53 mutations accompany most instances. Type I tumors arise from atypical proliferative (borderline) tumors, whereas Type II tumors originate from the background of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC). On the other hand, ovarian serous carcinoma is divided into low-grade serous carcinomas (LGSC) and HGSC. HGSCs are the most frequent type and account for about 90% of cases, while LGSCs represent approximately 10%. Type I ovarian cancer is typically associated with LGSCs, while HGSCs fall under Type II ovarian cancer. LGSC has minimal nuclear atypia, infrequent mitosis, and fewer molecular abnormalities. HGSC has significant nuclear atypia and mitosis (more than 12 per 10 high-power fields) along with more molecular abnormalities. In high-grade tumors, the possibility of mixed ovarian tumors (less than 1%) exists, yet it is currently understood that these actually represent distinct morphological variants of HGSCs (6, 7).

In these aspects, if we can identify new IHC markers to predict the prognosis of ovarian SC, treatment options could be improved. For this purpose, guided by the insights provided by the literature pertaining to the possible effects of the PINCH on tumor carcinogenesis (8), we aimed to investigate its implications within clinicopathologic features of serous ovarian tumors.

PINCH is a member of the LIM family and relates the molecular steps that accompany many intracellular mechanisms. The PINCH gene is located on

chromosome 2q12.2. It encodes a protein that functions and participates in cell adhesion by interacting with integrin-linked kinase (ILK) through its LIM domain, serving as an adapter (9). The expression of PINCH-1 is observed in tumor-associated stroma, fibroblasts, myoblasts, and endothelial cells. The PINCH family consists of two members, namely PINCH-1 (LIMS-1) and PINCH-2 (10, 11).

The relationship between PINCH and other intracellular mechanisms is still being investigated today. PINCH-1 serves as a focal adhesion protein associated with integrin-linked kinase to constitute an intracellular component of growth factor receptor signaling. It is essential for the survival of primitive endodermal cells. It supports the development of many anti-apoptotic, angiogenic, and tumorigenic pathways (12–16). Also, its expression was previously presented in the literature, such as prostate carcinoma, breast carcinoma, lung carcinoma, colorectal adenocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma, and skin cancer (9, 17, 18). However, the literature did not broadly cover the relation between PINCH and ovarian SC. Therefore, we considered studying PINCH-1 for the purpose of clinicopathologic value.

Material and Method

Patient Characteristics and Tissue Samples

For this study, we randomly selected 110 patients who had undergone surgery for salpingo-oophorectomy, hysterectomy, and debulking surgery. These cases were categorized according to the FIGO Surgical Staging System for Ovary Carcinoma, 2017, and were typed and graded based on the WHO Lyon consensus, 2014. We obtained patient information from the data system of Gazi University Hospital between 2008 and 2014, including surgical and pathological records. Patient records and tissue slides were examined and scored by two pathologists without data beforehand. The cases were divided into two groups: SBT and SC, which consisted of 21 serous borderline tumors and 89 serous carcinomas. The patients in both groups had a median age of 54.5 years (with a range of 10-82 years). We carefully selected blocks that accurately depicted the histopathological characteristics of each case, including the tumor and peritumoral stroma. We then conducted immunohistochemical procedures on those selected blocks to determine the expression of PINCH-1.

Immunohistochemistry

PINCH immunohistochemical staining was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded selected cases' blocks. At that point, for the comprehending

expression of PINCH, was used PINCH/LIMS-1 (rabbit polyclonal antibody, used 1/150 dilution, clone GTX114984, Genetex, USA) with Streptavidin- biotin immunoperoxidase indirect method. We evaluated renal medulla tissue for positive control of PINCH antibody.

