

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 46 Sayı/Issue 4 Temmuz/July 2024

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

Editör

Prof. Dr. Pınar YILDIZ

Editör Yardımcıları

Dr.Öğr.Üyesi Fazma Nazlı DURMAZ ÇELİK

Dil Editörü

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Etik Editörü

Doç. Dr. Nilüfer DEMİRSOY

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Doç.Dr.M. Fatih ÖNSÜZ

Doç.Dr. Aslı KAVAZ TUFAN

Doç.Dr.Yavuz Vehbi TOKGÖZ

Doç.Dr.Mehmet Özgür PINARBAŞLI

Doç.Dr.Mustafa Emin ÇANAKÇI

Doç.Dr.Elif GÜNDOĞDU

Doç.Dr.Muhammet DURAL

Doç.Dr.Bilgin KAYGISIZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr. Evin KOCATÜRK

Doç.Dr.Ebru KARAKOÇ

Doç.Dr.İmran Gökçen YILMAZ

KARAMAN

Dr.Öğr.Üyesi Emel TEKİN

Dr.Öğr.Üyesi Ata ÖZEN

Dr.Öğr.Üyesi Ebru

ERZURUMLUOĞLU

Dr.Öğr.Üyesi Hasip KAHRAMAN

Öğr.Gör.Dr.Burcu ORTANCA

Danışma Kurulu

Prof.Dr.Armağan
İNCESULU,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cemal CİNGİ,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. Demet İLHAN
ALGIN,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Dilek CEYHAN,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Fatih YAŞAR,
Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr.Hilal KAYA
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.İlknur AK
SİVRİKOZ,Eskişehir,Türkiye
Doç. Dr. Muhammed
DURAL,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr. Nurdan ACAR,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Selçuk
DİŞİBEYAZ,Eskişehir,Türkiye
Doç.Dr. M. Surhan ARDA,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Tufan ÖGE,
Eskişehir,Türkiye

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

Doç.Dr.Bilgin
KAYGISIZ,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Cüneyt
ÇALIŞIR,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Didem
ARSLANTAŞ,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi.Emre
ÖZKARA,Eskişehir,Türkiye
Prof. Dr.Gülcan GÜLEÇ,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Hüseyin Haluk
GÜRSOY,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Merih ÖZGEN,
Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nazife Şule Yaşar
BİLGE,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Nurettin
ERBEN,Eskişehir,Türkiye
Prof.Dr.Sevilhan
ARTAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Tuba
ERDOĞAN,Eskişehir,Türkiye
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep KÜSKÜ
KİRAZ,Eskişehir,Türkiye

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır. Klinik ve deneysel çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektup ve tıp alanında klinik haber olmak üzere hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda dört kez çıkarılır.

Derginin dili Türkçe/İngilizce dir. Yazıların dergide yer alabilmesi için daha önce başka bir dergide yayınlanmamış olması ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Makalelerin formatı VANCOUVER Reference Style Guide kurallarına göre düzenlenmelidir ([https:// openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf](https://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf)).

Sunulan yazı öncelikle yayın kurulu tarafından kabul veya reddedilir. Kabul edilen yazılar yayın kurulu tarafından belirlenen çift-kör, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine göre en az iki hakem tarafından değerlendirilir. Son karar dergi Yayın Kurulu'nundur. Yayın Kurulu'nda derginin inceleme aşamaları:

- 1- Editör sekreteri tarafından teknik inceleme (benzerliklerin denetlenmesi)
- 2- Baş Editör tarafından inceleme: [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 3- Bölüm Editörü tarafından inceleme,
- 4- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek ya da yayını iletme değerlendirmesi],
- 5- İki ya da daha fazla hakem tarafından inceleme,
- 6- Bölüm Editörü tarafından değerlendirilme,
- 7- Haftalık Yayın Kurulu Toplantısında Değerlendirme [reddetmek veya kabul etmek],
- 8- Taslak hazırlama
- 9- DOI numarası atama ve
- 10- Yayınlama aşaması

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

Yazılar bir başvuru mektubu ile gönderilmeli ve bu mektubun sonunda tüm yazarların imzası bulunmalıdır. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yazı kabul edildiği takdirde bütün basım, yayım ve dağıtım hakları (copyright) Osmangazi Tıp Dergisine devredilmiş olur.

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvvt.ulakbim.gov.tr/tip/icmj_08.pdf).

(Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

Özgin makaleler en fazla 3000; derlemeler en fazla 4000 kelime olmalı; olgu sunumları ise 1600 kelimeyi geçmemelidir.

Yazılar; A4 kağıdı boyutuna uygun olarak, sayfanın her iki kenarında yaklaşık üçer santim boşluk bırakılacak şekilde 1,5 satır aralığı ile Times New Roman yazı tipinde yazılmalı ve 12 font büyüklüğünde olmalıdır.

Özgin Makaleler; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Analizler, Tartışma ve Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

*Olgu bildirim*i; Başlık sayfası, Yazar(lar), Türkçe/İngilizce Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Bildirisi, Tartışma ve Sonuç, Kaynaklar ve Ekler bölümlerinden oluşmalıdır.

Editöre mektup, son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili ya da bir makale ile ilişkisi olmayan ancak kişinin bilgi ve deneyimlerini aktarmak amacıyla yazılmış en fazla 1000 kelimelik yazılardır. En fazla iki yazar tarafından hazırlanı ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Başlık Sayfası

Bilimsel yazının başlığı, Türkçe ve İngilizce olarak sadece ilk harf büyük olacak şekilde alt alta yazılmalı ve tek ya da iki satırlık bir isim olmalıdır.

Yazar(lar)

Başlık sayfasının hemen altına yazarların açık olarak adı-soyadı, ünvanları, çalıştıkları kurum ile çalışmanın yapıldığı kurum belirtilmelidir. İletişim kurulacak yazarın posta adresi ile telefon numarası ve e-posta adresleri yazılmalıdır. Ayrıca derginin ön yüzünde kullanılmak üzere Türkçe ve İngilizce kısa başlık yazılmalıdır.

Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır. Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altında en az 4 anahtar kelime verilmelidir.

Şekil ve Fotoğraflar

Fotoğraf ve şekiller ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir dosyaya, şekil numarası bildirilerek yazılmalı ve şekil numaraları metin içinde mutlaka

belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütülme oranı ve boyama tekniği açıklanmalıdır. Resim, şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Yazar başka kaynaktan aldığı resim, şekil, grafik ve tablolar için telif hakkı sahibi kişi ve kuruluşlardan izin almalı ve yazı içinde bunu belirtmelidir. Yazı içinde ilaçların veya aletlerin özel isimleri kullanılamaz.

Tablolar

Ayrı bir dosyaya çift aralıklı olarak yazılmalı, tablo içinde enine ve boyuna bölme çizgileri kullanılmamalıdır. Her tablonun üzerine numara ve başlık yazılmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.

Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi. 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

- Madden R, Hogan T. The definition of disability in Australia: Moving towards national consistency. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1997.

Sadece elektronik basılı kitap:

- Reid DB. Australasian association of doctors' health advisory services. Med J Australia [serial online]. 2005 [cited 2006 Mar

28];182(5):255. Available from: Health and Medical Complete.

Tek yazarlı makale:

Yazar soyadı, adının baş harfi. (Yıl). Makale başlığı, dergi adı (italik yazılacak), cilt(sayı), başlangıç sayfason sayfa.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Çok Yazarlı Makale: Yazar sayısı 6 ve üstünde ise ilk 3 yazar yazıldıktan sonra et al ifadesi eklenmelidir.

- Wharton N. Health and safety in outdoor activity centres. J Adventure Ed Outdoor Lead. 1996;12(4):8-9.

Bildiriler, Konferans Notları

Chasman J, Kaplan RF. The effects of occupation on preserved cognitive functioning in dementia. Poster session presented at: Excellence in clinical practice, 4th Annual Conference of the American Academy of Clinical Neuropsychology; 2006 Jun 15-17; Philadelphia, PA.

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

Adres: Osmangazi Tıp Dergisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 26480

Eskişehir, Türkiye

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/otd/>

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik

Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ / OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE



ULAKBİM TR Dizin (<https://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/>)

OpenAIRE (<https://explore.openaire.eu>)

DRJI (<http://olddrji.lbp.world>)

Türk Medline (<http://www.turkmedline.net/degilistesi.php?journal=348>)

Google Scholar (<https://scholar.google.com.tr/>)

BASE (<https://www.base-search.net>)

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

510-520

Correlation of Systemic Inflammatory Index and Neutrophil Platelet Ratio with Intracranial Haemorrhage and Mortality After Endovascular Treatment Due to Acute Ischaemic Stroke

Firdevs Ezgi Uçan Tokuç Şennur Delibaş Katı

521-527

HIV ve hepatit koinfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi, 5 yıllık deneyim

Suzan Şahin Bülent Kaya

528-537

Nasal septum deviasyonu olan kişilerin bilgisayarlı tomografi görüntülerinde sinus maxillaris hacminin hesaplanması ve cinsiyet ile ilişkisi

Behiye Sarıyıldız Ilgaz Akdoğan Ömer Can Kızılay Gizem Sakallı

538-544

Santral Puberte Prekoks Tanılı Kızlarda GNRH Analog Tedavisinin Antropometrik Ölçüm Değerlerine etkisi: Bir Yıllık Takip Sonuçları

Şervan Özalkak Melikşah Keskin Gülin Karacan Şenay Savaş Erdeve Semra Çetinkaya

545-550

Spinal Anestezi ve Genel Anestezi Altında Uygulanan Perkütan Nefrolitotomi Operasyonlarının Karşılaştırılması

Ugur Yucetas Hüseyin Aytaç Ateş Ali Ferruh Akay Emre Karabay Mustafa Kadıhasanoğlu Erkan Erkan

551-559

The Relationship Between the Circle of Willis Variations and White Matter Hyperintensities in Different Migraine Subtypes

Asli Yaman Kula Serdar Balsak

560-569

Evaluation of Clinical and Epidemiologic Characteristics, Risk Factors and Treatment Regimens of Invasive Candida Infections in Children

Yalçın Kara Mahmut Can Kızıl Merve İşeri Nepesov Ebru Kaçmaz Eylem Kırıl Gürkan Bozan Yasemin Öz Ömer Kılıç Ener Çağrı Dinleyici

570-584

Gene Expression Patterns and Phenotypic Associations in Chondrogenesis: Insights into Skeletal Dysplasia Nosology

Beren Karaosmanoğlu M. Samil Ozisin Gozde Imren Ekim Zihni Taşkıran

585-591

Erişkin Bağışıklamada Kaçan Fırsatlar

Hasip Kahraman

592-598

Travmatik Kemik Çıkığı Olgularının Adli Tıbbi Değerlendirilmesi

Ümit Şimşek Erdem Atalay Aytek Hüseyin Çeliksöz Kenan Karbeyaz

599-610

Relationship Between Disaster Literacy and the Factors Affecting it and the State-Trait Anxiety in the Elderly of West Turkey

Halide Karakaş Mustafa Tözün

611-617

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gece Yeme Sendromu ve Kronik Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişki

Fulya Bakılan Barış Akzorba Elif Amet Harun Doğanürk Tarık Özdemir Türkan Hüseyinli Zenfira Babazade

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

618-626

Clinical Features and Relapse/Refractory Disease Risk Factors of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Western Mediterranean Region of Turkey

Ünal Ataş Sevgi Gülşen Lütfullah Zahit Koç Orhan Kemal Yücel Utku İltar Ozan Salim Erdal Kurtuluş Levent Ündar Volkan Karakuş

627-636

Ruh Sağlığı Alanında Yapay Zeka Üzerine Yapılan Çalışmaların Değerlendirilmesi

Emrah Atılğan, Esra Uslu

637-642

Büllöz Pemfigoid Tedavisinde Omalizumab: Tek Merkez Deneyimi

Esra Ağaoğlu, Hilal Kaya Erdoğan, Ersoy Acer, Halil İbrahim Yanık

Olgu Sunumları/ Case Reports

643-646

High Dose Cytosine Arabinoside- Induced Asymptomatic Bradycardia

Mustafa Şahin Batuhan Özbaş Ayşe Kaya Mine Miskioğlu Özgür Bayturan İsmet Aydoğdu

647-650

Chronic Orchalgia in Adolescence: A Literature-Based Evaluation of Followed Patients

Dilşad Dereli Baran Tokar

651-655

Demonstration of Cicatricial Stages with Optical Coherence Tomography in A Child with Best Vitelliform Macular Dystrophy

Kenan Dağdelen

Derleme/ Review

656-665

Stem Cell Studies of Professor Doctor Sureyya Tahsin Aygun

Hakan Ay Abdullah Ortadeveci Burak Küçük Hilmi Özden

Research Article / Araştırma Makalesi

Correlation of Systemic Inflammatory Index and Neutrophil Platelet Ratio with Intracranial Haemorrhage and Mortality After Endovascular Treatment Due to Acute Ischaemic Stroke
Sistemik İnflamatuar İndeks ve Nötrofil Platelet Oranının Akut İskemik İnme Nedeniyle Endovasküler Tedavi Sonrası İntrakranial Hemoraji Ve Mortaliteyle İlişkisi

Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Şennur Delibaş Katı

Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital, Neurology Clinic, Antalya, Türkiye

Abstract: Many studies in recent years have shown that systemic and local inflammatory responses following various diseases are important markers of tissue damage. We aimed to investigate the correlation of systemic inflammatory index and neutrophil platelet ratio with intracranial haemorrhage and mortality in patients undergoing endovascular treatment due to ischaemic stroke. Between 2022 and 2024, patients who hospitalised in the Antalya Training and Research Hospital Neurology intensive care unit after endovascular treatment were screened. Patients over 18 years of age with a door-needle time of less than 24 hours and who underwent endovascular treatment for successful internal carotid artery ICA, MCA, and basilar artery occlusion due to acute ischaemic stroke were included in the study. A total of 133 patients were included. Intracranial haemorrhage was observed in 59 (44.4%) patients, and exitus developed in 38 (28.6%) patients. There was a correlation between the development of intracranial haemorrhage and systemic inflammatory index and neutrophil platelet ratio. A statistically significant difference was observed between the neutrophil platelet ratio and systemic inflammatory index median values according to mortality status, and neutrophil platelet ratio values were higher in patients who developed exitus. In conclusion, our findings indicate the correlation of systemic inflammatory index and neutrophil platelet ratio independently with intracranial haemorrhage and mortality in patients with endovascular treatment. These noninvasive and cost-effective inflammatory markers may constitute a good biomarker for intracranial haemorrhage and mortality after endovascular treatment. In order to confirm these findings, prospective studies with a larger population of patients are needed.

Keywords: Acute Ischaemic Stroke, Endovascular Treatment, Intracranial Haemorrhage, Systemic Inflammatory Index, Neutrophil Platelet Ratio

Özet: Son yıllarda yapılan birçok çalışma, çeşitli hastalıkları takiben oluşan sistemik ve lokal enflamatuar yanıtın doku hasarının önemli belirteçleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada iskemik inme nedeniyle endovasküler tedavi uygulanan hastalarda sistemik inflamatuvar indeks ve nötrofil platelet oranının intrakranial hemoraji ve mortalite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. 2022-2024 yılları arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji yoğun bakım ünitesinde endovasküler tedavi sonrası yatan hastalar tarandı. Akut iskemik inme nedeniyle başarılı ICA, MCA ve baziler arter oklüzyonu için endovasküler tedavi uygulanan ve kapı-igne süresi 24 saatten az olan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplam 133 hasta çalışmaya dahil edildi. 59 (%44,4) hastada intrakranial kanama gözlemlendi ve 38 (%28,6) hastada exitus gelişti. İntrakranial hemoraji gelişimi ile sistemik inflamatuvar indeks ve nötrofil trombosit oranı arasında korelasyon vardı. Mortalite durumuna göre nötrofil platelet oranı ve sistemik inflamatuvar indeks medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ve exitus gelişen hastalarda nötrofil platelet oranı değerleri daha yüksekti. Bulgularımız endovasküler tedavi uygulanan hastalarda sistemik inflamatuvar indeks ve nötrofil platelet oranının bağımsız olarak intrakranial hemoraji ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu noninvaziv ve uygun maliyetli inflamatuvar belirteçler, endovasküler tedavi sonrası intrakranial kanama ve mortalite için iyi bir biyobelirteç olabilir. Bu bulguları doğrulamak için daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılacak prospektif çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Endovasküler Tedavi, İntrakranial Kanama, Sistemik İnflamatuar İndeks, Nötrofil Platelet Oranı

ORCID ID of the authors: FEUT. [0000-0002-0347-6026](https://orcid.org/0000-0002-0347-6026), ŞDK. [0000-0002-4619-693X](https://orcid.org/0000-0002-4619-693X)

Received 02.04.2024

Accepted 28.05.2024

Online published 10.06.2024

Correspondence: Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ – Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital, Neurology Clinic, Antalya, Türkiye e-mail: ezgiucan@gmail.com

1. Introduction

Stroke is the most common acute neurological disorder and a leading cause of mortality and morbidity. Mortality increases up to 80%, especially in ischaemic strokes resulting from large vessel occlusion (1). In recent years, endovascular thrombectomy has become the standard treatment for large vessel occlusion strokes. With appropriate patient selection, the chance of success is quite high, and half of the patients can reach functional independence in 90 days after stroke (2,3).

However, some complications may be inevitable after the operation, both due to the operation and the nature of the disease. One of the most feared complications after the operation is symptomatic intracranial haemorrhage (ICH). Previous studies have shown that 9-49.5% of acute ischaemic stroke patients treated with endovascular treatment (EVT) had haemorrhagic transformations, and 2-16% of these patients were symptomatic. This situation significantly affects mortality and morbidity (4,5). Therefore, early prediction of ICH after EVT will be highly beneficial for taking the necessary precautions, predicting the prognosis, and providing the necessary information to the patient's relatives.

After stroke, nitric oxide and reactive oxygen species are produced through cytokines, chemokines, and metalloproteinases, and such an immune response facilitates the development of ICH (6). Many studies conducted in recent years have shown that systemic and local inflammatory responses have been a significant marker in the determination of tissue damage in generally every tissue after various pathogenic stimuli (7). Previous studies reported that neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) could be considered to determine prognosis after ischaemic cerebrovascular diseases. Moreover, in a study by Pikiya et al., it was argued that NLR may be a potential biomarker for the development of intracerebral haemorrhage after EVT (8,9).

The systemic inflammatory index (SII), which is another indicator of systemic inflammation, is calculated as platelet x neutrophil/lymphocyte and has been reported to be correlated with the severity of ischaemic stroke and as a predictor of haemorrhagic transformation after stroke in some previous studies (10,11).

While several studies showing the correlation between neutrophil/platelet ratio (NPR) and haemorrhagic transformation after stroke are available, a study investigating its effects on mortality has not been performed yet (12,13). We aimed to investigate the correlation of SII and NPR with ICH and mortality in patients undergoing EVT due to ischaemic stroke.

2. Materials and Methods

The study was approved by the Ethics Committee of the Antalya Training and Research Hospital (No:3/26). All private data of the participants were anonymized and maintained with confidentiality.

Between 2022-2024, 580 patients hospitalised in Antalya Training and Research Hospital Neurology intensive care unit were screened.

133 patients over 18 years of age with a door-needle time of less than 24 hours and who underwent EVT for successful internal carotid artery (ICA), medial cerebral artery (MCA), and basilar artery occlusion due to acute ischaemic stroke were included in the study.

Patients who failed EVT, who did not have blood tests after EVT, who had arrest during EVT, who could not undergo neuroimaging after EVT, as well as patients with a history of malignancy, rheumatic, haematological diseases, or receiving immunosuppressive treatment for any reason, patients with a history of stroke in the last 1 month, and patients with active infection findings at the time of admission were excluded from the study (Figure 1).

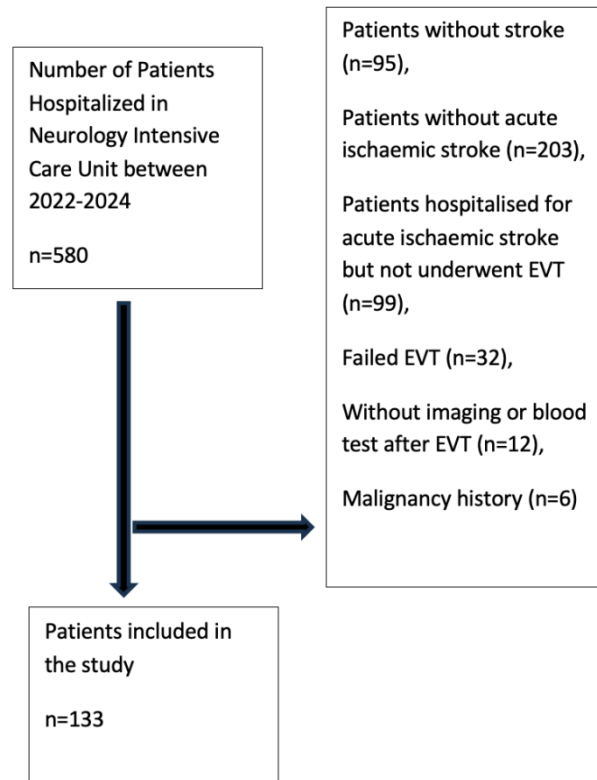


Figure 1.Flow chart of the inclusion of the study population.

In our clinic, complete blood biochemistry and blood coagulation tests are routinely performed in the first 24 hours after EVT. In addition, brain tomography is performed in every patient at the 4th and 24th hours after EVT and if clinical deterioration develops in the patient, the control brain tomography (CT) is repeated. Also, Cranial MRI is requested for all patients without contraindications.

The following details were retrospectively reviewed from the patient's medical records: age, gender, medical history, vascular risk factors, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), location of major vessel occlusion, whether or not they received thrombolytic treatment, Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECT), modified Rankin Score (mRS), and modified Treatment In Cerebral Infarction (mTICI) scores following EVT. mRS scores between 0 - 2 were categorized as good clinical outcomes and between 3 - 6 as poor clinical outcomes. The ASPECT scores of the

patients were divided into 2 groups: 0–6 and 7–10. Additionally, Red Blood Cells (RBC), haemoglobin, neutrophil, lymphocyte, monocyte, and platelet counts in peripheral blood samples obtained within 24 hours after EVT were noted. SII and NPR were calculated according to the following equations: $SII = (\text{neutrophil count} \times \text{platelet count}) / \text{lymphocyte count}$, and $NPR = \text{neutrophil count} / \text{platelet count}$.

Brain CT and/or cranial MRIs performed within the first 1 month after EVT were examined for the presence of haemorrhagic transformation. If haemorrhagic transformation was present, the epicrisis notes were checked for symptomatic bleeding. The mortality status of the patients was noted.

Haemorrhagic transformations were divided into subtypes according to the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS II) scale. Accordingly, the presence of small petechiae in the infarct area was considered

haemorrhagic transformation type 1 (HT1), the presence of more unified petechiae throughout the infarct area was considered haemorrhagic transformation type 2 (HT2), haemorrhages with mass effect but covering less than 30% of the infarct area were considered Parenchymal haematoma type 1 (PH1), and haemorrhages with mass effect and covering more than 30% of the infarct area were considered Parenchymal haematoma type 2 (PH2) (14). Symptomatic ICH was defined as intracerebral haemorrhage occurring within 36 hours after treatment and associated with neurological deterioration (15).

Statistical Analysis

Data were analysed by IBM SPSS V23. Compliance with the normal distribution was analysed by Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Yates Correction and Pearson's Chi-Square Test were used to analyse categorical data. In paired groups, Independent Samples t Test was utilized for

the comparison of the parameters that complied with the normal distribution, and Mann Whitney U Test was utilized for the comparison of the parameters that did not comply with the normal distribution. Binary Logistic Regression Analysis was applied to analyse the risk factors affecting the presence of bleeding and mortality. ROC Analysis was used to find the cut-off value for the parameters to determine the presence of haemorrhage and mortality. The results of the analyses were presented as frequency (percentage) for categorical variables, mean ± standard deviation, and median (minimum - maximum) for quantitative variables. Significance level was taken as $p < 0.050$.

3. Results

The mean age of 133 patients included in the study was 66.39 ± 13.23 years, and 81 (60.9%) patients were male (Table 1). Only EVT was applied to 73 (54.9%) patients, and 60 (45.1%) patients received thrombolytic treatment in addition to EVT.

Table 1. Descriptive Characteristics of Participants

	Frequency	Percentage
Gender		
Male	81	60.9
Female	52	39.1
Haemorrhage		
No	74	55.6
Yes	59	44.4
Mortality		
Exitus	38	28.6
Alive	95	71.4
Operation		
Basilar	14	10.5
Right MCA	33	24.8
Left MCA	42	31.6
Right ICA	18	13.5
Left ICA	26	19.5
TOAST		
Large-vessel Atherosclerosis	31	23.3
Cardioembolic Source	72	54.1
Other 'Determined' Causes	4	3.1
Undetermined	26	19.5
Risk Factors		
Hypertension	79	59.3
Cardiovascular Disease	43	32.3
Atrial Fibrillation	63	47.3
Mechanical Valve Replacement	5	3.7
Diabetes Mellitus	35	26.3
Hyperlipidemia	81	60.9
Previous Cerebral Infarction	21	17.7

	Mean ± S.deviation	Median (min-max)
Age	66,39 ± 13,23	67 (30 - 90)
mRS	3,54 ± 1,84	4 (0 - 6)
ASPECT	7,41 ± 1,71	8 (0 - 10)
NIHSS	14,04 ± 5,2	15 (4 - 24)

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, ASPECT: Alberta stroke programme early CT score, mRS: Modified Rankin Score, TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ICH was observed in 59 (44.4%) patients, and exitus developed in 38 (28.6%) patients. HT1 was observed in 19 (32.4%), HT2 in 25 (42.3%), PH1 in 5 (8.4%) and PH2 in 10 (16.9%) of the patients who developed intracranial haemorrhage. Symptomatic ICH was observed in 11 (18.7%) of 59 patients who developed intracranial haemorrhage. Thrombolytic + EVT was applied in 21

(35.5%) of the patients who developed ICH, while only EVT was applied in 38 (64.5%) patients. A statistically significant correlation was observed between the presence of ICH and gender, and the rate of ICH was found to be higher in male patients (p=0.019). In addition, mortality rate was higher in patients with ICH, and statistical significance was detected (p=0.001) (Table 2).

Table 2. Investigation of the correlation between the presence of haemorrhage and gender, mortality and operation

	Haemorrhage		Test Stat.	p
	N/A	Available		
Gender				
Male	38 (51,4)	43 (72,9)	5,518*	0.019
Female	36 (48,6)	16 (27,1)		
Mortality				
Exitus	12 (16,2)	26 (44,1)	11,150*	0.001
Alive	62 (83,8)	33 (55,9)		
Operation				
Basilar	10 (13,5)	4 (6,8)	5,310**	0.257
Right MCA	18 (24,3)	15 (25,4)		
Left MCA	19 (25,7)	23 (39)		
Right ICA	13 (17,6)	5 (8,5)		
Left ICA	14 (18,9)	12 (20,3)		
TOAST				
Large-vessel atherosclerosis	17 (23)	14 (23,7)	3,350**	0.340
Cardioembolic source	44 (59,5)	28 (47,5)		
Other 'determined' causes	1 (1,3)	3 (5,1)		
Undetermined	12 (16,2)	14 (23,7)		

*Yates Correction; **Pearson's Chi-Square Test

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

When blood laboratory parameters were compared according to the presence of ICH, statistical significance was observed between SII and NPR values and SII and NPR values

were higher in the presence of ICH (p=0.042, 0.048, respectively) (Table 3).

Table 3. Comparison of quantitative parameters according to the presence of haemorrhage

Haemorrhage					Test Stat.	p
	N/A		Available			
	Mean ± S.deviation	Median (min-max)	Mean ± S.deviation	Median (min-max)		
Age	66,34 ± 14,15	67,5 (30 - 90)	66,46 ± 12,09	66 (41 - 88)	U= 2138,5	0.840
HB	12,21 ± 2,12	12,05 (6,4 - 17,2)	12,95 ± 1,73	13,4 (7,6 - 16,2)	U= 1623,5	0.011
NEU	9,02 ± 3,26	8,41 (3,14 - 21,34)	10,37 ± 3,53	10,06 (3,83 - 18,34)	U= 1655,5	0.017
LYM	1,5 ± 0,96	1,28 (0,27 - 5,58)	1,27 ± 0,55	1,12 (0,38 - 2,48)	U= 1981,5	0.361
MONO	0,66 ± 0,33	0,65 (0,05 - 1,79)	0,75 ± 0,37	0,71 (0,12 - 2,09)	U= 1902,0	0.203
PLT	232,08 ± 66,69	211 (113 - 507)	232,47 ± 66,17	221 (83 - 420)	U= 2123,5	0.788
SII	2001,38 ± 1885,36	1527,03 (169,01 - 12294,75)	2358,81 ± 1610,45	1785,77 (398,74 - 7799,47)	U= 1734,0	0.042
NPR	4,12 ± 1,68	3,99 (1,34 - 10,04)	4,68 ± 1,68	4,58 (1,37 - 10,46)	t= -1,895	0.048

t: Independent Samples t Test; U: Mann Whitney U Test

HB: Haemoglobin, NEU: Neutrophil, LYM: Lymphocyte, MONO: monocyte, PLT: Platelet, SII: Systemic Inflammatory Index, NRP: Neutrophil Platelet Ratio

Exitus developed in 38 (28.6%) of the patients who underwent EVT. These values were higher in patients who developed exitus and in patients with exitus, in whom a statistically significant difference was observed in SII

values (p=0.004). Moreover, a statistically significant difference was observed between the NPR median values according to mortality status, and NPR values were higher in patients who developed exitus (p=0.001) (Table 4).

Table 4. Comparison of quantitative parameters according to mortality

	Mortality								Test Stat.	p
	Exitus				Alive					
	Mean S.deviation	±	Median (min-max)		Mean S.deviation	±	Median (min-max)			
SII	2663,72 1764,74	±	2022,01 8157,03	(652,18 -	1958,42 1742,38	±	1537,76 12294,75)	(169,01 -	U= 1220	0.004
NPR	5,08 ± 1,74		4,95 (1,37 - 10,46)		4,08 ± 1,61		3,93 (1,34 - 10,04)		U= 1120	0.001

U: Mann Whitney U Test

SII: Systemic Inflammatory Index, NRP: Neutrophil Platelet Ratio

In patients with poor clinical outcome according to mRS, a statistically significant increase was observed in SII values (p=

<0.001), whereas no significant difference was observed with NPR (p=0.090) (Table 5).

Table 5. Comparison of quantitative parameters according to mRS results

	mRS result				Test Stat.	p
	Good		Poor			
	Mean \pm S.deviation	Median (min-max)	Mean \pm S.deviation	Median (min-max)		
SII	1387,08 \pm 916,73	1021,28 (191,93 - 4303,41)	2492,35 \pm 1942,54	1884,79 (169,01 - 12294,75)	U= 1034	<0,001
NPR	4,11 \pm 1,91	3,81 (1,52 - 10,46)	4,48 \pm 1,6	4,45 (1,34 - 8,93)	U= 1514	0.090
Age	63,1 \pm 13,45	65 (30 - 90)	67,81 \pm 12,95	68 (31 - 90)	t= -1,9	0.060
NIHSS	12,9 \pm 5,13	13 (4 - 24)	14,53 \pm 5,18	15 (4 - 24)	U= 1493	0.071

t: Independent Samples t Test; U: Mann Whitney U Test

SII: Systemic Inflammatory Index, NPR: Neutrophil Platelet Ratio, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: Modified Rankin Score

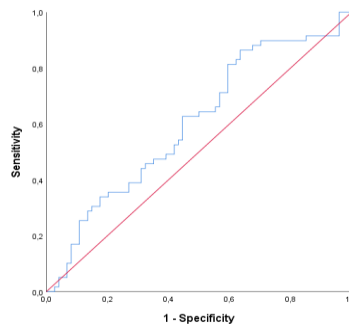
NPR and SII values did not indicate a statistically significant difference according to ASPECT categories ($p > 0.050$). Risk factors affecting the development of intracranial haemorrhage were analysed by Binary Logistic Regression Analysis and Enter method was utilized to include independent variables in the model. No risk factor affecting haemorrhage was found ($p > 0.050$). A statistically significant cut-off value was

found for the SII value in determining the presence of haemorrhage (AUC=0.603; $p=0.042$). $SII \geq 990.5$ indicates the presence of haemorrhage. A statistically significant cut-off value was found for the NPR value in determining the presence of haemorrhage (AUC=0.610; $p=0.029$). $NPR \geq 4.34$ indicates the presence of haemorrhage (Table 6) (Figure 2,3).

Table 6. Cut-off values for parameters to determine the presence of haemorrhage

	Cut-off	AUC (%95 CI)/p	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
SII	$\geq 990,5$	0,603 (0,506 - 0,7)/ 0,042	86,44%	36,49%	52,04%	77,14%
NPR	$\geq 4,34$	0,61 (0,514 - 0,706)/ 0,029	62,71%	59,46%	55,22%	66,67%

SII: Systemic Inflammatory Index, NPR: Neutrophil Platelet Ratio

**Figure 2.** ROC Curve for SII-ICH

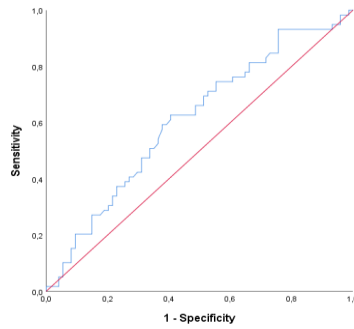


Figure 3. ROC Curve for NPR-ICH

A statistically significant cut-off value was found for the SII value in determining mortality (AUC=0.662; p=0.004). SII \geq 1012.27 indicates mortality. A statistically

significant cut-off value was found for the NPR value in determining mortality (AUC=0.690; p=0.001). NPR \geq 4,59 indicates mortality (Figure 4,5)

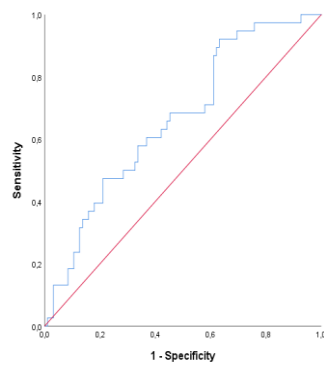


Figure 4. ROC Curve for SII- Mortality

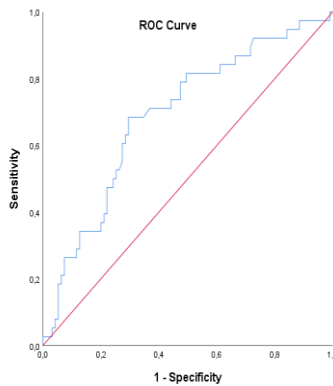


Figure 5. ROC Curve for NPR- Mortality

4. Discussion

In this study, we retrospectively evaluated our patients who were hospitalised in the neurology intensive care unit of our hospital, a tertiary stroke centre, and underwent EVT for acute ischaemic stroke. The significant data we obtained were as follows:

1. SII is an independent value that can predict the presence of ICH and mortality after EVT, and a $SII \geq 990.5$ indicates the presence of haemorrhage and a $SII \geq 1012.27$ indicates mortality, respectively (sensitivity 0.86; 0.92, specificity 0.36; 0.36, respectively).

2. NPR is an independent value that can predict the presence of ICH and mortality after EVT, and a $NPR \geq 4.34$ indicates the presence of haemorrhage and a $NPR \geq 4.59$ indicates mortality (sensitivity 0.62; specificity 0.59; 0.70, respectively).

In recent studies, there is evidence that NLO, PLO, NPR and SII calculated based on routine blood count can be utilized in prognosis after ischaemic stroke and ICH, haemorrhagic transformation after ischaemic stroke, or detection of malignant oedema after ischaemic stroke (11,16-18). Since the utilization of these values, which are easy to calculate and can be obtained from a routine whole blood measurement, as a predictor will be very encouraging, studies on this subject are of great importance.

In ischaemic stroke, neutrophil migration occurs in the parenchymal perivascular area at the 6th–24th hours and reaches a maximum level on days 1st–3rd. Neutrophils are an important source of matrixmetalloproteinase-9, which releases reactive oxidant derivatives and proinflammatory cytokines. As a result, destruction of the blood-brain barrier begins to occur. Although platelets are associated with thrombosis in ischaemic vascular events, it is known that platelet activation may directly trigger local and systemic inflammatory responses. Platelets are the cells that play the most prominent role in reperfusion injury after ischaemia. Platelets lead to intracranial haemorrhage by various mechanisms as well as the formation of various free oxygen radicals after reperfusion,

and this increases mortality significantly (19,20).

In our study, in support of this, NPR values were high in the ICH group, and NPR values were also higher in the mortality group. In a recent study by Cheng et al., a high NPR level was associated with haemorrhagic transformation after IV TPA (21). In another study by Li et al., high NPR levels were associated with futile revascularization (12). However, no study is available on NPR, HT, or mortality after EVT. Our study is valuable in this respect.

Similarly, in our study, the SII value was higher in the ICH and mortality groups.

In a study by Acar et al., SII was associated with failed cerebral perfusion and an unfavorable clinical outcome in stroke patients undergoing EVT (22). Yi et al. investigated the relationship between SII and prognosis in patients who underwent EVT and showed that a high SII value was associated with poor prognosis in accordance with our study (23). Yang et al. investigated the presence of symptomatic ICH in 379 patients who underwent EVT and found a positive correlation between SII and the presence of symptomatic intracranial haemorrhage in patients treated with EVT (24). Unlike these studies, our study included not only patients with symptomatic ICH but also patients with non-symptomatic haemorrhage and also analyzed them using NPR values, which is another indicator of inflammation.

In a meta-analysis published by Hao et al., it was argued that endovascular treatment in ischaemic stroke patients increased the risk of ICH compared to any medical treatment. In addition, in this study, it was reported that this increase in risk was mostly due to patients with asymptomatic ICH, and the rate of patients with symptomatic haemorrhage was similar to that of patients receiving medical treatment (25). Furthermore, it was claimed that minor or asymptomatic haemorrhages on BBT are proportional to successful reperfusion (26). In our study, symptomatic haemorrhage was observed in 8.2% of all

patients who developed ICH with a high rate of 44.4% and in 18.7% of those with haemorrhage. Although the incidence of haemorrhage was high compared to the literature, we think that there are several reasons for this: Firstly, our study was retrospective, and our study population consisted of patients with EVT hospitalized in the tertiary intensive care unit. In our centre, patients with low NIHSS and poor general conditions who undergo EVT can also be followed up in the 1st and 2nd cycle intensive care unit. Therefore, our study population consists mostly of patients with high NIHSS, advanced age, or a possibility of deterioration in general condition. Secondly, neuroimaging is frequently performed on patients hospitalised in our intensive care unit, and thus we think that we have detected asymptomatic ICHs at a higher rate compared to the literature.

Our study has several restrictions. Firstly, this is a single-centre retrospective observational study in which only patients hospitalized in the tertiary neurology intensive care unit were included. Therefore, limited sample size may lead to selection bias. Another bias is that only the laboratory values of the patients during hospitalization were considered. Monitoring with laboratory values at the time of haemorrhage detection would have strengthened the study.

In conclusion, our findings indicate the correlation of SII and NPR independently with ICH and mortality in patients with EVT. These noninvasive and cost-effective inflammatory markers may constitute a good biomarker for ICH and mortality after EVT. In order to confirm these findings, prospective studies with a larger population of patients are needed.

REFERENCES

1. Broderick JP, Berkhemer OA, Palesch YY, et al. Endovascular therapy is effective and safe for patients with severe ischemic stroke: pooled analysis of interventional management of stroke III and multicenter randomized clinical trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke in the Netherlands data. *Stroke*. 2015;46:3416–22.
2. Bektaş H, Çabalar M, Topçuoğlu M, et al. Endovascular treatment in acute ischemic stroke: What has changed over the last one year? *Akut İskemik İnmede Endovasküler Tedavi: Son Bir Yılda Ne Değişti?*. *Türk Beyin Damar Hast Derg*. 2016;22:1
3. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;314:1832–43.
4. Tang G, Cao Z, Luo Y, et al. Prognosis associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, 2022;269(7):3470-81.
5. Ma L, Wang DF, Li ZQ, et al. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage Transformation and Poor Prognosis after EVT for Acute Vessel Occlusion Stroke. *medRxiv*, 2023;05.
6. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. A review of the mechanisms of blood-brain barrier permeability by tissue-type plasminogen activator treatment for cerebral ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:2.
7. Lattanzi S, Norata D, Divani AA, et al. Systemic Inflammatory Response Index and Futile Recanalization in Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *Brain Sciences*. 2021;11(9):1164.
8. Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):51.
9. Pikija S, Sztrika LK, Killer-Oberpfalzer M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):319.
10. Hou D, Wang C, Luo Y, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) but not platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade is associated with severity of acute ischemic stroke (AIS). *Int J Neurosci*. 2021;131(12):1203–1208.
11. Yang Y, Han Y, Sun W, et al. Increased systemic immune-inflammation index predicts hemorrhagic transformation in anterior circulation acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerotic. *Int J Neurosci*. 2023;133(6):629-635.
12. Li BH, Wang LR, Huang J. et al. Predictive role of neutrophil-to-platelet ratio in futile recanalization of patients after endovascular therapy. *Biomark Med.*, 2024;184(4):137-143.