To prepare a tissue sample, a five-micrometer section from paraffin-embedded tissue was first placed and deparaffinized into an incubator for one hour. Then, sections were cleared, hydrated, and dehydrated by xylene and graded alcohols, respectively. After this procedure, to reveal masked epitopes, the sections were microwaved with Tris -EDTA buffer (PH 9.0) at 85 0C for 10 minutes, then at 70 0C for 10 minutes, and left to cool down at room temperature for thirty minutes. They were then washed three times with distilled water. The sections were incubated with 3% H₂O₂ solution for ten minutes to eliminate endogenous peroxidase. The following step was the incubation of the PINCH-1 antibody; the section was incubated primary antibody at +4 0C overnight and then was washed three times with PBS. After PBS washing, streptavidin-biotin elution (multi-species ultra streptavidin detection system-HRP; Signet, Massachusetts, USA) was performed for twenty minutes at room temperature. Then, the slides were rewashed with PBS, and amino-ethyl-carbazole (AEC) was used as a chromogen and incubated for ten minutes. Finally, the sections were counterstained with hematoxylin, and slides were read over a light microscope (Olympus CX 51).

We assessed the staining in the tumor and surrounding tissue, focusing on the expression of PINCH in stromal fibroblasts, myofibroblasts, epithelial cells, and tumor cells. The intensity and diffusiveness of the PINCH stain were examined. Three levels were used to categorize the staining diffuseness (0-3): "grade 0" indicated less than or equal to 5%, "grade 1" between 6% and 34%, "grade 2" between 35% and 49%, and "grade 3" more than 50%. Additionally, the intensity was assessed using a scale ranging from negative (0), mild (+1), moderate (+2), and strong (+3) (Figure 1) (9, 19–21).

Statistical Analysis and Ethical Considerations

The research data were imported into a computer environment and analyzed using "SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL) for Windows." Descriptive statistics were presented, including the mean (\pm) standard deviation, median (minimum-maximum), and percentages. The suitability of variables for normal distribution was assessed through visual methods (histograms and probability plots) and analytical techniques

(Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Variables found not to follow a normal distribution were compared using the Mann-Whitney U Test, while independent samples T-tests were employed for normally distributed variables. The Spearman Correlation Test was used to evaluate relationships between non-normally distributed variables. For the assessment of categorical variables, the Chi-Square test was applied. A statistical significance level of p-value < 0.05 was considered as the threshold for significance. Ethical approval was approved by the ethical committee of Gazi University. On December 08, 2014, permission was obtained from the local ethics committee with decision number 544 at the Faculty of Medicine.

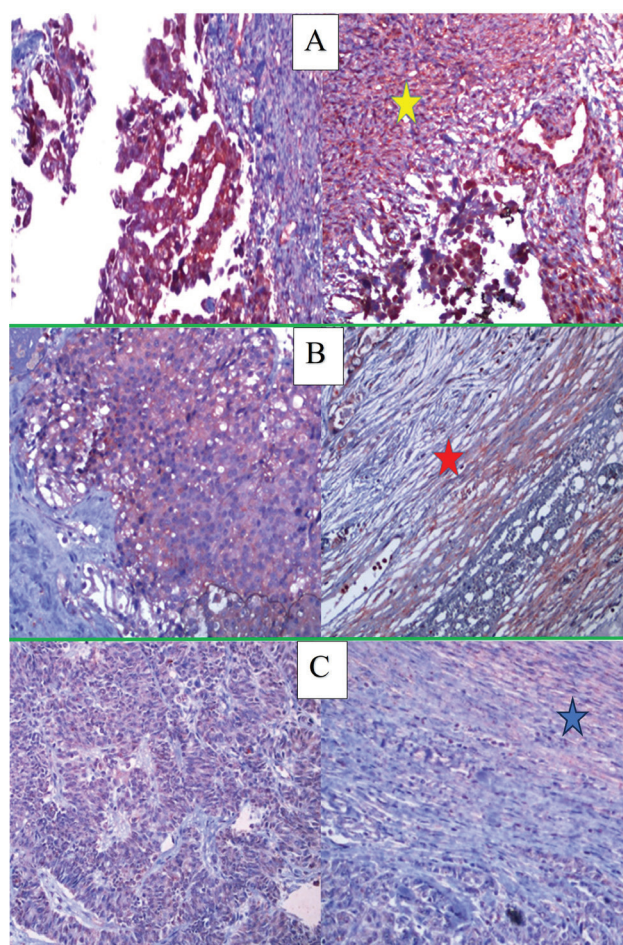


Figure 1

Photographs taken at 200 X magnification showing the intensity of PINCH-1 antibody tumor and peritumoral staining (A, B, C); (A) +3 strong tumoral and peritumoral (yellow asterisks) staining, (B) +2 moderate tumoral and peritumoral (red asterisks) staining, (C) +1 mild tumoral and peritumoral (blue asterisks) staining.