13. He W, Ruan Y, Yuan C, et al. High Neutrophil-to-Platelet Ratio Is Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front. Neurol.* 2019;10:1310.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998; 352:1245–1251.
15. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?. *Stroke.* 2001;32(6):1330-1335.
16. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2016;47:1654–7.
17. Switonska M, Piekus-Slomka N, Slomka A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and symptomatic hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients undergoing revascularization. *Brain Sci.* 2020;10:771.
17. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget.* 2017;8:57489–94.
18. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39(4):1121-6.
19. Shaik NF, Regan RF, Naik UP. Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke. *Blood Adv.* 2021;5(5):1576–1584.
20. Cheng XD, Zhang CX, Zhang Q, et al. Predictive Role of Pre-Thrombolytic Neutrophil-Platelet Ratio on Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30.
21. Acar BA, Acar T, Vatan MB, et al. Predictive value of systemic immune-inflammation index for cerebral reperfusion and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(16):5718-28.
22. Yi HJ, Sung JH, Lee DH. Systemic inflammation response index and systemic immune-inflammation index are associated with clinical outcomes in patients treated with mechanical thrombectomy for large artery occlusion. *World neurosurg.* 2021;153:e282–9.
23. Yang Y, Cui T, Bai X, et al. Association between systemic immune-inflammation index and symptomatic intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. *Curr neurovasc Res.* 2022;19(1):83-91.
24. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, et al. Risk of intracranial hemorrhage after endovascular treatment for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Interv Neurol.* 2017;6:57–64.
25. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-1731.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Republic of Turkey Ministry Of Health Antalya Provincial Health Directorate University Of Health Sciences Antalya Training And Research Hospital interventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 3/26, Date: 21.03.2024).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Medical Practices: FEUT, ŞDK. Concept: FEUT. Design: ŞDK. Data Collection or Processing: FEUT, ŞDK. Analysis or Interpretation: FEUT. Literature Search: ŞDK. Writing: FEUT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

HIV ve hepatit ko-enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi, 5 yıllık deneyim
Evaluation of Patients with HIV and Hepatitis Co-Infection, 5 Years of Experience

Suzan Şahin, Bülent Kaya

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

Özet: Bu çalışmada Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu nedeniyle polikliniğimizde takip edilen hastalarda hepatit prevalansını görmek amaçlandı. Ocak 2018-Aralık 2022 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'nde takip edilen 530 HIV pozitif hasta hepatit serolojisi açısından retrospektif olarak incelendi. Hastalara ilk başvuru sırasında hepatit A virüs (HAV) immunglobulin (Ig) G, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B kor antikor (anti-HBc), hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) ve hepatit C virus antikor (anti HCV) bakıldı. Hepatit A enfeksiyonuna karşı 412 (%77.8) hastanın bağışıklığı mevcuttu. On sekiz (%3.4) hastada HBsAg pozitifliği, 73 (%13.8) hastada anti-HBc ve anti-HBs pozitif tespit edildi, 47 (% 8.9) hastada izole anti-HBc pozitifliği mevcuttu. Aşılama sonrası 180 (%34.0) hastada anti-HBs pozitifliği gelişmişti. Hepatit B ile hiç karşılaşmayan 212 (%40.0) hasta vardı. Dört (%0.7) hastada anti HCV pozitifliği vardı. HIV pozitifliği ile takip ve tedavisine başlanan her hastanın hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) açısından taranması, HIV/HBV veya HIV/HCV ko-enfeksiyonu tespit edilen hastalarda sirozu ve olası karaciğer kanseri riskini önlemek için uygun tedavilerin seçilmesi, HBV 'ye karşı bağışıklığı olmayanların aşılama, pediatrik yaş grubu dışında geçirildiğinde fulminan seyredabilen hepatit A'ya karşı bağışıklığın tespiti, gereğinde aşılamalarının sağlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Human Immunodeficiency Virus (HIV), hepatit A, hepatit B, hepatit C, ko-enfeksiyon

Abstract: This study aimed to see the prevalence of hepatitis in patients followed in our outpatient clinic due to Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. Between January 2018 and December 2022, 530 HIV-positive patients followed in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of Dr. Lütfi Kırdar Kartal City Hospital were retrospectively examined in terms of hepatitis serology. At the time of initial admission, patients were evaluated with hepatitis A virus (HAV) immunoglobulin (Ig) G, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (anti-HBc), antibody against hepatitis B surface antigen (anti-HBs) and hepatitis C virus antibody (anti HCV). Four hundred twelve (77.8%) patients were immune to hepatitis A infection. HBsAg positivity was detected in 18 (3.4%) patients, anti-HBc and anti-HBs positivity was detected in 73 (13.8%) patients, and isolated anti-HBc positivity was present in 47 (8.9%) patients. Anti-HBs positivity developed in 180 (34.0%) patients after vaccination. There were 212 (40.0%) patients who had never exposed to Hepatitis B. Four (0.7%) patients were anti-HCV positive. Screening every HIV positive patient who begins follow-up and treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), selecting appropriate treatments to prevent cirrhosis and possible liver cancer risk in patients with HIV/HBV or HIV/HCV co-infection is crucial, It is important to vaccinate those who are not immune to HBV, to determine immunity against hepatitis A, which can be fulminant when transmitted outside the pediatric age group, and to ensure that they are vaccinated when necessary.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, co-infection

ORCID ID of the authors: SŞ. [0000-0002-7124-3363](https://orcid.org/0000-0002-7124-3363), BK. [0000-0003-3027-5868](https://orcid.org/0000-0003-3027-5868),

Received 03.03.2024

Accepted 01.07.2024

Online published 02.07.2024

Correspondence: Suzan ŞAHİN– Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye
e-mail: drsuzansahin@yahoo.com

1. Giriş

Dünyada her geçen yıl Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte hasta sayısı artmakta bu sayının 2022'nin sonunda 39 milyon olduğu tahmin edilmektedir (1). HIV enfeksiyonu açısından yüksek risk altında olan kişiler aynı zamanda intravenöz madde kullanımı, korunmasız cinsel temas gibi benzer yollardan bulaşan hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) ko-enfeksiyonu için de risk altındadırlar. Ko-enfeksiyon varlığı karaciğer komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır (2, 3).

Hepatit A virüsü (HAV), kronikleşmeyen, HBV ve HCV'nin aksine fekal oral yol ile bulaşabilen bir hepatit virüsüdür. Kronikleşme olmasa bile erişkin yaşta geçirildiğinde fulminan hepatit gelişimi daha yüksek orandadır. Özellikle homoseksüel grupta salgınlar yapabildiği nedeniyle önemlidir (4, 5, 6).

Günümüzde HIV tedavi kılavuzları genel olarak HIV/HBV ko-enfeksiyonu olan tüm hastalarda kronik HBV'ye karşı ikili aktiviteye sahip ajanların tercih edilmesini önermektedir. Tenofovir intoleransı öyküsü olmadığı sürece tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) ve lamivudin veya emtrisitabin içeren kombine antiretroviral tedavi (ART) almasını önermektedir (7, 8).

Çalışmamızda, bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HIV pozitifliği ile takip ve tedavisine başlanan her hastanın HBV ve HCV açısından taranması, ko-enfekte hastaların tedavilerinin uygun rejimlerle başlanmasının sağlanması, pediatrik yaş grubu dışında geçirildiğinde fulminan seyredabilen hepatit A'ya karşı bağışıklığın olup olmadığının bilinmesi, gereğinde kişilerin aşılannmalarının sağlanması için farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2018-2023 yılları arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'nde takip edilen 530 HIV pozitif hasta, hastane bilgi sistemi ve her hasta için

oluşturulan dosyalar üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma, Helsinki Deklerasyonu prensiplere uygun olarak, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.12.2022 tarih ve 2022/514/239/9 karar numaralı etik kurul izni ile yapıldı. Antiretroviral tedavi başlanması öncesi tüm hastalara hepatit serolojisini görebilmek için ELİSA (Enzyme-linked immunosorbant assay) yöntemiyle HAV IgG, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs ve anti HCV bakıldı. Hepatit A'ya ve hepatit B'ye karşı bağışıklık, izole anti-HBc pozitifliği, HBsAg pozitifliği olan ve anti HCV pozitif hastalar ayrı ayrı değerlendirildi. HBsAg pozitif tespit edilen hastalara; hepatit B e antijeni (HBeAg), hepatit B e antijenine karşı antikor (anti-HBe), hepatit D virüs antikoru (anti HDV), alfa-fetoprotein, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transferaz (GGT) ve karaciğer sentez fonksiyonu (pihtılaşma testleri, albümin vb.) testleri ile takip edildi. Viral yükü görebilmek için Real-time PCR yöntemi ile HBsAg pozitif hastalara HBV DNA, anti HCV pozitif hastalara HCV RNA bakıldı. Karaciğer parankimini görebilmek için yılda bir defa batın ultrasonografisi yapıldı.

3. Bulgular

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'nde, HIV pozitifliği nedeniyle takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Elli beşi (%10.4) kadın ve 475 (% 89.6)' i erkek 530 HIV pozitif hastanın yaş ortalaması 41.1 (19-82)' di (yaş gruplarına göre dağılım Şekil 1.'de verilmiştir). Bir hastada diş tedavisi, 2 hastada delici kesici alet yaralanması ve 3 hastada intravenöz ilaç kullanımı sonrası HIV bulaşı mevcutken, diğer hastalarda cinsel yol ile HIV bulaşı söz konusuydu. Yirmi iki hastada (%4.2) diyabetes mellitus, 17(%3.2) hipertansiyon, 25 (%4.7) kronik böbrek yetmezliği, 5 (% 0.9) hipotiroidi ve 25 (% 4.7) malignite gibi altta yatan hastalıkları vardı (Tablo 1). Kaposi sarkomu olan 6 hasta malignitelerin % 24 'ünü oluşturmaktaydı. Hastaların büyük bir bölümünün cinsel tercihi

heteroseksüeldi (% 61.7), bunu homoseksüel (%32.4) ve hem hetero hem de homoseksüel (%5,9) hastalar izlemekteydi (Şekil 2).

Başvuru sırasında hiçbir şikayeti olmayan hastaların (n=332, %62.6) operasyon öncesi yapılan tetkikler, kan bağıışı, evlilik öncesi yapılan tetkikler sırasında anti HIV pozitifliği tespit edilmişti. Yüz doksan sekiz (%37.4) hastada ise ateş, halsizlik, kilo kaybı, döküntü, kronik ishal gibi şikayetler vardı. 4 hastada başvuru esnasında gebelik mevcuttu.

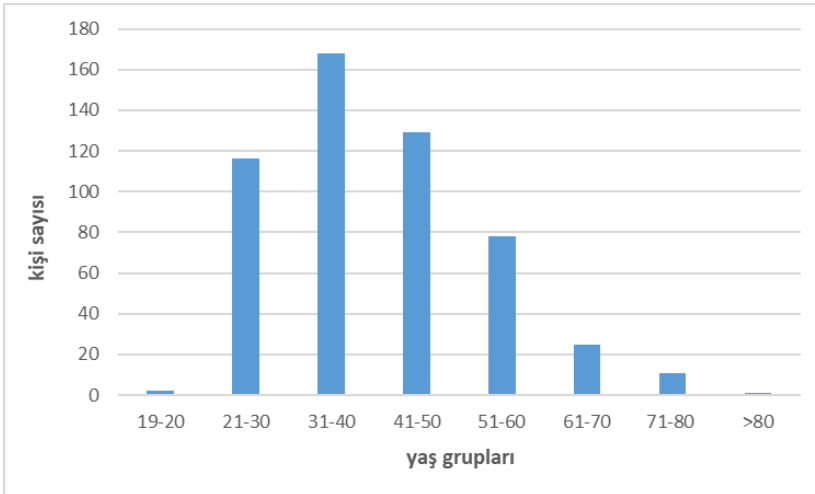
Hastalar HIV infeksiyonu tedavi başlangıcında hepatit A, B ve C açısından tarandı. Dört yüz oniki (%77.8) hastanın hepatit A enfeksiyonuna bağlı bağıışıklığı mevcuttu. On sekiz (%3.4) hastada HBsAg pozitifliği, 73 (% 13.8) 'ünde anti-HBc ve anti-HBs pozitif tespit edildi, 47 (% 8.9)'sinde izole anti-HBc pozitifliği mevcuttu. Yüz seksen (% 34) hastada aşılama sonrası anti-HBs pozitifliği gelişmişti. İki yüz on iki (%40)'si ise hepatit B ile hiç karşılaşmamıştı (Tablo 2). Anti HCV pozitifliği 4 (%0.7) hastada vardı.

HbsAg pozitif hastaların tamamında cinsel yolla bulaş söz konusuydu. Hiçbir hastada beraberinde anti HCV veya anti HDV

pozitifliği tespit edilmedi. 16 hastanın hepatit A virüsüne karşı bağıışıklığı mevcuttu. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) içeren tedavi rejimleri uygulandı, tenofovir intoleransı gözlenmedi. Başvuru sırasında HBV DNA düzeyleri 29 IU/ mL ile >170 000 000 IU/ mL arasında değişmekteydi. Takipleri sırasında hastalarda HBV DNA düzeyleri saptanamaz hale geldi, HBsAg serokonversiyonu olan hasta gözlenmedi.

Anti HCV pozitif 4 hastanın üçünde Anti HCV pozitifliğine rağmen HCV RNA saptanamayacak düzeydeydi. İntravenöz ilaç kullanımı olan bir hastanın HCV RNA değeri yüksekti ve antiretroviral tedavi yanında Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi aldı. İkinci ay sonunda HCV RNA negatifleşmesi görüldü.

Yaşları 21 ile 50 arasında (ortalama 27) değişen HAV IgG negatif 118 hastanın 62 (%52.5)' si homoseksüel gruba dahildi. Hepatit A virüsüne karşı bağıışıklama amacıyla 0. ve 6. aylarda olmak üzere 2 doz aşılannmaları sağlandı. Hepatit B virüsü ile hiç karşılaşmayan 212 kişi de bağıışıklama amacıyla hepatit B aşısı programına alındı.

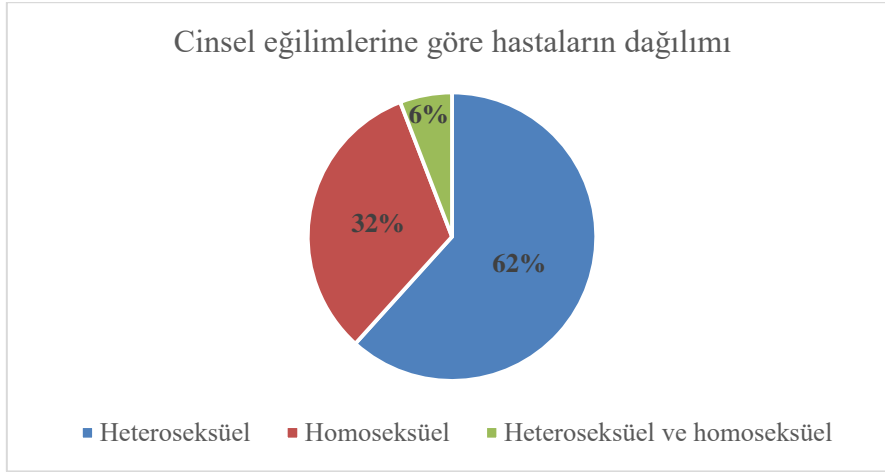


Şekil 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 1. HIV pozitif hastaların demografik verileri

Kadın, n (%)	55 (10.4)
Erkek, n (%)	475 (89.6)
Altta yatan hastalık*, n (%)	
DM	22 (4.2)
HT	17 (3.2)
KBY	25 (4.7)
Hipotiroidi	5 (0.9)
Malignite	25 (4.7)
Eğitim durumu, n (%)	
İlkokul	183 (34.5)
Ortaokul	28 (5.3)
Lise	135 (25.4)
Üniversite	181 (34,2)
Doktora	3 (0,6)

*DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KBY: kronik böbrek yetmezliği

**Şekil 2.** Cinsel eğilimlere göre hastaların dağılımı**Tablo 2.** HIV pozitif hastaların hepatit serolojisi

	n	%
HbsAg pozitif	18	3,4
Anti-HBc ve anti-HBs pozitif	73	13,8
Anti-HBc pozitif	47	8,9
Anti-HBs pozitif	180	34
Hepatit B ile karşılaşmayan	212	40
HAV IgG pozitif	412	77,8
Anti HCV pozitif	4	0,7

4. Tartışma

Dünya'da yaklaşık 39 milyon kişi human immunodeficiency virus (HIV) ile infektidir. Bu hastaların yaklaşık %12'si kronik viral hepatit ile ko-infektidir. HIV ve HBV ko-infeksiyonunun %5-10, HIV ve HCV ko-infeksiyonunun ise %4 oranlarında olduğu

düşünülmektedir (1, 9). Türkiye'de 18 yaş üstünde olan her üç kişiden biri HBV ile enfekte veya HBV infeksiyonu geçirmiş durumdadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu farklı çalışmalarda HIV/HBV ko-infeksiyonu

%3,8-16,7 ve HBV/HCV ko-infeksiyonu % 0,4-12,8 arasında değişmektedir (10, 11).

HIV; intravenöz madde kullanımı, korunmasız cinsel temas (özellikle homoseksüel grupta), kan ürünleri, sağlık çalışanı olarak kesici delici alet yaralanmalarına maruz kalma gibi durumlarda bulaşır (12). Hepatit B ve Hepatit C virüsü de benzer yollarla bulaştığı için HIV pozitifliği tespit edilen her hastanın eşlik eden ko-infeksiyonlar açısından ilk başvuru sırasında taranması gerekmektedir. Hepatit viruslarının HIV ile birlikteliği HIV bulaş yollarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Amerika ve Avrupa'da HIV/HBV birlikteliğinin ilk olarak homoseksüellerde, ikinci sırada da intravenöz madde kullanıcılarında sık görüldüğü bildirilmektedir. Hepatit B aşısı ile önlenilen bir hastalıktır, bu sayede karaciğer sirozu ve olası karaciğer kanseri riskini etkili bir şekilde önlediğinden önerilmektedir. Ülkemizde hepatit B aşısı 1998 yılından itibaren rutin aşılama programına alınmıştır. Hepatit C için henüz geliştirilmiş bir aşı bulunmamaktadır (12, 13, 14). Çalışmamızda HIV/HBV birlikteliği olan 18 kişide cinsel yol ile bulaş söz konusuydu, 18 kişinin 7'si homoseksüeldi. HIV/HBV birlikteliği olan hastalarda intravenöz madde kullanımı yoktu. HBV ile hiç karşılaşmamış 212 kişi ilerleyen dönemlerde enfekte olma riskine karşı hepatit B aşısı programına alındı. HIV/HCV birlikteliği olan hastaların birinde ise bulaş yolu intravenöz madde kullanımıydı.

Hepatit A virüsü, kronikleşmeyen, hepatit B ve hepatit C aksine fekal oral yol ve ile bulaşabilen bir hepatit virüsüdür. Nadiren intravenöz ilaç kullanımı olan kişilerde HBV/HAV bulaşı görülmüştür. Erişkin yaş grubunda akut hepatit A fulminan gidişe sebep olabilmekte, özellikle homoseksüel gruplarda salgınlara yol açabilmektedir. Ayrıca HIV/HAV birlikteliğinde; uzamış viremi, daha düşük CD4 ve daha yüksek HIV viral yük ile fulminan hepatite gidiş daha kolay olmaktadır (15, 16, 17, 18). Ülkemizde 2012 sonunda başlayan 2011 ve sonrası yaş grubuna rutin olarak yapılan hepatit A aşısı uygulamaları ile, yıllar içinde hijyen kurallarına ve temizlik koşullarına uyumun artması, temiz su kaynaklarına ulaşımın artışı ve sosyoekonomik koşulların iyileşmesi ile HAV

infeksiyonu görülme sıklığı azalmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı bölgelerde tüm yaş gruplarında anti-HAV IgG prevalansı %4.4-100 arasında değişmektedir. Özellikle HIV infeksiyonu varlığında hepatit A virüsüne duyarlı olan kişilerin tespit edilerek aşılamalarının sağlanması önerilmektedir (19, 20, 21, 22, 23). Çalışmamızda 530 hastanın 412'sinde (%77,8) HAV IgG pozitif tespit edildi. HAV bağışıklığı bulunmayan 118 hastanın 62 (%52.5) 'si homoseksüel kişilerden oluşmaktaydı. Tüm hastalara 0. ve 6. ayda olmak üzere 2 doz hepatit A aşısı yapılması önerildi.

HIV pozitif olgular, HBV ve HCV ko-infeksiyonu ile siroza/hepatosellüler kansere ilerleme riski altındadırlar. Farklı tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte, günümüzde HIV tedavi kılavuzları genel olarak, HIV ve hepatit B ko-infeksiyonu olan tüm bireylerin, TDF veya TAF ve lamivudin veya emtrisitabin içeren kombine ART almasını ve HBV DNA düzeyi ne olursa olsun, mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanılmasını önermektedir (2, 20, 21). Güncel kılavuzlara uygun olarak, HIV/HBV ko-infeksiyonu olan hastalardan 8' inin tedavisi TDF ve 10 hastanın tedavisi TAF içeren rejimlerle devam etmektedir.

HIV/HCV birlikteliği de sirozu ve olası karaciğer kanseri riskini artırmaktadır. Tedavi rejimi seçimi hastanın daha önce kronik hepatit C tedavisi alıp almadığına, antiretrovirallerle ilaç etkileşimi potansiyeli olup olmadığına, sirotik veya nonsirotik olmasına göre değişmektedir. Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir, Glekaprevir+Pibrentasvir, Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin gibi antiviraller tedavi seçenekleri arasındadır. Günümüzdeki tedavilerle HCV nispeten kolay tedavi edilebilmekte hemen hemen tüm hastalarda HCV RNA negatifleşebilmektedir. Bu sayede HCV' ye bağlı karaciğer sirozu ve olası karaciğer kanseri riski azaltılabilmektedir. Antiretroviraller ile HCV infeksiyonunda kullanılan ilaçlar arasında ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli yüksektir. Tedavi seçiminde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (2, 23, 24, 25, 26). Anti HCV pozitifliği olan 4 hastanın birinde HCV RNA düzeyi yüksekti, 8

haftalık Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi ile HCV RNA negatifleşti, takibi devam etmekte.

Sonuç olarak son yıllarda yüksek etkinlikli antiretroviral tedavilerle immun sistemlerindeki düzelme ile HIV ile enfekte hastaların yaşam sürelerinde uzama görülmektedir. Kronik hepatit etkenleri tedavi edilmediğinde karaciğer sirozu/kanseri'ne yol açabilmekte, HIV birlikteliğinde prognoz olumsuz yönde etkilenmektedir. HAV

kronikleşmeyen bir hepatit etkeni olmasına rağmen çocukluk yaş grubunda çoğunlukla asemptomatik seyrettiği halde erişkinlerde fulminan hepatite gidiş görülebilmektedir. Bu nedenlerle HIV enfeksiyonu nedeniyle takipli hastaların ilk başvuru sırasında HAV/HBV/HCV taramalarının yapılması, gereğinde tedavi olmaları, aşılmasının sağlanması yaşam kalitesi ve sağkalm üzerinde olumlu etkide bulunacaktır

KAYNAKLAR

1. World Health organization (WHO). <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>.: [erişim 16 Ekim 2023].
2. Tekin S, Çınar G, Barkay O, Çelik İ. [HBV and HCV coinfection in patients living with HIV]. *Klimik Derg.* 2023;36(1):3-9.
3. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.* 2008;48(2):353-67.
4. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;338(5):286-90.
5. Sun HY, Kung HC, Ho YC, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons with HIV infection in Taiwan: implications for hepatitis A vaccination. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5):e199-e205.
6. Raczynska A, Wickramasuriya NN, Kalinowska-Nowak A, et al. Acute Hepatitis A Outbreak Among Men Who Have Sex With Men in Krakow, Poland; February 2017-February 2018. *Am J Mens Health.* 2019;13(6):1557988319895141.
7. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2020;324(16):1651-69.
8. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. PART IV 114. Version 11.1. October 2022
9. Soriano V, Moreno-Torres V, Mendoza C, et al. Viral hepatitis in persons living with HIV in the post-COVID era. *AIDS Rev.* 2023;25(1):1-13.
10. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:1020-6.
11. İnci A. HIV'le enfekte olgularda hepatit B ve hepatit C seroprevalansının araştırılması. *Klimik Dergisi*, 2018, 31.1: 34.
12. Nemr WA, Nashwa RK. Development of a multiplex polymerase chain reaction assay for detection of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus 1. *World J Virol.* 2024;13(1):88164.
13. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997; 11: 597-606.
14. Gökengin D, Teymur Noori T, Andrea Alemany A et al. Sexually Transmitted Infections Prevention strategies for sexually transmitted infections, HIV, and viral hepatitis in Europe. *The Lancet Regional Health- Europe* 2023;34: 100738 Published Online 26 October 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2023.100738>
15. Logemann S, Blinkhorn R. Acute Viral Hepatitis Due to Co-infection With Hepatitis A and Hepatitis B in an Intravenous Drug User. *Cureus.* 2023;15(4): e37179.
16. Fujiwara K, Kojima H, Yasui S, et al. Hepatitis A viral load in relation to severity of the infection. *J Med Virol.* 2011;83(2):201-07.
17. Bogdanić N, Begovac J, Močibob L, et al. Hepatitis A Outbreak in Men Who Have Sex with Men Using Pre-Exposure Prophylaxis and People Living with HIV in Croatia, January to October 2022. *Viruses.* 2022;15(1):87.
18. Lin KY, Sun HY, Huang YS, et al. Durability of serologic responses to inactivated hepatitis A virus vaccination among people living with HIV following acute hepatitis A outbreak: a 5-year follow-up study. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(2):2239946.
19. Tsai PH, Tsai MS, Chiang YH, et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination among people living with HIV in Taiwan: Is one dose enough? *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55(1):18-25.
20. T. C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara-2018. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.
21. Şenoğlu S, Yeşilbağ Z. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit A Seroprevalansı ve İlişkili Risk Faktörleri. *Klimik Dergisi*, 2020, 33.2: 128-31.
22. Omland LH, Weis N, Skinhøj P, et al. Impact of hepatitis B virus co-infection on response to highly active antiretroviral treatment and

- outcome in HIV-infected individuals: a nationwide cohort study. HIV Med. 2008;9(5):300-06.
23. Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu – 2023. https://www.vhsd.org/tr/hepatit-b-klavuzu-2-23_a.html.
 24. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. J Hepatol. 2006;44(1 Suppl):S25-S27.
 25. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(9):658-66.
 26. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(11):923-30.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/514/239/9 Onay Tarihi:14.12.2022).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: SŞ, BK. Konsept: SŞ, BK. Tasarım: SŞ, BK. Veri Toplama veya İşleme: SŞ, BK. Analiz veya Yorum: SŞ, BK. Literatür Taraması: SŞ, BK. Yazma: SŞ, BK.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Nasal Septum Deviasyonu Olan Kişilerin Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Sinus Maxillaris Hacminin Hesaplanması ve Cinsiyet ile İlişkisi

Determination of the Sinus Maxillaris Volume and Its Correlation with Gender in Computed Tomography Images of Patients with Nasal Septum Deviation

¹Behiye Sarıyıldız, ²Ömer Can Kızılay, ¹İlgaz Akdoğan, ¹Gizem Sakallı

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Özet: Paranasal sinuslerin en büyüğü olan sinus maxillaris (SM) yüzde pek çok anatomik yapı ile komşuluk yapmaktadır. Bu çalışmada nasal septum deviasyonu (NSD) olan olgularda SM morfometrik olarak değerlendirilerek, NSD ile ilişkisi olup olmadığı saptamak ve SM hacminin cinsiyet ile ilişkisini tespit etmek amaçlanmıştır. Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiş olup, 150 kişiye (deviasyonu olanlar 90 kişi, deviasyonu olmayanlar 60 kişi) ait paranasal sinus BT görüntülerinde SM yüksekliği, genişliği ve derinliği ölçüldü. Elde edilen ölçümler eliptik formüle kullanılarak SM hacim hesaplaması yapıldı. NSD olan kişilerde deviasyon yönü değerlendirilip, deviasyon açısı ve deviasyon şiddeti hesaplandı. SM hacmi sağ tarafta $16,88\pm 5,69$ cm³, sol tarafta $17,07\pm 5,52$ cm³ olarak ölçüldü. Olguların %30'unda sağ septum deviasyonu, %30'unda sol septum deviasyonu saptandı, %40'ında ise deviasyon saptanmadı. Septum deviasyonu olanların %49'unda hafif, %51'inde orta şiddette deviasyon belirlendi. SM hacmi ile septum deviasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. SM'yi tüm ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Diskriminant analizinde cinsiyetlere göre ayırma en belirgin değişkenin SM yüksekliği olduğu görüldü. Cinsiyet değerlendirmesi kadınlarda %74,4, erkeklerde ise %65,3 doğruluk oranıyla belirlendi. Çalışmanın sonucunda nasal septum'un deviasyon yönünü SM hacmine etki etmediği saptanmıştır. Tüm ölçümlerde erkeklerde daha yüksek değerler elde edilmiş olup, bulgularımız SM'in morfometrik özellikleri açısından cinsel dimorfizminin önemini ortaya koymaktadır. SM hacim bulgularının klinikte yararlı olacağını ve cinsiyet tayini sürecinde adli tıpta yardımcı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Nasal Septum Deviasyonu, Sinus Maxillaris Hacmi, Bilgisayarlı Tomografi, Cinsiyet Tayini

Abstract: The sinus maxillaris (SM), the largest of the paranasal sinuses, is located next to numerous facial anatomical features. The objectives of this study were to assess the SM morphometrically in cases of nasal septum deviation (NSD), determine if it is associated with NSD, and clarify the correlation between gender and SM volume. The study was conducted at Aydın Adnan Menderes University and the height, width and depth of the SM were measured in paranasal sinus CT images of 150 subjects (90 with deviated nasal septum and 60 without deviated nasal septum). The obtained measurements were used in the elliptical formula to calculate the SM volume. In patients with deviated septum, the direction of NSD was evaluated and the deviation angle and deviation severity were calculated. SM volume was measured as 16.88 ± 5.69 cm³ on the right side and 17.07 ± 5.52 cm³ on the left side. Right septum deviation was detected in 30% of the cases, left septum deviation was detected in 30%, and no deviation was detected in 40% of the cases. Of those with deviated septum, 49% had mild deviation and 51% had moderate deviation. There was a statistically significant difference between SM volume and septal deviation. There was a statistically significant difference between men and women in all measurements of SM. Discriminant analysis showed that the most prominent variable in discrimination according to gender was SM height. Gender assessment was determined with an accuracy rate of 74.4% in women and 65.3% in men. As a result of the study, it was determined that the deviation side of the nasal septum did not affect the SM volume. Higher values were obtained in men in all measurements and our findings reveal the importance of sexual dimorphism in terms of morphometric properties of the SM. We think that SM volume findings will be useful in the clinic and can be used as an aid in forensic medicine in the process of gender determination.

Keywords: Nasal Septum Deviation, Sinus Maxillaris Volume, Computed Tomography, Gender Determination

ORCID ID of the authors: BS. [0000-0001-5509-8533](https://orcid.org/0000-0001-5509-8533), IA. [0000-0003-3324-4629](https://orcid.org/0000-0003-3324-4629), ÖCK. [0000-0002-3526-858X](https://orcid.org/0000-0002-3526-858X), GS. [0000-0003-3435-386X](https://orcid.org/0000-0003-3435-386X)

Received 17.03.2024

Accepted 24.05.2024

Online published 04.06.2024

Correspondence: Behiye SARIYILDIZ– Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
e-mail: drbehiyeboz@hotmail.com

1. Introduction

Üst çene kemiği olarak da bilinen os maxilla, yüz iskeletinin ana bölümünü oluşturur ve yüzün şekillenmesinde çok önemli bir rol oynar. Ayrıca birçok anatomik oluşumla önemli komşuluklar yapar (1,2). Paranasal sinüsler içerisinde en büyüğü olan sinus maxillaris (SM), os maxilla'nın corpus'u içerisine bilateral yerleşmiş piramit biçiminde silyalı mukozla kaplı hava dolu boşluktur (1,2). SM ilk olarak 1400'lü yılların sonlarında Leonardo da Vinci tarafından tanımlanmış ve 1651'de İngiliz anatomist N. Highmore tarafından belgelenmiştir (3,4). SM, regio maxillofacialis'de ve cranium'un merkezinde yer alıp pek çok önemli anatomik yapı ile komşuluğu bulunmaktadır (1,3). SM'in 0-3 yaş ve 7-12 yaş arası iki büyüme aşaması vardır. SM yetişkin boyutuna kişinin ergenlik döneminin sonlarında ulaşır. SM'in gelişim süreci palatum durum ile ilişkilidir (1,5).

Kıkırdak, kemik ve fibröz bir yapıdan oluşan septum nasi, burun boşluğunu ikiye bölen bir duvar olarak tanımlanabilir (1,2). Nasal septum deviasyonu (NSD), septum nasi'yi oluşturan kıkırdak ya da kemik dokunun ve her ikisinden de kaynaklanabilen sağ veya sol tarafa doğru orta hattın sapmasıdır (6-9). Çalışmalar incelendiğinde, değerlendirilen kriterlere ve incelenen popülasyonlara bağlı olarak bireylerin %18-65'inin NSD gözlenmekte ve NSD Avrupa popülasyonunda daha yüksek bir prevalansa sahiptir (8). Nazal septum, kraniofasial iskeletin gelişiminde anahtar bir rol üstlenmektedir (8,10). Nazal septum'un gelişim sürecinde çevre dokulara uyguladığı kuvvetlerle orta yüz, sagittal ve vertikal maksiller büyümenin gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8,11). Nazal septum'un gelişim süreci çevredeki iskelet dokular arasındaki etkileşimi nedeniyle yüz gelişim sürecinde etkili rol üstlenir. Nasal septum'un kemik bölümünde oluşacak deviasyon yüzde facial asimetri gözlenmesine sebep olabilir (12-14). Böylece nasal septum da oluşan deviasyonla beraber palatum durumda oluşacak açılma SM'i de etkilemektedir. (6,13-14). Literatür incelendiğinde NSD'nin SM hacmini etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (6,16-19).

Adli tıp incelemelerinde en zor süreç iskelet ve çürümüş insan kalıntılarında bireyin tanımlanmasıdır (20). Bu tanımlama için başlangıç noktası olarak cinsiyetin belirlenmesi gereklidir. Pelvisin sonra, kafatası yüksek cinsel dimorfizm gösteren anatomik oluşumlardır. Olay yerinde bulduklarında tanımlama için öncelikle tercih edilen kemiklerdir (21,22). Son zamandaki yeni çalışmalar kemiklerin aşırı deformite gözlendiği durumlarda, SM'in anatomik bütünlüğünü kaybetmediğini ve bu nedenle SM'in cinsiyet tayini ve yaş tahmini için kullanılabileceği bildirilmiştir (20,22-25).

Bu çalışmada NSD olan olgularda SM'in morfometrik olarak değerlendirilerek, NSD ile ilişkisi olup olmadığını saptamak ve SM hacminin cinsiyet ile ilişkisini tespit etmek amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

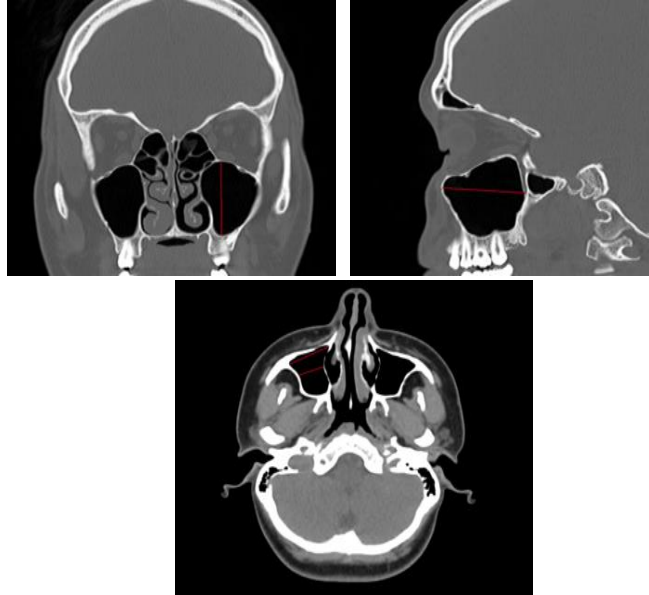
Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı (Karar No: 2021-124 Onay Tarihi: 24/06/2021). Çalışmaya alınan bireylerin, Haziran 2019 – Mayıs 2021 tarihleri arasında xxxx Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne çeşitli nazal şikayetler nedeni ile başvuran 18 yaş ve üzeri hastaların Radyoloji Anabilim Dalı tarafından çekilen paranasal sinus bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Geçirilmiş kafa tabanı veya paranasal sinus cerrahi öyküsü, konjenital yüz anomalisi, ethmoid çatıda erozyona neden olan mevcut ya da geçirilmiş hastalık öyküsü, kromozomal anomalisi olan hastalar, sinonasal tümörü olanlar, akut sinüziti olanlar ölçümlerde sapmalara neden olabileceği düşünülerek dâhil edilemedi. Bu kriterler ışığında değerlendirilen 287 verilerden çalışmaya 18 ile 60 yaş arasında 78 kadın 72'si erkek toplam 150 paranasal sinus BT görüntüleri değerlendirmeye alındı. Değerlendirmeye alınan BT görüntüleri xxxxx Üniversitesi Tıp Fakültesi PACS BT görüntüleme sistemi üzerinde ölçümler yapıldı.

Çalışmada 150 bireye ait paranasal sinus BT görüntülerinde SM'in yüksekliği (SMY),

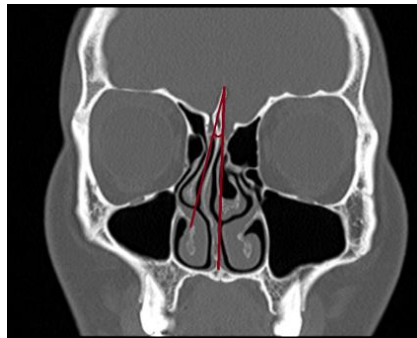
genişliği, orta hatta en büyük genişliği (SMG) ve derinliği (SMD) santimetre (cm) cinsinden ölçülüp kaydedildi. Elde edilen ölçümler eliptik formülde kullanılarak her bir sinus maxillaris hacmi (SMH) cm^3 (santimetre kp) cinsinden hesaplandı. Eliptik hacim formülü, $V (\text{SMH}) = (\text{SM maksimum genişlik}) \times (\text{SM maksimum yükseklik}) \times (\text{SM maksimum derinlik}) \times 0,5$ 'dir (26). NSD olan kişilerde NSD'nun yönü değerlendirilip, sinus deviasyon aısı (SDA) derece cinsinden ölçülüp ve deviasyon şiddeti değerlendirilip kaydedildi. Os maxilla'nın spina nasais anterior'dan crista galli'ye çizilen lineer çizgi ile crista galli'den nazal septum'un en deviasyon bölgesine çizilen lineer çizgi arasındaki açı SDA olarak kabul edildi.

İstatiksel analiz

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics version 22 programına aktarıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde maksimum, minimum, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermemesi Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Verilerden normal dağılım gösteren gruplarda Independent-Sample T Test analizi uygulanırken, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U Testi uygulandı. Elde edilen veriler cinsiyet tayini belirlemedeki rolleri için diskriminant analizi uygulandı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.



şekil 1. Morfometrik değerlerin lm: 1. SM'in maksimum yüksekliği, 2. SM'in maksimum derinliği, 3. SM'in maksimum genişliği, 4. SM'in orta hattındaki maksimum genişliği



şekil 2. Nasal septum deviasyon aısı

3. Bulgular

Bu çalışmada, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi PACS BT görüntüleme sisteminden alınan 150 bireyin paranasal sinus BT görüntüsü (78 kadın, 72 erkek) üzerinde toplam 300 SM analiz edildi. SM'in genişlik, derinlik ve yükseklik parametreleri ölçülüp eliptik metotlar kullanılarak SM'in hacim hesaplaması yapıldı. Olguların %30'unda sağ NSD, %30'unda sol NSD saptandı, %40'ında ise deviasyon saptanmadı. NSD olanların %49'unda hafif, %51'inde orta şiddette deviasyon olarak belirlendi. Tüm ölçümler

kadınlarda erkeklere göre daha düşük ortalama değere elde edildi. Sol tarafın SM genişliği ve derinliği sağ tarafa göre daha yüksek ortalama değerlere sahipti. SMH sağ tarafta $16,88 \pm 5,69$ cm³, sol tarafta $17,07 \pm 5,52$ cm³ olarak ölçüldü (Tablo 1). NSD olanlarda olmayanlara göre erkeklerde SMH'nin ortalama değerleri kadınlara göre daha yüksekti. SDA sol tarafta hem kadında hem erkekte daha yüksek ortalama değerdedi (Tablo 2).

Tablo 1. Sinus maxillaris'in boyutlarının, hacimlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	Sağ taraf			Sol taraf		
	Kadın (N:78)	Erkek (N:72)	Toplam	Kadın (N:78)	Erkek (N:72)	Toplam
	Ort±sd (Min-maks)	Ort±sd (Min-maks)	Ort±sd (Min-maks)	Ort±sd (Min-maks)	Ort±sd (Min-maks)	Ort±sd (Min-maks)
SMY (cm)	3,51±0,41 (2,24-4,87)	3,98±0,55 (2,46-2,69)	3,74±0,53 (2,24-5,15)	3,51±0,42 (2,14-4,39)	3,97±0,51 (2,26-2,77)	3,73±0,52 (2,14-5,03)
SMG (cm)	2,21±0,33 (1,46-3,10)	2,44±0,42 (1,97-1,5)	2,32±0,39 (1,46-3,47)	3,62±0,29 (2,90-4,23)	3,90±0,35 (1,63-3,27)	3,75±0,35 (2,90-4,90)
SMD (cm)	3,68±0,30 (2,88-4,38)	3,87±0,36 (1,6-2,97)	3,71±0,34 (2,88-4,57)	2,28±0,33 (1,55-3,00)	2,46±0,37 (1,98-1,65)	2,37±0,36 (1,55-3,63)
SMH (cm ³)	14,54±3,89 (5,89-25,90)	19,41±5,94 (7,22-31,11)	16,88±5,69 (5,89-31,11)	14,76±3,90 (4,81-25,58)	19,58±5,94 (8,51-36,83)	17,07±5,52 (4,81-36,83)

Ort: ortalama; sd: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; cm: santimetre; SM: sinus maxillaris; SMG: SM genişlik; SMY: SM yükseklik; SMD: SM derinlik

Tablo 2. NSD olan ve olmayan bireylerin sinus maxillaris'in boyutlarının, hacimlerinin ve SDA'nın ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

Ölçümler	Cinsiyet	Nasal septum deviasyonu olanlar Kadın N:45, Erkek N:45		Nasal septum deviasyonu olmayanlar Kadın N:33, Erkek N:27	
		Sağ	Sol	Sağ	Sol
		Ort±sd (min-maks)	Ort±sd (min-maks)	Ort±sd (min-maks)	Ort±sd (min-maks)
SMY (cm)	Kadın	3,52±0,38 (2,24-4,27)	3,52±0,41 (2,68-4,39)	3,51±0,47 (2,39-4,87)	3,51±0,45 (2,14-4,32)
	Erkek	4,0±0,54 (2,97-5,10)	4,0±0,47 (3-4,95)	3,93±0,58 (2,69-5,15)	3,89±0,59 (2,77-5,03)
SMG (cm)	Kadın	2,25±0,35 (1,68-3,1)	3,59±0,32 (3,02-4,23)	2,12±0,29 (1,46-2,69)	3,68±0,31 (2,90-4,21)
	Erkek	2,44±0,42 (1,50-3,28)	3,89±0,33 (3,27-4,58)	2,44±0,42 (1,71-3,47)	3,90±0,39 (3,4-4,9)
SMD (cm)	Kadın	3,65±0,31 (2,88-4,33)	2,32±0,32 (1,60-2,82)	3,74±0,31 (2,99-4,38)	2,20±0,35 (1,55-3)
	Erkek	3,86±0,36 (2,97-4,57)	2,48±0,35 (1,65-3,48)	3,90±0,35 (3,27-4,43)	2,43±0,36 (1,77-3,63)

SMH (cm^3)	Kadın	14,72±3,97 (7,53-25,90)	14,86±3,58 (7,82-23,12)	14,23±3,80 (5,89-22,48)	14,60±4,48 (4,81-23,581)
	Erkek	19,42±6,21 (7,22-30,29)	19,75±5,41 (8,51-29,98)	19,39±6,45 (8,11-31,11)	19,18±7,13 (8,58-36,83)
NDS sağ taraf olanlar (N:45) Ort±sd (min-maks)			NDS sol taraf olanlar (N:45) Ort±sd (min-maks)		
SDA ($^\circ$)	Kadın	8,36±2,49 (2,7-13)		9,85±4,18 (3-24)	
	Erkek	8,46±3,14 (1,5-14,5)		9,22±2,94 (3,9-14)	

Ort: ortalama; sd: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; cm: santimetre; cm^3 : santimetre kare; SMH: sinus maxillaris hacmi; SMG: SM genişlik; SMY: SM yükseklik; SMD: SM derinlik; SDA: septum deviasyon açısı

Tablo 3. Sinus maxillaris boyutları, hacmi ve SDA ile cinsiyetler arasındaki farklılığı belirlemek için Independent-Sample T Test ve Mann-Whitney U Testi analizi

		N	Ort±sd	t*	sd	p
SMY Sağ	Kadın	78	3,51±0,41	5,844	0,464	0,000
	Erkek	72	3,98±0,55			
SMD Sağ	Kadın	78	3,68±0,30	3,421	0,186	0,001
	Erkek	72	3,87±0,36			
SMG Sağ	Kadın	78	2,21±0,33	3,745	0,233	0,000
	Erkek	72	2,44±0,42			
SMY Sol	Kadın	78	3,51±0,42	5,416	0,484	0,000
	Erkek	72	3,97±0,51			
SMG Sol	Kadın	78	3,62±0,29	4,837	0,304	0,000
	Erkek	72	3,90±0,35			
		N	Ort±sd	U**	Z	p
SMD Sol	Kadın	78	2,28±0,33	2012,5	2,993	0,003
	Erkek	72	2,46±0,37			
SMH-Sağ	Kadın	78	14,54±3,89	1484	4,981	0,000
	Erkek	72	19,41±5,94			
SMH-Sol	Kadın	78	14,76±3,90	1471,5	5,028	0,000
	Erkek	72	19,58±5,94			
SDA	Kadın	78	5,83±5,20	2708,5	0,381	0,703
	Erkek	72	6,14±4,81			

Ort: ortalama; sd: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; cm: santimetre; cm^3 : santimetre kare; SMH: sinus maxillaris hacmi; SMG: SM genişlik; SMY: SM yükseklik; SMD: SM derinlik; SDA: septum deviasyon açısı; $p < 0,05$

SM'in tüm ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Erkeklerin SM boyutları ve hacmi

kadınlara göre daha yüksek ortalama değere sahipti. SDA ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kadınlarda SDA erkeklere göre daha düşük ortalama değere elde edildi (Tablo 3).