Results

Patient Characteristics

Among the entire cohort, 21 cases (19.09%) were characterized as SBT, whereas 89 cases (80.91%) were classified as the SC. The comprehensive assessment of all cases, encompassing parameters such as age, tumor size, FIGO stage, intra-abdominal wash cytology, capsule invasion, tumor localization within the ovary, grade, and cancer antigen 125 (CA125) levels at the time of diagnosis, is presented in Table 1. Statistically significant differences emerged, revealing that SBT cases were notably younger, predominantly at FIGO stage I, and exhibited lower CA125 levels compared to SC cases ($p<0.001$). Furthermore, SC cases showed a higher prevalence of bilateral localization ($p=0.023$), capsule invasion ($p<0.01$), and a higher tumor grade ($p<0.001$). Notably,

no significant difference was detected between the two subtypes with regard to tumor diameter ($p=0.864$).

PINCH-1 Expression Patterns

Upon the comprehensive evaluation of all 110 patients, the diffusiveness of PINCH-1 tumor staining was most prominent in grade 3 (40%), while peritumoral stromal staining diffusiveness was predominantly observed in grade 0 (80%). Concerning the intensity of PINCH-1 peritumoral staining, a negative pattern was prevalent in the majority of cases (79.1%), whereas the intensities of tumor staining exhibited a nearly uniform distribution (negative: 28.2%, weak: 23.6%, moderate: 27.3%, and strong: 20.9%) (Table 2).

The diffusiveness and intensity of PINCH-1 tumor staining and peritumoral stromal staining in SBT and SC cases were compared using the Chi-Square test.

Table 1 Comparison of the characteristics of SBT and SC cases.

	SBT (n=21)	SC (n=89)	p-value	Total (n=110)
Age	39 (± 16.41)	56.9 (± 10.03)	<0.001	53.95 \pm 13.41
Tumor size (cm)	7 (1-34)	7 (0.1-21)	0.864	7 (0.1-34)
FIGO stage				
I	19 (90.5%)	6 (6.7%)	<0.001	25 (22.7%)
II	2 (9.5%)	4 (4.5%)		6 (5.5%)
III	0	65 (73%)		65 (59.1%)
IV	0	14 (15.8%)		14 (12.7%)
Peritoneal Lavage				
Cytology				
Positive	1 (4.8%)	57 (64%)	<0.001	58 (52.7%)
Negative	13 (61.9%)	20 (22.5%)		33 (30%)
Suspicious	7 (33.3%)	12 (13.5%)		19 (17.3%)
Capsular invasion				
Yes	2 (9.5%)	73 (82%)	<0.001	35 (3.8%)
No	19 (90.5%)	16 (18)		75 (68.2%)
Tumor Over Localization				
Unilateral	13 (61.9%)	29 (32.6%)	0.023	42 (38.2%)
Bilateral	8 (38.1%)	60 (67.4%)		68 (61.8%)
Grade				
Low	21 (100%)	7 (7.9%)	<0.001	28 (25.5%)
High	0	82 (92.1%)		82 (74.5%)
CA 125 level (U/ml)	33 (10-3031)	607 (16-6363)	<0.001	375.5(10-6363)

SBT: serous borderline tumor, SC: serous carcinoma; nonparametric data is presented as median (min-max), and parametric data is presented as mean \pm standard deviation. Statistically significant p values are in bold.