Tablo 4. Sinus maxillaris boyutları ve hacmi ile NSD arasındaki farklılığı belirlemek için Independent-Sample T Test ve Mann–Whitney U Testi analizi

		N	Ort±sd	t*	sd	p
SMY Sağ	NSD var	60	3,51±0,41	0,644	0,060	0,521
	NSD yok	90	3,98±0,55			
SMD Sağ	NSD var	60	3,68±0,30	0,897	0,053	0,371
	NSD yok	90	3,87±0,36			
SMG Sağ	NSD var	60	2,21±0,33	1,233	0,84	0,219
	NSD yok	90	2,44±0,42			
SMY Sol	NSD var	60	3,51±0,42	0,950	0,085	0,343
	NSD yok	90	3,97±0,51			
SMG Sol	NSD var	60	3,62±0,29	0,586	0,036	0,559
	NSD yok	90	3,90±0,35			
		N	Ort±sd	U**	Z	p
SMD Sol	NSD var	90	2,28±0,33	2012,5	2,993	0,003
	NSD yok	60	2,46±0,37			
SMH- Sağ	NSD var	90	17,0,7±5,70	1484	4,981	0,000
	NSD yok	60	19,41±5,94			
SMH- Sol	NSD var	90	17,30±5,19	1471,5	5,028	0,000
	NSD yok	60	19,58±5,94			

Ort: ortalama; sd: standart sapma; min: minimum; maks: maksimum; cm: santimetre; cm³: santimetre kare; SMH: sinus maxillaris hacmi; SMG: SM genişlik; SMY: SM yükseklik; SMD: SM derinlik; NSD: Nasal septum deviasyonu, p<0,05

NSD olması ve olmaması ile her iki tarafın SMH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. NSD olan kişilerin SMH'nin ortalama değeri deviasyon olmayanlara göre daha düşük hacim ortalama değerine sahipti. NSD olması ve olmaması ile sol SM derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, her iki tarafın SM'in diğer boyutları ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Tablo 4). NSD sağ taraf olanların SMH'ni karşılaştırdığımızda 28(%63) kişinin sol SMH, sağ tarafa göre daha küçük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,847). NSD sol taraf olan kişilerin SMH'ni karşılaştırdığımızda 25 (%56) kişinin sağ

SMH, sol tarafa göre daha küçük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,754).

SM boyutları incelendiğinde SM yüksekliği cinsiyet ayırımında etkin olduğu diskriminant analizinde istatistiksel olarak gösterdi. Cinsiyet tayini için Standart Kanonik Ayırt Edici Fonksiyon Katsayısı kullanılarak elde edilen formül ise Diskriminant Fonksiyonu= $8,300 + (0,137 \times M1)$ şeklindedir. Tablo 5'de Diskriminant Analizi için korelasyon istatistikleri verilmiştir. Yapılan diskriminant analizinde SM yüksekliği kadınlarda %74,4, erkeklerde ise %65,3 oranında cinsiyet tahmin edebildiği elde edilmiştir.

Tablo 5. Diskriminant analizi sonuçları

Özdeğer	% Varyans	Kanonik Korelasyonu	Wilks' Lambda	X2	Anlamlılık
0,263	100,0	0,456	0,792	10,051	,019

4. Tartışma

SM'in gelişim süreci platum durum ile ilişkilidir (1,5). Nasal septum'un herhangi bir tarafa deviasyon yapması burun boşluğunu ve yüz şeklini etkilemektedir. Oluşan deviasyonla beraber palatum durum'da açılanmaya sebep olacaktır (6, 12-15). NSD'nun SMH'ni etkilediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (27-29).

Türk popülasyonunda yapılan çalışmalar incelendiğinde, bir çalışma da 3 boyutlu modelleme yazılımı kullanarak SMH'ni hesaplamışlardır (28). Kontrol grubunun sağ ve sol SMH sırasıyla $14,51 \pm 4,07 \text{ cm}^3$ ve $14,16 \pm 4,41 \text{ cm}^3$, NSD grubunda ise sırasıyla $13,36 \pm 4,70 \text{ cm}^3$ ve $13,87 \pm 4,75 \text{ cm}^3$ olarak elde etmişlerdir. Diğer bir çalışma da (29), üç boyutlu modelleme yöntemiyle hesaplanan SMH'nin sağ NSD olan kişilerde sağ ve sol SMH sırasıyla $11,1 \pm 3,4 \text{ cm}^3$ ve $12,8 \pm 3,5 \text{ cm}^3$ olarak, sol NSD olan kişilerde ise sırasıyla $12,2 \pm 5,3 \text{ cm}^3$ ve $10,8 \pm 4,7 \text{ cm}^3$ olarak ve kontrol grubunda sağ ve sol SMH sırasıyla $11,1 \pm 4,7 \text{ cm}^3$ ve $11,5 \pm 4,4 \text{ cm}^3$ olarak bulmuşlardır. Brezilya popülasyonuna ait CT görüntülerinden, Horos DICOM Viewer yazılımı kullanarak SMH'ni değerlendirilen çalışmada (30) SMH'ni sağ tarafta $20,20 \pm 6,04 \text{ cm}^3$ ve sol tarafta $20,35 \pm 5,67 \text{ cm}^3$ olarak elde etmişlerdir. Sağ ile sol SMH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını böylece taraf fark etmeksizin SMH'ni etkilemediğini bildirmişlerdir. Hindistan popülasyonuna ait CT görüntülerinden SMH, Romexis Viewer yazılımıyla hesaplanan çalışmada (31) sağ taraf SMH kadında $15,21 \pm 3,69 \text{ cm}^3$ erkekte $19,22 \pm 5,74 \text{ cm}^3$ sol tarafta ise kadında $15,10 \pm 3,61 \text{ cm}^3$ erkekte $18,86 \pm 5,43 \text{ cm}^3$ olarak bulmuşlardır. Her iki tarafın SM hacimlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirmiştir. İsveç popülasyonuna ait kişilerin CT görüntülerinden yapılan çalışmada (26) SMH eliptik formül kullanılarak hesaplanmıştır. Sağ SMH kadınlarda $14 \pm 3 \text{ cm}^3$ erkeklerde $18 \pm 6 \text{ cm}^3$, sol SMH kadınlarda $15 \pm 4 \text{ cm}^3$ ve erkeklerde $18 \pm 7 \text{ cm}^3$ olarak elde edilmiştir. SMH'nin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda eliptik formülle hesaplanan SMH, sağ tarafta $16,88 \pm 5,69 \text{ cm}^3$, sol tarafta $17,07 \pm 5,52 \text{ cm}^3$

olarak ölçüldü. Sağ SMH kadında $14,54 \pm 3,89 \text{ cm}^3$ erkekte $19,41 \pm 5,94 \text{ cm}^3$ ve sol SMH kadında $14,76 \pm 3,9 \text{ cm}^3$ erkekte ise $19,58 \pm 5,94 \text{ cm}^3$ olarak elde ettik. Türk popülasyonunda farklı yöntemlerle ölçülen SMH ile çalışmamızdaki SMH benzer ortalama değerlere sahipti. Diğer popülasyonlarda farklı yöntemle hesaplanan SM hacimleri ile karşılaştırdığımızda bulduğumuz ortalama değerler daha düşüktü. Farklı popülasyonda bizimle aynı yöntem kullanılarak ölçülen SMH'nin ortalama değeri çalışmamızdaki SMH'nin ortalama değerine yakındı. Bu çalışmalar ışığında ırksal farklılıkları belirlenmek için daha fazla morfometrik karşılaştırmalar yapılmalı ve ölçüm metodu için standardize bir yöntem oluşturulması gerektiğini düşünüyoruz.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada (27), nasal septum'un deviasyon olduğu tarafta, SMH'nin azaldığını ve sinüzit bulgularının görülme sıklığının anlamlı derecede arttığını bildirilmiştir. Türk popülasyonunda yapılan çalışma (28), orta ve şiddetli NSD vakalarında SMH deviasyonun olduğu taraf, karşı tarafa göre anlamlı derecede daha küçük olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışma da (29), NSD gözlenen kişilerde SMH'nin deviasyon tarafında daha küçük olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda NSD varlığı ile her iki tarafın SMH arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. NSD olan kişilerin SMH ortalama değeri, deviasyon olmayanlara göre daha düşüktü ve literatürle benzerdi. Fakat deviasyonun olduğu taraftaki SMH'nin küçük olması çalışma grubumuz için istatistiksel olarak anlamlı değildi. NSD görülen kişilerde demografik faktörlerde göz önüne alınarak SM değerlendirilmeli ve oluşan patolojik durumlarla ilişkisi ortaya konulmalıdır.

Literatürde antropometrik standartların belirlenmesi ve adli bilimler için veri tabanı oluşturulabilmesi için farklı popülasyonlara ait insan iskeletinin her açıdan incelenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (32-34). Popülasyona özgü değişen anatomik özelliklerin değerlendirilmesi sonuçların çeşitliliğini arttırmaktadır. Bu nedenle birçok farklı parametrelerin çeşitli popülasyonlarda

değerlendirilmesine ve standartlaştırılmış verilerin ortaya konulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (32,35). Çalışmamızda Türk popülasyonuna ait SM boyutlarının morfolometrik değerlerini ortaya koymak ve cinsiyet tahmini için uygulanabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Brezilya popülasyonunda yapılan çalışmada (35) SM ölçümleri erkeklerde anlamlı derecede yüksek ve ayrıca her iki cinsiyet içinde sağ ve sol taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını söylemişlerdir. Teke ve arkadaşları (36), SM boyutlarını (genişliği, yüksekliği ve uzunluğu) ölçtüğü çalışmada erkekler ve kadınlar arasında SM boyutları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu kadınların SM boyutlarının kadınlarda erkeklere göre daha küçük olduğunu bildirmişlerdir. İran'da yapılan çalışmada (37), SM boyutları ve sağ ve sol SM arasındaki maksimum mesafe değerlendirilmiştir. Tüm ölçümlerde kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark elde etmişlerdir. İsveç popülasyonuna ait kişilerin CT görüntülerinden yapılan çalışmada (26), SMH ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve SMH'nin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Güney Hindistan kökenli bireylere ait kuru kafatası üzerinde yapılan çalışmada (38), erkeklerin SMH'nin kadınlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Hindistan'da yapılan çalışmada (39), SM boyutları ve hacmi ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu ve özellikle sağ SMH cinsiyet belirlemede doğru tanısal parametre olarak kullanılacağını bildirmişlerdir. SMH'nin değerlendirildiği başka bir çalışmada (40), SMH'nin taraflar arasında anlamlı fark olmadığını, yaş ile arasında korelasyon bulunmadığını fakat cinsiyetler arasında istatistiksel fark olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca SMH'nin cinsel dimorfizm varlığını gösterdiğini ve adli tıpta cinsiyet tahmini için yararlı olabileceğini vurgulamışlardır. Bazı çalışmalar ise bu sonuçlardan farklı bulgular ortaya koymuştur (41-43). İtalya'da yapılan çalışmada (41) SMH'nin erkek ve kadın da benzer olduğunu vurgulamışlardır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde gerçekleştirilen çalışmada

(42), erkekler kadınlara göre önemli ölçüde daha büyük SM boyutlarına sahip olmalarına rağmen SMH ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. İran da yapılan benzer bir çalışmada da (43), SMH'nin cinsiyet tayininde kesin ve güvenilir bir göstergesi olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda SM'in tüm boyutları ve hacmi ile cinsiyetler arasında anlamlı farklılık vardı. Erkeklerde SM'in boyutları ve hacmi kadınlara göre daha yüksek ortalama değere sahipti ve çoğu literatür ile benzerdi. SMH'nin cinsiyet tayininde ayırıcı olmadığını vurgulayan çalışmalar bulunmasından dolayı, bu bölgenin detaylı morfolometrik analizi yapılarak çeşitli parametrelerle karşılaştırılıp desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Farias ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (35), cinsiyet tayini için en dimorfizm gösteren ölçümün %77,7 doğruluk oranıyla SM'in boyu olduğunu ve kadınlarda %87,8, erkeklerde ise %80, doğruluk oranına sahip olduğunu bildirilmişlerdir. Ayrıca SM boyutlarının ölçümü Brezilya popülasyonunda cinsiyet tespiti için kullanılabilir bir yöntem olabileceğini vurgulamışlardır. Türk popülasyonunda yapılan çalışmada (36), SM boyutlarının cinsiyeti belirlemede kadınlarda %69,4 ve erkeklerde %69,2 olduğunu bildirilmiştir. Fransa'da yapılan çalışmada (40) ise SMH, diğer ölçümlere göre daha yüksek cinsel dimorfizm gösterdiğini ve sağ SMH'nin cinsel dimorfizm oranı %85,46, sol ise %78,38 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda SM yüksekliği cinsiyet ayırımında diğerlerine göre daha yüksek cinsel dimorfizm gösterdi. Yapılan diskriminant analizinde SM yüksekliği kadınlarda %74,4, erkeklerde ise %65,3 doğruluk oranı elde edildi.

NSD olup olmaması SMH'ni etkilerken SM boyutlarında etkili olmamaktaydı. SMH cinsiyet tayini amaçlı çalışmalarda değerlidir. Literatürdeki farklılıklardan dolayı SMH'nin nasal septum'un deviasyon yönüyle ilişkisini daha geniş popülasyonda ve detaylı değerlendirilmesi gereklidir. Değerlendirmede kullanılan ölçüm yöntemleri güvenilirlik açısından karşılaştırılıp uygun yöntem belirlenmelidir. Ayrıca farklı yaş gruplarında

SM morfometrik analizinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 6. Baskı. Ankara:Güneş Kitabevi, 2016.
- Standring S. (Edited by). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41nd Edition, Hollanda: Elsevier Limited, 2016.
- Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dento maxillo facial radiology*. 2019; 48(8), 20190205.
- Anagnostopoulou S, Venieratos D, Spyropoulos N. Classification of human maxillar sinuses according to their geometric features. *Anat Anz*. 1991; 173(3):121–30.
- Cho SH, Kim TH, Kim KR, Lee J, Lee D, Kim J, et al. Factors for Maxillary Sinus Volume and Craniofacial Anatomical Features in Adults With Chronic Rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136(6):610–615.
- Kapusuz GZ, Ozkiris M, Okur A, Karacavus S, Saydam L. The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 270: 3069-3073.
- Razavi M, Shams N, Pirasteh SMA. Determining the effects of deviated nasal septum on maxillary sinus volume using cone-beam computed tomography. *Immunopathologia Persa*. 2022; 9(1), e34427-e34427.
- Kazimierczak N, Kazimierczak W, Serafin Z, Nowicki P, Lemanowicz A, Nadolska K, et al. Correlation Analysis of Nasal Septum Deviation and Results of AI-Driven Automated 3D Cephalometric Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(20):6621.
- Al-Rawi NH, Uthman AT, Abdulhameed E, Al Nuaimi AS, Seraj Z. Concha bullosa, nasal septal deviation, and their impacts on maxillary sinus volume among Emirati people: a cone-beam computed tomography study. *Imaging science in dentistry*. 2019; 49(1):45-51.
- Denour E, Roussel LO, Woo AS, Boyajian M, Crozier J. Quantification of Nasal Septal Deviation with Computed Tomography Data. *J Craniofacial Surg*. 2020; 31:1659–1663.
- Baddam P, Kung T, Adesida AB, Graf D. Histological and Molecular Characterization of the Growing Nasal Septum in Mice. *J Anat*. 2020; 238:751–764.
- D'Ascanio L, Lancione C, Pompa G, Rebuffini E, Mansi N, Manzini M. Craniofacial growth in children with nasal septum deviation: a cephalometric comparative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(10):1180-1183.
- Hartman C, Holton N, Miller S, Yokley T, Marshall S, Srinivasan S et al. Nasal Septal Deviation and Facial Skeletal Asymmetries. *Anat. Rec*. 2016; 299: 295-306.
- Shamaei-Tousi A, Veneziano A, Landi F. Relation between nasal septum deviation and facial asymmetry: an ontogenetic analysis from infants to children using geometric Morphometrics. *Applied Sciences*, 2022, 12.22: 11362.
- Serifoglu I, Oz İI, Damar M, Buyukuysal MC, Tosun A, Tokgöz Ö. Relationship between the degree and direction of nasal septum deviation and nasal bone morphology. *Head Face Med*. 2017; 13(3):1-6.
- Karatas D, Koç A, Yüksel F, Dogan M, Bayram A, Cihan MC. The effect of nasal septal deviation on frontal and maxillary sinus volumes and development of sinusitis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015; 26(5):1508-1512.
- Orhan I, Ormeci T, Aydin S, Altin G, Urger E, Soylu E et al. Morphometric analysis of the maxillary sinus in patients with nasal septum deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(4):727-732.
- Aşantoğrul F, Coşgunarslan A. The effect of anatomical variations of the sinonasal region on maxillary sinus volume and dimensions: a three-dimensional study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022; 88(1):118-127.
- Jeon EY, Lee JH, Park SB, Park JT. Three-dimensional Evaluation of Maxillary Sinus Volume in Different Sex Groups Using Cone-beam Computed Tomography. *Medico-legal Update*. 2020; 20(1).
- Bangi BB, Ginjupally U, Nadendla LK, Vadla B. 3D evaluation of maxillary sinus using computed tomography: a sexual dimorphic study *Int. J. Dent.*, 2017; 2017:1-4.
- Durić M, Rakočević Z, Donić D. The reliability of sex determination of skeletons from forensic context in the Balkans *Forensic Sci. Int*. 2005; 147(2-3):159-164.
- Uthman AT, Al-Rawi NH, Al-Naaimi AS, Al-Timimi JF. Evaluation of maxillary sinus dimensions in gender determination using helical CT scanning *J. Forensic Sci*. 2011; 56(2):403-408.
- Tunis TS, Sarig R, Cohen H, Medlej B, Peled N, May H. Sex estimation using computed tomography of the mandible *Int J Legal Med*. (2017); 131(6): 1691-1700,
- Akhlaghi M, Bakhtavar K, Kamali A, Maarefdoost J, Sheikhzadi A, Mousavi F, et al. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in

- Iranian adults: a cross-sectional study. *J Forensic Legal Med.* 2017; 49:94–100.
25. Sharma SK, Jehan M, Kumar A. Measurements of maxillary sinus volume and dimensions by computed tomography scan for gender determination. *Journal of the Anatomical Society of India.* 2014; 63(1):36–42.
 26. Sahlstrand-Johnson P, Jannert M, Strömbeck A, Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med Imaging.* 2011; 11(8): 1-7.
 27. Kalsotra G, Saroch P, Gupta A, Kalsotra P, Saraf A. The Variations in Deviation of Nasal Septum and their Impact on Maxillary Sinus Volume and Occurrence of Sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 75(3):1762-1766.
 28. Kalabalık F, Tarım EE. Investigation of maxillary sinus volume relationships with nasal septal deviation, concha bullosa, and impacted or missing teeth using cone-beam computed tomography. *Oral Radiol.* 2019; 35(3):287-295.
 29. Orhan I, Ormeci T, Aydin S, Altin G, Urger E, Soylu E, et al. Morphometric analysis of the maxillary sinus in patients with nasal septum deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(4):727-732.
 30. Lessa AMG, Oliveira VS, Costa RBA Meneses ATR, Crusóé-Rebello I, Costa FWG et al. Anatomical study of the maxillary sinus: which characteristics can influence its volume?. *Surg Radiol Anat* 2023; 45(1):81–87.
 31. Kannampurath A, Leela Srikanthannair S, Mathew P, Siva Prasad T. Maxillary sinus in gender determination: a morphometric analysis using cone beam computed tomography. *Forensic science, medicine, and pathology* 2023.
 32. Iscan MY. Forensic anthropology of sex and body size. *Forensic Sci Int* 2015; 147(2):107–112.
 33. Paknahad Z, Shahidi M, Zarei S. Sexual dimorphism of maxillary sinus dimensions using cone-beam computed tomography. *J Forensic Sci.* 2016; 62(2):395–398.
 34. Gamba TO, Yamasaki MC, Groppo FC, Silveira HLD, Boscolo SMA, Sanderik GCH, et al. Validation study of a new method for sexual prediction based on CBCT analysis of maxillary sinus and mandibular canal. *Arch Oral Biol.* 2017; 83:118–123.
 35. Farias Gomes A, de Oliveira Gamba T, Yamasaki MC, Groppo FC, Haiter Neto F, et al. Development and validation of a formula based on maxillary sinus measurements as a tool for sex estimation: a cone beam computed tomography study. *International journal of legal medicine,* 2019; 133:1241-1249.
 36. Teke HY, Duran S, Canturk N, Canturk G. Determination of gender by measuring the size of the maxillary sinuses in computerized tomography scans. *Surg Radiol Anat.* 2007; 29(1):9-13.
 37. Akhlaghi M, Bakhtavar K, Kamali A, Maarefdoost J, Sheikhzadi A, Mousavi F, et al. The diagnostic value of anthropometric indices of maxillary sinuses for sex determination using CT-scan images in Iranian adults: A cross-sectional study. *J Forensic Leg Med.* 2017; 49:94–100.
 38. Vidya CS, Shamasundar NM, Manjunatha B, Raichurkar K. Evaluation of size and volume of maxillary sinus to determine gender by 3D computerized tomography scan method using dry skulls of South Indian origin. *Int J Curr Res Rev.* 2013; 5(3):97–100.
 39. Kanthem RK, Guttikonda VR, Yeluri S, Kumari G. Sex determination using maxillary sinus. *J Forensic Dent Sci.* 2015; 7(2):163–167.
 40. Radulesco T, Michel J, Mancini J, Dessi P, Adalian P. Sex estimation from human cranium: forensic and anthropological interest of maxillary sinus volumes. *J Forensic Sci.* 2018; 63(3):805–808.
 41. Saccucci M, Cipriani F, Carderi S, Carlo G, D'Attilio M, Rodolfo D et al. Gender assessment through three-dimensional analysis of maxillary sinuses by means of cone beam computed tomography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(2):185-193.
 42. Al-Rawi NH, Uthman AT, Abdulhameed E, Al Nuaimi AS, Seraj Z. Concha bullosa, nasal septal deviation, and their impacts on maxillary sinus volume among Emirati people: A cone-beam computed tomography study. *Imaging science in dentistry,* 2019; 49(1):45–51.
 43. Etemadi S, Seylavi G, Yadegari A. Correlation of the maxillary sinus volume with gender and some of craniofacial indices using cone beam computed tomography. *Biosci Biotechnol Res Commun.* 2017; 10(3):580–586.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2021-124 Onay Tarihi: 24/06/2021).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: BS, ÖCK, IA. Tasarım: BS, ÖCK. Veri Toplama veya İşleme: BS, GS. Analiz veya Yorum: BS, ÖCK, GS. Literatür Taraması: ÖCK, BS, GS. Yazma: ÖCK, BS, GS.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Santral Puberte Prekoks Tanılı Kızlarda GNRH Analog Tedavisinin Antropometrik Ölçüm Değerlerine etkisi: Bir Yıllık Takip Sonuçları

Effect of GNRH Analogue Treatment on Anthropometric Measurements in Girls Diagnosed with Central Precocious Puberty: One-Year Follow-up Results

¹Şervan Özalkak, ²Melikşah Keskin, ²Gülin Karacan Küçükali, ²Semra Çetinkaya, ²Şenay Savaş Erdeve

¹Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır, Türkiye
²Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Ankara, Türkiye

Özet: GnRH analogları (GNRHa) santral puberte prekosta(SPP) altın standart tedavi yöntemidir. GnRHa tedavisi ile vücut kitle indeksinde (VKİ) artış olduğunu, değişmediğini ve azalabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada; SPP'li kızlarda GnRHa tedavisinin birinci yılında boy, ağırlık, VKİ değerleri ile bel çevresi, bel çevresi/boy oranındaki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastanemizde SPP tanısıyla GnRHa tedavisi başlanan 63 kız olgu dahil edildi. Tedavi öncesi/tedavinin birinci yılında boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Veriler SPSS 25.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Yaş ortalaması 8,41±0,92 yıl idi. Olguların boy, vücut ağırlığı, VKİ, öngörülen son boy (ÖSB), bel çevreleri ölçüm ortalamaları tedavi öncesine göre birinci yılda istatistiksel olarak çok önemli artış gösterdi (p<0,001). Olguların birinci yıl bel çevresi persentil değerleri tedavi öncesine göre artmış bulundu (p=0,002). VKİ persentili ≥%85 olanların yüzdesi tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılında sırasıyla; %50,8 ve %58,7 idi (p=0,180). Tedavi öncesi VKİ <85 persentil(n=31) ve ≥85 persentil(n=32) olarak iki grupta değerlendirildiğinde; tedavinin birinci yılında her iki grubun bel çevresi/boy oranı, bel/kalça çevresi oranı, VKİ sds, boy sds değerlerinde anlamlı değişim görülmedi. GnRHa tedavisiyle boy, vücut ağırlığı, VKİ, ÖSB, bel çevreleri, bel çevresi persentilleri artmıştır. Başlangıçta VKİ<85 persentil ve VKİ ≥85 persentil olgularda, tedavinin birinci yılında VKİ sds, boy sds değerleri ile bel çevresi/boy oranı, bel/kalça çevresi oranları açısından değişiklik gözlenmemiştir. SPP'li kızlarda GnRHa tedavisinin uzun dönem etkilerini daha uzun süreli ve daha büyük gruplarda araştırın ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GNRH analog tedavisi, Santral puberte prekoks, Vücut kitle indeksi, bel çevresi

Abstract: GnRH analogs(GNRHa) are the gold standard treatment for central precocious puberty(CPP).There are studies reporting that body-mass-index(BMI) increases, does not change and can decrease with GnRHa treatment. In this study; It was aimed to evaluate the changes in height, weight,BMI values, waist-circumference, waist-circumference/height ratio in girls with SPP in the first-year of GnRHa treatment. We included 63 female patients who were started on GnRHa treatment with the diagnosis of SPP in our hospital. Height, weight, BMI, waist-circumference were measured before treatment/in the first-year of treatment. Data were analyzed using SPSS25.0software. Results: The mean age was 8.41±0.92years. Mean height, body weight, BMI,predicted adult height(PAH),waist-circumference of the subjects increased statistically significantly in the first year compared to pre-treatment (p<0.001).The first-year waist-circumference percentile values of the cases were found to be higher than before the treatment(p=0.002).Percentage of those with BMI percentile≥85% before treatment and in the first year of treatment, respectively; were 50.8%,58.7%(p=0.180).When the pre-treatment BMI was evaluated in two groups as<85th percentile(n=31) and ≥85th percentile(n=32);There was no significant change in waist-circumference/height ratio, waist/hip circumference ratio, BMI sds, height sds values of both groups in the first year of treatment. Height,weight,BMI,PAH,waist-circumferences, waist-circumference percentiles increased with GnRHa treatment. In subjects with BMI <85th percentile and BMI ≥85th percentile at baseline, no change was observed in BMI sds, height sds values, waist-circumference/height ratio, waist/hip-circumference ratios in the first year of treatment. Further studies are needed to investigate the long-term effects of GnRHa therapy in girls with SPP,with longer duration and in larger groups.

Keywords: GNRH Analogue Treatment, Central Precocious Puberty, body mass index, waist circumference

ORCID ID of the authors: ŞÖ. [0000-0002-1557-6040](https://orcid.org/0000-0002-1557-6040), MK.[0000-0002-2713-3618](https://orcid.org/0000-0002-2713-3618), GKK. [0000-0001-7506-1711](https://orcid.org/0000-0001-7506-1711), SC. [0000-0003-3974-2872](https://orcid.org/0000-0003-3974-2872), SSE. [0000-0002-4164-5089](https://orcid.org/0000-0002-4164-5089)

Received 31.10.2023

Accepted 11.06.2024

Online published 02.07.2024

Correspondence: Şervan ÖZALKAK– Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır, Türkiye
e-mail: drservanoz@gmail.com

1. Giriş

Son 40 yılda kızlarda puberte başlama yaşının erkene kaydığı bildirilmektedir (1). GnRH analogları (GnRHa) santral puberte prekoksta (SPP), etkinliği kanıtlanmış altın standart tedavi yöntemidir. Tedavinin başlıca amaçları; final boy kaybını önlemek ve erken ergenliğin yaratacağı olumsuz psikososyal etkilenmeyi azaltmaktır (2).

GnRHa tedavisinin final boy üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma vardır. Ancak GnRHa tedavisinin vücut kitle indeksi (VKİ) gibi antropometrik parametreler üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar daha azdır. GnRHa'nın vücut ağırlığı ve VKİ üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çocukluk ve adolesan dönemdeki VKİ ve bel çevresi artışının erişkin dönemde kardiyometabolik hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (3,4). GnRHa tedavisi ile VKİ'de artış olduğunu (5,6), VKİ'nin değişmediğini (7) ve VKİ'nin azalabileceğini bildiren (8,9) çalışmalar mevcuttur. Wolters ve arkadaşları GnRHa tedavisinin VKİ üzerindeki etkisinin, tanı anındaki hastanın VKİ'sine bağlı olduğunu ileri sürmektedir (10). Bir diğer çalışmada normal kilolu kızlarda GnRHa tedavisi sırasında VKİ-SDS artmasına rağmen, tedavi sonrası VKİ-SDS'nin normale döndüğü bildirilmiştir (11). SPP'li kızlarda GnRHa tedavisinin bel çevresi ve bel çevresi/boy oranının inceleyen bir çalışmada bel çevresi/boy oranını başlangıçta VKİ persentili <85 olan grupta anlamlı olarak artmış olduğu bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada; SPP'li kızlarda GnRHa tedavisinin birinci yılında boy, ağırlık, VKİ değerleri ile bel çevresi, bel çevresi /boy oranındaki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Hastanemizde Haziran 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında SPP tanısı ile GnRH analog tedavisi olarak löprolid asetat 3,75 mg/28 gün başlanan kız olgular dahil edildi.

GnRHa tedavisi, telarşı sekiz yaşından önce başlayıp puberte prekoks tanısı alan veya puberte bulguları sekiz yaşından sonra

başlamasına rağmen hızlı seyirli olup on yaşından önce menarş olması öngörülen kızlara başlandı. SPP tanısı, telarş Tanner evre 2 ve üzerinde olması, bazal LH $\geq 0,3$ IU/L veya GnRH stimülasyon testinde pik LH düzeyi ≥ 5 IU/L olması, kemik yaşı takvim yaşından en az 1 yıl ileri olması ve pelvik ultrasonografide uterus uzun ekseninin 35 mm'nin üzerinde olması kriterlerine göre konuldu (13).

SPP'li kız olguların löprolid asetat tedavisi öncesi ve tedavinin birinci yılında boy, ağırlık, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Ölçümler aynı eğitimli personel tarafından yapıldı. Boy ölçümleri ayakkabısız olarak Seca 274 Stadiometresi (Hammer steindamm 3-25 22089 Hamburg/Germany) ile, ağırlık ölçümleri ise hassasiyeti ± 0.1 kg olan elektronik tartı ile yapıldı. Vücut kitle indeksi; kilo(kg)/ [boy (m)]² formülü ile hesaplandı. Boy, kilo, VKİ standart deviasyon skorları (SDS), child metrics programı kullanılarak hesaplandı(14). VKİ %15-84 persentil aralığında olanlar normal kilolu, %85-94 persentil olanlar fazla kilolu, VKİ'si ≥ 95 persentil olanlar obez olarak tanımlandı (15). Olguların bel çevreleri (ayaktayken yan iliyak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından) ölçüldü ve Türk çocukları için belirlenmiş yaşa göre bel çevresi persentilleri hesaplandı (16).

Puberte değerlendirmeleri Tanner evreleme sistemine göre yapıldı (17). Kemik yaşı için sol el bilek grafisi çekildi ve Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirildi (18). Kemik yaşına göre öngörülen son boy (ÖSB) hesaplandı.

Çalışmaya hipofiz MR'da patoloji saptanmayan olgular alındı. Sendromik özelliği olan, pubertal progresyonu veya VKİ'ni etkileyebilecek ek hastalığı (hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve konjenital adrenal hiperplazi) olan, GnRHa olarak löprolid asetat dışında bir preparat kullanan ve löprolid asetatı 28 günde bir 3,75 mg'dan farklı bir doz ve sıklıkta kullanan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018 tarih ve 135 protokol numaralı etik kurulu onayı alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Veriler bilgisayara girildi ve SPSS 25.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Bulgular sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma (SS) ve çeyrekler arası genişlik (ÇAG) olarak sunuldu. Normallik dağılımı Saphiro-Wilk testi ile incelendi. Olguların tedavi öncesi ve birinci yıl antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması için bağımlı gruplarda t testi, VKİ percentili \geq %85 ve $<$ %85 ikili grup karşılaştırması için McNemar testi ve bel çevresi percentil değerlerinin karşılaştırılması için Marginal homogeneity testi kullanıldı. P değerinin $<$ 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 63 SPP'li kız olgu katılmıştır. Olguların yaşları ortalama $8,41 \pm 0,92$ yıl bulundu. Olguların büyük çoğunluğu telarş evre 2 ve 3'teydi (%93,7; n=59).

Olguların boy, vücut ağırlığı, VKİ, ÖSB, bel çevreleri ölçüm ortalamaları tedavi öncesine göre birinci yılda istatistiksel olarak çok önemli artış göstermişti ($p < 0,001$), diğer antropometrik ölçümler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Olguların birinci yıl bel çevresi percentil değerlerinin tedavi öncesi değerlere göre artmış olduğu bulundu ($p = 0,002$) (Tablo 2).

Olguların VKİ percentili \geq %85 olanların yüzdesi tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılında sırasıyla; %50,8 (n=32) ve %58,7 (n=37) idi, bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p = 0,180$).

Tedavi öncesi VKİ $<$ 85 percentil (n=31) ve \geq 85 percentil (n=32) olarak iki grupta değerlendirildiğinde; tedavinin birinci yılında her iki grubun bel çevresi/boy oranı, bel/kalça çevresi oranı, VKİ SDS, boy SDS değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim görülmedi (Tablo 3).

Tablo 1. Olguların tedavi öncesi ve birinci yıl antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.

		Ortalama	SS	t	P
Boy (cm)	Tedavi öncesi	132,31	7,32	-24,504	0,000
	Birinci yıl	138,54	7,20		
Boy SDS	Tedavi öncesi	0,56	1,15	-0,692	0,491
	Birinci yıl	0,58	1,13		
Vücut ağırlığı (kg)	Tedavi öncesi	33,35	6,56	-10,687	0,000
	Birinci yıl	38,46	8,31		
Vücut ağırlığı SDS	Tedavi öncesi	0,99	0,95	-1,034	0,305
	Birinci yıl	1,04	0,94		
VKİ (kg/m ²)	Tedavi öncesi	18,91	2,32	-5,920	0,000
	Birinci yıl	19,98	2,80		
VKİ SDS	Tedavi öncesi	0,94	0,80	-1,120	0,267
	Birinci yıl	1,00	0,81		
VKİ percentil	Tedavi öncesi	78,31	22,36	-0,189	0,851

	Birinci yıl	78,56	21,83		
Bel boy oranı	Tedavi öncesi	0,48	0,03	-1,113	0,270
	Birinci yıl	0,48	0,04		
Bel çevresi (cm)	Tedavi öncesi	63,57	5,87	-8,003	0,000
	Birinci yıl	67,06	7,36		
Kalça çevresi (cm)	Tedavi öncesi	75,98	6,26	-12,192	0,000
	Birinci yıl	80,36	7,28		
Bel kalça oranı	Tedavi öncesi	0,84	0,03	0,226	0,822
	Birinci yıl	0,83	0,04		

SS: Standart sapma SDS: standart deviasyon skoru VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi ve birinci yıldaki bel çevresi persentillerinin karşılaştırılması.

Bel çevresi					
		Tedavi öncesi		Birinci yıl	
Persentil	N	%	N	%	
<3	0	0,0	0	0,0	
3-5	0	0,0	0	0,0	
5-10	1	1,6	0	0,0	
10-25	1	1,6	3	4,8	
25-50	9	14,3	8	12,7	
50-75	15	23,8	9	14,3	
75-85	15	23,8	12	19,0	
85-90	4	6,3	7	11,1	
90-95	8	12,7	13	20,6	
95-97	10	15,9	4	6,3	
≥97	0	0,0	7	11,1	

p=0,002

*. Marginal homogeneity test, (2-sided)

Tablo 3. Tedavi öncesi VKİ'si < 85. persentil ve ≥ 85. persentil olan olgularda boy SDS VKİ SDS, bel çevresi/boy, bel/kalça çevresi oranları ölçümlerindeki değişiklikler.

	Tedavi öncesi		Birinci yıl		T	p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
VKİ < 85 persentil (n=31)						
Bel/boy oranı	0,46	0,03	0,46	0,03	0,742	0,464
Bel/kalça oranı	0,83	0,04	0,82	0,04	1,217	0,233
VKİ SDS	0,35	0,71	0,44	0,70	-1,001	0,325
Boy SDS	0,23	1,11	0,27	1,12	-0,826	0,415
VKİ > 85 persentil (n=32)						
Bel/boy oranı	0,50	0,02	0,51	0,04	-1,858	0,073
Bel/kalça oranı	0,84	0,03	0,85	0,05	-0,897	0,377
VKİ SDS	1,51	0,35	1,55	0,48	-0,526	0,602
Boy SDS	0,88	1,11	0,89	1,08	-0,143	0,887

SS: Standart sapma SDS: standart deviasyon skoru VKİ: vücut kitle indeksi

4. Tartışma

GnRHa tedavisi alan SPP'li kız çocuklarının obezite riskini değerlendiren çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçları vardır. SPP'li kız olgularda GnRHa tedavisi ile obezite riskinin arttığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (5,19). Bir çalışmada GnRHa tedavisi başlanan fazla kilolu veya obez olgularda anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı ancak normal kilolu hastaların VKİ-SDS'leri tedavinin ikinci yılında ve tedavi bitiminde arttığı rapor edilmiştir (6). Benzer sonuçları olan bir diğer çalışmada GnRHa tedavisi bittikten iki yıl sonra VKİ-SDS'lerinin tamamen başlangıçtaki değerlere döndüğü gösterilmiştir (10). Vurallı ve ark. 138 kız olguda yaptıkları çalışmada; GnRHa tedavisi başlanırken normal kiloda olan olguların tedavi sonrası VKİ-SDS'lerinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuş, fazla kilolu veya obez olan olguların ise tedavi sonrası VKİ-SDS'lerinde bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (11). Bu çalışmada GnRH analog tedavisi kesildikten iki yıl sonra VKİ-SDS değerleri her iki grupta tedavi öncesi değerlerine geri döndüğü gösterilmiştir. GnRHa tedavisi sırasında, bitiminde ve sonrasında VKİ-SDS skorunda anlamlı bir değişiklik olmadığını (7,20,21), hatta GnRHa tedavisi ile VKİ-SDS'de azalma olduğunu bildiren çalışmalar (8,9) mevcuttur.

Çalışmamızda GnRHa tedavisi alan tüm olguların ilk yıl verilerine göre VKİ-SDS değerlerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı değişiklik yoktu. Olguları tedavi başlangıcında VKİ'ne göre ≥ 85 percentil ve < 85 percentil olarak gruplara ayırarak değerlendirdiğimizde; tedavinin birinci yılında her iki grupta VKİ SDS'de bir artış görüldü, ancak bu artış istatistiksel olarak önemli değildi. Bu veriler literatürde bildirilen bazı çalışmalarla uyumludur (7,20,21).

Çalışmamızda tedavinin birinci yılında, ortalama vücut ağırlığında istatistiksel anlamlı artış ($p < 0,0000$) saptanırken, ortalama ağırlık SDS'de istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,305$) (Tablo 1). Vücut ağırlığındaki anlamlı artış olmasına rağmen, hem ağırlık SDS hem de VKİ SDS'de anlamlı değişiklik

saptanmadı. Bu nedenle ağırlık artışı büyümenin doğal seyri ile ilgili olduğu düşünüldü.

Ayrıca VKİ percentili ≥ 85 olan olguların yüzdesi tedavi öncesine göre %8 arttı (%50,8'den %58,7'ye). Ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,180$). Tedavi başlangıcında normal kilolu olan 7 olgu, tedavinin birinci yılında fazla kilolu olarak bulunurken fazla kilolu 2 olgu da tedavinin birinci yılında normal kilolu olarak değerlendirildi. Çalışmamız bir yıllık tedavi izlem verilerini içermektedir. Tedavinin devam eden yıllarda ve tedavi kesildikten sonraki dönemde izlem verilerine sahip değiliz.

Puberte prekoks nedeni ile GnRHa tedavisi kullanan kızlardaki obezite riski ile ilgili çalışmalarda tutarsız sonuçlar, tedavi başlangıcındaki VKİ SDS değerlerinin farklı olmasına, tedavi sürecindeki verilen sağlıklı beslenme-egzersiz önerilerine hasta uyumunun değişken olmasına bağlı olabilir.

Loochi ve ark. GnRHa tedavisi başlanan 32 kız olgu ile yaptıkları çalışmalarında, olguları VKİ < 85 ve ≥ 85 percentil olarak gruplara ayırmış ve olguların birinci, ikinci yıl VKİ SDS, bel çevreleri ve bel çevresi/boy oranlarını değerlendirmişler. Bel çevresi ve VKİ SDS'nin her iki grupta anlamlı olarak arttığı bildirilmiş. Bel çevresi/boy oranını VKİ SDS < 85 olan grupta anlamlı olarak artmış iken ($p = 0,002$) ve VKİ SDS ≥ 85 olan grupta anlamlı fark olmadığı ($p = 0,05$) bildirilmiştir (812). Ancak bu çalışmada toplam 32 hasta ve VKİ SDS ≥ 85 . percentil olan grupta sadece 9 hasta vardı. Çalışmamızda olgular tedavi başlangıcındaki VKİ < 85 percentil ($n = 31$) ve ≥ 85 percentil ($n = 32$) olarak iki grupta değerlendirildiğinde; tedavinin birinci yılında her iki grubun bel çevresi/boy oranı, bel/kalça çevresi oranı, VKİ SDS, boy SDS değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim görülmedi. Çalışmamızda her iki grupta benzer sayıda ($n = 32$, $n = 31$) olgu olması çıkan sonucun istatistik olarak daha güçlü olabileceğini düşünüyoruz.