Table 2

Comparison of tumoral and peritumoral stromal PINCH-1 staining diffusiveness and intensity in SBT and SC

	SBT (n=21)	SC (n=89)	p-value	Total (n=110)
Diffusiveness of PINCH-1 tumor staining				
Grade 0	2 (9.5%)	31 (34.8%)	0.134	33 (30%)
Grade 1	6 (28.6%)	16 (18%)		22 (20%)
Grade 2	2 (9.5%)	9 (10.1%)		11 (10%)
Grade 3	11 (52.4%)	33 (37.1%)		44 (40%)
Diffusiveness of PINCH-1 peritumoral staining				
Grade 0	16 (76.2%)	72 (80.9%)	0.711	88 (80%)
Grade 1	3 (14.2%)	13 (14.6%)		16 (14.5%)
Grade 2	1 (4.8%)	3 (3.4%)		4 (3.6%)
Grade 3	1 (4.8%)	1 (1.1%)		2 (1.8%)
Intensity of PINCH-1 tumor staining				
Negative	1 (4.8%)	30 (33.7%)	<0.001	31 (28.2%)
Mild	7 (33.3%)	19 (21.3%)		26 (23.6%)
Mid	12 (57.1%)	18 (18%)		30 (27.3%)
Strong	1 (4.8%)	22 (24.7%)		23 (20.9%)
Intensity of PINCH-1 peritumoral staining				
Negative	16 (76.2%)	71 (79.8%)	0.256	87 (79.1%)
Mild	0	6 (6.7%)		6 (5.5%)
Mid	3 (14.3%)	10 (11.2%)		13 (11.8%)
Strong	2 (9.5%)	2 (2.2%)		4 (3.6%)

SBT: serous borderline tumor, SC: serous carcinoma

No significant differences were observed between SBT and SC cases in terms of the diffusiveness and intensity of PINCH-1 peritumoral stromal staining, as well as the diffusiveness of PINCH-1 tumor staining ($p=0.711$, $p=0.256$, $p=0.134$, respectively). However, a statistically significant difference was found only in the intensity of PINCH-1 tumor staining between SBT and SC cases ($p<0.001$) (Table 2).

Relationship Between PINCH-1 Expressions and Clinicopathological Features

The Spearman correlation test was conducted to investigate whether there was any relationship between the diffusiveness and intensity of PINCH-1 tumor and peritumoral stromal staining and various clinical parameters, including patient age, FIGO stage, peritoneal lavage cytology, tumor ovary localization, tumor size, histopathological subtype (SBT/SC), capsule invasion, tumor grade, and CA 125 levels. No

statistically significant correlations were found between the intensity and diffusiveness of PINCH-1 tumor staining and these aforementioned characteristics. However, when assessing the correlations between the diffusiveness and intensity of PINCH-1 peritumoral stromal staining and these clinical parameters, a positive correlation was observed with the tumor's unilateral/bilateral ovary localization ($p=0.038$ for diffusiveness and $p=0.024$ for intensity). In contrast, a negative correlation was identified with tumor size ($p=0.019$ for diffusiveness and $p=0.007$ for intensity) (Table 3).

Additionally, the clinical and pathological characteristics were examined with respect to the diffusiveness and intensity scores of PINCH-1 staining using the Chi-Square test. Concerning the diffusiveness of PINCH-1 tumor staining, no statistically significant differences were found among the clinical and pathological

Table 3

Correlation results of PINCH-1 peritumoral staining patterns with clinicopathological features

	Diffusiveness, Extent		Intensity	
	Correlation Coefficient	p-value	Correlation Coefficient	p-value
Age	0.080	0.407	0.088	0.362
FIGO stage	-0.014	0.882	-0.023	0.809
Peritoneal lavage cytology	0.079	0.410	0.065	0.500
Tumor Over Localization	0.198	0.038	0.215	0.024
Tumor size	-0.223	0.019	-0.257	0.007
Histopathologic subtype (SBT/SC)	-0.054	0.572	-0.057	0.554
Capsul invasion	0.044	0.647	0.043	0.656
Tumor grade	-0.025	0.792	-0.020	0.836
Ca 125 level	-0.025	0.900	0.019	0.845

SBT: serous borderline tumor, SC: serous carcinoma

Table 4

Chi-square test results of PINCH-1 tumor staining patterns with clinicopathological features (p-values)

	Diffusiveness	Intensity
FIGO stage (I-II-III-IV)	0.396	0.032
Peritoneal lavage cytology (positive-negative)	0.894	0.170
Tumor Over Localization (unilateral-bilateral)	0.840	0.742
Histopathologic subtype (SBT vs. SC)	0.134	<0.001
Capsul invasion (yes or no)	0.781	0.287
Tumor grade (low or high)	0.436	0.001

SBT: serous borderline tumor, SC: serous carcinoma

characteristics. However, the intensity of tumor staining exhibited statistically significant differences in relation to the FIGO stage, histopathologic subtype, and tumor grade groups ($p=0.032$, $p<0.001$, and $p=0.001$, respectively) (Table 4). Regarding the diffusiveness and intensity of PINCH-1 peritumoral stromal staining, no statistically significant differences were detected across any of the clinical and pathological parameters.

Discussion

Clinical prognostic factors in ovarian cancer may be considered to include disease stage at the time of

diagnosis, age, success of optimal debulking surgery, tumor volume, presence of residual tumor after primary debulking surgery, response to neoadjuvant-adjuvant CT, preoperative and postoperative CA125 levels, presence of a second malignancy, and recurrence after primary cytoreductive surgery.

Different types of ovarian cancers may have distinct genetic alterations driving their development, which underscores the heterogeneity of the disease. The histological type of the tumor, its grade, deletions in tumor suppressor genes (such as Rb, PTEN, chromosomes 1, 6, 7, 8, 9, 14, 17), amplifications and

mutations causing gene activation in oncogenes (such as KRAS, BRAF, MYC, EGFR, HER2, β -catenin), familial inheritance, somatic mutations (TP53, BRCA1/2, PIK3CA), and mismatch repair gene defects (MLH1, MSH2, PMS2, and MSH6) can be considered as pathological and genetic factors that contribute to tumor heterogeneity and influence prognosis (22–26). Certainly, among these prognostic factors, there are two that stand out due to their repeatability, strong correlation, and undeniable impact on prognosis: stage and post-primary debulking recurrence. They play an essential role in treatment planning and monitoring patients, contributing substantially to the overall clinical management of cancer cases (27).

Although stage is an essential determinant of cancer prognosis, it is also true that other factors, such as histologic type, can influence prognosis even in low-stage cancers. In particular, rare histologic types can have a worse prognosis even at low stages. For example, rare histological types, such as clear cell carcinoma, may exhibit more aggressive biological behavior. Therefore, not only the stage but also the histologic type should be considered. This is an important approach in cancer management, where each patient is unique, and personalization of response to treatment and prognosis is vital (28, 29).

PINCH-1 expression has been detected in breast, colon, prostate, lung, squamous cell carcinomas, and many other malignant tumors. In the literature, PINCH-1 expression is associated with poor prognosis in colon, pancreas, and oral cancers (17,30). In addition, in some tumors, PINCH-1 expression is especially prominent in the invasive tumor margin and stroma. PINCH-1's role as a molecular switch allows it to modulate cellular signaling pathways. Targeting molecules involved in signal transmission can offer novel therapeutic avenues for developing targeted treatments (30, 31).

In this study, PINCH-1 expression in tumor and peritumoral stroma was examined in 110 cases of SBT and SC. PINCH-1 expression was evaluated separately according to staining intensity and staining diffuseness, and statistical comparison was made with clinicopathologic parameters affecting prognosis. PINCH-1 tumor staining intensity increased with increasing FIGO stage. Even though the clinical follow-up of the cases is unknown, the statistically significant correlation of PINCH-1 expression with an important prognostic parameter, such as the FIGO stage, suggests that PINCH-1 expression may be a determinant that may affect survival. When PINCH-1 expression was evaluated according to tumor types,

PINCH-1 tumor staining intensity was statistically significantly increased in SC cases.

There is also a weak negative correlation between PINCH-1 peritumoral staining intensity and staining diffuseness with tumor size. However, PINCH-1 peritumoral stromal staining intensity and prevalence increased in bilateral tumors. The intensity of PINCH-1 tumor staining was found to be statistically significantly different between tumor histopathological grades. This difference manifested itself as increased PINCH-1 expression in high-grade cases. When analyzed in all findings, our study seems to be consistent with the literature in many aspects.