Ayrıca tüm olguların bel çevresi persentillerinin GnRHa tedavisinin birinci yılı sonunda anlamlı olarak arttığını belirledik ($p=0,002$). Bu artış özellikle fazla kilolu ve obez grupta belirgindi (Tablo 3.).

Olguların boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevreleri ölçüm ortalamaları tedavi öncesine göre birinci yılda istatistiksel olarak çok önemli artış göstermişti ($p<0,001$). Bu durum, olguların fiziksel olarak büyümeye devam etmesi nedeniyle beklenen sonuçlardır. Kemik yaşına göre ÖSB'un GnRHa tedavisinin birinci yılında, tedavinin başlangıç dönemine göre yaklaşık 2,5 cm artması (154,1cm-154,6 cm) tedavinin boy üzerine olumlu etkisini göstermektedir ($p<0,001$).

Bu çalışma, SPP'li kızlarda GnRHa tedavisinin birinci yılında antropometrik ölçümlerdeki değişimini araştıran klinik araştırma çalışmadır. Bilgilerimize göre çalışmamız, puberte prekoks nedeni ile GnRHa tedavisi alan kızlarda, bel/kalça çevresi oranını değerlendiren ilk çalışmadır.

Olguların tedavi başlangıcından itibaren sadece ilk yıl sonundaki izlem verileri alınmıştır. Tedavinin sürdüğü sonraki yıllarda ve tedavi bitiminden sonraki süreçte izlem verilerinin olmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Tedavi almayan kontrol grubunun olmaması ve çalışmaya alınan olguların VKİ'ni etkileyebilecek beslenme ve egzersiz verilerinin sorgulanmaması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıydı.

Sonuç olarak, GnRHa tedavisi alan olgular birinci yılın sonunda değerlendirildiğinde; boy, vücut ağırlığı, VKİ, ÖSB, bel çevreleri, bel çevresi persentilleri artmıştır. Birinci yılın sonunda fazla kilolu/obez olgu oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış oldu. Başlangıçta VKİ<85 persentil ve VKİ ≥ 85 persentil olgularda, tedavinin birinci yılında VKİ SDS, boy SDS değerleri ile bel çevresi/boy oranı, bel/kalça çevresi oranları açısından anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Puberte prekoks tedavisinin uzun dönem etkilerini daha uzun süreli ve daha büyük gruplarda araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya S., Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri, Dicle Tıp Dergisi, 2009; 36 (1): 59-66.
2. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009; 123:752-762.
3. De Kroon MLA, Renders CM, van Wouwe JP, van Buuren V, Hirasing RA. The Terneuzen Birth Cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. PLoS One 2010; 5 (11); e13966.
4. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med 2005; 353(17):1802-9.
5. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. Clin Endocrinol 2004;61: 626-34.
6. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of gonadotropinreleasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. Chonnam Med J 2012;48:27-31.
7. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:190-5.
8. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropinsuppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. Eur J Endocrinol 2004;150:533-7.
9. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:506-12.
10. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropinreleasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. Horm Res Paediatr 2012;78:304-11.
11. Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH

- agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Jan 28;33(1):99-105.
12. Loochi SA, Demol S, Nagelberg N, Lebenthal Y, Phillip M, Yackobovitch-Gavan M. Gonadotropin releasing hormone analogue therapy in girls with idiopathic precocious puberty/early-fast puberty: dynamics in adiposity indices, eating habits and quality of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Feb 22;34(3):373-383.
 13. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10:135-47.
 14. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9:182-184.
 15. Nazlı EG. Obezitede beslenme. Özen H (Eds.) Soru ve cevaplarla çocuk beslenmesi. 1. Baskı. Akademi Yayınevi. 2015;374-85.
 16. Unalan D, Senol V, Bayat M, Mazicioğlu MM, Ozturk A, Kurtoglu S, Hatipoglu N, Ustunbas HB. Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol.* 2013 Sep-Oct;40(5):419-25.
 17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
 18. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol* 1986; 37: 119-21.
 19. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2000;13 Suppl 1:791-4.
 20. Messaaoui A, Massa G, Tenoutasse S, Heinrichs C. [Treatment of central precocious puberty with Gonadotropin-Releasing Hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment]. *Rev Med Brux* 2005; 26(1):27-32.
 21. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R79-87.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (Karar No: 373 Onay Tarihi: 22.12.2023).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Ş.Ö, konsept, tasarım, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, M.K, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, G.K.K, veri toplama ve işleme, analiz ve yorumlama, Ş.S.E, konsept, tasarım, analiz ve yorumlama, S.Ç, konsept, tasarım, analiz ve yorumlama.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Spinal Anestezi ve Genel Anestezi Altında Uygulanan Perkütan Nefrolitotomi Operasyonlarının Karşılaştırılması

Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy Operations Under Spinal Versus General Anesthesia

¹Uğur Yücetaş, ¹Hüseyin Aytaç Ateş, ²Ali Ferruh Akay, ³Emre Karabay, ⁴Mustafa Kadıhasanoğlu, ¹Erkan Erkan

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Başkent Üniversitesi Altınuzade Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
³Acıbadem Kadıköy Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
⁴İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet: Bu çalışma, perkütan nefrolitotomide (PNL) spinal ve genel anestezinin sonuçlar üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Kliniğimizde 2012-2017 yılları arasında gerçekleştirilen Perkütan nefrolitotomi gerçekleştirilen 200 hastanın (100 spinal,100 genel) ortalama yaşı 45,00±22,00 ve ortalama taş boyutu 568,50±673,75 mm² idi. PNL, 90 hastada sağ böbreğe, 110 hastada sol böbreğe uygulandı. Olguların %97,5'inde tek ve subkostal giriş gerçekleştirildi. Ortanca operasyon süresi 45,00±35,00 dakika, ortalama hastanede kalış süresi 4,00±2,00 gün ve ortalama nefrostomi kateter süresi 3,00±3,00 gün olarak saptandı. Hastaların tamamında pron pozisyonunda ve floroskopi eşliğinde gerçekleştirilen PNL operasyonları sonrası %73 taşsızlık sağlandı. Olguların %82'sinde herhangi bir sorun gözlenmezken; %9'unda operasyon sonrası yüksek ateş, %5,5'inde transfüzyon gerektiren kanama ve %3,5'inde double j kateterizasyon gerektiren uzamış drenaj gelişti. Spinal ve genel anestezi ile opere edilen olgulara ait bulgular karşılaştırıldığında; cinsiyet, taraf, giriş lokalizasyonu ve taş boyutu açısından farklılık saptanmazken, yaş (p=0,0153), taş lokalizasyonu (p<0,0001), operasyon süresi (p<0,0001), hastanede yatış süresi (p<0,0001), nefrostomi kateter süresi (p<0,0001), taşsızlık oranı (p=0,0021) ve komplikasyon oranları (p=0,0155) açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı. Perkütan nefrolitotomide sıklıkla genel anestezi uygulanmakla beraber, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular spinal anestezinin taş boyutundan bağımsız olarak daha yüksek taşsızlık oranları ve daha az komplikasyon ile uygulanabileceğini göstermektedir. Spinal anestezi ile PNL, özellikle genel anestezi açısından yüksek riskli hastalarda güvenle ve başarı ile uygulanabilir. Bu konuda yüksek volümlü ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Perkütan Nefrolitotomi, Spinal

Abstract: This study evaluates the impact of spinal versus general anesthesia on outcomes in percutaneous nephrolithotomy (PNL). We analyzed 200 patients (100 spinal, 100 general) who underwent PNL in our clinic from 2012 to 2017. The median age was 45.00±22.00 years, and the median stone size was 568.50±673.75 mm². PNL was performed on the right kidney in 90 patients and the left kidney in 110 patients, with a single subcostal entry in 97.5% of cases. The median operation time was 45.00±35.00 minutes, the median hospital stay was 4.00±2.00 days, and the median nephrostomy catheter duration was 3.00±3.00 days. A 73% stone-free rate was achieved after PNL operations performed in the prone position under fluoroscopy guidance. While 82% of the cases had no complications, 9% experienced high fever, 5.5% required blood transfusion due to bleeding, and 3.5% developed prolonged drainage requiring double J catheterization. In comparing the spinal and general anesthesia groups, there were no differences in gender, side, entry location, or stone size. However, significant differences were found in age (p=0.0153), stone location (p<0.0001), operation time (p<0.0001), hospital stay (p<0.0001), nephrostomy catheter duration (p<0.0001), stone-free rate (p=0.0021), and complication rates (p=0.0155). Despite the common use of general anesthesia in PNL, our findings indicate that spinal anesthesia may yield higher stone-free rates and fewer complications, irrespective of stone size. Therefore, PNL under spinal anesthesia can be safely and effectively performed, particularly in patients at high risk for general anesthesia. Further high-volume and prospective studies are warranted.

Keywords: Anesthesia, Percutaneous Nephrolithotomy, Spinal

ORCID ID of the authors: HAA. [0000-0001-8908-4324](https://orcid.org/0000-0001-8908-4324), UY. [0000-0002-1133-305X](https://orcid.org/0000-0002-1133-305X), AFA. [0000-0003-0389-9472](https://orcid.org/0000-0003-0389-9472)
EK. [0000-0003-1654-8524](https://orcid.org/0000-0003-1654-8524), MK. [0000-0001-5109-5319](https://orcid.org/0000-0001-5109-5319), EE. [0000-0001-8000-8499](https://orcid.org/0000-0001-8000-8499)

Received 26.03.2024

Accepted 28.05.2024

Online published 12.06.2024

Correspondence: Hüseyin AYTAÇ ATEŞ– İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-mail: h.aytacates@gmail.com

1. Giriş

İlk kez 1976 yılında Fernstrom ve Johansson tarafından tanımlanan ve uygulanan Perkütan Nefrolitotomi (PNL) ameliyatı minimal invaziv cerrahi bir yöntem olup, özellikle de 20 mm ve daha büyük çapta böbrek taşları, staghorn taşlar ve Extracorporeal Shock Wave Litotripsi (ESWL) tedavisine dirençli böbrek taşları için birinci seçenek tedavi olarak kabul edilmektedir (1-3). Literatür incelendiğinde PNL prosedürü; hasta açısından daha iyi konfor sağlaması ve cerrah açısından önemli olan nefes kontrolünün daha iyi sağlanması gibi avantajlar sağladığı için genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir(4). Bununla beraber ateletazi, ilaç reaksiyonları, vasküler ve nörolojik problemler, postoperatif bulantı ve kusma gibi genel anestezi ile ilişkili komplikasyonlar ise deavantaj olarak kabul edilmektedir(5,6). Ayrıca operasyon sırasında gerçekleştirilen supin pozisyondan prone pozisyona geçiş aşaması beraberinde endotrakeal tüpün migrasyonu, brakial pleksus yaralanması ve spinal kord yaralanması gibi sıkıntılara yol açabilmektedir(2).

Son yıllarda PNL prosedüründe enstrümental birçok yeniliklere ek olarak genel anesteziye oranla bir çok avantaja sahip rejyonel anestezinin güvenle uygulanabildiği gösterilmiştir. Spinal anestezi, genel anesteziye oranla genel olarak daha az yan etki profiline sahiptir ve daha ekonomik bir yöntemdir. Ayrıca anestezi esnasında hasta pozisyonunun rahatça değiştirilebilmesi spinal anestezinin bir diğer avantajıdır. Bizler de bu çalışmamızda iki farklı anestezi metodu altında uygulanan PNL cerrahi prosedürünün etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmak istedik.

2. Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2012 ve 2017 yılları arasında PNL operasyonu uygulanan hastaların tıbbi dosyaları retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya 100 spinal anestezi yöntemi uygulanmış (grup 1) ve 100 genel anestezi yöntemi uygulanmış (grup 2) toplam 200 hasta dahil edildi. Daha önce aynı taraf böbreğe açık veya perkütan operasyon geçirme öyküsü olanlar ve soliter böbrek

hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ağır koagülopati öyküsü olan hastalar, vertebral deformite, ileri kardiyak hastalık ve respiratuar yetmezlik gibi rejyonel anestezi açısından kontrendike durumu olanlar ile morbid obez hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından her iki grupta da aynı teknik kullanılarak uygulandı. Hastaların klinik özellikleri, peroperatif durumları, postoperatif başarı ve komplikasyonları değerlendirilerek her iki grup birbirleriyle karşılaştırıldı. Bütün hastalara ameliyat öncesi kontrastsız üst alt batin bilgisayarlı tomografi görüntüleme yapılarak taşların boyutları ve preoperatif klinik özellikleri değerlendirildi. Hastalara profilaksi açısından anestezi indüksiyonu öncesinde 1 gr seftriakson verildi. Postoperatif ağrı kontrolü için diklofenak veya tramadol uygulandı. Postop hemoglobin değerleri 10gr/dl'nin altında olanlara ve klinik bulgusu olanlara ertirosit süspansiyonu verildi. Postoperatif komplikasyonlar modifiye clavian sınıflama ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Postoperatif taşsızlık durumu ise operasyon sonunda nefroskopi ve floroskopi, postoperatif 1. gün yapılan direkt üriner sistem görüntülemesi ve ultrasonografi yöntemleri ile belirlendi. Dört mm ve altındaki taş fragmanları klinik önemsiz rezidü fragman olarak kabul edilirken daha büyük fragmanlar rest kalkül olarak kabul edildi.

2.1. Spinal Anestezi Tekniği

Oturur pozisyonda, L3-4 spinal aralığa, 25 gauge spinal iğne ile, 20 mg bupivakain ve 25 mcg fentanil subaraknoid aralığa yapıldı. Ardından, sedasyon amacıyla 1-3 mg midazolam intravenöz yolla uygulandı.

2.2. Genel Anestezi Tekniği

Anestezinin başlangıç aşamasında 2,5 mg/kg propofol, 0,5 mg/kg fentanil yapıldı. Trakeal entübasyon öncesinde 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı.

2.3. Cerrahi Teknik

Bütün hastalara ilk olarak litotomi pozisyonunda 22 F sistoskopi eşliğinde 6 F

open end üreter katateri yerleştirildi. Hastalara foley sonda takılıp katater sondaya tespit edildi ve ardından pron pozisyon verildi. Pron pozisyonda floroskopik görüş altında 19 gauch perkütan iğne ile sisteme girilerek kılavuz tel toplayıcı sisteme yollandı ve 30 F'e kadar amplatz dilatatörlerle dilatasyon uygulandı. 26 F nefroskopa toplayıcı sisteme girilerek pnömotik litotiptörle operasyon gerçekleştirildi. Fragmente edilen taşlar forceps yardımı ile ekstrakte edildi. Postoperatif bütün hastalara 14 F nefrostomi tüpü yerleştirilerek hastalar supin pozisyona alınarak operasyon sonlandırıldı. Bütün hastaların üreter kataterleri ve foley sondaları postop 1.gün alınıp eş zamanlı nefrostomi tüpleri kleplendi. Nefrostomi tüpleri kleplendikten sonra ateş, ağrı veya ekstrevasiyon gibi sıkıntıları olmayan hastaların nefrostomi tüpleri çekilip 6 saat gözlemlendikten sonra aynı gün taburcu edildi.

2.4. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS software versiyon 15 ve analitik method olarak Mann Whitney U Testi, Ki-Kare Test ve Fischer Exact Testleri kullanıldı. İstatiksel anlamlı değer olarak p değeri < 0.05 kabul edildi.

2.5. Etik Kurul

Bu çalışmanın protokolü ve dökümanları S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 22.12.2023 tarihinde 373 karar no ile uygunluğu kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Perkütan nefrolitotomi operasyonu gerçekleştirilen 200 hastanın (114 erkek, 86 kadın) ortalama yaşı 45,00±22,00 (16-79) yıl ve ortalama taş boyutu 568,50±673,75 (96-3000) mm² idi. 90 hastada sağ böbreğe ve 110 hastada ise sol böbreğe PNL uygulandı. Hastaların demografik yapılarının ve preoperatif taş bulgularının gruplara göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu bulgulara göre cinsiyet, taraf bulgusu ve taş boyutları açısından her iki grup arasında fark saptanmazken; taş lokalizasyonları incelendiğinde spinal anestezi alan grupta taşların lokalizasyonu daha çok renal pelvis ve alt kaliks iken genel anestezi grubunda taş lokalizasyonu daha çok multiple olarak izlenmiştir. Her iki grup karşılıklı analiz edildiğinde bu lokalizasyon farklılığı istatiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Preoperatif Bulguları

	Spinal Anestezi (n=100)	Genel Anestezi (n=100)	P
Yaş (yıl, median±IQR)	44±23,50 (16-79)	46±22 (22-72)	0,0153*
Cinsiyet (E/K)	51/49	63/37	0,087**
Taraf (Sağ/Sol)	40/60	50/50	0,155**
Taş Boyutu (mm ² , median±IQR)	585±722,5 (96-2700)	558±606 (180-3000)	0,2302*
Taş Lokalizasyonu			
-Renal Pelvis (RP)	62	29	
-Alt Kaliks (AK)	7	11	
-Orta Kaliks (OK)	0	7	
-Üst Kaliks (ÜK)	2	5	<0,0001**
-RP+AK	28	23	
-RP+OK	0	3	
-RP+ÜK	0	6	
-RP+AK+OK+ÜK	1	16	

*Mann Whitney U Test, **Ki-Kare Test, ***Fisher's Exact Test

Hastaların peroperatif bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Olguların %97,5'inde (195/200) tek ve subkostal giriş gerçekleştirildi. Bu bulgu her iki grup için benzer olarak bulundu. Ortalama ameliyat süreleri spinal anestezi grubunda 40±15 dk iken genel anestezi grubunda 70±40 olarak bulundu ve gruplar

karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (<0,0001) Peroperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde ise genel anestezi grubunda daha fazla ekstrevasiyon ve ateş izlendiği ve bu durumun istatiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 2. Hastaların Peroperatif Bulguları

	Spinal Anestezi (n=100)	Genel Anestezi (n=100)	P
Giriş Yeri (Subcos./İntercos.)	98/2	97/3	1,000***
Operasyon Süresi (dk, median±IQR)	40±15 (13-105)	70±40 (15-125)	<0,0001*
Perop Komplikasyon (n)			
-Yok	89	67	
-Ciddi Hematüri	2	4	0,0023**
-Ekstravazasyon	4	16	
-Ateş	5	13	

*Mann Whitney U Test, **Ki-Kare Test, ***Fisher's Exact Test

Hastaların postoperatif takipleri, komplikasyon durumları ve taşıklık oranları ise Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu bulgulara göre hastanede yatış süresi ve nefrostomi kataterli izlem süreleri genel anestezi grubunda daha fazla olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Olguların %82'sinde (164/200) herhangi bir komplikasyon gözlenmezken; %9'unda (18/200) operasyon sonrası yüksek ateş, %5,5'inde (11/200) transfüzyon gerektiren kanama ve %3,5'inde (7/200) double j kateterizasyon gerektiren uzamış drenaj gelişti. Bu bulguların gruplara dağılımına bakacak olursak genel anestezi grubunda postoperatif kanama oranı daha fazla ve Modifiye Clavain sınıflamasına göre evre 3 ve 4 komplikasyon oranı daha fazla izlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak saptandı.

Olgularda operasyon sonrası %73 taşsızlık oranı sağlandı. Her iki grup incelendiğinde bu oran spinal anestezi alan grupta daha yüksek saptanıp istatistiksel anlamlı fark oluşturdu.

Tablo 3. Hastaların Postoperatif Bulguları

	Spinal Anestezi (n=100)	Genel Anestezi (n=100)	P
Nefrostomi Kateter Süresi (gün, median±IQR)	3±1 (2-4)	5±4 (2-21)	<0,0001*
Yatış Süresi (gün, median±IQR)	4±1 (3-5)	5±4 (2-21)	<0,0001*
Postop Komplikasyon (n)			
-Yok	97	88	
-Kanama	3	12	0,0287***
-Nefrektomi	0	0	
Clavien Klasifikasyonu (n)			
-0	90	74	
-1	3	3	
-2	6	17	0,0155**
-3	1	6	
-4	0	0	
-5	0	0	
Başarı (%)			
-Taşsızlık	85	61	
-Klinik Önemsiz Rezidü Taş	11	27	0,0021**
-Rest Taşa ESWL	3	17	
-Rest Taşa PCNL/RIRS	1	3	

*Mann Whitney U Test, **Ki-Kare Test, ***Fisher's Exact Test

4. Tartışma

Son yıllarda PNL operasyonlarının rejjyonel anestezi ile uygulanabilirliği ve bu yöntemin güvenilirliği ve başarısını kanıtlayan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bizler de retrospektif olarak dizayn ettiğimiz bu çalışmada spinal

anestezi altında gerçekleştirilen PNL operasyonunun başarısını ve güvenilirliğini ortaya koymak istedik. Çalışmamızın objektivitesini artırmak açısından, çalışmamıza dahil ettiğimiz örneklemelerin özellikle aynı cerrahi ekibin gerçekleştirmiş olduğu operasyonlar olmasına dikkat ettik.

Kliniğimizde de olduğu tüm dünyada PNL operasyonları halen daha çok genel anestezi ile yapılmaktadır. PNL prosedüründe yapılan ilk çalışmalar daha çok iyi seçilmiş hastalarda uygulanan ve düşük kanıt düzeyine sahip küçük vaka sunumu şeklinde çalışmalardır. Literatürde reyonel anestezi ile ilk defa PNL uygulaması 1988 yılında tanımlanmış olup bu çalışmada yazarlar vakaların yüzde 88'inde hemodinamik ve respiratuar parametrelerin kabul edilebilir seviyede olduğunu bildirmişler ve reyonel anestezinin bu prosedürde uygulanmasını elverişli bulmuşlardır . Bununla beraber bu çalışma kontrollü bir çalışma olmayıp ayrıca cerrahi parametre ve sonuçları da bildirmemektedir(7).

Son yıllarda özellikle de 2008 yılından sonra randomize kontrollü çalışmaların da yer aldığı karşılaştırmalı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Bu konu ile ilgili ilk prospektif çalışma Kuzgunbay ve ark. tarafından 2009 yılında literatüre kazandırılmıştır. Cerrahi parametre ve postoperatif hasta durumlarının da analiz edildiği bu çalışmaya göre genel anestezi ve reyonel anestezinin uygulandığı grupların operasyon süresi, kullanılan irrigasyon sıvı miktarı, postoperatif hemoglobun değerleri ve hastanede kalış süresi gibi sonuçları benzer saptanmıştır. Sonuç olarak otörler PNL operasyonlarında spinal anestezinin güvenle uygulanabildiğini bildirmişlerdir(5). Yine başka bir prospektif randomize çalışmada da benzer şekilde postoperatif hemoglobun değerleri ve operasyon süreleri her iki grupta benzer saptanmıştır(8). Bizim çalışmamızda ise bu iki çalışmadan farklı olarak operasyon süreleri, postoperatif kanama miktarı ve hastanede kalış süreleri genel anestezi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla saptandı. Bu durum irdelendiğinde; belirtilen çalışmalarda preoperatif değerlendirmede taş lokalizasyonları her iki grup için de benzer belirlenmiş olup bizim çalışmamızda diğer iki çalışmadan farklı olarak her iki grup arasında taş lokalizasyonları farklı olarak saptandı. Çalışmamızda genel anestezi grubunda taş lokalizasyonları daha çok mutiple kalikslerde olup bu durum hastaların operasyon sürelerinin uzamasını, postoperatif kanama miktarının artmasını ve dolayısıyla da

hastanede yatış sürelerinin uzamasını açıklamaktadır. Güvenilirliğinin ve başarısının tam olarak kanıtlanmaması nedeniyle reyonel anestezi uyguladığımız hastaların nispeten daha kolay taş lokalizasyonu olan izole renal pelvis taşı olan hastalardan seçilmesi aradaki farkı açıklayan başka bir bulgudur.

Literatürde postoperatif ağrı durumu ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki spinal anestezi yöntemi kullanılan grupların daha az postoperatif analjezik ihtiyaçları olmaktadır.(9.10) Çalışmamızın belki de en önemli kısıtlayıcı yanı hastalarda izlenebilen postoperatif ağrı skorlamasının yapılmamasıdır. Modifiye Clavian Sınıflama sistemi kullanılarak yapılan genel sınıflamaya göre postoperatif ağrının dahil edildiği evre 1 komplikasyon açısından gruplar arasında fark saptamadık. Fakat bu sınıflamayı detaylandırmadığımız için postoperatif ağrı durumu ile ilgili detaylı analiz verememekteyiz. Retrospektif bir çalışma olması bu durumu değerlendirmemize olanak vermemektedir.

PNL operasyonlarının etkinliği belirleyen en önemli parametre olarak taşsızlık oranları kabul edilmektedir. Literatürü incelediğimizde en geniş vaka sayısının olduğu ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre taşsızlık oranları her iki grup için benzer olarak saptanmıştır(11). Yine literatürde diğer başka bir çalışmada her iki grup arasında taşsızlık oranları açısından fark izlenmediği bildirmiştir(12). Yakın zamanda, 2018'de yayınlanan ve son 10 yılı kapsayan 9 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği metanalize göre de yine bu çalışmalarda taşsızlık oranları her iki grup için benzer bulunduğu bildirilmiştir(13).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak görülen taşsızlık oran farkını hasta seçimi ile ilişkilendirebiliriz. Taşsızlık oranının daha fazla olduğu spinal anestezi grubunda taş lokalizasyonun yaklaşık %60'ını nispeten daha kolay olduğu kabul edilen renal pelvis taşları oluştururken, genel anestezi grubunda bu oran sadece yüzde % 30 olarak izlenmektedir. Postoperatif başarı oranı farkının ortaya çıkmasında ve yine postoperatif komplikasyon oranlarının farkının

ortaya çıkmasında ana sebep bu durum olarak değerlendirilebiliriz.

5. Sonuç

Perkütan nefrolitotomide sıklıkla genel anestezi uygulanmakla beraber, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular spinal anestezinin taş

boyutundan bağımsız olarak daha yüksek taşsızlık oranları ve daha az komplikasyon ile uygulanabileceğini göstermektedir. Spinal anestezi ile PNL, özellikle genel anestezi açısından yüksek riskli hastalarda güvenle ve başarı ile uygulanabilir. Bu konuda yüksek volümlü ve prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Fernstrom I, Johansson B: Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976; 10: 257–259.
2. Mehrabi S, Karimzadeh Shirazi K. Results and complications of spinal anesthesia in percutaneous nephrolithotomy. Urol J. 2010;7:22-5.
3. Aravantinos E, Karatzas A, Gravas S, Tzortzis V, Melekos M. Feasibility of percutaneous nephrolithotomy under assisted local anaesthesia: a prospective study on selected patients with upper urinary tract obstruction. Eur Urol. 2007;51:224-7; discussion 8.
4. Jun-Ou J, Lojanapiwat B. Supracostal access: does it affect tubeless percutaneous nephrolithotomy efficacy and safety? Int Braz J Urol 2010;36:171-6.
5. Kuzgunbay B, Turunc T, Akin S, Ergenoglu P, Aribogan A, Ozkardes H: Percutaneous nephrolithotomy under general versus combined spinal-epidural anesthesia. J Endourol 2009; 23: 1835–1838.
6. Karacalar S, Bilen CY, Sarihasan B, Sarikaya S: Spinal-epidural anesthesia versus general anesthesia in the management of percutaneous nephrolithotripsy. J Endourol 2009; 23: 1591–1597.
7. Ballestrazzi V, Zboralski C, Smith-Morel P, Boulet M, Willot I, Hochart D, Scherpereel P.(Importance of Suspended Peridural Anesthesia in Percutaneous Nephrolithotomy. Apropos of 112 patients in the urology service of the Regional Hospital Center of Lille) Cah Anesthesiol 1988;36:85-88
8. Mehrabi S, Mousavi Zadeh A, Akbartabar Toori M, Mehrabi F. General versus spinal anesthesia in percutaneous nephrolithotomy. Urol J 2013;10:756-61.
9. Karacalar S, Bilen CY, Sarihasan B, Sarikaya S. Spinal-epidural anesthesia versus general anesthesia in the management of percutaneous nephrolithotripsy. J Endourol. 2009;23:1591- 7
10. Cicek T, Gonulalan U, Dogan R, et al. Spinal anesthesia is an efficient and safe anesthetic method for percutaneous nephrolithotomy. Urology. 2014;83:50-5.
11. Solakhan M, Bulut E, Erturhan MS. Comparison of Two Different Anesthesia Methods in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. Urology Journal, 2019; 16. 3-246-250.
12. Buldu I, Tepeler A, Kaynar M, Karatag T, Tosun M, Umutoğlu T, Tanrıoer H, Istanbuluoğlu O. Comparison of Anesthesia Methods in Treatment of Staghorn Kidney Stones with Percutaneous Nephrolithotomy. Urol J. 2016 Mar 5;13(1):2479-83.
13. Liu X, Huang G, Zhong R, Hu S, Deng R. Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy Under Regional versus General Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Urol Int. 2018;101(2):132-142.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma S:B:Ü:İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (Karar No: 373 Onay Tarihi: 22.12.2023).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Uğur Yücetaş: Çalışmanın planlanması

Hüseyin Aytaç Ateş: Etik kurul başvuru sahibi olup çalışmanın en son şeklini oluşturmuştur.

Ali Ferruh Akay: Çalışmanın konusu olan operasyonların sorumlusudur.

Emre Karabay: Materyal metod bölümü ve çalışmanın istatistiksel analizi

Mustafa Kadihasanoğlu ve Erkan Erkan: Tartışma bölümünde eşit katkı vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

The Relationship Between the Circle of Willis Variations and White Matter Hyperintensities in Different Migraine Subtypes

Farklı Migren Alt Tiplerinde Willis Poligonu Varyasyonları ve Beyaz Cevher Lezyonları Arasındaki İlişki

¹Aslı Yaman Kula, ²Serdar Balsak

¹Bezmialem Foundation University Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Türkiye

²Bezmialem Foundation University Medical Faculty, Department of Radiology, Istanbul, Türkiye

Abstract: It is known that the Circle of Willis (CoW) variations and white matter hyperintensities (WMHs) are common in migraine. This retrospective study aims to investigate the relationship between the CoW variations and WMHs in migraine without aura (MWOA) (n=38) and migraine with aura (MWA) (n=40) patients. Demographic, clinical and radiological findings (the CoW variations and WMH burden) of the patients were recorded, and the relationship between the variables was evaluated in both groups. The overall incomplete CoW, incomplete anterior or vertebrobasilar portion of the CoW, or the presence of fetal PCA showed no significant difference between the MWOA and MWA groups ($p > 0.05$). An incomplete posterior portion of the CoW was significantly higher in the MWA group than in the MWOA group ($p = 0.034$). In the MWA group, the visual aura was present in 72% of patients with the overall incomplete CoW; all of these were posterior portion variations of the CoW. When the WMH burden was compared, no significant difference was seen between the MWOA and MWA groups ($p > 0.05$). Among patients with the CoW variations in the MWOA group, the rate of patients without WMHs was significantly higher ($p = 0.030$). No significant difference was observed between the variations and WMH burden in the MWA group ($p > 0.05$). According to our study results, variations in the posterior portion of the CoW are common in MWA, and while this variation is associated with visual aura, it was found to be unrelated to WMH burden.

Keywords: Migraine with aura, Migraine without aura, Circle of Willis

Özet: Migrende Willis Poligonu varyasyonlarının ve beyaz cevher lezyonlarının sık gözlemlendiği bilinmektedir. Bu retrospektif çalışma aurasız migren (n=38) ve auralı migren (n=40) hastalarında Willis Poligonu varyasyonları ile beyaz cevher hiperintensiteleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik bulguları (Willis Poligonu varyasyonları ve beyaz cevher hiperintensite yükleri) kaydedildi ve değişkenler arasındaki ilişki her iki grupta değerlendirildi. Herhangi bir Willis Poligon varyasyonu varlığı, Willis Poligonu'nun anterior ya da vertebrobaziler kısmında varyasyon olması veya fetal PCA varlığı aurasız migren ve auralı migren grupları arasında anlamlı fark göstermedi ($p > 0.05$). Willis Poligonu'nun posterior kısmında varyasyon varlığı auralı migren grubunda aurasız migren grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,034$). Auralı migren grubunda, herhangi bir Willis Poligon varyasyonuna sahip hastaların %72'sinde görsel aura mevcuttu ve bu varyasyonların tümü Willis Poligonu'nun posterior kısım varyasyonlarıydı. Aurasız ve auralı migren gruplarında beyaz cevher lezyon yükü karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Aurasız migren grubunda, Willis Poligonu varyasyonuna sahip olan hastalar arasında beyaz cevher lezyonu olmayan hastaların oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,030$). Auralı migren grubunda, Willis Poligon varyasyonları ile beyaz cevher lezyon yükü arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Çalışma sonuçlarımıza göre auralı migrende Willis Poligonu'nun posterior kısım varyasyonları sık görülmüştür ve bu varyasyon görsel aura ile ilişkili, beyaz cevher lezyon yükü ile ilişkisiz bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Auralı migren, Aurasız migren, Willis Poligonu

ORCID ID of the authors: AYK. [0000-0001-8857-9210](https://orcid.org/0000-0001-8857-9210), SB. [0000-0001-8765-4418](https://orcid.org/0000-0001-8765-4418)

Received 05.05.2024

Accepted 30.05.2024

Online published 03.06.2024

Correspondence: Aslı YAMAN KULA– Bezmialem Foundation University Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Türkiye
e-mail: dr.asliyaman@gmail.com

1. Introduction

Migraine is a neurological disorder with a very high incidence and is the second common cause of disability worldwide [1]. It progresses with recurrent headache attacks and accompanying symptoms (photophobia, phonophobia, nausea, and/or vomiting) lasting from 4 to 72 hours [2]. According to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) classification [3], migraine can be classified as migraine with aura (MWA) and migraine without aura (MWOA) among other categories and the diagnosis is based on the patient's clinical history and neurological findings [4].

Aura occurs as recurrent, transient neurological symptoms and ends within 5-60 minutes. Visual auras are found in more than 90% of migraine patients with aura. Sensory symptoms and speech or language disturbances are less common, and they are often accompanied by visual aura symptoms [3]. It is estimated that MWA is found in 1/5 to 1/3 of migraine patients in the USA [5].

The literature reports a high Circle of Willis (CoW) variation in migraineurs with aura, especially for the posterior circulation [6]. CoW variations may change cerebral blood flow, leading to local ischemia and triggering a cortical spreading depression [7]. Spreading depolarizations are the electrophysiological reflections of aura and affect the visual field of occipital cortex in the posterior vasculature [8]. In addition, recent studies investigating migraine with aura and other types of migraine have revealed that a significant proportion of migraine cases (29%-73%) have white matter hyperintensities (WMHs). Most studies have shown that these lesions are more common in MWA. However, results on the link between WMHs and migraine characteristics and cerebrovascular manifestations are conflicting [9]. On the basis of these data, present study aims to define the morphology of the CoW in different migraine subtypes and to demonstrate the link between the CoW variations and white matter lesions in the brain.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

The data of 78 migraine patients who were followed up in the Headache Outpatient Clinic of xxx University Hospital between January 2023 and January 2024 and their brain MRI and MR angiography (Angio-MRI) examinations were retrospectively analyzed. Migraine has been diagnosed according to the currently used ICHD-3 criteria [3]. The study consisted of two groups: a group of 38 migraine patients with aura (MWA group) and a group of 40 migraine patients without aura (MWOA group).

Patients aged < 18 years or > 80 years, patients lacking brain MRI with Angio-MRI, patients with a history of stroke, history of carotid artery occlusion or > 30% stenosis, history of aneurysm and patients with vascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, current smoking) were excluded as these conditions may alter the CoW configuration and cause white matter lesions. The Declaration of Helsinki was followed in all procedures.

For each patient, age, gender, migraine type (with or without aura), aura type, age of migraine onset, migraine frequency, migraine duration, Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) scores, which was developed and widely used to measure disability in migraine patients [10], and Visual Analog Scale (VAS) scores, which reflect headache severity, were recorded. In patients with more than one aura subtype in the MWA group, the most common aura type was recorded.

2.2. Assessment of MRI and Angio-MRI

All MRI sequences were obtained using a 1.5 Tesla (T) scanner (Avanto; Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) and a 24-channel head coil. All WMH measurements were made using axial T1-weighted (slice thickness: 5 mm; field of view (FOV): 250 x 250 mm²; repetition time (TR): 500 milliseconds; echo time (TE): 87 milliseconds; matrix size: 320 x 224) axial and sagittal T2-weighted (slice thickness: 5

mm; FOV: 250 x 250 mm²; TR: 4050 milliseconds; TE: 90 milliseconds; matrix size: 320 x 224), axial T2-weighted FLAIR (slice thickness: 5 mm; FOV: 250 x 250 mm²; TR: 8000 milliseconds; TE: 118 milliseconds, matrix size: 320 x 224) images. Circle of Willis variations were determined using 3D intracranial TOF (Time of Flight) Angio-MRI (slice thickness: 5 mm; FOV: 230 x 230 x 74 mm³; TR: 27 milliseconds; TE: 7 milliseconds; flip angle: 20 degrees; matrix size: 800 x 406) and a 1 mm isotropic voxel resolution were employed. Angio-MRI examinations were reformatted using MIP (maximum intensity projection) reconstruction and multiplanar reformat reconstruction.

2.3. Definitions of the CoW Variations and WMH

Radiologist SB blindly evaluated the Brain MRI and Angio-MRI of all patients. The CoW variations observed on Angio-MRI were divided into the following four main groups. In arteries outside the vertebrobasilar system, segments narrower than 0.8 mm were categorized as hypoplastic. The vertebral artery was categorized as hypoplastic if its diameter was less than 2 mm.

a. Incomplete anterior portion of the CoW: Variation of the anterior cerebral artery (ACA) in which one of the A1 segment(s) and/or anterior communicating artery (Acom) is hypoplastic, dysplastic or displaced.

b. Incomplete posterior portion of the CoW: Variation of the posterior cerebral artery in which one of the P1 segment(s) and/or posterior communicating artery (Pcom) is hypoplastic, dysplastic or displaced.

c. Incomplete Vertebrobasilar System: Hypoplasia or dysplasia of one of the vertebral and/or basilar artery.

d. Fetal Posterior Cerebral Artery (PCA): Partial or complete fetal configuration (The PCA originates from the ipsilateral ICA, instead of the basilar artery) of PCA without basilar hypoplasia

Subcortical or periventricular WMHs were grouped according to their numbers calculated on MRI. '0' meant no lesion was seen.

Group 1: 1-5 WMHs

Group 2: 6-10 WMHs

Group 3: > 10 WMHs

2.4. Statistics

All statistics were performed with the SPSS package program version 26 (IBM, Armonk, NY, USA). Frequencies and percentages represented categorical variables. Mean±standard deviation, median, and interquartile range (IQR) represented continuous variables according to their distribution. Distribution patterns of numerical variables were examined with the Shapiro-Wilk test. Fisher's Exact Test and Chi-square test were used to compare the qualitative variables between groups. In comparisons between the two groups, an independent samples t-test or Mann Whitney U test was used according to their distribution pattern. For three or more groups, a one-way analysis of variance test (One-way ANOVA) was applied if the data were parametric, and the Kruskal-Wallis test was used if the data were non-parametric. During multiple comparisons, Bonferroni correction was used to p values to avoid type I errors. The statistical significance level was 0.05.

3. Results

Of the 78 patients diagnosed with migraine, 38 (48.7%) were in the MWoA group, and 40 (51.2%) were in the MWA group. The study population was middle-aged, and it was predominantly female. No significant difference was observed in age and gender between migraineurs with and without aura. There was a significant difference between MWoA and MWA groups in terms of attack frequency (p=0.020), MIDAS scores (p=0.011), presence of photophobia (p=0.007), and phonophobia (p=0.013), and they were significantly higher in the MWoA group (Table 1).

There was an incomplete CoW in 64 (82%) migraine patients. When the patients' migraine

duration, attack frequency, attack duration, MIDAS, and VAS scores were compared according to the CoW variation, there was no difference between the groups with and without the CoW variation ($p > 0.05$). The age of the patients in the group without the CoW variation was significantly higher than in the group with the CoW variation ($p = 0.014$) (Table 2). Since the male gender was found in small numbers, a comparison of genders and the CoW variations could not be applied.

There was an incomplete CoW in 28 (73.7%) patients in the MWOA group and 36 (90%) in the MWA group. Still, no significant difference was observed between the groups in the overall incomplete CoW, incomplete anterior portion, incomplete vertebrobasilar portion variations, or the presence of fetal PCA ($p > 0.05$). Posterior portion variation was significantly higher in the MWA group than in the MWOA group ($p = 0.034$) (Table 3). In the MWA group, 31 (77.5%) patients had visual aura, 7 (17.5%) had sensory aura, and 3 (5%) had motor aura. Visual aura was present in 29 (72.5%) of 36 patients with the

CoW variation (OR=4.1 CI 95% [0.4 to 34.7]), and all the CoW variations seen in patients with visual aura were posterior portion variations.

WMH was observed in 34 (43.5%) migraine patients. When the age, migraine duration, attack frequency, attack duration, MIDAS, and VAS scores of the patients were compared according to the WMH groups, no significant difference was observed between the groups with high hyperintensity burden and those without ($p > 0.05$) (Table 4). Since the male gender was found in small numbers in the WMH groups, a comparison of genders with hyperintensity burden could not be applied. There was no difference in terms of WMH burden in the MWOA and MWA groups ($p > 0.05$) (Table 5).

When the relationship between the CoW variations and the presence of white matter lesions in the MWA and MWOA groups was evaluated, the proportion of patients without WMH among those with the CoW variations in the MWOA group was significantly higher ($p = 0.030$) (Table 6).