In certain studies, it has been emphasized that the expression of PINCH-1 is more intense in tumor invasive margins and tumor-associated stroma compared to the main tumor (21). In contrast to this finding in our study, when PINCH-1 expression in tumor and peritumoral stroma was considered, PINCH-1 expression was more intense in epithelial cells forming the tumor. In some cases, PINCH-1 expression in the stroma and vascular structures within the stroma, which have no apparent relationship with the tumor and are relatively distant to the tumor in the ovarian parenchyma, showed PINCH-1 expression at least as much as tumor epithelial cells and even in some PINCH-1 negative cases, PINCH-1 expression was observed in the components of the stroma distant to the tumor. The reason for this is thought to be tumor-associated stroma and microenvironmental extracellular matrix (ECM) content or some mediators. As mentioned in the article by Scaife et al., the increase in ECM may lead to tumor development and metastasis (32). Intracellular communication of PINCH-1 with ECM is mediated by integrins and is known to be regulated by growth factor (PDGF, EGF, IGF, etc.) dependent ligand-receptor relationships. ECM elements and growth factor concentration are increased in tumor-associated stroma. Therefore, PINCH-1 signaling complexes are also increased accordingly. Although the degradation of stimulatory factors that rise from the stroma by many mechanisms is faster, the degradation of intracellular signaling complexes is much slower. Once the ligand binds, the signaling complexes formed activate or inhibit many dynamic pathways. As a result, no matter how low the stimulus is, once stimulation occurs, PINCH-1 protein and its associated signaling pathway (RTK and MAPK signaling pathway) interactions increase (33). Consequently, the PINCH-1 protein is a cell adhesion molecule linked to integrins and ECM, and there are studies in the literature that refer to PINCH-1-related carcinogenesis and emphasize the need for drug

studies that can target the PINCH-1 pathway (16, 31). However, we obtained the survival information of only nine patients in our hospital data. For this reason, we could not compare PINCH expression with survival. We could not perform Kaplan-Meier survival curve analysis, log-rank test, Cox proportional hazards model, and other related statistics. Hence, this aspect will be a potential critique point for our study. In conclusion, the intensity of PINCH-1 staining in SC increases concomitantly with higher tumor grade and advanced FIGO stages. Moreover, in SC cases, the intensity of tumor staining is notably more pronounced compared to SBT. The correlation of PINCH-1 staining with substantial clinicopathologic prognostic parameters suggests it may have a potential association with the molecular pathogenesis and aggressive course of high-grade ovarian tumors.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Ethical approval was approved by the ethical committee of Gazi University. On December 08, 2014, permission was obtained from the local ethics committee with decision number 544 at the Faculty of Medicine. The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Authors can confirm that all relevant data are included in the article and/or its supplementary information files.

Authors Contributions

OE: Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

ÖE: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

ZAK: Data curation; Visualization; Validation; Writing-original draft.