Table 1. Clinical characteristics of the MWOA and MWA groups

	MWOA (n = 38)	MWA (n = 40)	p
Age (mean \pm SD)	39.92 \pm 9.91	35.65 \pm 11.84	0.089 ^a
Female, n (%)	33 (86.8%)	31 (77.5%)	0.283 ^b
Migraine duration, years (median, IQR)	6 (31)	8 (35)	0.346 ^c
Attack frequency, per month (median, IQR)	9.50 (29)	5 (29)	0.020^c
Attack duration, hours (median, IQR)	24 (68)	24 (70)	0.214 ^c
VAS (median, IQR)	6 (5)	6 (6)	0.346 ^c
MIDAS (median, IQR)	22 (57)	12.50 (58)	0.011^c
Nausea and/or vomiting, n (%)	23 (60.5%)	22 (55%)	0.621 ^b
Photophobia, n (%)	25 (65.8%)	14 (35%)	0.007^b
Phonophobia, n (%)	22 (57.9%)	12 (30%)	0.013^b

^aIndependent-sample t-test, ^bChi-Square test, ^cMann-Whitney U test

Abbreviations: MIDAS, Migraine Disability Assessment Scale; MWA, migraine with aura; MWOA, migraine without aura; VAS, Visual Analogue Scale; IQR, intraquartile range; SD, standard deviation

Table 2. Comparison of demographic and clinical characteristics of migraine patients according to the CoW variations

	Incomplete CoW (n = 64)	Normal CoW (n = 14)	p
Age (mean \pm SD)	36.30 \pm 10.68	44.29 \pm 10.88	0.014^a
Migraine duration, years (median, IQR)	7 (35)	12 (28)	0.167 ^b
Attack frequency, per month (median, IQR)	8 (29)	7 (29)	0.768 ^b
Attack duration, hours (median, IQR)	24 (70)	24 (68)	0.603 ^b

VAS (median, IQR)	6 (6)	7 (4)	0.816 ^b
MIDAS (median, IQR)	18 (58)	19 (42)	0.695 ^b

^aIndependent-sample t-test, ^bMann-Whitney U test

Abbreviations: CoW, Circle of Willis; MIDAS, Migraine Disability Assessment Scale; VAS, Visual Analogue Scale; IQR, intraquartile range; SD, standard deviation

Table 3. Comparison of Circle of Willis variations between MWoA and MWA groups

	MWoA (n = 38)	MWA (n = 40)	p ^a
Incomplete CoW, overall n (%)	28 (73.7%)	36 (90%)	0.061
Incomplete CoW, Anterior portion, n (%)	5 (13.2%)	3 (7.5%)	0.410
Incomplete CoW, Posterior portion, n (%)	27 (71.1%)	36 (90%)	0.034
Incomplete CoW, Vertebrobasilar portion, n (%)	7 (18.4%)	3 (7.5%)	0.149
Fetal PCA, n (%)	5 (13.2%)	1 (2.5%)	0.077

^aChi-Square test

Abbreviations: CoW, Circle of Willis; MWA, migraine with aura; MWoA, migraine without aura; PCA, Posterior Cerebral Artery

	WMH				p
	0 (n = 44)	Group 1 (n = 23)	Group 2 (n = 5)	Group 3 (n = 6)	
Age (mean ± SD)	36.02 ± 10.37	36.96 ± 12.08	48.20 ± 8.92	44.50 ± 8.31	0.046 ^a
Migraine duration, years (median, IQR)	7 (34)	10 (30)	11 (29)	15 (19)	0.620 ^b
Attack frequency, per month (median, IQR)	8 (29)	7 (29)	8 (9)	9.5 (28)	0.786 ^b
Attack duration, hours (median, IQR)	24 (70)	24 (68)	24 (64)	18 (68)	0.922 ^b
VAS (median, IQR)	6 (6)	6 (5)	7 (4)	7 (4)	0.958 ^b
MIDAS (median, IQR)	18 (47)	18 (43)	15 (27)	26 (55)	0.688 ^b

Table 4. Comparison of demographic and clinical characteristics of migraine patients according to WMH groups

^aOne-way analysis of variance test, Post-hoc significance values have been adjusted using the Bonferroni correction; the post-hoc significance p-value was < 0.008, and no significant difference was detected between groups. ^bKruskal-Wallis test

Abbreviations: WMH, white matter hyperintensity; MWA, migraine with aura; MWoA, migraine without aura; MIDAS, Migraine Disability Assessment Scale; VAS, Visual Analogue Scale; IQR, intraquartile range; SD, standard deviation

Table 5. Comparison of WMH burden between MWoA and MWA groups

	MWoA (n = 38)	MWA (n = 40)	p ^a
Participants with 0 WMH, n (%)	23 (60.5%)	21 (52.5%)	0.475
Group 1, n (%)	8 (21.1%)	15 (37.5%)	0.111
Group 2, n (%)	2 (5.3%)	3 (7.5%)	0.687
Group 3, n (%)	5 (13.2%)	1 (2.5%)	0.077

^aChi-Square test

Abbreviations: WMH, white matter hyperintensity; MWA, migraine with aura; MWoA, migraine without aura

Table 6. Comparison of the presence of WMH according to the CoW variations in MWoA and MWA groups

		MWoA Group (n = 38)			MWA Group (n = 40)		
		WMH, n (%)		p ^a	WMH, n (%)		p ^a
		No	Yes		No	Yes	
Incomplete CoW, overall	No	3 (7.9%)	7 (18.4%)	0.030	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0.331

		Yes	20 (52.6%)	8 (21.1%)		20 (50%)	16 (40%)	
Incomplete portion	CoW, Anterior	No	18 (47.4%)	15 (39.5%)	0.136	20 (50%)	17 (42.5%)	0.596
		Yes	5 (13.2%)	0 (0%)		1 (2.5%)	2 (5%)	
Incomplete portion	CoW, Posterior	No	4 (10.5%)	7 (18.4%)	0.073	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0.331
		Yes	19 (50%)	8 (21.1%)		20 (50%)	16 (40%)	
Incomplete Vertebrobasilar portion	CoW,	No	18 (47.4%)	13 (34.2%)	0.681	20 (50%)	17 (42.5%)	0.596
		Yes	5 (13.2%)	2 (5.3%)		1 (2.5%)	2 (5%)	
Fetal PCA		No	20 (52.6%)	13 (34.2%)	1.000	21 (52.5%)	18 (45%)	0.475
		Yes	3 (7.9%)	2 (5.3%)		0 (0%)	1 (2.5%)	

^aFisher's Exact Test

Abbreviations: CoW, Circle of Willis; WMH, white matter hyperintensity; MWA, migraine with aura; MWoA, migraine without aura

4. Discussion

The CoW is a crucial structure that regulates cerebral blood flow (CBF) distribution. Studies have reported that CoW variations are observed more frequently in migraine patients than in the normal population [6]. CoW variations may cause inadequate response to the increased blood flow demand in the environment of neuronal hyperexcitability that occurs in migraine by changing the distribution of CBF [11]. This may lead to the development of relative ischemia in migraineurs and increased susceptibility to cortical spreading depression, which plays a critical role in the emergence of migraine attacks [12]. According to autopsy and angiography studies, the incidence of the complete CoW in the normal population varies. Alpers et al. (Alpers et al., 1959) showed that 52% of the control series had the complete CoW, while Zaninovich et al. (Zaninovich et al., 2017) found the incidence of the complete CoW to be 37.1%. The definition of the CoW variations has differed between studies. In some studies, vessel diameter was not considered in determining the presence of incomplete CoW, whereas in other studies, variations such as vessel displacement were included in the definitions. These differences in definitions may have led to under- or over-counting of variations in the studies (Henry et al., 2015). In the present study, vessel diameters and displacement of vessels were taken into consideration when defining the CoW variations. This may explain the high CoW variation rates we found in migraine patients. Krabbe-Hartkamp

et al. [13] investigated the CoW variations and vessel diameters in 150 volunteers. They showed that the complete CoW was more frequent in younger individuals (54% in younger versus 36% in older) and women (46% in women versus 37% in men). The average age of migraine patients included in our study was 38, and the patients were predominantly female. The mean age of the patients in the group without the CoW variation was significantly higher than in the group with the CoW variation. Despite all these findings, the CoW variation rate in our study was 82%.

In a study that included 48 MWoA patients and 37 healthy controls, Ezzatian-Ahar et al. [14] observed no difference in the prevalence of incomplete CoW between groups. Post-hoc analysis showed a significant association between age and the CoW variations ($p = 0.003$). In a study by Bugnicourt et al. [8] in 47 migraine patients (23 without aura, 24 with aura) and 77 controls, the relationship between the CoW variations and migraine was evaluated. Posterior CoW was categorized as complete when both Pcom and PCA-P1 segments were present and incomplete when one of these vessels was missing. PCA was categorized as fetal-type PCA when the ipsilateral ICA supplied the PCA via the Pcom. Incomplete posterior CoW was significantly higher in migraineurs than in controls ($P < 0.001$). Multivariate analysis showed the only independent factor associated with migraine was the incomplete posterior

CoW. No difference was found between MWOA and MWA. Inconsistent with this result, in this study, an incomplete posterior portion of the CoW was significantly higher in MWA patients than in MWOA patients. In addition, all CoW variations seen in patients with visual aura were posterior portion variations.

The predisposition to ischemia in migraine patients has been attributed to both ischemic and inflammatory mechanisms, and there is evidence for the release of proinflammatory substances during migraine attacks. Increased metabolic demand as a result of spreading depolarization, a key element in migraine pathophysiology, maybe the mechanism causing cerebral hypoperfusion and neuroinflammation. [15]. Besides that, CBF changes that occur during the hypoperfusion phase following a brief hyperemic phase have been associated with migraine aura [16]. It is suggested that aura symptoms are caused by perfusion changes and neuronal activity rather than cerebral ischemia [17]. Kruit et al. [18] showed that subclinical cerebellar posterior circulation infarcts are common in migraineurs and associated with the frequency of attacks and that this risk is higher in MWA. They observed women with migraine with and without aura are at increased risk for deep white matter lesion burden correlated with attack frequency. In addition to all these data, the CoW configurations are also known to have an effect on white matter lesions. van der Grond et al. [19] have shown that the fetal configuration of the posterior portion of the CoW protects elderly patients against deep white matter lesions.

In a study by Cucchiara et al. [7] consisting of 56 MWA, 61 MWOA patients, and 53 controls, the relationship between the CoW variation and CBF was analyzed. An incomplete CoW was significantly more common in the MWA and MWOA groups than in the control group. When a quantitative score determining the severity of CoW variation was used, a higher variation burden was detected in MWA patients than in controls ($p = 0.02$). Compared to those with the complete CoW, subjects with the incomplete CoW had greater asymmetry in hemispheric CBF ($p = 0.05$). Specific

posterior CoW variants were associated with more pronounced CBF asymmetries in the PCA region. In another study that included 270 migraine patients (204 MWOA, 66 MWA, and 159 controls), Cavestro et al. [20] investigated the relationship between the CoW variations and brain lesions. They observed that there was an anatomical CoW variation in 40% of migraine patients and 21.4% of the control group. There was a significant relationship between the CoW variations and MWOA (OR=2.4 CI 95% [1.5 to 3.9]) and MWA (OR=3.2 CI 95% [1.6 to 4.1]) groups. Unilateral posterior CoW variations accompanied by basilar hypoplasia were statistically significantly higher in MWA patients than controls (OR=9.2 CI 95% [2.3 to 37.2]). They found some type of brain lesion in 33% of MWOA patients and 24% of MWA patients. No statistical relationship was found between the presence of CoW variation and the presence of ischemic lesions seen on MRI. In the present study, there was no significant difference in WMH burden between MWOA and MWA patients. We did not find a linear relationship between the CoW variations and the presence of white matter lesions in migraine patients. On the contrary, the probability of encountering a white matter lesion in patients with CoW variation in the MWOA group was significantly lower. One of the reasons for this result may be that in our study, we evaluated white matter lesions according to their number, not their diameter or volume. However, although Cavestro et al.[20] evaluated WMH according to their diameter, they did not observe a linear relationship between CoW variations and WMH. Again, the possibility that some variations such as fetal PCA may have a protective effect regarding WMH may also have contributed to this result.

This study had some limitations. Firstly, there was no healthy control group. This was due to our inability to access sufficient MRI and Angio-MRI data in healthy individuals due to the study's retrospective design. Another limitation was the relatively small number of patients. Also WMHs were based on the number of lesions, not the white matter lesion volume.

In conclusion, visual aura was associated with the incomplete posterior portion of the CoW, but the WMH burden was unrelated to the presence of aura. The prevalence of WMH is similar across migraine subtypes. There is no

linear relationship between CoW variations and WMH burden in migraine patients, and the contribution of other explanatory mechanisms to WMH formation should be considered.

REFERENCES

- Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA-M, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* 2021;397:1496–504.
- Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache* 2005;45 Suppl 1:S3–13.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
- Kincses ZT, Veréb D, Faragó P, Tóth E, Kocsis K, Kincses B, et al. Are Migraine With and Without Aura Really Different Entities? *Front Neurol* 2019;10.
- Vgontzas A, Burch R. Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:78.
- Hamming AM, van Walderveen MAA, Mulder IA, van der Schaaf IC, Kappelle LJ, Velthuis BK, et al. Circle of Willis variations in migraine patients with ischemic stroke. *Brain Behav* 2019;9:e01223.
- Cucchiara B, Wolf RL, Nagae L, Zhang Q, Kasner S, Datta R, et al. Migraine with aura is associated with an incomplete circle of willis: results of a prospective observational study. *PLoS One* 2013;8:e71007.
- Bugnicourt J-M, Garcia P-Y, Peltier J, Bonnaire B, Picard C, Godefroy O. Incomplete posterior circle of willis: a risk factor for migraine? *Headache* 2009;49:879–86.
- Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanov MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S, et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Sci Rep* 2021;11:10881.
- Ertaş M, Siva A, Dalkara T, Uzuner N, Dora B, Inan L, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2004;44:786–93.
- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1442–53.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 1993;116 (Pt 1):187–202.
- Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, de Groot JC, Algra A, Hillen B, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* 1998;207:103–11.
- Ezzatian-Ahar S, Amin FM, Obaid HG, Arnglim N, Hougaard A, Larsson HBW, et al. Migraine without aura is not associated with incomplete circle of Willis: a case-control study using high-resolution magnetic resonance angiography. *J Headache Pain* 2014;15:27.
- Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. *Am J Pathol* 2021;191:1955–62.
- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687–92.
- Cucchiara B, Detre J. Migraine and circle of Willis anomalies. *Med Hypotheses* 2008;70:860–5.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkens JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427–34.
- van der Grond J, van Raamt AF, van der Graaf Y, Mali WPTM, Bisschops RHC. A fetal circle of Willis is associated with a decreased deep white matter lesion load. *Neurology* 2004;63:1452–6.
- Cavestro C, Richetta L, L'episcopo MR, Pedemonte E, Duca S, Di Pietrantonj C. Anatomical variants of the circle of willis and brain lesions in migraineurs. *Can J Neurol Sci* 2011;38:494–9.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Bezmialem Foundation University local ethics committee Committee (Decision no: 224/153, Date: 17.04.2024).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Methodology and design: AY, SB. Data Collection: AY, SB. Data Analysis: SB. Literature Search: AY. Writing: AY.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Evaluation of Clinical and Epidemiologic Characteristics, Risk Factors, and Treatment Regimens of Invasive Candida Infections in Children

Çocuklarda İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarının Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Risk Faktörlerinin ve Tedavi Rejimlerinin Değerlendirilmesi

¹Yalçın Kara, ¹Mahmut Can Kızıl, ²Merve İşeri Nepesov, ³Ebru Kaçmaz, ⁴Gurkan Bozan, ⁴Eylem Kırıl, ⁵Yasemin Öz, ¹Ömer Kılıç, ⁴Ener Çağrı Dinleyici

¹Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Infectious Disease, Eskişehir, Türkiye

²Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital, Pediatric Infectious, Istanbul, Türkiye

³Dortcelik Children's Hospital, Bursa, Pediatric Intensive Care, Bursa, Türkiye.

⁴Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Intensive Care, Eskişehir, Türkiye

⁵Eskişehir Osmangazi Medical University, Microbiology, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Invasive candida infections are one of the most common healthcare-associated infections. In this study, we have aimed both to determine the risk factors for invasive fungal infections and to evaluate clinical and epidemiologic characteristics of the cases. Pediatric cases who were followed up due to invasive fungal infection in Eskişehir Osmangazi University Hospital Pediatrics Clinic between January 2015 and March 2023 were included in the study. The study included 41 pediatric cases consisting of 23 (56%) males with an overall average age of 38 months. The most common candida species were *Candida albicans* (54%), *Candida parapsilosis* (27%), and *Candida glabrata*. The most common risk factors were prior antibiotherapy (100%), hospitalization (100%), intensive care unit stay (88%), central catheterization (88%), and total parenteral nutrition (TPN). *C. albicans* strains were resistant to fluconazole in 5%, caspofungin, and micafungin in 10% of the cases. *C. parapsilosis* strains were resistant to fluconazole in 37%, caspofungin in 45% micafungin in 55%, and amphotericin-B in only 9% of the cases. TPN use and mortality rates were higher in the *C. albicans*-infected group, negative blood culture persisted for a longer period in the non-*albicans* candida group. Invasive fungal infections are among the most important healthcare-associated infectious agents and the most important risk factors include the use of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital and intensive care unit stays, central catheterization, mechanical ventilation, TPN use, increased prophylactic antifungal and steroid use. Although *C. albicans* is still the most common candida species, *C. parapsilosis* is being identified at an increasing rate.

Keywords: candida infections, children, risk factors

Özet: İnvaziv kandida enfeksiyonları sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar arasında en yaygın olanlardan biridir. Bu çalışmada, invaziv mantar enfeksiyonlarının risk faktörlerini, klinik ve epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya Ocak 2015 ile Mart 2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde invaziv mantar enfeksiyonu nedeniyle takip edilen pediatrik olgular dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların, yaş ortalaması 38 aydı ve 23'ü (%56) erkekti. En sık saptanan kandida türleri *Candida albicans* (%54), *Candida parapsilosis* (%27) ve *Candida glabrata* idi. En sık görülen risk faktörleri; antibiyotik kullanımı (%100), hastaneye yatış (%100), yoğun bakımda kalış (%88), santral kateterizasyon (%88) ve total parenteral beslenme (TPN) idi. *C. albicans* suşlarının flukonazole %5 oranında, kaspofungin ve mikafungine ise %10 oranında dirençli olduğu belirlendi. *C. parapsilosis* suşlarının flukonazole %37 oranında, kaspofungine %45 oranında mikafungine %55 oranında ve amfoterisin-B'ye ise sadece %9 oranında dirençli olduğu görüldü. *C. albicans* ile enfekte grupta TPN kullanımı ve mortalite oranları daha yüksek iken, *albicans* dışı kandida grubunda kan kültürü negatifliği daha uzun süre devam etti. Risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hastanede ve yoğun bakımda uzun süreli kalış süresi, santral kateterizasyon, mekanik ventilasyon, TPN kullanımı, profilaktik antifungal ve steroid kullanımının artması yer almaktadır. *C. albicans* halen en yaygın kandida türü olmasına rağmen, *C. parapsilosis* giderek artan oranda tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: candida enfeksiyonları, çocuk, risk faktörler

ORCID ID of the authors: YK. [0000-0003-0569-1106](https://orcid.org/0000-0003-0569-1106), MCK. [0000-0002-6231-4238](https://orcid.org/0000-0002-6231-4238), MİN. [0000-0003-4584-1818](https://orcid.org/0000-0003-4584-1818), EK. [0000-0002-7136-9441](https://orcid.org/0000-0002-7136-9441), EK. [0000-0003-2245-5340](https://orcid.org/0000-0003-2245-5340), GB. [0000-0001-5041-8892](https://orcid.org/0000-0001-5041-8892), YÖ. [0000-0003-2243-7644](https://orcid.org/0000-0003-2243-7644), OK. [0000-0003-0168-4080](https://orcid.org/0000-0003-0168-4080), ECD. [0000-0002-0339-0134](https://orcid.org/0000-0002-0339-0134)

Received 19.01.2024

Accepted 24.05.2024

Online published 31.05.2024

Correspondence: Yalçın KARA– Eskişehir Osmangazi Medical University, Pediatric Infectious Disease, Eskişehir, Türkiye

e-mail: dryalcinkara@hotmail.com

1. Introduction

Candida species are one of the most important causative pathogens of invasive fungal infections in hospitalized patients. The incidence of invasive fungal infections has increased recently with the increase in the frequency of invasive surgical interventions, widespread use of pediatric intensive care units, increased use of broad-spectrum antibiotics, and prolonged hospitalizations. *Candida* spp. ranks third among the agents causing healthcare-associated bloodstream infections (1).

Although *Candida albicans* (*C. albicans*) is the most frequently isolated fungal species in invasive fungal infections and healthcare-associated fungal infections, there is an increase in non-*albicans* *Candida* spp. and resistant strains with the increase in prophylactic azole-derived antifungal use (2-4). Risk factors such as broad-spectrum antibiotic use, catheterization, mechanical ventilation, prolonged hospitalization, and intensive care unit stay predispose to the development of invasive fungal infections (5-6).

It is of vital importance to document the risk factors for fungal infections, the most frequently isolated *Candida* spp., antifungal resistance, and susceptibility characteristics of each center for both early diagnosis and initiation of appropriate empirical antifungal therapy. In this study, we have aimed both to determine the risk factors for invasive fungal infections and to evaluate treatment regimens, clinical and epidemiologic characteristics of the cases.

2. Materials and Method

Among children between the ages of 1 month and 18 years who were followed up as inpatients in the Pediatrics Clinic Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital between January 2015 and March 2023 those with identified growth of *Candida* spp. in their sterile body fluids (blood, tracheal aspirate, abscess, pleural-peritoneal fluid) and central catheter tips were included in the study. Clinical and epidemiologic characteristics, risk factors, and treatment

regimens were retrospectively recorded from the hospital automation system. Cases with growth of *Candida* spp. without any evidence of active infection based on the results of clinical and laboratory tests and cases considered as colonization or contamination were not included in the study.

The presence of chronic disease, history of hospitalization, antibiotic use, intensive care unit stay, presence of a central catheter, mechanical ventilation, total parenteral nutrition (TPN) support, prophylactic antifungal use, steroid use, immunosuppression, neutropenia, and lymphopenia were considered as risk factors for systemic fungal infections. Candidemia was defined as the growth of *Candida* spp. in blood and/or catheter tip cultures. In patients with central venous catheters (CVC), isolation of *Candida* spp. from any blood sample or catheter tip culture was considered catheter-associated candidemia.

Blood samples were taken under sterile conditions from patients with suspected candidemia. The samples sent to the microbiology laboratory were placed in BacT/Alert medium bottles and incubated in a BacT/Alert 3D system (BioMérieux, France) for 7 days. Samples found as yeast at the end of the Gram staining were inoculated on Sabouraud dextrose agar (SDA) and 5% sheep blood agar plates. At the end of the incubation period, the germ tube test, Tween 80 agar inoculation, CHROMagar inoculation, and identification with the API ID 32C (BioMérieux, France) were conducted on the colonies. One to two colonies that grew on the plates were suspended in saline (NaCl, 0.85%), and the turbidity was adjusted to 0.5 McFarland standard. RPMI 1640 medium supplemented with 2% glucose and with the pH adjusted to 7.0 and morpholinepropanesulfonic acid (MOPS) buffer were used for susceptibility tests. Yeast suspension was evenly spread onto the surface of the medium. Petri plates were allowed to dry for 10 to 15 min before the Etest (BioMérieux, France) strips were applied. The Etest procedure was performed according to the manufacturer's directions using

fluconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, amphotericin B, and anidulafungin test strips. MIC values were recorded after 24 to 48 h of incubation at 35°C. Fluconazole, voriconazole, itraconazole, anidulafungin, posaconazole, and amphotericin B were evaluated according to and he Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoint values.

Leukocytosis was defined as leukocyte count $\geq 10,000/\text{mm}^3$, lymphopenia as lymphocyte counts $< 3000/\text{mm}^3$ for 0-1 age, $\leq 1,500/\text{mm}^3$ for >1 age, while neutropenia was defined as absolute neutrophil counts (ANC) less than $1500/\text{mm}^3$ (7). The patient's prognosis was evaluated in consideration of their survival within 30 days after isolation of *Candida* spp. from sterile body fluids. Deaths within 30 days after candidemia were considered candidemia-related mortality regardless of the cause of death. The study was initiated after obtaining the approval of the ethics committee of Eskişehir Osmangazi University (no:612 date: 02.05. 2023).

Statistical Analysis

SPSS version 18.0 program was used in the analysis of the data. The conformity of the variables to normal distribution was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. Mean, standard deviation and median values were used when presenting descriptive analyses. Categorical variables were compared with Pearson's chi-square and Fisher's exact tests. The Mann-Whitney U test was used to comparatively evaluate non-normally distributed (non-parametric) variables between groups. The level of statistical significance was set at a p-value below 0.05.

3. Results

The study included 56 patients with growth of *Candida* spp. identified in the culture media of sterile body fluids and central catheter tips. Fifteen cases were excluded from the study due to colonization and contamination. The remaining 41 cases consisted of 23 (56%) male and 18 female patients with an overall average age of 38 months. Comorbid diseases

were present in 40 (97%) cases and the most common comorbidities were neurologic (36%), gastrointestinal (31%) and cardiac (10%) diseases. Growth of *Candida* spp. most frequently detected in blood (70%), catheter tip (10%), and tracheal aspirate (10%) samples, while the most common candida species were *Candida albicans* (54%), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) (27%) and *Candida glabrata* (*C. glabrata*) (14%) in order of decreasing frequency (Table 1). The most common risk factors were prior antibiotherapy (100%), hospitalization (100%), intensive care unit stay (88%), central catheterization (88%), surgery (68%), total parenteral nutrition (TPN) (68%), mechanical ventilation (54%) and urinary catheterization (32%) (Table 1).

C. albicans strains were resistant to fluconazole in 5%, caspofungin, and micafungin in 10% of the cases, while resistance to amphotericin B was not detected. *C. parapsilosis* strains were resistant to fluconazole in 37%, caspofungin in 45% micafungin in 55%, and amphotericin B in only 9% of the cases (Table 2). The most commonly used antifungal agents in empirical treatment were caspofungin, fluconazole, and amphotericin B, while the most commonly used antifungal agents in targeted treatment were amphotericin B, caspofungin and fluconazole in order of decreasing frequency. While 43.9% of the patients received sequential antifungal treatment, only 1 patient received combined antifungal treatment. The mean duration of antifungal use was 19 days, while any fungal agent could not be identified in blood cultures for a mean duration of 13 days (Table 3).

Total parenteral nutrition (TPN) use and mortality rates were higher in the *C. albicans* -infected group (p:0.04, p:0.05), while negative blood culture persisted for a longer period in the non-*albicans* candida group (p:0.05) (Table 4). Longer duration of antifungal use and blood culture negativity was observed in the *C. parapsilosis* group compared to the *C. albicans* group (p:0.02, p:0.01), while mechanical ventilation was used more frequently and mortality rates were higher in the *C. albicans* group (p:0.008, p:0.01) (Table

5). We have also observed that prolonged TPN use and mechanical ventilation increased mortality rates (p:0.007, p:0.001) (Table 6). When candida species were analyzed according to the annual incidence rates of candidiasis, it was observed that cases of candidiasis caused by *C. albicans* were frequently detected almost every year, while the incidence of *C. parapsilosis* gradually increased within the last 3 years (Figure 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

	n:41 (%)
Age (mos)	38 (2-192)
Gender	
Male	23 (56)
Female	18 (44)
Underlying diseases	40 (97)
Neurologic diseases	15 (36)
Gastrointestinal diseases	13 (31)
Congenital heart disease	4 (10)
Hemato-oncological diseases	3 (7)
Renal diseases	2 (5)
Metabolic diseases	2 (5)
Rheumatologic diseases	1 (2)
Pediatric Intensive Care Unit	28 (68)
Pediatric Service	6 (14)
Pediatric Surgery	5 (12)
Pediatric Hemato-Oncology	2 (5)
Blood	29 (70)
Catheter	4 (10)
Tracheal Aspirates	4 (10)
Abscess	3 (7)
Peritoneum	1 (3)
<i>Candida albicans</i>	19 (46)
<i>Non-albicans candida</i>	22 (54)
<i>C. parapsilosis</i>	11 (27)
<i>C. glabrata</i>	6 (14)
<i>C. tropicalis</i>	4 (10)
<i>C. guilliermondii</i>	1 (2)
Leukocyte counts	11.000 /mm ³ (1.000-35.700/mm ³)
Leukocytosis	14 (34)
Neutropenia	8 (20)
Lymphopenia	10 (25)
Thrombocytopenia	15 (36)
C-reactive Protein	37 (11-170 mg/L)
Procalcitonin	15 (0.1-100 ng/mL)
Hospital stay (days)	39 (11-87)
Duration of antifungal therapy (days)	19 (8-61)
Duration of culture negativity (days)	13 (5-41)
Exitus	11 (27)
Risk factors	
Hospitalization	41 (100)
Antibiotics used	41 (100)
Carbapenems	34 (83)
Glycopeptides	34 (83)
Cephalosporins	32 (78)
Aminoglycosides	17 (42)
Chronic diseases	40 (97)
Intensive care unit stay	36 (88)
Central catheterization	36 (88)
Surgery	28 (68)
Total parenteral nutrition	28 (68)
Empirical antifungal therapy	24 (58)
Mechanical ventilation	22 (54)

Urinary catheterization	13 (32)
Steroid Use	13 (32)
Lymphopenia	10 (25)
Neutropenia	8 (20)
Tracheostomy	4 (5)
Immunosuppressive drug use	4 (10)
Hemato-oncologic malignancy	3 (7)
Prophylactic antifungal therapy	3 (7)
Immunodeficiency	2 (5)
Hemodialysis	2 (5)

Table 2. Antifungal resistance patterns of the cases

	n	Fluconazole		Caspofungin		Amphotericin B		Micafungin		Voriconazole	
		S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)
<i>C. albicans</i>	19	18 (95)	1 (5)	17 (90)	2 (10)	19 (100)	-	17 (90)	2 (10)	18 (95)	1 (5)
<i>C. parapsilozis</i>	11	7 (63)	4 (37)	6 (55)	5 (45)	10 (91)	1 (9)	5 (45)	6 (55)	10 (91)	1 (9)
<i>C. glabrata</i>	6	3 (50)	3 (50)	5 (83)	1 (17)	6 (100)	-	5 (83)	1 (17)	6 (100)	-
<i>C. tropicalis</i>	4	4 (100)	-	4 (100)	-	4 (100)	-	4 (100)	-	4 (100)	-
<i>C. guillenmondii</i>	1	1 (100)	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	-

S: sensitive; R: resistant

Table 3. Antifungal treatment regimens

n:41	
Targeted treatment regimens:	
Amphotericin B	20 (48)
Caspofungin	14 (34)
Fluconazole	4 (9.8)
Voriconazole	2 (4.9)
Micafungin	1 (2.4)
Empirical treatment regimens:	24 (58.5)
Caspofungin	11 (42.3)
Fluconazole	7 (17)
Amphotericin B	4 (9.7)
Micafungin	2 (4.9)
Prophylactic treatment regimens:	3 (7.3)
Fluconazole	2 (4.8)
Voriconazole	1 (2.1)
Sequential treatment regimens:	18 (43.9)
Caspofungin→Amphotericin-B	7 (17)
Fluconazole→Caspofungin	5 (12.1)
Fluconazole→ Amfotericin B	2 (4.9)
Micafungin→ Amfotericin B	2 (4.9)
Voriconazole → Amfotericin B	2 (4.9)
Combination treatment	1 (2.5)
Amfotericin-B+fluconazole	4 (9.8)
Duration of antifungal treatment (days)	19 (8-61)
Duration of culture negativity (days)	13 (5-41)

Table 4. Comparative evaluation of cases infected with *C. albicans* and non-*albicans* *Candida* spp.

	<i>C. albicans</i> Total n: 19 n (%)	non- <i>albicans</i> <i>C.</i> Total n:22 n (%)	p
Hospitalization	19 (100)	22 (100)	-
Antibiotic use	19 (100)	22 (100)	-
Carbapenems	17 (90)	17 (77)	0.2
Glycopeptides	16 (84)	18 (82)	0.5
Cephalosporins	15 (79)	17 (77)	0.6
Aminoglycosides	5 (26)	12 (55)	0.06
Chronic diseases	18 (95)	22 (100)	0.1
Intensive care unit stay	17 (90)	19 (86)	0.5
Central catheterization	18 (95)	18 (82)	0.2
Surgery	14 (74)	14 (64)	0.3
TPN	16 (84)	12 (55)	0.04
Prophylactic antifungal therapy	1 (5)	2 (9)	0.5
Mechanical ventilation	15 (79)	7 (32)	0.03
Urinary catheterization	8 (42)	5 (23)	0.1
Steroid use	8 (42)	5 (23)	0.1
Lymphopenia	7 (37)	3 (14)	0.08
Neutropenia	4 (21)	4 (18)	0.5
Tracheostomy	2 (10)	2 (9)	0.6
Immunosuppressive therapy	3 (16)	1 (5)	0.2
Hemato-oncologic malignancies	2 (10)	1 (5)	0.4
Hemodialysis	1 (5)	2 (9)	0.5
Duration of hospitalization (days)	38 (11-61)	40 (15-87)	0.4
Duration of antifungal therapy (days)	17 (8-42)	20 (9-61)	0.3
Duration of culture negativity (days)	10 (5-32)	16 (6-41)	0.05
Exitus	9 (47)	2 (9)	0.03

Table-5. Comparative evaluation of cases infected with *C. albicans* and *C. parapsilosis*

	<i>C. albicans</i> Total n: 19 n (%)	<i>C. parapsilosis</i> Total n:11 n (%)	p
Hospitalization	19 (100)	11 (100)	-
Antibiotic use	19 (100)	11 (100)	-
Carbapenems	17 (90)	7 (64)	0.1
Glycopeptides	16 (84)	9 (82)	0.6
Cephalosporins	15 (79)	9 (82)	0.6
Aminoglycosides	5 (26)	6 (55)	0.1
Chronic diseases	18 (95)	11 (100)	0.1
Intensive care unit stay	17 (90)	9 (82)	0.4
Central catheterization	18 (95)	9 (82)	0.2
Surgery	14 (74)	6 (55)	0.2
Total parenteral nutrition	16 (84)	6 (55)	0.09
Prophylactic antifungal therapy	1 (5)	2 (18)	0.2
Mechanical ventilation	15 (79)	3 (27)	0.008
Urinary catheterization	8 (42)	1 (9)	0.06
Steroid use	8 (42)	4 (36)	0.5
Lymphopenia	7 (37)	1 (9)	0.1
Neutropenia	4 (21)	1 (9)	0.3
Immunosuppressive therapy	3 (16)	1 (9)	0.5
Hemato-oncologic malignancies	2 (10)	1 (9)	0.7
Hemodialysis	38 (11-61)	39 (10-87)	0.5
Duration of hospitalization (days)	17 (8-42)	24 (9-61)	0.02
Duration of antifungal therapy (days)	10 (5-32)	18 (6-41)	0.01
Duration of culture negativity (days)	9 (47)	1 (9)	0.01

Table 6. Comparative evaluation of survived, and non-survived cases

	Survived (n:30)(%)	Excitus (n:11)(%)	Total n:41	p
Pediatric intensive care unit	18 (60)	10 (91)	28	
Pediatric ward	6 (20)	-	6	
Pediatric surgery ward	4 (13)	1 (9)	5	0.2
Pediatric hemato-oncology	2 (7)	-	2	
Blood	22 (73)	7 (64)	29	
Catheter tips	4 (13)	-	4	
Tracheal Aspirates	1 (3.3)	3 (27)	4	0.1
Abscess	2 (6.6)	1 (9)	3	
Peritoneum	1 (3.3)	-	1	
<i>Candida albicans</i>	10 (33)	9 (82)	19	0.007
<i>Non-albicans candida</i>	20 (66)	2 (18)	22	
<i>Candida parapsilosis</i>	10 (33)	1 (9)	11	0.03
Antibiotic use	30 (100)	11 (100)	41	-
Carbapenems	25 (83)	9 (82)	34	0.6
Glycopeptides	24 (80)	10 (91)	34	0.3
Cephalosporins	23 (76)	9 (82)	32	0.5
Aminoglycosides	12 (40)	5 (45)	17	0.5
Chronic Disease	29 (98)	11 (100)	40	0.6
Intensive care unit stay	26 (87)	10 (91)	36	0.5
Central catheterization	25 (83)	11 (100)	35	0.1
Surgery	19(63)	9 (82)	28	0.2
Total parenteral nutrition	17 (57)	11 (100)	28	0.007
Prophylactic antifungal therapy	3 (10)	-	3	0.3
Mechanical ventilation	11 (37)	11 (100)	22	0.001
Urinary catheterization	7 (23)	6 (55)	13	0.06
Steroid use	8 (26)	5 (50)	13	0.2
Lymphopenia	5 (50)	5 (50)	10	0.07
Neutropenia	6 (75)	2 (25)	8	0.6
Immunosuppressive therapy	2 (6.6)	2 (18)	4	0.2
Hemato-oncologic malignancies	2 (6.6)	1 (9)	3	0.6
Duration of hospitalization (days)	39 (15-87)	38 (11-61)	39 (11-87)	0.3
Duration of antifungal therapy (days)	19 (8-61)	19 (9-42)	19 (8-61)	0.2
Duration of culture negativity (days)	12 (5-35)	15 (5-41)	13 (5-41)	0.4

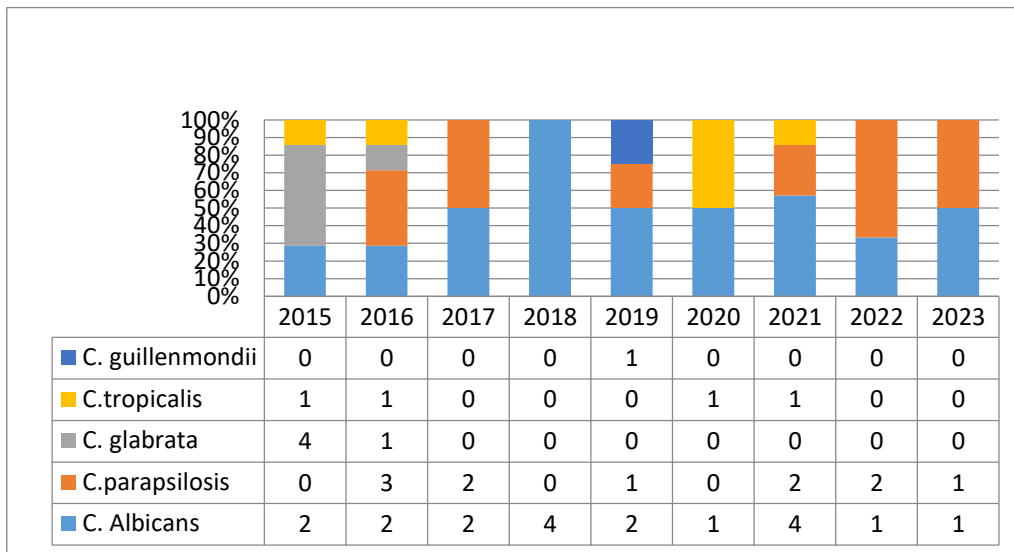


Figure 1. Annual distribution of strains of Candida species

4. Discussion

In our study, the most common risk factors for invasive fungal infections were broad-spectrum antibiotic use, history of hospitalization, presence of chronic disease, intensive care unit stay, central catheterization, TPN use, prophylactic antifungal use, and mechanical ventilation. Similarly, Bektaş et al. reported that the most common risk factors for invasive fungal infections were the presence of chronic disease, antibiotherapy, urinary and central catheterization, TPN use, and mechanical ventilation in order of decreasing frequency (2). Similarly, Yılmaz-Çiftdoğan et al. reported that the most important risk factors were central catheterization, TPN use, and antibiotherapy (3). In many pediatric and adult studies conducted worldwide, the presence of chronic disease, long-term hospitalization, TPN use, and central venous catheterization have been reported as important risk factors for invasive fungal infections (5,6). In our study, the risk factors were similar to those cited in the national, and international medical literature, but previous surgery was a more frequently encountered risk factor compared to the relevant literature data which may be explained by the greater number of patients who underwent gastrointestinal surgery in our study.

In our study, the most prevalent candida species was *C. albicans*, followed by *C. parapsilosis*. Although *C. albicans* infection is seen almost every year, the incidence of *C. parapsilosis* infection has increased in recent years. In many regional and international studies of children and adults, the most common invasive fungal infectious agent differs greatly. Dutta et al, Roilidies et al. and Bektaş et al. reported that the most common invasive fungal infectious agent was *C. albicans* (2,8,9). On the contrary, Yılmaz-Çiftdoğan et al, Devrim et al, Peman et al and Neu et al emphasized that the most common causative agent of candidiasis was *C. parapsilosis* (3,10-12). Similarly, in our study, *C. albicans* was the most commonly identified strain of candida followed by *C. parapsilosis*. The increase in the frequency of *C. parapsilosis* infection in both our study and

other studies may be explained by the higher rates of biofilm formation by this fungus compared to other fungal agents increasing the risk of catheter-associated candidemia and colonization among healthcare workers.

C. parapsilosis and *C. glabrata* were more frequently resistant to fluconazole when compared with *C. albicans*. Similarly, *C. parapsilosis* and *C. glabrata* were more often resistant to caspofungin and micafungin rather than *C. albicans*. Kazak et al. also reported fluconazole resistance as 1.4% for *C. albicans* and 18.2% for *C. parapsilosis* (13). In their multicenter study, Lortholary et al. reported an increase in echinocandin resistance for *C. parapsilosis* strains (14). Belet et al. reported that fluconazole resistance was higher in non-*albicans* candida compared to *C. albicans* (15). Many studies have emphasized that non-*albicans* candidae have higher resistance to both azole antifungals and echinocandins compared to *C. albicans*, while resistance to amphotericin B is at a lower level in both groups (16-22). This fact may be explained by the increase in resistant candida strains with the increase in empirical and prophylactic antifungal use.

In our study, the mortality rate was 27%, which was higher in the *C. albicans* group compared to the non-*albicans* candida group. Similarly, Celebi et al. and Cisterna et al. emphasized that *C. albicans* infections had both a more aggressive and mortal course compared to non-*albicans* candida infections (23,24). While TPN use, mechanical ventilation, and mortality rates were higher in the *C. albicans* group, both the antifungal use and blood culture negativity persisted longer in the *C. parapsilosis* group. In their study, Bektaş et al. associated TPN and broad-spectrum antibiotic use with *C. albicans*, while *C. parapsilosis* was associated with urinary and central catheterization (2). In our study, the ability of *C. parapsilosis* to form a biofilm resulted in prolongation of treatment and delayed elimination of this fungal agent from the systemic circulation in catheterized cases. At the same time, the higher antifungal resistance in *C. parapsilosis* compared to *C.*

albicans infections can be explained by the prolonged duration of treatment and the delay in achieving a negative blood culture.

Conduction of our study in a single center with a limited number of cases, using retrospective study design constituted the main limitations of our study

In conclusion, invasive fungal infections are among the most important healthcare-associated infectious agents and the most important risk factors include the use of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital and intensive care unit stays, central

catheterization, mechanical ventilation, TPN use, increased prophylactic antifungal and steroid use. Although *C. albicans* is still the most common candida species, *C. parapsilosis* is being identified at an increasing rate. Both fluconazole and echinocandin resistance rates are increasing in parallel with the increase in the incidence of infections caused by non-albicans candida species. Invasive fungal infections should be kept in mind in patients with these risk factors, and possible pathogenic candida species and antifungal resistance patterns should be taken into consideration when prescribing empirical antifungal therapy.

REFERENCES

1. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, et al. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* 2014;58:74–7.
2. Bektaş, A. D., Yasa, E. O., Habip, Z., & Koçoğlu, E. (2023). Evaluation of Risk Factors in Invasive Candida Infections in Children. *Journal of Pediatric Infection/Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 17(3).
3. Yılmaz-Ciftdoğan, D., Kara-Aksay, A., Erbaş, G., Sarkış, Ü. B., Karadağ-Oncel, E., Anıl, A. B., ... & Yılmaz, N. (2021). Epidemiology of Candidemia in children over 7 years in a medical Center in Turkey. *Microbiology Spectrum*, 9(2), e00453-21.
4. Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by Candida species]. *Mikrobiyol Bul* ;46(4):637-48.
5. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriot, D, et al. Candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009;123(5):1360-8.
6. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(7):635-41.
7. Walkovich K and Conelly JA. Disorders of white blood cells. In Lanzkowsky P, Lipton JM and Fish JD (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology Seventh Edition*. Elsevier, 2022.
8. Dutta A, Palazzi DL. Candida non-albicans versus Candida albicans fungemia in the nonneonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:664–8.
9. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:745–750.
10. Devrim, İ., Demirag, B., Yaman, Y., Bayram, N., Özdemir, F., Kara, A., ... & Vergin, C. (2015). A 7-year study of the distribution of nosocomial candidemia in children with cancer. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 57(3), 225.
11. Peman J, Canton E, Linares-Sicilia MJ, et al. Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Bloodstream Fungal Isolates in Pediatric Patients: a Spanish Multicenter Prospective Survey. *J Clin Microbiol* 2011;49:4158–4163.
12. Neu N, Malik M, Lunding A, et al. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:806–9
13. Kazak E, Akın H, Ener B, et al. An investigation of Candida species isolated from blood cultures over 17 years in a university hospital. *Mycoses* 2014;57:623–9
14. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 532-8.

15. Belet N, Ciftçi E, Aysev D, et al. Invasive Candida infections in children: the clinical characteristics and species distribution and antifungal susceptibility of Candida spp. *Turk J Pediatr* 53:489–98.
16. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant Candida bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2518–23.
17. Oxman DA, Chow JK, Frendl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1460–1465
18. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, et al. High incidence of Candida parapsilosis candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: Epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010;42:114–120.
19. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and nonICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 65-9.
20. Awasthi AK, Jain A, Awasthi S, Ambast A, Singh K, Mishra V. Epidemiology and microbiology of nosocomial pediatric candidemia at a northern Indian tertiary care hospital. *Mycopathologia*. 2011; 172: 269-77.
21. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 1519-27.
22. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 3435-42.
23. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses*. 2008; 51: 248-57.
24. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O; Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 4200-6

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Eskişehir Osmangazi University Noninterventional Clinical Research Ethical Committee (Decision no: 612, Date: 02.05.2023).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Design and Preparing: YK, MCK, MIN, EK, EK, GB, TU, ÖK, EÇD

Data collection: YK, MCK, MIN, EK, EK, GB, TU, ÖK, EÇD

Statistical analysis: YK, MCK, MIN, EK, EK, GB, ÖK, EÇD

Writing: YK, MCK, MIN, EK, EK, GB, TU, ÖK, EÇD

Literature review: YK, MCK, MIN, EK, EK, GB, TU, ÖK, EÇD

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Gene Expression Patterns and Phenotypic Associations in Chondrogenesis: Insights into Skeletal Dysplasia Nosology
Kondrojenizde Gen İfade Kalıpları ve Fenotipik İlişkiler: İskelet Displazisi Nozolojisine Dair Yaklaşımlar

¹Beren Karaosmanoglu, ²M. Samil Ozisin, ^{1,2}Gozde Imren, ^{1,2} Ekim Z. Taskiran

¹Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Türkiye.

²Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Department of Medical and Surgical Research, Ankara, Türkiye.

Abstract: The differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) into chondrocytes, known as chondrogenesis, is a complex process that plays a fundamental role in cartilage formation and skeletal development. This study elucidates the transcriptional dynamics and phenotypic correlations at various stages of chondrogenesis (early, mid, and late) using RNA-seq data. We focused on the differential expression of transcription factors (TFs) and RNA-binding proteins (RBPs). We identified critical genes during their highest expression periods and generated heatmaps to visualize these temporal patterns. Additionally, we conducted a comprehensive analysis of skeletal dysplasia nosology genes, determining their highest expression periods and phenotypic implications using the DisGeNET database. Our findings reveal that early-stage (D1) gene expression is linked to craniofacial development and limb formation anomalies, primarily involving genes responsible for extracellular matrix (ECM) organization and signal transduction. Mid-stage (D7) genes are associated with cartilage matrix composition and skeletal growth, highlighting roles in chondrocyte proliferation and matrix deposition. Late-stage (D21) genes are implicated in bone mineral density, cartilage integrity, and joint formation, ensuring the maturation and functionality of cartilage tissue. This study provides a detailed analysis of gene expression regulators and their phenotypic correlations during chondrogenesis, offering insights into the molecular mechanisms driving cartilage development and skeletal dysplasias. Understanding these temporal gene expression patterns enhances our knowledge of chondrogenesis and aids in developing targeted therapies for cartilage-related diseases. These findings underscore the significance of time-point analyses in capturing the dynamic regulation of gene expression throughout the differentiation process.

Keywords: Chondrogenesis, Gene Expression Profiling, Skeletal Dysplasia, Transcription Factors (TFs), RNA-Binding Proteins (RBPs).

Özet: Kondrojeniz olarak bilinen mezenkimal kök hücrelerin (MKH) kondrositlere farklılaşması, kıkırdak oluşumu ve iskelet gelişiminde temel rol oynayan karmaşık bir süreçtir. Bu çalışma, RNA-seq verilerini kullanarak kondrojenizin çeşitli aşamalarındaki (erken, orta ve geç) transkripsiyonel dinamikleri ve fenotipik korelasyonları aydınlatmaktadır. Çalışmada, Transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) ve RNA-bağlayıcı proteinlerin (RBP'ler) diferansiyel ekspresyonuna odaklandık. En yüksek ifade dönemlerinde kritik genleri belirledik ve bu zamansal kalıpları görselleştirmek için ısı haritaları oluşturduk. Ayrıca, DisGeNET veri tabanını kullanarak iskelet displazisi nozoloji genlerinin kapsamlı bir analizini yaptık, en yüksek ekspresyon dönemlerini ve fenotipik etkilerini belirledik. Bulgularımız, erken evre (D1) gen ifadesinin kraniyofasiyal gelişim ve uzuv oluşumu anomalileri ile bağlantılı olduğunu, öncelikle ECM organizasyonu ve sinyal iletiminden sorumlu genleri içerdiğini ortaya koymaktadır. Orta evre (D7) genleri, kondrosit proliferasyonu ve matris birikimindeki rolleri vurgulayarak kıkırdak matris bileşimi ve iskelet büyümesi ile ilişkilidir. Geç evre (D21) genleri kemik mineral yoğunluğu, kıkırdak bütünlüğü ve eklem oluşumunda rol oynayarak kıkırdak dokusunun olgunlaşmasını ve işlevselliğini sağlar. Bu çalışma, kondrojeniz sırasında gen ekspresyon düzenleyicilerinin ve fenotipik korelasyonlarının ayrıntılı bir analizini sunarak, kıkırdak gelişimi ve iskelet displazilerini yönlendiren moleküler mekanizmalar hakkında fikir vermektedir. Bu zamansal gen ifadesi modellerinin anlaşılması, kondrojeniz hakkındaki bilgilerimizi artırmakta ve kıkırdakla ilgili hastalıklar için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu bulgular, farklılaşma süreci boyunca gen ifadesinin dinamik düzenlenmesini yakalamada zaman noktası analizlerinin önemini altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kondrojeniz, Gen İfade Analizi, İskelet Displazisi, Transkripsiyon Faktörleri (TF), RNA-Bağlayıcı Proteinler (RBP).

ORCID ID of the authors: BK. [0000-0001-5564-4813](https://orcid.org/0000-0001-5564-4813), MSO. [0009-0002-2971-7032](https://orcid.org/0009-0002-2971-7032), GI. [0000-0002-2556-0421](https://orcid.org/0000-0002-2556-0421), EZT. [0000-0001-6040-6625](https://orcid.org/0000-0001-6040-6625)

Received 05.06.2024

Accepted 01.07.2024

Online published 08.07.2024

Correspondence: Beren KARAOSMANOĞLU– Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Türkiye. e-mail: berenkaraosmanoglu@gmail.com

1. Introduction

Chondrogenesis is the process through which cartilage is formed from condensed mesenchymal stem cells (MSCs) differentiating into chondrocytes (1). This process provides the template for bone formation through endochondral ossification, which is crucial for skeletal development (2). Chondrogenesis stages start with MSC condensation, followed by chondrocyte differentiation, proliferation, matrix production, hypertrophy, and conclude with mineralization. Each stage is tightly regulated by a complex network of transcription factors and signaling pathways (3). The condensation of MSCs at specific sites in the developing embryo is the initial stage of chondrogenesis, mediated by cell-cell and cell-matrix interactions through cell adhesion molecules such as N-cadherin and integrins (4). This condensation progresses to chondrocyte differentiation influenced by various signaling molecules and transcription factors. During this stage, the commitment of MSCs to the chondrogenic lineage is marked by the expression of chondrocyte-specific markers such as SOX9, COL2A1, and ACAN. Among these, SOX9 is the cardinal regulator of chondrogenesis, essential for activating other chondrocyte-specific genes and maintaining the chondrogenic phenotype (5). For the proper differentiation and function of chondrocytes, the presence of SOX9 is crucial, along with other transcription factors such as RUNX2, SOX5, SOX6, MEF2C, and HIF-1 α (6-8).

After the initial differentiation, chondrocytes rapidly proliferate and produce the cartilage-specific extracellular matrix (ECM) components, primarily composed of collagen type II, aggrecan, and other proteoglycans. This ECM provides cartilage's structural framework and biomechanical properties (2). In the maturation stage, chondrocytes exit the cell cycle and undergo hypertrophy, characterized by increased cell size and the expression of hypertrophic markers such as *COL10A1* and *MMP13* (2).

Skeletal dysplasias are a heterogeneous group of disorders characterized by abnormalities in the size and shape of the limbs, trunk, and skull, primarily caused by genetic mutations affecting cartilage and bone development (9). Mutations in genes involved in the chondrogenesis process can result in various disorders, such as achondroplasia, osteoarthritis, and other forms of skeletal dysplasia (10). Understanding the molecular mechanisms underlying chondrogenesis is essential to elucidate the pathogenesis of skeletal dysplasias and develop targeted therapies (11). Investigating and analyzing the transcriptional dynamics and phenotypic correlations of the chondrogenesis stages can provide insights into the development of the skeletal system and identify potential therapeutic targets for treating cartilage-related diseases.

Transcriptomic profiling during chondrogenesis can reveal critical regulatory mechanisms. Numerous studies have been conducted to unravel the complexities of chondrogenesis and its regulatory mechanisms (12-17). Our study was inspired by these conceptual works, aiming to contribute a comprehensive analysis that serves as a helpful guide for both in vitro and ex vivo modeling of chondrogenesis. By concentrating on the differential expression of transcription factors and RNA-binding proteins and integrating gene expression profiles with phenotypic data, we provide insights that enhance the understanding of cartilage development and skeletal dysplasias. This approach complements existing research and addresses the need for a systematic and detailed framework for further investigations into cartilage-related diseases.

RNA-seq data were collected from mesenchymal stem cells differentiating into chondrocytes at various times. Gene Ontology (GO) and functional enrichment analyses were conducted to pinpoint critical biological processes and pathways. By integrating gene expression profiles with

phenotypic data, this study provides a comprehensive view of the molecular mechanisms driving chondrogenesis and their implications in skeletal dysplasia. The findings highlight the potential clinical implications of understanding the molecular basis of skeletal dysplasias, which can guide the development of targeted therapies and ultimately enhance patient outcomes.

2. Materials and Methods

Data Acquisition

The gene expression data used in this study were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. A suitable dataset relevant to chondrogenesis was selected based on the experimental conditions and sample availability. We selected RNA-seq data from the dataset (GEO accession number: GSE109503) published by Huynh et al. (2019) (17).

Identification of Differentially Expressed Genes (DEGs)

The preprocessed data were analyzed using the integrated Differential Expression and Pathway analysis (iDEP v1.13) tool, an online platform for RNA-seq analysis (18). Log transformation and scaling were applied to prepare the data for downstream analysis. Differential gene expression analysis was performed to identify significantly upregulated or downregulated genes at different stages of chondrogenesis. Statistical thresholds for significance were set (e.g., adjusted p-value < 0.05, $|\log_2 \text{fold change}| >$

1) to ensure the robustness of the identified DEGs.

Gene Ontology and Pathway Analysis

The identified DEGs were subjected to GO enrichment analysis using iDEP to determine the biological processes (BP), cellular components (CC), and molecular functions (MF) significantly enriched at each stage of chondrogenesis. The GO terms were visualized using dot plots and bar graphs to highlight the critical biological

themes at each differentiation stage. The Enrichr platform mapped the DEGs to the DisGeNET terms to identify potential phenotypic outcomes associated with the expression changes (19, 20). This analysis provided insights into the clinical relevance of the gene expression patterns observed during chondrogenesis.

3. Results

In the present study, we utilized Principal Component Analysis (PCA) to investigate the transcriptomic evolution during the differentiation of MSCs over 21 days. The differentiation process was divided into three distinct stages: early (D1), mid (D7), and late (D21), corresponding to days post-induction of differentiation. PCA revealed a substantial variation in gene expression profiles, captured in the first two principal components, accounting for 62.33% of the total variance (PC1: 43.47%, PC2: 18.86%) (Figure 1). At

the early stage (D1), the samples clustered closely together, indicating a homogenous transcriptomic profile that deviates from the undifferentiated state (D0). A sharp shift in the PCA plot was observed as the differentiation progressed to the mid-stage (D7), reflecting the onset of transcriptional changes associated with the mid-phase differentiation. By the late stage (D21), the samples were distinctly separated along both principal component axes, signifying extensive transcriptional remodeling that marks the advanced stages of cell differentiation. The trajectory of differentiation from D1 to D21 suggests a sequential transcriptomic reprogramming. Samples from D0 presented minimal dispersion, signifying a relatively uniform expression profile characteristic of undifferentiated MSCs. Conversely, the dispersion of points at D21 indicates high variability, suggesting heterogeneity in cell populations or a broad spectrum of differentiation states. The process of MSC differentiation is collectively accompanied by dynamic changes in gene expression, which are reflected in the PCA representation.

To further delineate the dynamic changes in gene expression associated with MSC differentiation, we performed a differential gene expression analysis comparing sequential stages: undifferentiated to early (D0 to D1), early to mid (D1 to D7), and mid to late (D7 to D21), and. Our analysis identified a substantial number of DEGs between each stage transition, indicating active regulation of gene expression during differentiation. When comparing the early (D1) to mid (D7) differentiation stages, we found 2,038 DEGs, with 1,120 genes upregulated and 918 downregulated. This change denotes a robust transcriptional response as the cells progress from the early differentiation. In the transition from the mid (D7) to late (D21) stage, there was a decrease in the number of DEGs to 598, with 402 genes upregulated and 196 downregulated, indicating a consolidation phase of gene expression changes as differentiation progresses. The most pronounced changes were observed when comparing the undifferentiated (D0) to early (D1) stage, with 4116 DEGs. In this phase, there was an almost equal distribution of upregulation and downregulation, with 2062 genes upregulated and 2054 genes downregulated (Figure 1B). This reflects the extensive transcriptional reprogramming that cells undergo upon induction of differentiation.

To comprehensively assess the transcriptomic changes across different stages of MSC differentiation, we employed Venn diagrams to illustrate the overlapping genes that upregulated and downregulated between the transitions from undifferentiated to early (D0- D1), early to mid (D1-D7) and mid to late (D21-D7) stages. The analysis of upregulated genes revealed a core set of 13 consistently upregulated genes across all three transitions, highlighting potential critical regulators of MSC differentiation. The transition from D0 to D1 demonstrated the most extensive change, with 1067 unique genes upregulated, whereas the transition from D1 to D7 had 116 unique upregulations, and from D7 to D21, 898 unique genes were upregulated. Similarly,

the analysis of downregulated genes identified a common set of 3 genes consistently downregulated through all the stages. The transition from D0 to D1 displayed 1164 unique downregulated genes, indicating a strong downregulation of genes associated with the undifferentiated state. The transitions from D1 to D7 and D7 to D21 exhibited 209 and 814 unique downregulated genes, respectively (Figure 1C). This distribution underscores the dynamic nature of gene expression regulation during MSC differentiation, with a significant transcriptional shift occurring at the initiation of differentiation and more refined changes as differentiation proceeds.

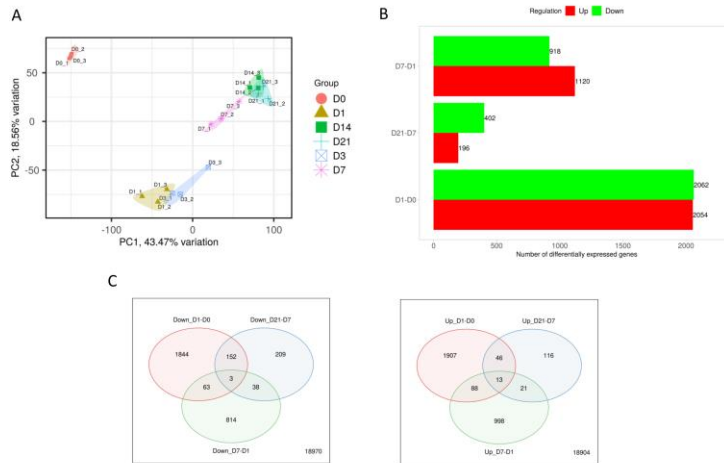


Figure 1. Comprehensive Transcriptomic Analysis and Differential Gene Expression Profiling.

PCA score plot showing the distribution of MSC samples at different stages of differentiation: D0 (red circles), D1 (yellow triangles), D3 (blue squares with a cross), D7 (purple crosses), D14 (green squares), and D21 (blue plus signs) (A). Each point represents a sample labeled with the differentiation day and replicate number (e.g., D0_1). The direction and distance of sample distribution from the origin (D0) to later time points reflect the magnitude of transcriptomic changes occurring at each stage of differentiation, with the trajectory from D1 (early phase) through D7 (mid-phase) to D21 (late phase) indicating progressive transcriptional reprogramming associated with MSC differentiation. The bar chart represents the number of DEGs between consecutive stages of differentiation: D7 vs. D1, D21 vs. D7, and D1 vs. D0 (B). Upregulation is indicated by red bars, while downregulation is indicated by green bars. The number of each bar indicates the count of DEGs in that category. The Venn diagrams represent the upregulated (left) and downregulated (right) gene numbers during MSC differentiation at transitions between undifferentiated to early (D0-D1), early to mid (D1-D7), and mid to late (D21-D7) stages (C). Each circle corresponds to a set of DEGs unique to or shared between the stages, with the total number indicated within. The numbers within the overlapping regions of the circles

indicate the count of DEGs shared between the stages, reflecting genes commonly regulated during different phases of differentiation.

The initial differentiation phase from MSCs to D1 reveals critical changes in biological processes, cellular components, and molecular functions (Figure 2). Genes related to the ECM show significant upregulation, indicating that early differentiation involves substantial remodeling of the ECM. Specific components such as collagen are upregulated, suggesting initiating structural changes necessary for differentiation. Upregulation of genes involved in cell adhesion implies increased cell-cell and cell-matrix interactions. Downregulation of genes involved in transcription and DNA binding suggests a decrease in general transcriptional activity, possibly indicating a shift towards more specific gene expression patterns. Genes involved in metabolic processes are downregulated, which may reflect a metabolic shift as cells begin to differentiate. Early differentiation is characterized by significant ECM remodeling and a shift in metabolic activities. There is an initial increase in cell adhesion and structural component genes, with a concurrent decrease in general transcriptional and metabolic activity.

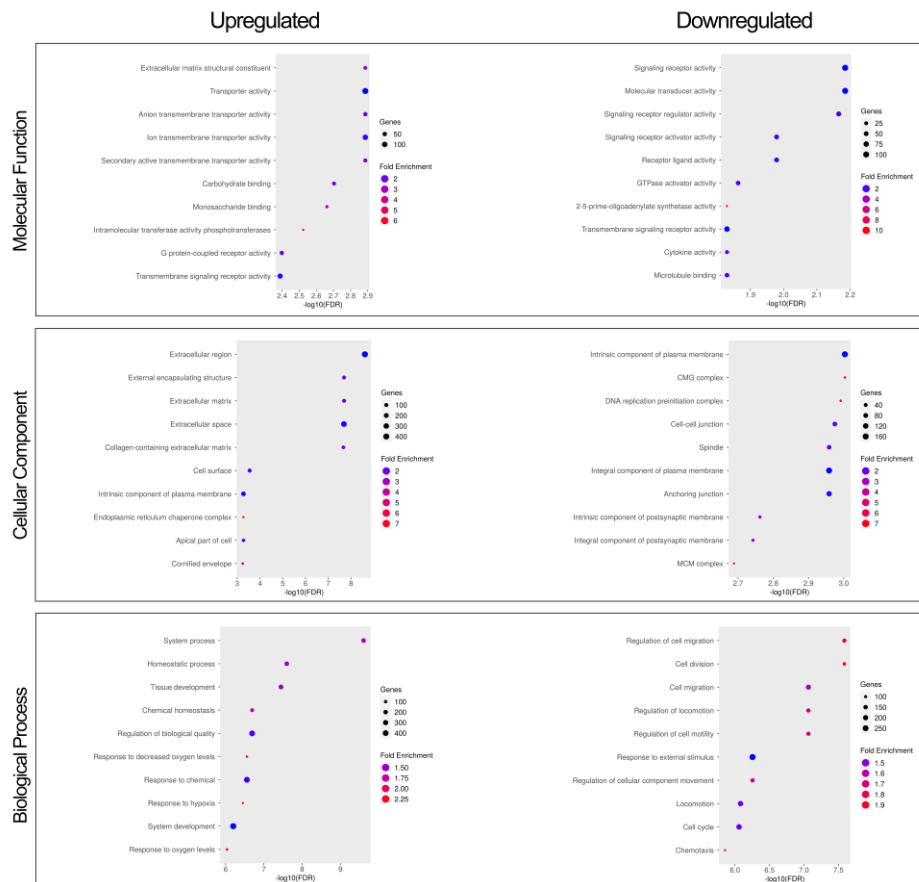


Figure 2. Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis for Genes Upregulated and Downregulated at D1 of MSC Differentiation.

This set of dot plots displays the significant GO terms associated with genes upregulated (left panel) and downregulated (right panel) during the early stage of differentiation. Each dot represents a GO term, categorized by biological processes, cellular components, and molecular functions. The size of each dot indicates the number of genes involved, and the color depth signifies the fold enrichment. The x-axis shows the $-\log_{10}(\text{p-value})$, indicating the statistical significance of the enrichment. This analysis elucidates the shift towards extracellular matrix remodeling and decreased transcriptional activities as MSCs begin to differentiate.

Transition from D1 to D7 during MSC differentiation, our GO enrichment analysis identifies prominently regulated BP, CC, and MF. Continued upregulation of ECM-related genes, highlighting ongoing

matrix remodeling (Figure 3). Increased expression of genes involved in collagen fibril organization suggests maturation and strengthening of the ECM. Upregulation of genes involved in receptor signaling indicates enhanced cell communication and signaling as differentiation progresses. Continued downregulation of metabolic process genes, reinforcing the metabolic shift towards differentiation-specific activities. Downregulation of genes involved in phosphorylation and protein kinase activity, suggesting reduced general signaling activity and a focus on specific pathways. Mid-stage differentiation emphasizes ECM development, particularly collagen organization, with enhanced cell signaling. Metabolic processes and general signaling activities continue to decrease, indicating a focus on differentiation-specific functions

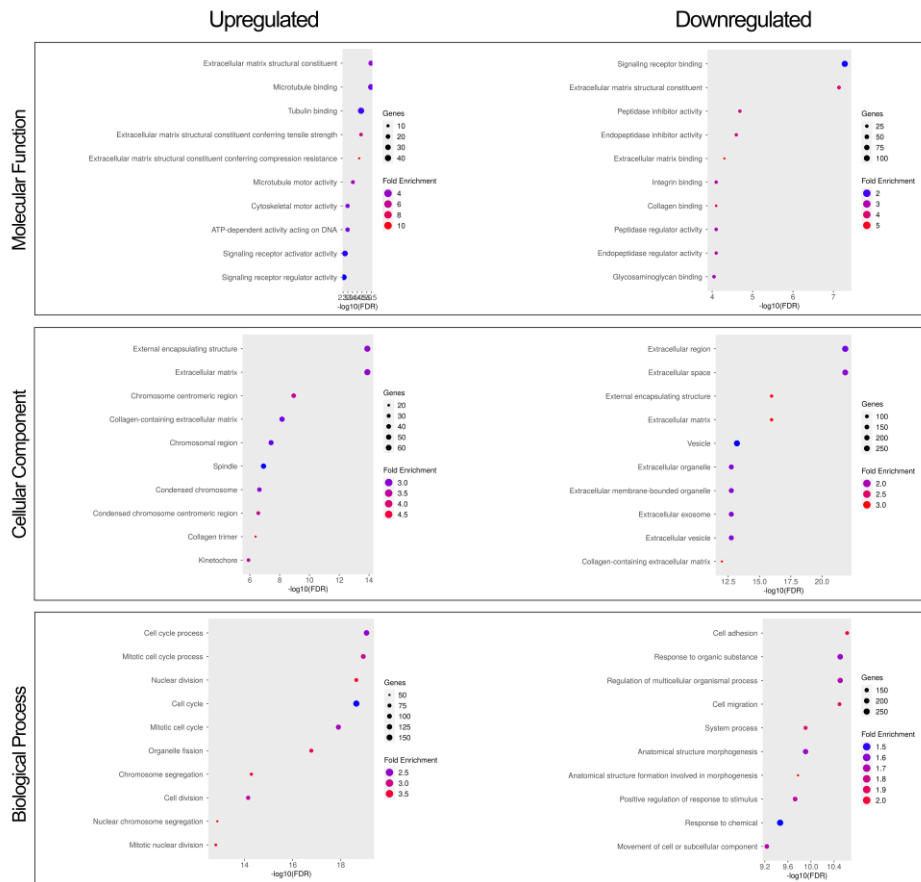


Figure 3. Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis for Genes Upregulated and Downregulated from D1 to D7 in MSC Differentiation.

This figure illustrates the significant GO terms associated with genes that are upregulated (left panel) and downregulated (right panel) during the transition from D1 to D7. Each dot represents a GO term, with dot size indicating the number of genes involved and color intensity representing the fold enrichment. The x-axis shows the $-\log_{10}(p\text{-value})$, emphasizing the statistical significance of the enrichment. The upregulated genes primarily involved in extracellular matrix formation and collagen structure highlight a developmental focus on tissue architecture. In contrast, the downregulated genes are associated with decreased metabolic activities, indicating a fascinating redirection of cellular resources toward differentiation-specific functions. This novel insight adds to our understanding of MSC differentiation.

MSCs progress from D7 to D21, our analysis highlights significant regulation of

critical BP, CC, and MF during the later stages of differentiation (Figure 4). Upregulation of ECM structural genes indicate ongoing ECM maturation and stability. Continued upregulation of collagen-related genes, emphasizing the importance of collagen in later stages of differentiation. Enhanced signaling receptor activity, reflecting increased cell signaling and communication. Protein kinase activity genes are downregulated, indicating a reduced reliance on kinase signaling as cells stabilize in their differentiated state. Downregulation of genes related to DNA binding and chromatin organization suggests a stable and less dynamic chromatin state as differentiation progresses. Late-stage differentiation maintains ECM stability and structural integrity with ongoing collagen involvement. Kinase signaling and DNA binding activities further decrease, suggesting a stabilization of the

differentiated state and reduced dynamic chromatin changes. These observations highlight the dynamic and sequential nature of gene regulation during MSC differentiation, with a clear progression

from ECM remodeling and metabolic shifts in the early stages to structural stabilization and reduced general signaling in the later stages.

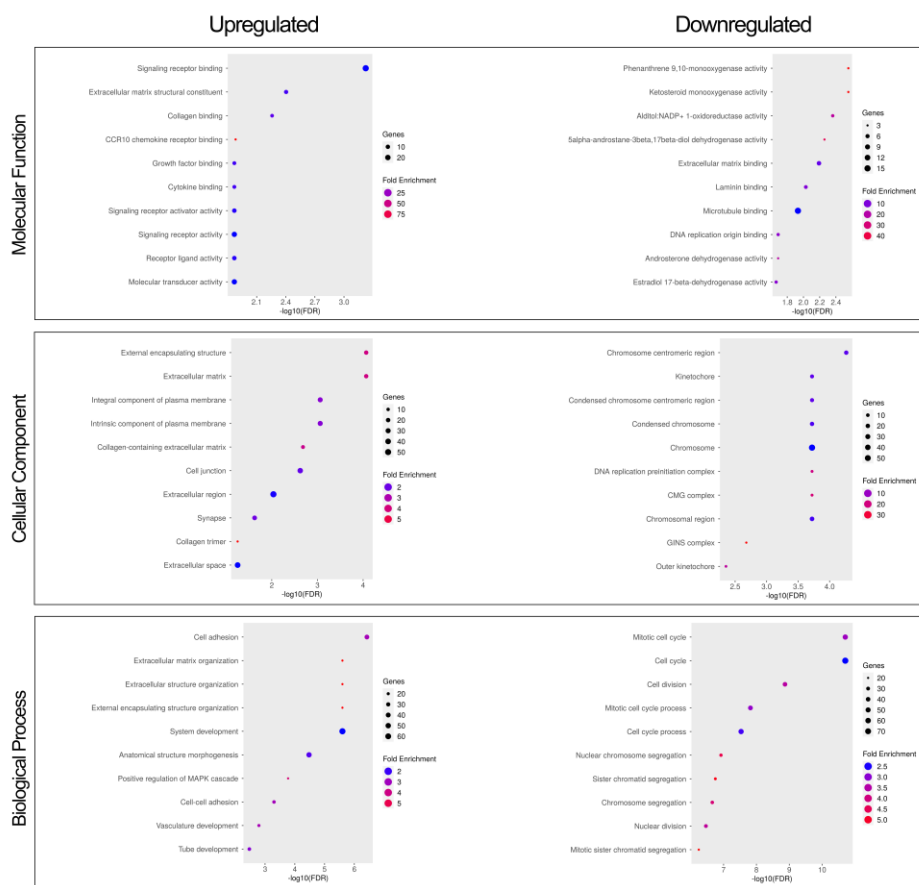


Figure 4. Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis for Genes Upregulated and Downregulated from D7 to D21 in MSC Differentiation

This figure illustrates the significant GO terms associated with genes that are upregulated (left panel) and downregulated (right panel) during the transition from D7 to D21. Each dot represents a GO term, where the size of the dot corresponds to the number of genes involved, and the color intensity indicates the associated with decreased metabolic and signaling activities, reflecting a shift towards maintaining the differentiated state and structural organization.

Next step, we focused on the role of transcription factors (TFs) and RNA-binding proteins (RBPs) as crucial regulators of gene expression during the chondrogenesis of MSCs. By analyzing their expression profiles, we aim to uncover the regulatory networks and molecular mechanisms that guide chondrogenesis. To understand the dynamics of gene expression regulation, we identified DEGs at various time points of chondrogenesis (D0, D1, D7, D21). Specifically, we focused on TFs and RBPs that showed significant changes in expression levels across these points (Figure 5A and B). The DEGs were categorized based on their highest expression levels at specific time points, and heatmaps were generated to visualize these expression patterns. The heatmaps of TFs and RBPs revealed distinct temporal expression patterns, indicating their roles in different phases of chondrogenesis.

Several key observations emerged from the analysis: At the early stage of differentiation (D1), several TFs such as AKNA, ARID5A, and ASCL2 were upregulated, suggesting their involvement in initiating the chondrogenic program. RBPs such as CHD1L and DDX41 also showed increased expression, indicating their potential roles in post-transcriptional regulation during the early differentiation phase. The mid-stage of differentiation (D7) was characterized by the upregulation of TFs such as E2F7 and FOXM1, which are known to regulate cell cycle progression and proliferation. RBPs like NBEAL2 and HELLS were upregulated, highlighting their role in maintaining cellular homeostasis and genomic stability during chondrogenesis. In the late stage of differentiation (D21), TFs such as NPAS3

fold enrichment. The x-axis represents the $-\log_{10}(\text{p-value})$, showing the statistical significance of each term. Upregulated genes are primarily involved in extracellular matrix organization and collagen structure, indicating further maturation and development of the tissue architecture. Downregulated genes are and HESX1 showed the highest expression levels, indicating their roles in terminal differentiation and maintenance of the chondrocyte phenotype. RBPs such as SAMD4A and SRSF12 were prominently expressed, suggesting their involvement in stabilizing the differentiated state and ensuring proper mRNA processing and export. The heatmap analysis provided a comprehensive view of the dynamic changes in TF and RBP expression during chondrogenesis. These regulators likely play critical roles in orchestrating the complex gene expression programs required to differentiate MSCs successfully into chondrocytes.

Furthermore, a comprehensive analysis of the skeletal dysplasia nosology genes revealed their highest expression levels during chondrogenesis. The genes were categorized based on their highest expression levels, indicating their critical time points during differentiation (Figure 5C). Genes like SH3PXD2B, SMAD4, BMP1, NSMCE2, TBX3, PGM3, IFT43, NMNAT1, and others

showed highest expression levels at D1. This stage is characterized by enhanced signaling pathways and transcriptional activity necessary for initiating chondrogenesis. Genes including EFTUD2, TXNL4A, TBX6, CENPE, LRP4, TCF12, APC2, SIX2, B3GALT6, and others showed highest expression levels at D7. This stage involves matrix production and chondrocyte proliferation, highlighting genes that regulate ECM synthesis and cell cycle progression. Genes such as PEX7, COL9A3, MATN3, HSPG2, SLC39A13, WDR60, COL9A2, ARSE, SLC35B2, and others were predominantly expressed at D21. These genes are associated with terminal differentiation, matrix maturation, and the establishment of cartilage structural integrity.

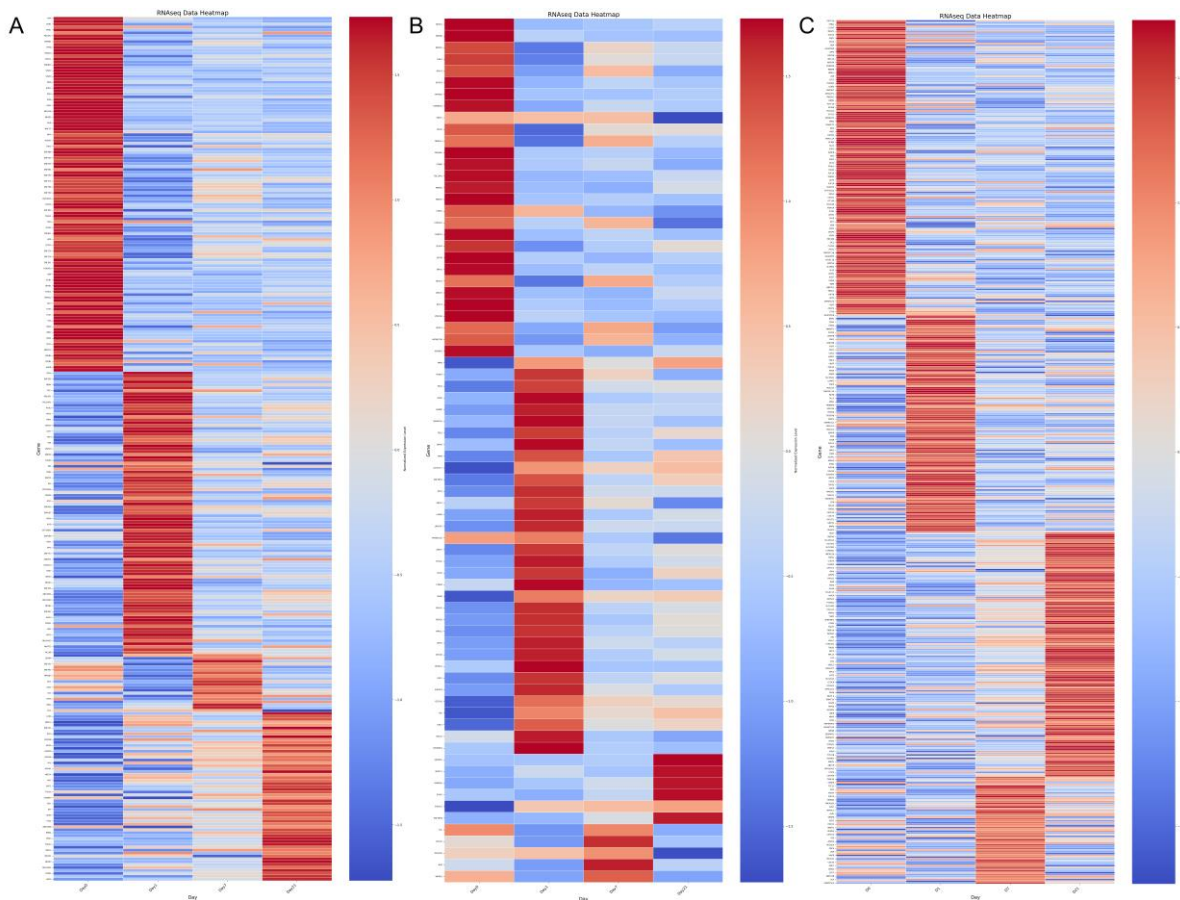


Figure 5. Heatmap of Gene Expression Levels for TFs (A), RBPs (B), and Skeletal Dysplasia (C) Genes During Chondrogenesis.

Heatmap illustrating the normalized gene expression levels of TFs (A), RBPs (B), and skeletal dysplasia nosology genes (C) at four distinct time points (D0, D1, D7, D21) during the chondrogenesis of MSCs. Each row represents a different gene, and each column represents a different time point. The color scale indicates the gene expression intensity, with red representing high expression and blue representing low expression.

The expression patterns of nosology genes and their correlation with phenotypic outcomes were analyzed using DisGeNET and Enrichr (Figure 6). This approach helped identify the phenotypic manifestations associated with the dysregulated genes at different stages of

chondrogenesis. Genes at D1 showed strong associations with intellectual disability, short stature, brachydactyly, and osteogenesis imperfecta. D7 was characterized by associations with craniofacial abnormalities such as depressed nasal bridge, retrusion of the lower jaw, and hypoplastic mandible condyle, alongside skeletal anomalies like the curvature of the spine. In the late stage (D21), genes were prominently associated with skeletal conditions, including osteogenesis imperfecta, osteochondrodysplasias, and acquired scoliosis, indicating their critical role in the final stages of skeletal development and maintenance. These associations suggest a stage-specific influence of these genes on skeletal and craniofacial phenotypes.

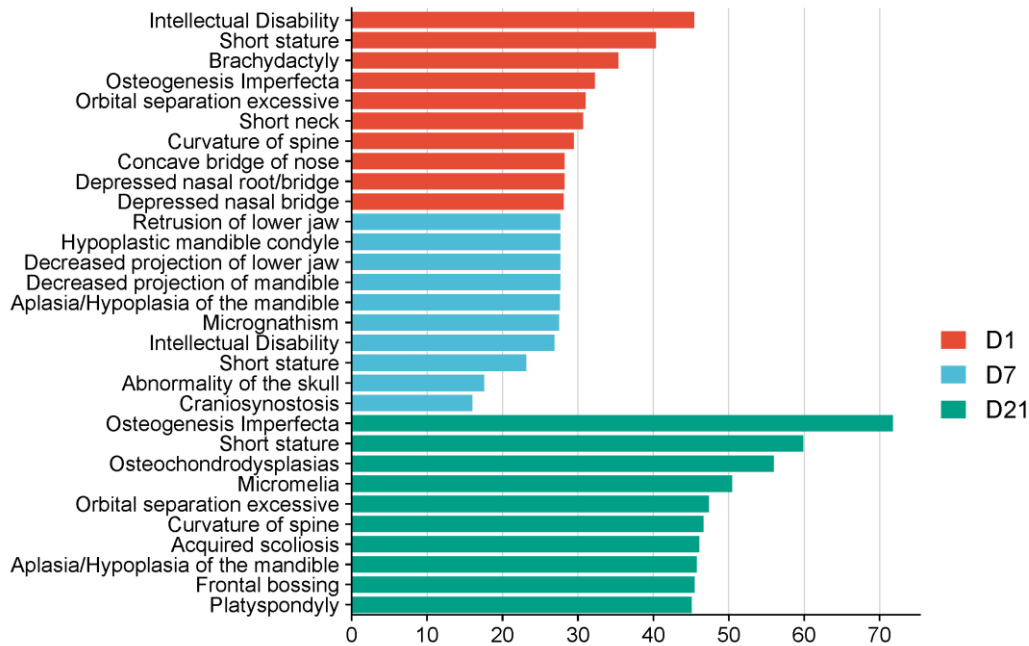


Figure 6. Bar Graph of Phenotypic Associations of Skeletal Dysplasia Genes at Different Stages of Chondrogenesis.

Bar graph showing the significant phenotypic associations of skeletal dysplasia nosology genes at different stages of chondrogenesis (D1, D7, D21). The x-axis represents the $-\log_{10}(p\text{-value})$ of the phenotypic associations. Red bars indicate D1, blue bars indicate D7 and green bars indicate D21. Higher values on the x-axis represent stronger phenotypic associations. This figure highlights the dynamic roles of these genes across different stages of chondrogenesis, with distinct phenotypic implications at each stage.

analyzes the role of gene expression regulators such as TFs and RBPs, which are essential for modulating gene expression patterns that drive cellular differentiation and development. Using RNA-seq data at various stages of chondrogenesis (D0, D1, D7, D21), we identified DEGs, mainly focusing on the roles of TFs and RBPs and analyzed changes in their expression levels. This approach contributes to our understanding of the molecular mechanisms of cellular differentiation processes, highlighting the potential roles of transcription factors and

4. Discussion

This study comprehensively investigated the transcriptional dynamics and phenotypic correlations of MSCs during chondrogenesis. Huynh et al. (2019) reveal the gene expression profiles of MSCs during chondrogenesis through high-depth transcriptomic analysis (20). Our study uses the same dataset to focus on Skeletal Dysplasia Nosology genes and pathway analysis. It comprehensively

RNA-binding proteins in developing therapeutic strategies for chondrogenic diseases.

We observed that genes highly expressed at the early stage of chondrogenesis (D1) are specifically related to ECM organization and signal transduction pathways. These findings suggest that genes observed at D1 are associated with craniofacial development and limb formation. At the early stage, the synthesis of ECM components and increased cell-cell interactions play critical roles in directing cells toward the chondrocyte

lineage. Furthermore, activation of signal transduction pathways enables cells to receive environmental signals necessary to initiate differentiation (21, 22).

Mid-stage (D7) genes are associated with cartilage matrix composition and skeletal growth, suggesting that these genes play essential roles in maintaining chondrocyte proliferation and matrix deposition. In particular, synthesizing matrix components such as collagen and proteoglycans are necessary for cartilage tissue to maintain its structural integrity (23, 24). In the mid-stage, cells' high proliferative capacity is essential for forming new and growing existing cells. Gene expression profiles observed at this stage show that genes related to cell cycle regulators and ECM production are highly expressed.

This study observed significant changes at the D21 stage of chondrogenesis, especially in the expression levels of splicing elements. Up-regulated splicing factors such as SAMD4A, SAMS1, SRSF12, and STM1 and down-regulated splicing elements such as CORO1A, DDX39A, DTL, HELLS, MYEF2, PCBP3, SRSF1, SRSF3, STRBP, and WDR62 stand out as critical components of cellular functions and gene regulation. Changes in these splicing elements can result in the appearance of different isoforms of genes, which play an essential role in regulating cellular phenotypes and functions (26). Studying late-stage genes at the isoform level may be critical for a better understanding of these processes and a detailed analysis of genetic regulation in chondrogenesis. Late-stage (D21) genes are associated with bone mineral density, cartilage integrity, and joint formation phenotypes. These genes are critical in ensuring the maturation and functionality of cartilage tissue (26). In the late stage, hypertrophy of cells and initiation of mineralization processes mark the onset of endochondral ossification (27). This process is characterized by hypertrophy of chondrocytes and mineralization of the matrix. Among the genes expressed at this stage, hypertrophic chondrocyte markers

and mineralization-related genes stand out.

The phenotypic associations observed in this study highlight the dynamic and stage-specific roles of skeletal dysplasia nosology genes during chondrogenesis. Early-stage genes (D1) are primarily linked to intellectual and skeletal development disorders, underscoring the foundational role of these genes in early cartilage formation and growth. The mid-stage (D7) associations with craniofacial anomalies, such as depressed nasal bridge and retrusion of the lower jaw, emphasize the critical period for detailed craniofacial morphogenesis. This stage is also marked by active cell proliferation and DNA replication, as evidenced by the involvement of genes in mitotic processes (28). Such activities are crucial for the rapid expansion and structural organization necessary for facial and mandibular development.