References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan;64(1):9–29.
2. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012 Mar;460(3):237–49.
3. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med.* 2014 Apr 12;3(1):1–8.
4. Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. In: Denry L, editor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2012. p. S137–50.
5. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019 Mar 23;393(10177):1240–53.
6. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer [Internet]. *StatPearls Publishing;* 2023 [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
7. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology.* 2022 Apr;80(5):762–78.
8. Fukuda T, Chen K, Shi X, Wu C. PINCH-1 is an obligate partner of integrin-linked kinase (ILK) functioning in cell shape modulation, motility, and survival. *J Biol Chem.* 2003 Dec 19;278(51):51324–33.
9. Lööf J, Rosell J, Bratthäll C, Doré S, Starkhammar H, Zhang H, et al. Impact of PINCH expression on survival in colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 2011 Mar 22;11:103.
10. Yang Y, Wang X, Hawkins CA, Chen K, Vaynberg J, Mao X, et al. Structural basis of focal adhesion localization of LIM-only adaptor PINCH by integrin-linked kinase. *J Biol Chem.* 2009 Feb 27;284(9):5836–44.
11. Wu C. PINCH, N(i)ck and the ILK: network wiring at cell-matrix adhesions. *Trends Cell Biol.* 2005 Sep;15(9):460–6.
12. Wu C. Integrin-linked kinase and PINCH: partners in regulation of cell-extracellular matrix interaction and signal transduction. *J Cell Sci.* 1999 Dec;112 (Pt 24):4485–9.
13. 1Dougherty GW, Jose C, Gimona M, Cutler ML. The Rsu-1-PINCH1-ILK complex is regulated by Ras activation in tumor cells. *Eur J Cell Biol.* 2008 Sep;87(8–9):721–34.
14. Eke I, Koch U, Hehlhans S, Sandfort V, Stanchi F, Zips D, et al. PINCH1 regulates Akt1 activation and enhances radioresistance by inhibiting PP1alpha. *J Clin Invest.* 2010 Jul;120(7):2516–27.
15. Montanez E, Karaköse E, Tischner D, Villunger A, Fässler R. PINCH-1 promotes Bcl-2-dependent survival signalling and inhibits JNK-mediated apoptosis in the primitive endoderm. *J Cell Sci.* 2012 Nov 1;125(Pt 21):5233–40.
16. Sun X-F, Zhang H. Clinicopathological significance of stromal variables: angiogenesis, lymphangiogenesis, inflammatory infiltration, MMP and PINCH in colorectal carcinomas. *Mol Cancer.* 2006 Oct 6;5:43.
17. Scaife CL, Shea J, Emerson L, Boucher K, Firpo MA, Beckerle MC, et al. Prognostic significance of PINCH signalling in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB.* 2010 Jun;12(5):352–8.
18. Davidson B. The diagnostic and molecular characteristics of malignant mesothelioma and ovarian/peritoneal serous carcinoma. *Cytopathology.* 2011 Feb;22(1):5–21.
19. Wang M-W, Gu P, Zhang Z-Y, Zhu Z-L, Li Y-M, Zhao H-X, et al. Expression of PINCH protein in gliomas and its clinicopathological significance. *Oncology.* 2007;72(5–6):343–6.
20. Zhang H-Z, Li X-H, Zhang X, Zhang Z-Y, Meng Y-L, Xu S-W, et al. PINCH protein expression in normal endometrium, atypical endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial carcinoma. *Chemotherapy.* 2010 Aug 11;56(4):291–7.
21. Zhu Z-L, Yan B-Y, Zhang Y, Yang Y-H, Wang Z-M, Zhang H-Z, et al. PINCH expression and its clinicopathological significance in gastric adenocarcinoma. *Dis Markers.* 2012;33(4):171–8.

22. Foulkes WD, Ragoussis J, Stamp GW, Allan GJ, Trowsdale J. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 6 in human ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 1993 Mar;67(3):551–9.
23. Jacobs IJ, Smith SA, Wiseman RW, Futreal PA, Harrington T, Osborne RJ, et al. A deletion unit on chromosome 17q in epithelial ovarian tumors distal to the familial breast/ovarian cancer locus. *Cancer Res*. 1993 Mar 15;53(6):1218–21.
24. Bandera CA, Takahashi H, Behbakht K, Liu PC, LiVolsi VA, Benjamin I, et al. Deletion mapping of two potential chromosome 14 tumor suppressor gene loci in ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 1997 Feb 1;57(3):513–5.
25. Brown MR, Chuaqui R, Vocke CD, Berchuck A, Middleton LP, Emmert-Buck MR, et al. Allelic loss on chromosome arm 8p: analysis of sporadic epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 1999 Jul;74(1):98–102.
26. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3(2):97–137.
27. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003 May;101(5 Pt 1):885–91.
28. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, Köbel M, Irving J, Clarke B, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 2008 Aug;39(8):1239–51.
29. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 7th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. 1508 p.
30. Gao J, Arbman G, Rearden A, Sun X-F. Stromal staining for PINCH is an independent prognostic indicator in colorectal cancer. *Neoplasia*. 2004 Nov;6(6):796–801.
31. Wang-Rodriguez J, Dreilinger AD, Alsharabi GM, Rearden A. The signaling adapter protein PINCH is up-regulated in the stroma of common cancers, notably at invasive edges. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1387–95.
32. Scaife CL, Shea JE, Dai Q, Firpo MA, Prestwich GD, Mulvihill SJ. Synthetic extracellular matrix enhances tumor growth and metastasis in an orthotopic mouse model of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jun;12(6):1074–80.
33. Kholodenko BN, Hoek JB, Westerhoff HV. Why cytoplasmic signalling proteins should be recruited to cell membranes. *Trends Cell Biol*. 2000 May;10(5):173–8.