Additionally, skeletal anomalies like curvature of the spine during this period highlight the significant remodeling and growth occurring at this stage. In the late-stage (D21), genes showed strong associations with severe skeletal conditions like osteogenesis imperfecta and osteochondrodysplasias, highlighting their role in the final maturation and stabilization of skeletal tissues. The significant expression of genes associated with these conditions indicates ongoing differentiation and mineralization processes, ensuring the proper formation and maintenance of skeletal structures. These findings underscore the importance of temporal gene expression analysis in understanding the development of skeletal dysplasias. For future research, focusing on specific genes at different stages of chondrogenesis can provide targeted insights into therapeutic interventions. The mid-stage (D7) presents a unique window where interventions could influence craniofacial development and correct early skeletal anomalies. This stage's association with active DNA replication and mitosis suggests that treatments to modulate cell proliferation could be highly effective. In the context of *in vitro* and *ex vivo*

modeling, these results provide a framework for developing stage-specific models that can accurately replicate the dynamic intricate mechanisms of skeletal development and dysplasia.

By observing the expression of nosology genes during chondrogenesis, we aimed to gain insights into the phenotypic consequences of gene expression changes at different stages. We observed that genes highly expressed in the early stage are associated with craniofacial development and limb anomalies. In contrast, genes expressed in the middle stage are associated with cartilage matrix composition and skeletal growth. Genes highly expressed in the late stage are associated with bone mineral density, cartilage integrity, and joint formation phenotypes. These findings are essential in understanding the molecular basis of various skeletal dysplasias and developing targeted therapies for these diseases.

The findings of this study highlight the dynamic and stage-specific expression of gene expression regulators in chondrogenesis. New insights into the role of transcription factors and RNA binding proteins contribute to a better understanding the molecular mechanisms of chondrogenesis and skeletal dysplasias. Furthermore, the data obtained in this study may help identify new targets for diagnosing and treating cartilage-related diseases.

This study examined the gene expression dynamics and phenotypic correlations of human MSCs in chondrogenesis. However, focusing solely on chondrogenesis is a limitation. Simultaneously examining osteogenesis and chondrogenesis and their combined analysis in skeletal dysplasias would provide more comprehensive and valuable information. Osteogenesis and chondrogenesis are critically interrelated processes in skeletal development (29). Analyzing the genes and signaling pathways involved in both processes may help us better understand the molecular basis of skeletal dysplasias and

processes of chondrogenesis. Such models can be invaluable for testing potential therapeutic agents and understanding the develop more effective treatment strategies.

Future research should adopt integrative approaches that examine osteogenesis and chondrogenesis together. Such approaches should include detailed analyses of gene expression profiles, cellular and phenotypic changes, and functional analysis of gene regulators like transcription factors and RNA-binding proteins. This comprehensive study of gene regulatory networks and signaling pathways will better understand the molecular mechanisms underlying cell differentiation and contribute to developing new approaches to treat diseases such as skeletal dysplasias.

Furthermore, analyzing both processes together will allow a more detailed and accurate classification of different types of skeletal dysplasia. This information could contribute to developing new approaches to manipulating chondrogenesis and osteogenesis, enhancing our understanding of skeletal development and improving clinical applications. Understanding the dynamic regulation of gene expression throughout the differentiation process is vital, and time-point analyses are essential in capturing these changes.

This study has taken an essential step in understanding the molecular basis of cartilage development and skeletal dysplasias by comprehensively analyzing gene expression dynamics during chondrogenesis and their phenotypic implications. The findings provide a valuable reference point for future studies on chondrogenesis and skeletal dysplasias.

REFERENCES

1. Richter W. Mesenchymal stem cells and cartilage in situ regeneration. *J Intern Med.* 2009;266:390-405.
2. Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K. The control of chondrogenesis. *J Cell Biochem.* 2006;97:33-44.
3. Liu CF, Samsa WE, Zhou G, Lefebvre V. Transcriptional control of chondrocyte specification and differentiation. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;62:34-49.
4. Gao Y, Liu S, Huang J, Guo W, Chen J, Zhang L, et al. The ECM-cell interaction of cartilage extracellular matrix on chondrocytes. *Biomed Res Int.* 2014;2014:648459.
5. Zhou G, Zheng Q, Engin F, Munivez E, Chen Y, Sebald E, et al. Dominance of SOX9 function over RUNX2 during skeletogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(50):19004-9.
6. Akiyama H, Chaboissier MC, Martin JF, Schedl A, de Crombrughe B. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev.* 2002;16(21):2813-28.
7. Ionescu A, Kozhemyakina E, Nicolae C, Kaestner KH, Olsen BR, Lassar AB. FoxA family members are crucial regulators of the hypertrophic chondrocyte differentiation program. *Dev Cell.* 2012;22(5):927-39.
8. Maes C, Araldi E, Haigh K, Khatri R, Van Looveren R, Giaccia AJ, et al. VEGF-independent cell-autonomous functions of HIF-1 α regulating oxygen consumption in fetal cartilage are critical for chondrocyte survival. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):596-609.
9. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):301-19, viii.
10. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164-209.
11. Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820904016.
12. Oseni AO, Butler PE, Seifalian AM. Gene Expression Profile during Chondrogenesis in Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells using a cDNA Microarray. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011;5(7):496-503.
13. Diekman BO, Estes BT, Guilak F. The effects of five factors relevant to in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells using factorial design and high throughput mRNA-Profilng. *PLoS One.* 2014;9(5).
14. Craft AM, Rockel JS, Nartiss Y, Kandel RA, Alman BA, Keller GM. Gene expression profile in human induced pluripotent stem cells chondrogenic differentiation in vitro, part A. *BiotechnolBioeng.* 2017;114(8):1835-47.
15. Craft AM, Rockel JS, Nartiss Y, Kandel RA, Alman BA, Keller GM. Gene expression profile in human induced pluripotent stem cells chondrogenic differentiation in vitro, part B. *Biotechnol Bioeng.* 2017;114(8):1848-62.
16. Peng H, Li X, Shou D, Xu S, Zhang W. Gene expression profiling identification of gene expression in human MSC chondrogenic differentiation. *BMC Genomics.* 2018;19(1):160.
17. Huynh NPT, Zhang B, Guilak F. High-depth transcriptomic profiling reveals the temporal gene signature of human mesenchymal stem cells during chondrogenesis. *FASEB J.* 2019;33(1):358-72.
18. Ge SX, Son EW, Yao R. iDEP: an integrated web application for differential expression and pathway analysis of RNA-seq data. *BMC Bioinformatics.* 2018;19:1-24.
19. Xie Z, Bailey A, Kuleshov MV, Clarke DJB, Evangelista JE, Jenkins SL, et al. Gene set knowledge discovery with enrichr. *Curr Protoc.* 2021;1.
20. Piñero J, Ramírez-Anguita JM, Saüch-Pitarch J, Ronzano F, Centeno E, Sanz F, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1).
21. Green JD, Tollemar V, Dougherty M, Yan Z, Yin L, Ye J, et al. Multifaceted signaling regulators of chondrogenesis: Implications in cartilage regeneration and tissue engineering. *Genes Dis.* 2015;2(4):307-27.
22. O'Connor CJ, Case N, Guilak F. Mechanical regulation of chondrogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):61.
23. Alcaide-Ruggiero L, Cugat R, Domínguez JM. Proteoglycans in Articular Cartilage and Their Contribution to Chondral Injury and Repair Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10824.
24. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4-27.
25. Baralle FE, Giudice J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(7):437-51.
26. Gong M, Liang T, Zhang H, Chen S, Hu Y, Zhou J, et al. Gene expression profiling: identification of gene expression in human MSC chondrogenic differentiation. *Am J Transl Res.* 2018;10(11):3555-66.

27. Hallett SA, Ono W, Ono N. The hypertrophic chondrocyte: To be or not to be. *Histol Histopathol.* 2021;36(10):1021-36.
28. Muzi-Falconi M, Brown GW, Kelly TJ. Controlling initiation during the cell cycle. DNA replication. *Curr Biol.* 1996;6(3):229-33.
29. Jing Y, Wang Z, Li H, Ma C, Feng J. Chondrogenesis defines future skeletal patterns via cell transdifferentiation from chondrocytes to bone cells. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Jun;18(3):199-209.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study did not require ethical approval as it exclusively utilized publicly available data from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. No new data were collected, and no human or animal subjects were involved in this research. Therefore, no ethical approval was necessary.

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: BK, EZT. Data Analysis and Processing: BK, SO, Gİ, and EZT. Writing: BK, EZT. Writing (review): BK, SO, Gİ, and EZT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Hasip Kahraman

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet: Çocukluk dönemi aşı programlarının yaygın kullanımı ile çok sayıda bulaşıcı hastalığın morbidite ve mortalitesi önemli ölçüde azaltılabilmektedir ancak erişkin yaş grubunda aşı ile önlenilebilir hastalıklar halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, aşılamaya endikasyonu bulunan erişkin yaş grubundaki kişilerin altta yatan risk faktörlerine göre aşılanma oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada 01.04.2024-30.04.2024 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların yaş grupları veya altta yatan risk faktörlerine (diyabet, malignite, kronik akciğer, renal veya kardiyak hastalık, sağlık çalışanı vb.) göre aşılamaya endikasyonları ve aşılanma oranları değerlendirildi. Polikliniğimizde değerlendirilen 495 olgunun %56'sını kadın hastalar oluştururken, yaş ortalaması $46,1 \pm 18,1$ yıl idi. Olguların %19,6'sı 65 yaş ve üzerindeki ve %15,2'sinin aşılanmaya engel bir durumu bulunmaktaydı. Polikliniğe başvuran 177 kişide kronik hastalık saptanmazken, 201 olguda bir, 117 olguda ise iki veya daha fazla kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalıklar arasında en yaygın olanlar diyabet, hipertansiyon, HIV, otoimmün hastalıklar ve malignitelerdi. Olguların son 10 yıl içindeki aşılanma durumlarına göre en yaygın uygulanan aşılarda Covid-19, difteri/tetanoz ve pnömokok aşılardı. Aşılanma endikasyonları benzer olmasına rağmen, tüm hasta gruplarında influenza aşısının pnömokok aşısına kıyasla daha düşük seviyelerde uygulandığı görüldü. Sağlık hizmeti sunucularının erişkin aşılaması konusunda farkındalıklarını artırmak, erişkin bağışıklama polikliniklerinde danışmanlık hizmetlerinin güçlendirilmesi, aşıya erişim kolaylığının sağlanması ve toplum bilincinin artırılması aşılamada kaçan fırsatların önüne geçilmesinde önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin bağışıklama, *Streptococcus pneumoniae*, İnfluenza virüsü, pnömokok

Abstract: The widespread utilization of childhood vaccination programs has significantly reduced the morbidity and mortality of numerous infectious diseases. However, vaccine-preventable diseases in the adult population continue to pose a significant public health challenge. This study aimed to assess vaccination rates among adults with vaccine indications based on underlying risk factors. This study retrospectively evaluated cases aged 18 and over who attended the infectious diseases outpatient clinic between April 1, 2024, and April 30, 2024. The vaccination indications and vaccination rates were evaluated based on the age groups of the cases and underlying risk factors such as diabetes, malignancy, chronic lung, kidney or heart diseases, and being healthcare workers. Among the 495 cases evaluated in our clinic, 56% were female patients, and the mean age was 46.1 ± 18.1 years. 19.6% of the cases were 65 years and older, and 15.2% had a condition that contraindicated vaccination. While no chronic diseases were detected in 177 individuals, 201 had one chronic disease, and 117 had two or more chronic diseases. The most common chronic diseases included diabetes, hypertension, HIV, autoimmune diseases, and malignancies. Based on the vaccination status of the cases over the past 10 years, the most commonly administered vaccines were for Covid-19, diphtheria/tetanus, and pneumococcal vaccinations. Despite similar vaccination indications, influenza vaccine was administered at lower rates compared to pneumococcal vaccine across all patient groups. Increasing awareness among healthcare providers about adult vaccination, strengthening counseling services in adult immunization clinics, ensuring vaccine accessibility, and raising community awareness will contribute significantly to addressing missed opportunities in vaccination.

Keywords: Adult Immunization, *Streptococcus pneumoniae*, Influenza virus, pneumococcus

ORCID ID of the authors: HK. [0000-0002-5120-4877](https://orcid.org/0000-0002-5120-4877)

Received 05.06.2024

Accepted 02.07.2024

Online published 09.07.2024

Correspondence: Hasip KAHRAMAN– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye e-mail: drsuzansahin@yahoo.com

1. Giriş

Çocukluk çağı aşılar programları ile birçok bulaşıcı hastalığın morbidite ve mortalitesi büyük ölçüde azaltılabilmektedir (1). Erişkin yaş grubundaki olguların pnömokok, influenza, difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, hepatit A ve B, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği, zoster, meningokok, *Haemophilus influenzae* B, human papilloma virüs gibi aşılardan kaçınılması ve aşı için endikasyonu olan olguların aşılanması önerilmektedir (2). Pediyatrik aşılar programlarında görülen başarıların aksine, yılda yaklaşık 40.000-80.000 yetişkin, influenza virüs, pnömokokal hastalık ve hepatit B gibi aşıyla önlenemez hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (3).

Günümüzde erişkin yaş grubunda kullanılan aşılardan, tüm erişkinlere uygulanan ve risk grubunda bulunan (komorbidite, immünyetmezlik, seyahat, meslek, yaş vb.) erişkinlere uygulanan aşılardan iki grupta değerlendirilebilir. Yaşa temelli aşılar önerileri, bulaşıcı hastalıklara yakalanma riskinin arttığı yaşam dönemlerine dayalı olarak geliştirilmiştir. Özellikle invaziv pnömokokal hastalıkların (IPH) önlenmesi için, konjuge pnömokok aşılarının çocukluk çağı rutin aşılar programlarının yanı sıra, 65 yaş üzerindeki erişkinlerde de uygulanması önerilmektedir (1,4).

Risk grupları ve hedef popülasyonlar tanımlanmış olmasına rağmen, erişkin yaş grubundaki olgularda gelişen enfeksiyonlar ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Mevcut aşılardan yetişkin bireylere uygulanma oranları, çocuklara oranla önemli ölçüde daha düşüktür. Ulusal yetişkin aşılar hedefleri ile gerçek aşılanma oranları arasında önemli farklar bulunmaktadır (3). Bu konudaki örnekler değerlendirildiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üzerindeki bireylerin %90'ının influenza virüsüne karşı aşılanması hedeflenmiş, ancak sadece %68'inin aşılandığı görülmüştür. (5). Diğer aşılardaki durum değerlendirildiğinde, 19-64 yaş grubunda tetanoz/difteri/asellüler boğmaca (Tdap) aşılanma oranı %15,6, 60 yaş üzerindeki erişkinlerde zona aşısı uygulanma oranı %20,1, 19-26 yaş grubundaki kadınlarda human papilloma virüs (HPV) aşılanma oranı

%34,5 ve 65 yaş üzerindeki kişilerde pnömokok aşısı uygulanma oranı %59,9 olarak saptanmıştır (6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aşıya uygun ve geçerli bir kontrendikasyonu olmayan bir kişinin, sağlık hizmeti tesisini ziyaret ettiği ve önerilen aşılardan uygulanmadığı her durumu aşı için kaçırılmış fırsat olarak tanımlamıştır (7). Ülkemizde erişkin aşılar uygulamaları genellikle aile hekimlikleri ve erişkin bağışıklama poliklinikleri aracılığıyla yürütülmektedir. Ancak bu poliklinikler sıklıkla aşı uygulama alanları olarak kullanılmakta ve bu alanlarda nadiren aşı danışmanlığı verilmektedir. Bu çalışmada enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran kişilerin güncel aşılanma durumlarının, aşı endikasyonlarının ve mevcut risk faktörlerine göre eksik aşılardan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01.04.2024-30.04.2024 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzerindeki olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 495 olgunun klinik ve laboratuvar verilerine, bilgi yönetim sistemindeki elektronik medikal kayıtlardan, aşılanma durumlarına ise ulusal aşı takip sisteminden ulaşıldı.

2.1. Tanımlamalar

Olguların aşılar endikasyonları "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" ve "Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Erişkin Bağışıklama Rehberi 2024" önerilerine göre belirlenmiştir. Olguların aşılar için kaçırılmış fırsatların değerlendirilmesi amacıyla, son 10 yıl içerisinde hastanemize yapılan başvuru kayıtları incelenmiştir.

Pnömokok aşısı için endikasyonlar: Altmış yaş ve üzerindeki kişiler, kronik akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus (DM), kronik karaciğer hastalığı, bakımevinde kalan kişiler, fonksiyonel veya anatomik aspleni,

immünespresif hastalıklar, koklear implantlar, beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçakları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olarak belirtilmiştir (2,4).

İnfluenza virüs aşı endikasyonları: Altmış beş yaş ve üzerindeki kişiler, gebe kadınlar, astım, kalp hastalıkları, endokrin hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kan hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, immünespresyon, obezite, sağlık çalışanları ve yüksek riskli bireylere bakım veren kişiler olarak tanımlanmıştır (4).

Hepatit A aşı endikasyonları: Risk altındaki gruplar (kronik karaciğer hastalığı, pıhtılaşma faktör bozukluğu olan hastalar, HIV/AIDS olguları, solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları ile kanalizasyon işçileri) başta olmak üzere bağışık olmayan herkesin aşılması önerilmektedir (4). Poliklinik başvurusu sırasında serolojik inceleme yapılan olgular hepatit A aşı endikasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Hepatit B aşı endikasyonları: 18-60 yaş aralığındaki bağışık olmayan herkesin aşılması önerilmektedir, 60 yaş ve üzerinde hepatit B enfeksiyonu açısından risk altındaki grupların (Sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, solid organ nakli ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler, damar içi uyuşturucu kullananlar, Hepatit B ile ev içi teması olan kişiler, çok sayıda cinsel partneri olanlar, hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olan kişiler vb.) aşılması önerilmektedir (2,4). Poliklinik başvurusu sırasında serolojik inceleme yapılan olgular hepatit B aşı endikasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Meningokok aşı endikasyonları: Anatomik veya fonksiyonel aspleni, kompleman eksiklikleri olanlar, kompleman inhibitörü (eculizumab, ravulizumab vb.) kullananlar, HIV enfeksiyonu, meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat eden kişiler, yurtlarda kalan üniversite öğrencileri, askerlik görevini yapan acemiler olarak tanımlanmıştır (4).

Diğer aşılar: Tetanoz ve difteri (Td) aşılama planı, üç doz primer aşılama sonrası her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılama önerilir (4). Daha önce Covid 19 aşısı uygulanan kişilere tek doz 2023-2024 covid varyant aşısı uygulanması önerilmektedir (2). Kızamık/kızamıkçık/kabakulak (KKK) ve suçiçeğine karşı bağışıklığı olmayan bütün erişkinler aşılanabilir (4) *Haemophilus influenzae* tip B (Hib), fonksiyonel ya da anatomik aspleni ve kök hücre transplantasyonu durumlarında endikedir (4).

2.2. İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler için normal dağılıma uyanlar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Analizler SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı ile yapılmış, kategorik verilerin çoklu karşılaştırmasında Pearson ve Pearson kesin (Exact) ki-kare testleri uygulanmıştır. İki yönlü p değeri <0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışma süresi boyunca polikliniğimizde değerlendirilen 495 olgunun 277'si (%56) kadın hastalardan oluşmaktadır. Olguların yaş ortalaması $46,1 \pm 18,1$ (minimum: 18, maksimum: 93) idi. Çalışmaya dahil edilen olguların 97'si (%19,6) 65 yaş ve üzerindeki olgulardan oluşmaktaydı. Hastaların %15,2'sinin polikliniğimize başvurusu sırasında aşılama yapılmasına engel teşkil edecek ciddi enfeksiyon belirtileri bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların son 10 yılda hastanemize toplam 13.860 başvuru yaptığı görülmüştür. Ortalama başvuru sayısı $28,4 \pm 40,1$ olup, verilerin ortancası 15,0 (minimum 1, maksimum 328), (25. yüzdeler dilimi 7,0 ve 75. yüzdeler dilimi 33,0) olarak tespit edilmiştir.

Polikliniğe başvuran 177 kişide herhangi bir kronik hastalık belirlenmedi, 201 olguda bir komorbidite tespit edilirken, 117 olguda ise iki veya daha fazla kronik hastalık öyküsü mevcuttu. Olguların 87'sinde hipertansiyon, 74'ünde DM, 58'inde HIV hastalığı, 51'inde otoimmün/bağ doku hastalığı, 44'ünde

hematolojik/solid organ malignitesi, 40'ında kronik kardiyovasküler hastalık, 23'ünde kronik renal hastalık, 14'ünde serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu. Değerlendirilen olguların 22'si sağlık çalışanı, altısı ise splenektomi öyküsüne sahipti.

Olguların son 10 yıl içindeki aşılanma durumları değerlendirildiğinde 473 kişiye Covid 19, 218 olguya difteri/tetanoz, 126 olguya pnömokok, 91 olguya hepatit B, 70 olguya hepatit A, 47 olguya influenza virüs, 38 olguya KKK, 28 olguya meningokok, 13 olguya HPV, dokuz olguya Hib, dokuz olguya 5'li karma aşı, altı olguya suçiçeği aşısı uygulanmış olduğu görüldü.

Pnömonokok aşısı olan olguların 117'sinde aşılanma için uygun endikasyon bulunurken, dokuz olguda aşılanma nedeni anlaşılamadı. Pnömonokok aşılanması için en sık endikasyonlar değerlendirildiğinde, 51 olgu ≥ 65 yaş veya ek

hastalık olması, 27 olgu HIV, 14 olgu DM, 13 olgu ise otoimmün/bağ doku hastalığı, 10 olguda ise maligniteydi. İnfluenza virüs aşısı uygulanan 42 olguda uygun endikasyon bulunurken beş olguda aşılama için endikasyon saptanmadı. İnfluenza virüs aşısı uygulaması için en sık endikasyonlar değerlendirildiğinde, dokuz olgu ≥ 65 yaş veya ek hastalık olması, 12 olgu HIV, dört olgu diyabet ve altı kişi ise sağlık çalışanı olması nedeniyle aşılanmıştır. Meningokok aşısı 21 kişiye endemik bölgeye seyahat, altı kişiye splenektomi, bir kişiye ise HIV enfeksiyonu endikasyonu ile yapılmıştır. Ülkemizde geri ödeme kapsamına girmeyen HPV aşısının, 21-43 yaş aralığındaki 13 kadın hastaya uygulandığı görülmüştür. Tablo 1'de güncel aşılanma önerilerine göre, aşı endikasyonu olan olgular ve aşılanma oranları, Tablo 2'de ise alta yatan risk faktörlerine göre olguların aşılanma oranları özetlenmiştir.

Tablo 1. Aşı endikasyonu olan ve aşılan olgular

	Aşı Endikasyonu olan olgular	Aşılanan olgular
Covid 19	495	473 (%95,5)
Difteri/tetanoz	495	218 (%44)
Pnömonokok	264	117 (%44,3)
İnfluenza virüs	298	42 (%14,1)
Hepatit A*	104	70 (%67,3)
Hepatit B*	198	91 (%45,9)
KKK*	51	38 (%74,5)
Suçiçeği*	10	6 (%60)

*Serolojik olarak değerlendirilen olgular dahil edilmiştir.

Tablo 2. Farklı risk grubunda olan olguların aşılanma oranları

	Olgu sayısı	Pnömonokok n(%)	İnfluenza n(%)	Hepatit B n(%)	Hepatit A n(%)	Covid19 n(%)	Difteri/tetanoz n(%)
≥ 65 yaş	97	51 (52,5)	9 (9,2)	6/28* (21,4)	0/0	94 (96,9)	21 (21,6)
DM	74	38 (51,3)	8 (10,8)	7/25* (28)	0/0	73 (98,6)	14 (18,9)
HIV	58	29 (50)	13 (22,4)	17/24* (70,8)	16/24* (66,6)	56 (96,5)	22 (37,9)
Otoimmün/bağ doku hastalığı	51	16 (31,3)	3 (5,9)	6/29* (20,6)	1/3* (33,3)	47 (92,1)	16 (31,3)
Malignite	44	21 (47,7)	4 (9,1)	9/27* (33,3)	4/5* (80)	43 (97,7)	11 (25)
Kardiyovasküler hastalık	40	22 (55)	3 (7,5)	4/13* (30,8)	0/0	39 (97,5)	8 (20)
Kronik renal hastalık	23	11 (47,8)	6 (26,1)	10/12* (83,3)	0/0	23 (100)	5 (21,7)
Kronik hepatit B	44	10 (22,7)	2 (4,5)	0/0	3/7* (42,8)	42 (95,4)	15 (34,1)

* Serolojik olarak değerlendirilen olgular dahil edilmiştir.

4. Tartışma

Koruyucu hekimlik uygulamalarına sınırlı erişim, aşıyla önlenebilir hastalıkların önemi ve etkisine yeterince dikkat edilmemesi, erişkin popülasyonun ve hekimlerin erişkin bağışıklama konusunda bilgi ve farkındalığının yeterli olmaması, planlama ve uygulama altyapısının bulunmayışı gibi çok çeşitli sorunlar nedeniyle erişkin bağışıklamada aşılama hedeflerine ulaşılamamaktadır (3). Ülkemizde, erişkin bağışıklama aile sağlığı merkezleri ve erişkin bağışıklama poliklinikleri aracılığıyla yürütülmektedir ancak bu merkezlerin görev ve sorumlulukları net olarak belirlenmemiştir. Aile sağlığı merkezlerinin ve erişkinlerin kronik hastalıklarının izlendiği alt uzmanlık alanlarının aşılama konusundaki rol ve sorumluluklarının tanımlanması ve olguların aşılama merkezlerine yönlendirilmesi, bu alandaki eksiklikleri gidermede etkili olabilir. Çalışmaya dahil edilen olguların, geçmiş dönemde gerçekleşen çok sayıda hastane başvurusuna rağmen, hedeflenen aşılama oranlarına ulaşamamış olması da bu bulguları desteklemektedir.

Erişkin bağışıklama programında, hangi risk gruplarına hangi aşılama uygulamaları uygulanacağı belirlenmiştir. Pnömonok ve influenza virüs aşılıları için ≥ 65 ve üzeri bireyler, immüsupresyon veya kronik hastalık gibi faktörler tanımlanırken, hepatit A ve B için bulaş yollarına ve koruyucu hekimlik uygulamalarına spesifik olarak, sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, solid organ veya kemik iliği nakli aday ve alıcıları, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler, damar içi uyuşturucu kullananlar gibi gruplar tanımlanmıştır. Covid 19, difteri ve tetanozda ise yaş ve altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak tüm popülasyonun aşılama hedeflenmiştir (4,8). Polikliniğimize başvuran olguların yaklaşık üçte ikisini, ≥ 65 yaş ve üzeri, immüsupresyon veya kronik hastalık gibi ek risk faktörlerine sahip olgular oluşturmaktadır. Ayrıca çoğu olgunun polikliniğe başvurusu sırasında, aşılama engel bir durumunun olmaması, enfeksiyon hastalıkları polikliniklerini, kişilerin eksik aşılama oranlarının değerlendirilmesi ve planlanması açısından uygun bir alan olduğunu göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Covid-19 aşısı uygulanma oranları ülkeler arasında belirgin farklılıklar (%5-100) göstermektedir. Ülkemizde en az bir doz Covid-19 aşısı uygulanma oranının %69 olduğu belirtilmiştir (9). Çalışmamıza dahil edilen olguların büyük bir çoğunluğunun Covid-19 açısından aşılandığı saptanmıştır. Avrupa ülkelerinde çocukluk çağı aşılama oranları %91-99 arasında değişmektedir. Tetanoz/difteri aşısının rapel doz önerileri ülkeler arasında farklılıklar (5-20 yıl) göstermektedir (10). Ülkemizde çocukluk çağı aşılama oranları tam olan erişkinlere 10 yılda bir Td rapel dozu önerilmesine rağmen çalışmaya dahil edilen olguların yaklaşık %60'ına son 10 yıl içerisinde rapel doz uygulanmadığı görülmüştür. T/d aşısının riskli temas ve gebelik durumlarına ek olarak, rapel doz açısından değerlendirilmesi aşılama oranlarının artmasına katkı sağlayacaktır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, pnömokokal hastalık açısından risk faktörü olan bireylerde, 2020 yılı için pnömok aşılama hedefi %60 olarak belirlenmiş ancak yapılan çalışmalarda pnömokok aşılama oranlarının %4,9 ile %30,5 arasında değiştiği belirtilmiştir (11). Ülkemizde farklı risk gruplarında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde pnömokok aşılama oranlarının %3-14,4, influenza aşılama oranlarının ise %10-31,4 arasında olduğu görülmüştür (12-14). Çalışmamızda aşılama için endikasyonu olan bireylerin pnömokok aşılama oranı %44, influenza aşılama oranı ise %14 olarak bulunmuştur. Pnömonok ve influenza virüsü aşılama endikasyonlarının benzer öğeler içermesine rağmen, bağışıklama oranlarındaki bu farklılık dikkat çekicidir. Bu durumun yetişkin aşılama oranlarının güvenilirlik ve etkinliği konusundaki belirsizlik veya bilgi eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Poliklinik başvurusu sırasında serolojik testleri istenen ve değerlendirme sonucunda hepatit A aşılama endikasyonu olan olguların %67'sine, hepatit B aşılama endikasyonu olan olguların ise %46'sına aşı uygulandığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, altta yatan risk faktörlerine göre aşılama oranlarının farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Ostroplets ve

arkadaşlarının pnömokok aşılama endikasyonu olan 19-64 yaş grubundaki olguları değerlendirdikleri bir çalışmada, HIV tanılı olguların %33,7'sinin takibinin ilk yılında, %67'sinin ise 5 yıl içinde aşılandığı görülmüştür. Benzer şekilde, diyabet tanılı olgularda bu oranlar sırasıyla %9,4 ve %29,9, kronik akciğer hastalığında %6,4 ve %22,5, kronik böbrek yetmezliği olgularında ise %5,2 ve %21,9 olarak belirtilmiştir (11). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, 18-39 yaş aralığında, 40-64 yaş aralığında ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde pnömokok aşılama oranları sırasıyla %3, %3,2 ve %9,6 olarak saptanmıştır. Kronik akciğer hastalığı olanlarda bu oran %14,8, immün yetmezliği olanlarda %27,1, diyabetli bireylerde %11,6, kalp, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlarda %25,9 ve birden fazla ek hastalığı olanlarda ise %25,9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, ≥ 65 yaş, diyabet, HIV, kronik renal/kardiyovasküler hastalık ve malignite olgularında pnömokok aşılama oranları benzer (%47,8-%55) olarak bulunmuştur. Otoimmün veya bağ doku hastalığı ile izlenen ve immünsupresif tedavi kullanan olgularda aşılama oranı daha düşük olarak bulunmuştur.

İnfluenza ve pnömokok aşılama oranları karşılaştırıldığında, tüm hasta gruplarında influenza aşısının pnömokok aşısına kıyasla daha düşük seviyelerde uygulandığı ve bu farkın kronik renal yetmezlik olguları haricinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Kronik renal yetmezliği veya HIV tanısı olan olgularda hepatit B ve influenza virüs aşılama oranları, diğer komorbiditesi olan olgulara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Farklı komorbidite gruplarında bağışıklama oranlarının değişkenlik göstermesi, alt uzmanlık alanlarında aşılama açısından

standart uygulamaların sağlanmadığını göstermektedir. Bu durum, bireylerin aşı ile önlenebilir hastalıklar konusunda yeterli farkındalığa veya bilgi düzeyine sahip olmamaları veya hekimleri tarafından bu konuda yeterli düzeyde öneri almamaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmanın retrospektif tasarlanması ve tek merkezi içeren verilerin kullanılması çalışmanın sınırlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Literatür taraması yapıldığında ülkemizde çeşitli risk gruplarında aşılama oranlarının değerlendirildiği çalışmalar bulunsa da aşılama endikasyonları ile kaçırılmış fırsatların değerlendirildiği benzer bir çalışma ile karşılaşmamıştır. Bu durum çalışmamızın güçlü yanları arasında yer almaktadır.

5. Sonuç

Aşı ile önlenebilir hastalıklar, özellikle yetişkin yaş grubunda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Risk faktörleri ve aşılama endikasyonları kılavuzlar düzeyinde belirlenmiş olsa da, rutin uygulamada bu önerilerin gözden kaçabildiği dikkati çekmektedir. Aşılamanın sağlık üzerindeki olumlu etkileri dikkate alındığında, erişkin bağışıklama oranlarının artırılması ve kaçan fırsatların en aza indirilmesi için stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde erişkin kişilerin altta yatan risk faktörlerine göre bağışıklama planlamalarının ve uygulamalarının nasıl yapılacağı belirsizliğini korumaktadır. Sağlık hizmeti sunucularının erişkin aşılama konusunda farkındalıklarını artırmak, erişkin bağışıklama polikliniklerinde danışmanlık hizmetlerinin güçlendirilmesi, aşıya erişim kolaylığının sağlanması ve toplum bilincinin artırılması bu konuda atılacak önemli adımlar arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Swanson KA, Schmitt HJ, Jansen KU, Anderson AS. Adult vaccination: Current recommendations and future prospects. *Hum Vaccines Immunother.* 2015 Jan;11(1):150–5.
2. Murthy N, Wodi AP, McNally VV, Daley MF, Cineas S, Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2024. *Ann Intern Med.* 2024 Feb 20;177(2):221–37.
3. Tan L. Adult vaccination: Now is the time to realize an unfulfilled potential. *Hum Vaccines Immunother.* 2015 Sep 2;11(9):2158–66.

4. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2024 - EKMUD [Internet]. [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/haber/1151-eriskin-bagisiklama-rehberi-2024>
5. Surveillance of Influenza Vaccination Coverage — United States, 2007–08 Through 2011–12 Influenza Seasons [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6204a1.htm#tab7>
6. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Bridges CB, Pilishvili T, Hales CM, et al. Noninfluenza Vaccination Coverage Among Adults—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(5).
7. Sridhar S, Maleq N, Guillermet E, Colombini A, Gessner BD. A systematic literature review of missed opportunities for immunization in low- and middle-income countries. *Vaccine.* 2014 Dec;32(51):6870–9.
8. Adult Immunization Schedule by Age | CDC [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
9. COVID-19 vaccines | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2024 May 6]. Available from: <http://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>
10. Slifka AM, Park B, Gao L, Slifka MK. Incidence of Tetanus and Diphtheria in Relation to Adult Vaccination Schedules. *Clin Infect Dis.* 2021 Jan 15;72(2):285–92.
11. Ostroplets A, Shoener Dunham L, Johnson KD, Liu J. Pneumococcal vaccination coverage among adults newly diagnosed with underlying medical conditions and regional variation in the U.S. *Vaccine.* 2022 Aug;40(33):4856–63.
12. Mutlu A, Şengül E, Boz G. A cross-sectional survey study on influenza and pneumococcal vaccination rates and the factors affecting vaccination rates in hemodialysis patients in Kocaeli Province of Turkey. *Ther Apher Dial.* 2022;26(3):640–8.
13. Kizmaz M, Kumtepe Kurt B, Çetin Kargin N, Döner E. Influenza, pneumococcal and herpes zoster vaccination rates among patients over 65 years of age, related factors, and their knowledge and attitudes. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Nov 1;32(11):2383–91.
14. Demirdogen Cetinoglu E, Uzaslan E, Sayiner A, Cilli A, Kılinc O, Sakar Coskun A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination status of hospitalized adults with community

acquired pneumonia and the effects of vaccination on clinical presentation. *Hum Vaccines Immunother.* 2017 Sep 2;13(9):2072–7.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 18 Onay Tarihi:02.05.2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsept: HK. Tasarım: HK. Veri Toplama ve İşleme: HK. Analiz veya Yorum: HK. Literatür Taraması: HK. Yazma: HK.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Travmatik Kemik Çıkığı Olgularının Adli Tıbbi Değerlendirilmesi

Immunitation Forensic Medical Evaluation of Traumatic Bone Dislocation Cases

¹Ümit Şimşek, ²Erdem Atalay, ³Aytek Hüseyin Çeliksöz, ¹Kenan Karbeyaz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
³Eskişehir Şehir Hastanesi, Eskişehir, Türkiye.

Özet: Türk Ceza Kanunu'nda, yaralanma nedeni ile kemik çıkığı oluşması halinde cezanın artırılacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada, Adli Tıp Anabilim Dalı'na yansıyan travmatik çıkık olgularının değerlendirilmesi, olay türlerinin, olgulara ait demografik verilerin ve adli rapor içeriklerinin literatürle paylaşılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda 1 Ocak 2014 ile 1 Ocak 2024 tarihleri arasındaki 10 yıllık dönemde Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran tüm travmatik çıkık olguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların, yaş, yaş grubu, cinsiyet, olay türü, olay orijini, çıkığın lokalizasyonu, eşlik eden diğer bulgular, tedavi türü, tedavi olduğu bölüm, hastanede yatma süresi, adli rapor içerikleri incelenmiştir. 10 yıllık dönemde Anabilim dalımıza 138 travmatik kemik çıkığı olgusu başvurmuştur. 138 olgunun 97'sinin (% 70,3) erkek olduğu, yaş ortalamasının 29,5±7,2 olduğu belirlenmiştir. Yaralanmaların 76'sının (% 55,1) kaza, 62'sinin (% 44,9) etkili eylem nedeniyle meydana geldiği saptanmıştır. En sık travmatik omuz çıkığı olgusuna rastlanılmıştır (n=31, % 22,5). Sunulan çalışmada elde edilen bulgular, adli travmatolojiyi ilgilendiren literatürle genel olarak uyumlu bulunmuştur. Kemik çıkığı olgularında, radyolojik bulgular, ortopedi başta olmak üzere ilgili bölümlerin muayene bulguları ve tedavi süreçleri adli rapora esas teşkil etmektedir. Travmatik çıkık olgularında ilgili bölümlerle iş birliği içinde çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Travmatik çıkık, Adli Tıp, Adli Rapor

Abstract: The Turkish Penal Code states that the penalty will be increased in case of bone dislocation due to injury. In this study, we aimed to evaluate the traumatic dislocation cases reported to the Department of Forensic Medicine and to share the types of incidents, demographic data and forensic report contents with the literature. In our study, all traumatic dislocation cases admitted to the Department of Forensic Medicine, in the 10-year period between January 1, 2014 and January 1, 2024 were retrospectively evaluated. Age, age group, gender, type of event, origin of the event, localization of the dislocation, other accompanying findings, type of treatment, department of treatment, duration of hospitalization, and forensic report contents were analyzed. During a 10-year period, 138 traumatic bone dislocation cases were admitted to our department. Of the 138 cases, 97 (70.3%) were male and the mean age was 29.5±7.2 years. It was determined that 76 (55.1%) of the injuries were accidents and 62 (44.9%) were caused by effective action. The most common case was traumatic shoulder dislocation (n=31, 22.5%). The present study's findings were generally consistent with the forensic traumatology literature. In bone dislocation cases, radiologic findings, examination findings of the relevant departments, especially orthopedics, and treatment processes constitute the basis of the forensic report. In cases of traumatic dislocation, the relevant departments should work in cooperation.

Keywords: Traumatic dislocation, Forensic Medicine, Forensic Report

ORCID ID of the authors: ÜŞ. [0000-0002-3544-8871](https://orcid.org/0000-0002-3544-8871), EA. [0000-0002-7749-7735](https://orcid.org/0000-0002-7749-7735), AHÇ. [0000-0003-4630-1856](https://orcid.org/0000-0003-4630-1856),
KK. [0000-0001-6009-0739](https://orcid.org/0000-0001-6009-0739)

Received 28.05.2024

Accepted 08.07.2024

Online published 08.07.2024

Correspondence: Ümit Şimşek– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: umitsimsek_26@hotmail.com

1. Giriş

Eklemleri meydana getiren kemik dokunun, olması gereken anatomik pozisyonundan farklı alana yer değiştirmesi ve eklemlerin ayrışmasına çıkık denilmektedir. Çıkık, eklemlerde anatomik ve fonksiyonel bozukluğa sebep olabilir (1). Çıkıklar ekstremiteleri oluşturan, omuz, dirsek, bilek, kalça, diz, el ve ayak parmakları gibi eklemler başta olmak üzere hemen tüm eklemlerde görülebilir (2-4).

Travmatik kemik çıkıkları adli tıp pratiğinde karşılaşılabilen olgulardır (5). Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 87. maddesinde, “kasten yaralamanın vücutta kemik kırılmasına veya çıkığına neden olması halinde, yukarıdaki maddeye göre belirlenen ceza, kırık veya çıkığın hayat fonksiyonlarındaki etkisine göre, yarısına kadar artırılır” ibaresi yer almaktadır (5,6). Adli rapor düzenlenirken kemik çıkıklarının ayrıntılı olarak tanımlanması ve çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisi belirtilmelidir. Son olarak Haziran 2019'da güncellenen, TCK'da yer alan yaralama suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi kılavuzunda kemik çıkıklarının dereceleri ayrıntılı olarak yer almaktadır. Bu kılavuzda, vücutta kemik çıkığı oluşan tüm durumlarda yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmadığı belirtilmiştir. El ve ayak kapalı parmak çıkıklarının hayat fonksiyonlarına etkisinin 1 (hafif) derece olduğu bildirilmiştir. Temporomandibular, akromioklavikular, sternoklavikular eklem çıkıklarının, omuz çıkığının, kapalı dirsek çıkığı, radius başı kapalı çıkığı, ulna alt uç çıkığı, karpometakarpal açık çıkığı ve metatars çıkığının 2 (orta) derece olarak değerlendirilmesi gerektiği sunulmuştur. Atlantoaksial çıkığın, açık dirsek çıkığının, radius başı açık çıkığının, metakarp açık çıkığının, diz çıkığının 3 (orta) derece, femur başı çıkığının 4 (ağır) derece hayat fonksiyonlarını etkilediği belirtilmiştir (7). Birden fazla eklemlerde çıkık olması durumunda, çıkık olan her bir eklemin puanı bulunur, kareleri toplanır ve çıkan toplamın karekökü alınarak sonuca ulaşılır (7). Atlantoaksial çıkık tek başına yaşamsal tehlikeye neden olan bir durum olarak belirtilmiştir (7).

Bu çalışmada, Adli Tıp Anabilim Dalı'na yansıyan travmatik çıkık olgularının değerlendirilmesi, olay türlerinin, olgulara ait demografik verilerin ve adli rapor içeriklerinin literatürle paylaşılması amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 1 Ocak 2014 ile 1 Ocak 2024 tarihleri arasındaki 10 yıllık dönemde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran tüm travmatik çıkık olguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların, yaş, yaş grubu, cinsiyet, olay türü, olay orijini, çıkığın lokalizasyonu, eşlik eden diğer bulgular, tedavi türü, tedavi olduğu bölüm, hastanede yatma süresi, adli rapor içerikleri incelenmiştir. Olguların adli raporları düzenlenirken, muayene bulguları, olaya ait tüm hastane evrakları değerlendirilmiş ayrıca gerekli olgularda radyoloji ve ortopedi konsültasyonları istenilmiştir. Acil servislerde düzenlenen ilk adli muayene raporlarında çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisi, çıkığın türü veya doğru çıkık tanısı konulup konulmadığı araştırılmıştır. Olguların adli rapor içerikleri değerlendirilmiştir. Çıkık dışındaki bulgular nedeniyle yaşamsal tehlike oluşup oluşmadığı araştırılmıştır.

Veriler bir paket istatistik programına yüklenerek değerlendirilmiş ki-kare ve yüzde analizleri yapılmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma ile ilgili olarak ESOĞÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.03.2024 tarihli ve 65 karar sayılı onayı alınmıştır.

3. Bulgular

Çalışmanın kapsadığı 10 yıllık dönemde Anabilim Dalımızda 138 travmatik kemik çıkığı olgusu değerlendirilmiştir. 138 olgunun 97'sinin (% 70,3) erkek, 41'inin (% 29,7) kadın olduğu belirlenmiştir. Olguların en küçüğünün 7, en büyüğünün 71 yaşında olduğu ve yaş ortalamasının $29,5 \pm 7,2$ olduğu belirlenmiştir. Yaralanmaların 76'sının (% 55,1) kaza, 62'sinin (% 44,9) etkili eylem

nedeniyle meydana geldiği saptanmıştır. Olguların yaş grupları ve olay türlerinin cinsiyete göre dağılımı tablo 1'de sunulmuştur. Yaralanma orijini ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Kadın olguların % 73,2'sinin kaza şeklinde, erkek olguların % 52,6'sının etkili eylem (darp) şeklinde yaralandığı saptanmıştır (P<0,05, tablo 1). Kaza şeklinde olan olguların 54'ünün (% 71,1) trafik kazası, 15'inin düşme (% 19,7) ve 7'sinin ezilme ve sıkışma (% 9,2) şeklinde yaralandığı belirlenmiştir (Grafik 1).

Olguların çıkık türleri ve hayat fonksiyonlarına etkisi tablo 2'de sunulmuştur. Olguların her birinde bir çıkık olduğu, aynı olguda birden fazla çıkığı bulunan olgu bulunmadığı belirlenmiştir. En sık travmatik omuz çıkığı olgusuna rastlanılmıştır (n=31, % 22,5). Olguların 78'inde (% 56,5) çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisinin 2 (Orta) olduğu belirlenmiştir. Olguların ilk başvurduğu acil servislerde 138 olgudan 17'sinin (%12,3) çıkık bölgesi ve türünün doğru tarif edilmediği belirlenmiştir.

Olguların 34'ünde (% 24,6) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan 34 olgunun 20'sinde (% 58,8) omuz çıkığına müdahale edilmiştir. 11 (% 8,0) olguda çıkığa kemik kırığı da eşlik etmiştir. En sık kırılan kemik 4 olgu ile humerustur (Grafik 2). 17 olguda çıkığa eşlik eden bulgular nedeniyle yaralanmanın yaşamsal tehlikeye neden olduğu belirlenmiştir. 17 olgunun, 8'inde (% 47,1) kafa kemiklerinde kırık ve beyin doku hasarı/kanaması nedeni ile 5 olguda (% 29,4) iç organ yaralanması/iç kanama nedeni ile 4 olguda ise (% 23,5) damar yaralanması nedeni ile yaşamsal tehlike kriteri oluşmuştur.

35 olguda yaralanmaya bağlı işlev zayıflığı/yitimi değerlendirmesi için hasta yaralanmadan 18 ay sonrasında muayene için tekrar çağırılmıştır. 17 olgu tarafımıza tekrar müracaat etmemiştir. 15 olguda iyileşme olduğu ve yaralanmanın işlev zayıflığı/yitimi niteliğinde olmadığı değerlendirilmiş, 3 olguda ise (% 2,2) çıkığa neden olan yaralanmanın işlev zayıflığı niteliğinde olduğu rapor edilmiştir. Bu 3 olgudan 2'si omuz çıkığı, 1'i de diz çıkığı olgusudur.

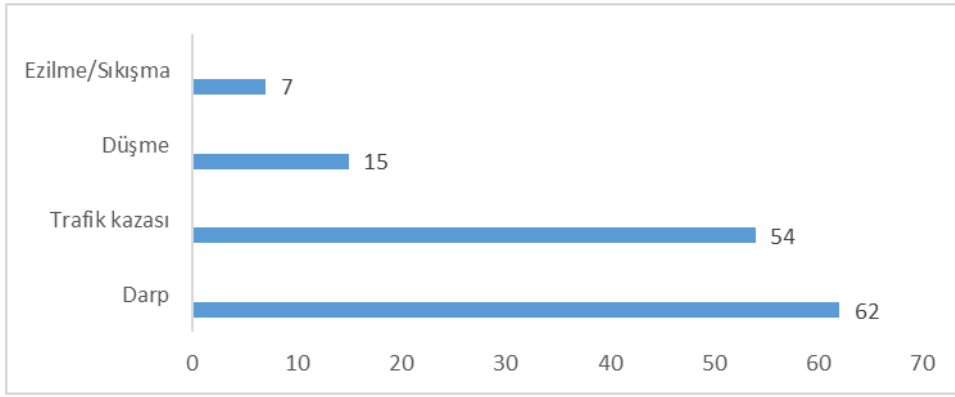
Tablo.1 Olguların yaş grupları ve olay türlerinin cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet				T ²	p
		Erkek		Kadın			
		n	%	n	%		
Yaş grubu	0-18	10	10,3	4	9,8	3,41	>0,05
	19-29	29	29,9	12	29,3		
	30-39	24	27,7	9	21,9		
	40-49	17	17,5	7	17,1		
	50-59	11	11,4	6	14,6		
	>60	6	6,2	3	7,3		
Olayın orijini	Kaza	46	47,4	30	73,2	7,72	<0,005
	Etkili eylem	51	52,6	11	26,8		

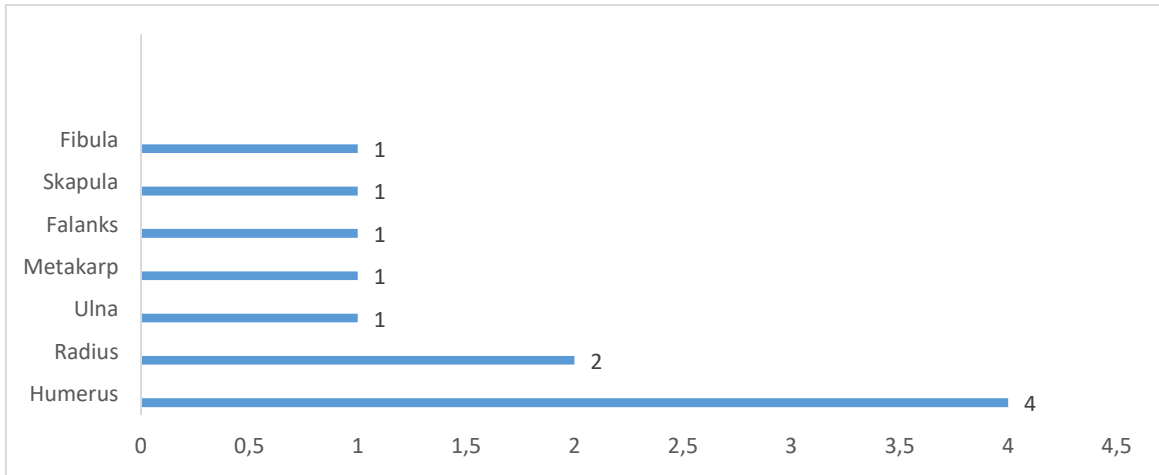
Tablo.2 Çıkık türlerinin dağılımı

Çıkık Türü	n	%	Hayat fonksiyonlarına etkisi
Kapalı el parmak çıkığı	17	12,3	1 HAFİF (n=27, % 19,6)
Kapalı ayak parmak çıkığı	10	7,2	
Omuz çıkığı	31	22,5	2 ORTA (n=78, %56,5)
Kapalı dirsek çıkığı	23	16,7	
Kapalı Radius başı çıkığı	8	5,8	

Ulna alt uç çıkığı	7	5,1	
Karpometakarpal açık çıkık	4	2,9	
Metatars çıkığı	4	2,9	
Temporomandibular çıkık	1	0,7	
Diz çıkığı	14	10,1	
Açık dirsek çıkığı	6	4,4	3 ORTA (n=28, % 20,3)
Radius başı açık çıkığı	5	3,6	
Açık metakarp çıkığı	3	2,2	
Femur çıkığı	5	3,6	4 AĞIR (n=5, % 3,6)



Grafik 1. Olay türlerinin dağılımı



Grafik 2. Çıkığa eşlik eden kemik kırıklarının dağılımı

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda kemik çıkığı olan olguların, 97'sinin (% 70,3) erkek, 41'inin (% 29,7) kadın olduğu belirlenmiştir. Adli travmatoloji ile ilgili literatürde, travmatik yaralanmaların erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (8-10). Acil servise başvuran Ortopedi bölümünü ilgilendiren adli travmatolojik olguların değerlendirildiği bir çalışmada, olguların % 75,2'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (11). Adli nitelikli yaralanmaların genellikle genç erişkinlerde görüldüğü bilinmektedir (8-11). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak olguların yaş ortalamasının $29,5 \pm 7,2$ olduğu, çıkıkların en sık 19-29 yaş grubunda olduğu ($n=29$, % 29,9) belirlenmiştir. Çıkıklar ile ilgili literatür incelendiğinde, travmatik çıkıklara trafik kazası, etkili eylem, düşme gibi eylemlerin sıklıkla neden olduğu bildirilmiştir (2,5,12-14). Sunulan çalışmada, yaralanmaların 76'sının (% 55,1) kaza, 62'sinin (% 44,9) etkili eylem nedeniyle meydana geldiği, kaza şeklinde olan olguların 54'ünün (% 71,1) trafik kazası, 15'inin düşme (% 19,7) ve 7'sinin ezilme ve sıkışma (% 9,2) şeklinde gerçekleştiği belirlenmiştir. Yaralanma orijini ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Darp sonucu oluşan kemik çıkıklarının erkeklerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir.

Adli tıp uygulamalarında, yaralanan kişide kemik çıkığı olması, suçun nitelikli halleri arasında yer almaktadır. TCK'nın 87. maddesinde, yaralanmanın çıkığa neden olması durumunda, çıkığın hayat fonksiyonlarındaki etkisine göre verilecek cezanın yarı oranında artırılacağı bildirilmiştir (5,6). Adli rapor düzenlenirken kemik çıkıklarının ayrıntılı olarak tanımlanması ve çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisi belirtilmelidir. Son olarak Haziran 2019'da güncellenen, TCK'da yer alan yaralama suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi kılavuzunda kemik çıkıklarının dereceleri ayrıntılı olarak yer almaktadır. Bu kılavuzda, vücutta kemik çıkığı oluşan tüm durumlarda yaralanmanın basit bir tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmadığı belirtilmiştir. Sunulan çalışmada, olguların ilk başvurduğu acil servislerde 138 olgudan 17'sinin (%12,3) çıkık bölgesi ve türünün

doğru tarif edilmediği belirlenmiştir. Kırığın hayat fonksiyonlarına etkisinin hiçbir olguda belirtilmediği saptanmıştır. Tüm olgularda radyoloji ve ortopedi konsültasyonu ile tanı konulmuştur. Olguların 78'inde (% 56,5) çıkığın hayat fonksiyonlarına etkisinin 2 (Orta) olduğu belirlenmiştir.

Omuz eklemi, hareket açıları ve pozisyonları en fazla olan eklemimizdir. Bu nedenle travmatik çıkıkların en sık omuz eklemine meydana geldiği bildirilmiştir (2). Travmatik omuz çıkıklarının oranının toplumda ortalama % 1,7 olduğu belirtilmektedir (15). Sunulan çalışmada da en sık omuz çıkığına rastlanıldığı saptanmıştır ($n=31$, % 22,5). Omuz çıkığının adli tıbbi uygulamada hayat fonksiyonlarına etkisinin 2'dir (Orta). Literatürde omuz çıkığının tedavisinin genellikle cerrahi olduğu bildirilmiştir (2,15,16). Sunulan çalışmada da cerrahi tedavi uygulanan 34 olgunun 20'sinde (% 58,8) omuz çıkığına müdahale edildiği belirlenmiştir. Literatürde omuzda kırıklı çıkık olgularının çok sık görülmeyeceği belirtilmekle birlikte, dirseğin fleksiyonda, omuz hafif abduksiyonda iken ani ve büyük bir aksiyel yüklenme, aynı taraftaki omuz eklemine çıkmasına ve humerus cisminin kırılmasına neden olabileceği belirtilmiştir (17). Bu bulgularla uyumlu olarak çıkığa eşlik eden kemik kırığı da en sık humerus olarak belirlenmiştir ($n=4$).

Adli raporlarda, yaşamsal tehlike olup olmadığının belirtilmesi, yaralanmaya sebep olan kişilerin yargılanacağı mahkeme veya alacağı ceza gibi hukuki değerlendirmeler açısından önem taşımaktadır (18). Atlanto-aksiyal çıkık tek başına yaşamsal tehlikeye neden olan bir durumdur (7). Çalışmamızda atlanto-aksiyal çıkıklı bir olguya rastlanılmamıştır. 17 olguda (% 12,3) çıkığa eşlik eden bulgular nedeniyle yaralanmanın yaşamsal tehlikeye neden olduğu belirlenmiştir. 17 olgunun, 8'inde (% 47,1) kafa kemiklerinde kırık ve beyin doku hasarı/kanaması nedeni ile 5 olguda (% 29,4) iç organ yaralanması/iç kanama nedeni ile 4 olguda ise (% 23,5) damar yaralanması nedeni ile yaşamsal tehlike kriteri oluşmuştur.

Adli nitelikli yaralanmalarda, mağdurun “duyu veya organlarından birinin sürekli işlev zayıflaması ya da yitimine neden olması durumunda” işlenen suçlara yönelik ceza artırılması gerektiği açıkça belirtilmektedir (19). Sunulan çalışmada çıkık nedeniyle 35 olguda yaralanmaya bağlı işlev zayıflığı/yitimi değerlendirmesi için hasta, yaralanmadan 18 ay sonrasında muayene için tekrar çağırılmıştır. 17 olgu tarafımıza tekrar müracaat etmemiştir. 15 olguda iyileşme olduğu ve yaralanmanın işlev zayıflığı/yitimi niteliğinde olmadığı değerlendirilmiş, 3 olguda ise (% 2,2) çıkığa neden olan yaralanmanın işlev zayıflığı niteliğinde olduğu rapor edilmiştir. İşlev zayıflığının, çıkıkların neden olduğu eklem hareket kısıtlılıklarından kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu 3 olgudan 2’si omuz çıkığı, 1’i de diz çıkığı olgusudur. İşlev zayıflığı olduğuna karar verilen 3 olguda da cerrahi tedavi yöntemi uygulandığı belirlenmiştir. Bu

olgularda, yaralanmadan en az 18 ay sonrasında, tarafımızca ve ortopedi hekimleri tarafından muayene yapılmış, çıkık nedeniyle eklem hareket açıklıklarında kısıtlılıklar gelişmiş ve işlev zayıflığı olduğuna karar verilmiştir.

Sunulan çalışmada elde edilen bulgular, adli travmatolojiyi ilgilendiren literatürle genel olarak uyumlu bulunmuştur. Kemik çıkığı olgularında, radyolojik bulgular, ortopedi başta olmak üzere ilgili bölümlerin muayene bulguları ve tedavi süreçleri adli rapora esas teşkil etmektedir. Travmatik çıkık olgularında ilgili bölümlerle iş birliği içinde çalışılmalıdır. Elde ettiğimiz bulgulardan, birinci basamak hekimlerinin, acil ve ortopedi hekimlerinin çıkık olgularında düzenlenecek adli raporla ilgili bilgi eksikliği olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, travmatik çıkıklı olgularla ilgili düzenlenecek adli raporları mutlaka bir adli tıp uzmanı değerlendirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Paci M, Nannetti L, Rinaldi LA. Glenohumeral subluxation in hemiplegia: An overview. Journal of rehabilitation research & development, 2005;42(4).
2. Kanatlı U, Özer M. Omuzun Travmatik Çıkıkları. Totbid Dergisi, 2019;18:38-47
3. Irgit KS, Onay T. Ayak ve ayak bileğinin travmatik çıkıkları. TOTBİD Dergisi 2019; 18:89-97
4. Baykal YB, Kırdemir V. Dirseğin travmatik çıkıkları. TOTBİD Dergisi 2019; 18:48-51
5. Çelik C, Ata U. Kemik kırığının/Çıkığının Kişinin Hayat Fonksiyonlarına Etkisinin Adli Tıbbi Değerlendirmesi Hakkında. Adli Tıp Bülteni, 2022;27(1):93-101
6. Karbeyaz K, Gündüz T, Balcı Y. Yeni Türk Ceza Kanunu çerçevesinde kemik kırıklarına adli tıbbi yaklaşım. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi.2010;16(5): 453-458.
7. Türk Ceza Kanunu’nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi <https://www.atk.gov.tr/tckyaralama24-06-19.pdf> Erişim 20.03.2024
8. Erdoğan Çetin Z, Teyin A, Birden B, Çetin B, Şahiner GG, Hamamcı M. Acil Serviste Düzenlenen Adli Raporların Değerlendirilmesi. Bozok Tıp Derg 2018;8(4):34-40.
9. Açın M, Karakısa H, Satar S. Acil Serviste Yaralanmaların Demografik Analizi ve Niyetselliği. Phoenix Medical Journal, 2020;2(3), 152-159.
10. Yıldırım S, Varışlı B The retrospective analysis of 46,732 forensic cases admitted to an emergency department. Family Practice and Palliative Care, 2023;8(3), 65-71.
11. Uysal E, Acar YA. Üçüncü Basamak Bir Hastanenin Acil Servisine Başvuran Ortopedik Adli Olguların İncelenmesi. Kocaeli Med J 2020; 9; 3:61-65
12. Lima LC, Nascimento RAD, Almeida VMTD, Façanha Filho FAM. (2014). Epidemiology of traumatic hip dislocation in patients treated in Ceará, Brazil. Acta ortopedica brasileira, 2014;22, 151-154.
13. Uzun M, Akman Ş, Seçkin F. Yüksekten Düşme Nedenli İki Taraflı Öne Doğru Omuz Çıkığı. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2010;17(3), 199-201.
14. Arazi M, Şimşek S. Akut Travmatik Omuz Çıkıkları. Türkiye Klinikleri Orthopaedics and Traumatology-Special Topics, 2011;4(3), 20-24.
15. Howell SM, Galinat BJ, Renzi AJ, Marone PJ. Normal and abnormal mechanics of the glenohumeral joint in the horizontal plane. J Bone Joint Surg Am 1988;70(2):227-32.
16. Rouleau DM, Hebert-Davies J, Robinson M. Acute traumatic posterior

- shoulder dislocation. J Am Acad Orthop Surg 2014;22(3):145–52.
17. Kumbaracı M, Karapınar L, Kaya A, İncesu M, Savran A. Nadir Bir Yaralanma: İpsilateral Humerus Cisim Kırığı ve Anterior Omuz Kırıklı Çıkığı. Tepecik Eğit Hast Derg 2011; 21 (2): 91-94.
 18. Çelik Y, Kılıboz T, Doğan B, Garbioğlu A, Şimşek Ü, Karbeyaz K. Adli Raporların Yaşamsal Tehlike Kriteri Açısından Değerlendirilmesi. Osmangazi Tıp Dergisi, 2021;43(4), 308-317.
 19. Alpman M, Şimşek Ü, Karbeyaz K. Adli Raporlarda İşlev Zayıflığı ve İşlev Yitimi Değerlendirmesi. Osmangazi Tıp Dergisi, 2023;45(4), 455-462.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 65 Onay Tarihi:19.03.2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Konsep: ÜŞ. Tasarım: ÜŞ, KK. Veri Toplama ve İşleme: ÜŞ, KK, EA. Analiz veya Yorum: ÜŞ, EA, AHÇ. Literatür Taraması: ÜŞ, EA, AHÇ. Yazma: ÜŞ, KK, EA, AHÇ.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Relationship Between Disaster Literacy and the Factors Affecting it and the State-Trait Anxiety in the Elderly of West Turkey

Türkiye'nin Batısında Yaşlılarda Afet Okuryazarlığı ve Bunu Etkileyen Faktörler ile Durumluk-Süreklilik Kaygısı Arasındaki İlişki

Halide Yeşim Karakaş, Mustafa Tözün

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet Bu çalışmanın amacı afetlerde savunmasız bir grup olan yaşlı bireylerin kaygı düzeylerinin ve bazı sosyodemografik özelliklerinin afet okuryazarlıkları üzerine etkisini ölçmektir. Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmanın evreni İzmir ili Buca ilçesinde yer alan İzmir Büyükşehir Belediyesi Sosyal Yaşam Kampüsü'nde 7 Mart – 2 Mayıs 2022 tarihleri arasında konaklayan huzurevi sakinleridir. Çalışma grubu olarak 210 kişiye ulaşıldı. Çalışmada oluşturulan anket formunda katılımcıların bazı sosyodemografik özellikleri ve afetlerle ilgili bilgileri sorgulandı, Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği, Afet Okuryazarlığı Ölçeği (AFOYÖ) kullanıldı. Toplam AFOYÖ puanının kategorilere ayrılmasıyla Multinomial Lojistik Regresyon Analizi modeli kuruldu. Ortalama AFOYÖ puanı 27,9±9,41 ile yetersiz düzeyde bulundu. Multinomial regresyon analiz sonuçlarına göre; sürekli kaygı durumu yüksekliği (OR: 1,058 (95% GA: 1,010-1,111)) "yetersiz" afet okuryazarlık düzeyi için risk faktörleri bulundu (p<0,05). Afet okuryazarlığı afetlerin risklerinden ve tehlikelerinden korunmada çok önemli bir kavramdır. Başarılı bir afet yönetimi sağlamak için toplumdaki tüm kırılganlıklar tespit edilerek okuryazarlık düzeyi artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler:Afetler, Afet tıbbı, Sağlık eğitimi

Abstract : The aim of this study is to measure the effect of anxiety levels and some sociodemographic characteristics of elderly individuals, who are a vulnerable group in disasters, on their disaster literacy. This study is a cross-sectional type study. March May 7 – 2, 2022 residents of the nursing home, located in İzmir Metropolitan Municipality Social Life Campus in Buca district of İzmir province, are the Decedents of the study. As a working group, 210 people were reached. In the questionnaire form created in the study, some sociodemographic characteristics of the participants and their knowledge about disasters were questioned, the State-Continuous Anxiety Scale, Disaster Literacy Scale (DLS) were used. Multinomial Logistic Regression Analysis model was established with categorized of DLS's total score. The mean score of the DLS was insufficient with a score of 27.9±9.41. According to the results of multinomial regression analysis, high trait anxiety state (OR: 1,058 (95% CI: 1,010-1,111)) were found to be risk factors for "insufficient" disaster literacy level (p<0.05). Disaster literacy is a very important concept in protecting against the risks and dangers of disasters. In order to achieve a successful disaster management, all vulnerabilities in the society should be identified and the level of literacy should be increased.

Keywords: Disasters, Disaster medicine, Health education

ORCID ID of the authors: [HYK, 0000-0001-8773-6683](#), [MT, 0000-0002-7557-432X](#)

Received 21.03.2024

Accepted 08.07.20224

Online published 16.07.2024

Correspondence: Mustafa TÖZÜN– İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: mtzn76@gmail.com

1. Introduction

Disasters have emerged as one of the primary challenges to achieving sustainable development worldwide, in the last years (1). In addition to the loss of life and property, disasters also result in significant economic damage every year. The majority of losses are caused by human unconsciousness, carelessness, and lack of control (2,3). Preparedness plays a critical role in reducing disaster damage in countries prone to disasters. While there are various approaches to disaster management, one common feature is that they are all geared toward prevention. The primary and most crucial component of the preventive approach is preparation and training (4,5). Sufficient knowledge and awareness can help prevent many deaths, injuries, and harmful outcomes during disasters. A society that is well-prepared for disasters is expected to experience minimal damage from such events. One of the targets of disaster literacy (DL) is to improve people's quality of life throughout their lives (6,7).

As individuals age, physiological, psychological, cognitive, and social changes occur. The cognitive and functional abilities of the person decrease, while the incidence of chronic diseases increases (8). Anxiety in the elderly may be related to changing social, mental, and physical conditions. The death of a spouse, chronic medical conditions, and physical limitations are common issues that the elderly face. As they age, they are more likely to experience health problems and loneliness, which can contribute to increased anxiety levels. Other risk factors for late-age anxiety disorders include experiencing new traumatic life events, having a history of psychiatric illness such as depression, a history of early-onset anxiety disorder, and being a woman. These factors can increase the likelihood of anxiety disorders developing in the elderly population (9). In a study from Turkey, the current prevalence for all types of anxiety disorder was found to be 17.1% overall and the lifetime prevalence was found to be 18.6% (10).

The target of high-level DL among the general population is to increase the preparedness capacity of society and reduce its vulnerability

to implement response plans for disaster risks and hazards in communities at risk (6).

The purpose of the study was to measure the effect of anxiety levels and some sociodemographic characteristics of elderly individuals, who are a vulnerable group in disasters, on their DL, in West Turkey.

2. Material and Method

2.1. Type of Research

This is cross-sectional. The relational survey model, one of the quantitative research methods, was preferred for the study. In this model, the relationships between concepts and the variables that are thought to affect the concepts are examined.

2.2 Place and Period of the Study

The study was carried out in Izmir Metropolitan Municipality Social Life Campus Nursing Home located in Buca district of Izmir province in Turkey between 7 March – 2 May 2022.

2.3.Sampling

The target population was the residents in the nursing home located in the Izmir Metropolitan Municipality Social Life Campus. For this study, using the G*Power 3.1.9.7 program, 5% error and 80% power were determined in both directions. Due to the weak correlation expected between State-Trait Anxiety Inventory (STAI) score and the Disaster Literacy Scale (DLS) score, the correlation coefficient was accepted as 0.2 (11), and the sample size was calculated as 193 people. During the date of the study, the number of elderly people staying in nursing homes was 353. Persons over 60 years of age, their mother tongue Turkish and volunteers to participate in the study were included. Those with cognitive impairment to the extent that they could not answer the questions and those doing professional work related to disasters were excluded from the study. As the study group, 210 people were reached.

2.4. Data Collection Tools

2.4.1. Demographic Data Collection Form

In this questionnaire form, 13 questions are open-ended and divided into groups while analyzing. Age and length of stay in a nursing home were considered continuous variables and were not grouped. Participants evaluated the income level question as “High”, “Medium” and “Low” according to their perceptions.

2.4.2. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

The anxiety levels of the elderly were determined using Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI-I, STAI-II), which includes a 20-item State Anxiety Inventory (STAI-I), and a 20-item Trait Anxiety Inventory (STAI-II) (12). It was translated into Turkish by Oner & Le Compte (13) and its validity and reliability study was conducted. After the total weights of the direct and reversed statements are found separately, the total weight score of the reverse statements is subtracted from the total weight

score obtained for the direct statements. For both (STAI-I, and STAI-II), the highest score is 80, and the lowest score is 20. The higher the total anxiety score, the higher the anxiety level of the person filling the inventory (14).

2.4.3. Disaster Literacy Scale (DLS):

The Disaster Literacy Scale (DLS) was used to measure the DL of the elderly. DLS is a self-report scale developed to assess DL (15). The conceptual framework of the 61-item scale consists of 16 areas. Each item is scored and graded as 1 point (High difficult), 2 points (Difficult), 3 points (Undecided), 4 points (Easy), and 5 points (High easy). There is no reverse item in the scale.

Zero indicates the lowest DLS and 50 points indicates the highest DLS.

DLS Scale score categories are as follows: 0-29 Insufficient; 30-35 Limited; 36-41 Sufficient; 42-50 Excellent disaster health literacy.

DLS sub-dimension items conceptual framework was presented in Table 1.

Table 1. Disaster Literacy Scale (DLS) sub-dimension items conceptual framework.

Disaster-related information processes					
Sub-dimensions about disaster management	Accessing information	Understanding information	Evaluating information	Apply or use knowledge	
Harm reduction/Prevention	Ability to access information on hazard prevention and risk reduction	Ability to understand and derive meaning from hazard prevention and risk reduction	Ability to evaluate and interpret hazard prevention and risk reduction	The ability to make informed decisions about hazard prevention or risk reduction	
Preparation	Ability to access information on actions to limit damage and loss in disasters	Ability to understand and derive meaning from actions that limit damage and loss in disasters	Ability to evaluate and interpret actions that limit damage and loss in disasters	Ability to make decisions about actions that limit damage and loss in disasters	
Intervention	Ability to access information to respond quickly and effectively to disasters	Ability to understand and derive meaning from activities to respond quickly and effectively to disasters in a timely manner	Ability to evaluate and interpret activities for timely and effective response	Ability to make the decision to respond to disasters in a timely and effective manner	

			disasters	
Improvement/Rehabilitation	Ability to access knowledge of reconstruction applications	Ability to understand healing information and derive meaning	Ability to evaluate and interpret improvement practices	Ability to make decisions to use knowledge of improvement practices

2.5. Method of Application of Data Collection Tools

After obtaining the consent of those who accepted to participate in the study, the questionnaire forms prepared in advance were collected by the researchers by face-to-face interview method. There were 116 questions in the survey, and an average of 2 hours of interview was conducted per participant.

2.6. Analysis

The analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.0 software. "Enter" method was used as significant coefficients were reached between dependent and independent variables in multiple linear regression analysis. The reason why multiple linear regression analysis is preferred is that the scores in the sub-dimensions of DLS are continuous data. Multinomial Logistic Regression Analysis model was established with categorized of DLS's total score. Variables with $p < 0.10$ in bivariate analysis were included in the model. The goodness of fit was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

2.7. Permissions

This study was approved by the Izmir Katip Çelebi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 24.02.2022; No: 93).

This study was produced from the Public Health specialization thesis.

3. Results

3.1. Descriptive Findings:

The study group comprised 210 elderly individuals, aged between 60 to 97 years with a mean age of 75.46 ± 6.91 years. The average duration of their stay in the nursing home was 4.39 ± 4.43 years, ranging from 1 month to 30 years. Among the participants, 49% (n: 103) were women, 83.3% (n: 175) were single, and 71.9% (n: 151) were primary school and lower.

The study revealed that the majority of participants, 63.3% (n: 133), had a moderate income level. Additionally, 29,0% (n: 61) housewives, 16,6% (n: 35) officers, and 60.0% (n: 126) of the participants had at least one physical illness, while 13.3% (n: 28) reported having a mental illness.

Out of the total study group, 60.9% (n: 128) had a history of experiencing disasters, while 15,6% (20 in 128 individuals) had suffered the loss of life and property due to disasters. Moreover, 13.8% (n: 29) of the participants had received disaster training, and only one participant (n: 1; 0.5%) had membership in civil society related to disasters.

3.2. The mean scores obtained from the scales and Percentages of DL levels

The mean STAI-I was 34.16 ± 9.98 , and the mean STAI-II was 46.28 ± 8.70 .

The mean DLS total score was 27.29 ± 9.41 . According to this mean score, the DL of the participants was found to be insufficient.

Of the participants, 128 (61.0%) were inadequate, 43 (20.5%) were limited, 28 (13.3%) were sufficient, and 11 (5.2%) had an excellent level of DL.

3.3. Analyzes Revealing the Relationships with the Variables

Bivariate analyses were performed for the multiple linear regression model but were not shown in a table.

The results of the multiple linear regression model created with the variables that likely affect the scores of DLS and its sub-dimensions were presented in Table 2.

Table 2. The results of the multiple linear regression model created with the variables that likely affect the scores of Disaster Literacy Scale (DLS) and its sub-dimensions.

The dependent variable	Independent variables	B	Standard Error	B	p	95% Confidence Interval	
						Lower bound	Upper bound
DLS score	Gender (ref:female)	2,781	1,259	0,149	0,028	0,299	5,264
	Educational level (ref:primary school and under)	2,976	1,700	0,144	0,082	-0,376	6,329
	Profession in the past (ref:officer)	-2,059	2,010	-0,084	0,307	6,024	1,906
	Trait anxiety score	-0,270	0,072	-0,252	<0,01	-0,412	-0,128
Adjusted R ² :0,141 F:9,139		p:<0,001	Durbin-Watson:1,225				
Harm reduction score	Gender (ref:female)	0,149	0,103	0,097	0,149	-0,054	0,353
	Educational level (ref:primary school and under)	0,337	0,143	0,198	0,019	0,055	0,619
	Profession in the past (ref:officer)	-0,186	0,164	-0,092	0,258	-0,510	0,138
	Trait anxiety score	-0,022	0,006	-0,244	<0,01	-0,033	-0,010
Adjusted R ² :0,165 F:8,725		p:<0,001	Durbin-Watson:1,440				
Preparation score	Getting education about disasters (ref:no)	0,094	0,076	0,084	0,220	-0,057	0,244
	Profession in the past (ref:officer)	-0,212	0,146	-0,099	0,150	-0,500	0,077
	Trait anxiety score	-0,022	0,006	-0,236	<0,001	-0,035	-0,009
	Loss of life and						

	property (ref:no)	-0,216	0,094	-0,157	0,022	-0,402	-0,031
	Adjusted R ² :0,087 F:7,273 p:<0,001 Durbin-Watson:1,623						
	Profession in the past (ref:officer)	-0,086	0,174	-0,042	0,623	-0,428	0,257
Intervention score	Trait anxiety score						
		-0,020	0,006	-0,229	<0,001	-0,033	-0,008
	Educational level (ref:primary school and under)	0,206	0,145	0,120	0,157	-0,080	0,493
	Adjusted R ² :0,069 F:5,903 p:0,001 Durbin-Watson:1,786						
	Profession in the past (ref:officer)	-0,149	0,198	-0,063	0,452	-0,540	0,241
	Trait anxiety score						
		-0,022	0,007	-0,217	0,002	-0,036	-0,008
Improvement score	Educational level (ref:primary school and under)	0,264	0,167	0,133	0,116	-0,065	0,593
	Gender (ref:female)						
		0,268	0,124	0,149	0,032	0,023	0,513
	Marital status(ref:single)	0,089	0,162	0,037	0,582	-0,230	0,409
	Adjusted R ² :0,103 F:5,541 p:<0,001 Durbin-Watson:1,531						

According to multiple linear regression analysis results, the DLS total score and the improvement sub-dimension score were higher in males than females ($p < 0.05$). The harm reduction score was higher in those with higher education levels ($p < 0.05$). The preparation score was higher in those who suffered the loss of life and property in disasters ($p < 0.05$). A high trait anxiety score was associated with a low total score of DLS, and low scores of DLS in all sub-dimensions (Harm reduction, Preparation, Intervention, and Improvement) ($p < 0.05$ for each).

According to the results of multinomial regression analysis, high trait anxiety state (OR: 1,058 (95% CI: 1,010-1,111)) were found to be risk factors for "insufficient" disaster literacy level ($p < 0.05$ for each).

4. Discussion

Given their vulnerability, the elderly constitute a disadvantaged group that requires special attention in emergency and disaster preparation, response, and post-disaster aid mechanisms (16).

The mean DLS total score in the elderly who participated in this study indicates an insufficient level. In the study, 61% of the participants have inadequate DL and 20.5% have a limited level of DL. The fact that our study group consisted of only the elderly may explain the lower level of DL. Even in developed countries, there is a shortage of DL. A study was conducted on a chemical

incident in the Netherlands using readily available Twitter data. At the end of the study, it was determined that there was a lack of communication between the authorities and the public and the emergency response of the authorities, as well as an insufficient level of DL of the people (17, 18).

Our study result could not reveal the relationship between age and DL. The reason for this may be that the study was conducted on individuals over the age of 60 who received insufficient education in terms of disasters in previous years. However, a study from Hong Kong also reported that individuals aged 65 and over are more likely to perceive Hong Kong as disaster-prone (19).

The majority of the participants in the study were single. Being settled in a nursing home after the death of the spouses can explain this situation. In our study, no relationship was found between the marital status of the participants and their DL. Considering the possible loss of family members in the event of disasters, it was thought that married people would be interested in DL. There is a study that provides information on this subject (20). In a study from Hong Kong, it was reported that married people have lower disaster awareness. In the study, which reported a result contrary to our view, the target group was not the elderly, but the general population aged 15 and over (19).

In our study, the rate of elderly who defined their low-income level was 16.2%. In our study, no relationship was found between the income levels of the participants and their DL. In explaining this result, it can be argued that the income perceptions of the participants are quite good. Studies indicate that, among other factors, the high-level of family income is also effective in individual disaster preparedness, but not at the level of DL (21).

In our study, the frequency of physical illness among the participants was 60%, and the frequency of mental illness was 13.3%. No relationship was found between the physical and mental illness status of the participants and their DL. With the increase in diseases in the elderly population, the interest in health

issues increases. For this reason, the relationship between chronic disease and DL was examined. There is no study in the literature that provides information on this subject. However, it is important to consider chronic patients as a vulnerable group in post-disaster aid planning. After the hurricanes in Florida, the importance of considering chronic diseases in disaster planning. Florida has provided special needs shelters to meet the needs of people with chronic illnesses and disabilities in times of disaster (22).

The frequency of elderly people participating in our study receiving training on disasters was 13.8%. This frequency should be considered quite low. The fact that disaster education became routine in our country resulted from the state policy changing the disaster management system after the 1999 Marmara earthquakes. For this reason, it is an expected finding that the elderly population's level of education about disasters is low. According to our study results, whether or not to participate in disaster education does not have a significant effect on individuals' DL scores. However, disaster education increases disaster awareness (23). In 2002, a community disaster education program focusing on earthquakes, floods, and landslides was implemented in Cankiri, Turkey. The results showed that the participants of the training program had more disaster expectations, anxiety and loss prediction, and preparedness behaviors (24). Our study's result can be explained by the fact that elderly people benefit less from the education they receive due to a decrease in their cognitive abilities (25). In addition, the presentation method and content of the training on DL should also be questioned, and improvements should be made. Some study results on receiving disaster education are presented as follows: A study was conducted on 102 household heads in Nigeria, where 47.9% of respondents were aware of post-disaster information. Television or radio (38.5%) and government agencies (% 26,6) are the main sources of information (19). DL was also low in a study conducted with 7200 university students in China. The majority of these students reported that they received their disaster information from television and the Internet (26). A study was

conducted in a group of 286 academic and administrative staff in Yalova, Turkey. The General Disaster Preparedness Belief score of the participants who had received any emergency/disaster training was reported to be higher than the participants who did not have any emergency/disaster training (27). Although these studies are not conducted on the elderly population like ours, they provide evidence of the inadequacy of disaster education worldwide.

According to the multiple regression analysis results, the discussion of associated variables with DL is as follows:

In this study, the total DL score and improvement subscale score for the female gender were found to be low. The degree to which women are affected by disasters is affected by various factors such as the environment they live in, the education they receive, family structure, and the level of knowledge of the immediate environment, and these individuals are among the groups most affected by disasters due to gender inequality. In recent years, the possible effects of policies and measures developed for disaster reduction on gender roles have been investigated. The important role of gender equality in disaster reduction is emphasized (28). The biological theory explains this inequality by emphasizing the innate characteristics of male and female individuals, and by focusing on the physical characteristics of the main reasons for the difference between these two genders. Accordingly, women are considered as needy and passive individuals due to the physical superiority of men, and their participation in life is restricted due to this gender role (29). Throughout the world, it is seen that housework is generally the responsibility of women. Women with high workloads start to compromise their nutritional and health needs when poverty manifests itself. According to the social dominance theory, women around the world continue their lives under the dominance of men (30). All these reasons hinder the development of women and reduce their literacy levels. However, there are also studies reporting that gender has no effect on disaster literacy. In a study of 124 people from Nepal, it was reported that there was no

statistically significant difference based on gender in people's disaster knowledge, disaster preparedness, disaster awareness, and disaster risk perception (31). The results of a literature review evaluating DL in middle-aged women showed that disaster health literacy is critical for older women, as these women may experience physical and psychological problems triggered by developmental crises such as menopause and situational crises such as disasters (32). Disaster literacy can enable them to increase their resilience and reduce disaster risk among elderly and middle-aged women.

In our study, higher education level was found to be positively associated with harm reduction, which is one of the sub-dimensions of DL. Chan et al. (19) reported that those with post-secondary education or higher had higher perceived disaster awareness of Hong Kong than those with lower levels of education. Depending on the education level, the individual better establishes the cause-effect relationship between the events and raises the level of awareness to avoid possible dangers. In addition, an increase in participation in disaster training and seminars is expected depending on the increase in the level of education. The education level of the individual may be an incentive for the information received in the training to be more permanent and applicable. Increasing awareness with training can motivate people to turn to different training and disaster literacy can increase even more (33). Tuladhar (31) states that increasing education levels is one of the factors that increase knowledge and awareness about disasters. In the study conducted by Demirci (33), in Turkey, in the province of Izmir, it is seen that the level of disaster knowledge and awareness increases as the education level increases. Additionally, in a study conducted in Indonesia, university students reported a high level of disaster literacy, especially in relation to earthquakes (34). As expected, disaster literacy is high in groups that have received training on disasters. For example, in a study conducted on 442 geography teacher candidates from Turkey, the level of disaster literacy was found to be high (35). It is seen that efforts related to natural disasters in all education

programs in Turkey are insufficient. For this reason, a natural disaster literacy course curriculum has been proposed for high schools. In Sozcu's study, the general objectives of the natural disaster literacy course curriculum were determined, and this program is not yet implemented in high schools (36).

In this study, having a disaster history was not found to be associated with disaster literacy. However, the level of the DL preparation subscale was high in those with a history of disaster and loss of life and property. It can be thought that the damage caused by traumatic memories, such as disasters, to the executive functions of the brain, also has an effect on literacy. Disasters can be traumatic memories for individuals. The individual's reactions to the traumatic memory differ. Avoidance behavior such as forgetting the traumatic moment and staying away from reminder objects, places, and people, which are seen as traumatic stress symptoms, may also be in question for our study group. The person may reduce their knowledge of the disaster in order to avoid negative memories and disturbing thoughts caused by the disaster, and this may have led to a decrease in disaster literacy (37). In addition to the classical avoidance response, it can be thought that the damage caused by traumatic memories, such as disaster to the executive functions of the brain, also has an effect on literacy. The Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) approach argues that traumatic memories and experiences are not properly processed in the brain and cause functional problems. As the brain does not process the traumatic memory well enough, gaps and problems occur, and therefore it cannot get away from the worrying effect of the traumatic memory (38). This negatively affects the daily functionality and well-being of the individual. In a study group of academics and administrative staff in Turkey, it was reported that those who experienced a disaster had a higher General Disaster Preparedness Belief score (27). The remarkable aspect of our study result is that not only experiencing a disaster but also experiencing loss of life and property as a result of this disaster has an impact on disaster

literacy. It can be said that the losses experienced increased the interest in future disasters.

In this study, although a correlation was found between state anxiety and DL, state anxiety was eliminated in the results of multiple regression analysis. Relationships were found between trait anxiety and DL and all sub-dimensions of DL ($p < 0.05$ for each). A high score for trait anxiety is associated with low disaster literacy. State anxiety shows how people feel in a certain situation, while trait anxiety shows how they feel in general (13). . A study showing that trait anxiety affects disaster preparedness was reported from India. Trait anxiety was found to reduce flood and heatwave preparedness in 300 people from flood-prone and heatwave-affected areas in the city of Orissa, India (39).

In a study conducted on 291 college students in Korea, it was reported that anxiety and depression were affected by the awareness of natural and social disasters, perception of disaster response strategies, and knowledge about disasters (40). Experiencing disasters can create state anxiety. However, experiencing constant anxiety can create an urge to run away with the fear that disasters will occur.

Anxiety disorders can affect various areas of functioning, including thinking, perception, and learning, as well as motor and visceral effects. They can cause confusion and distortion of perception, particularly in relation to events and people in the outside world. This can lead to the individual experiencing a distorted and exaggerated sense of threat or danger. The distortions caused by anxiety disorders can have a negative impact on learning by reducing concentration, weakening memory and recall, and making it difficult to connect events. Selective perception is one of the cognitive effects of emotions, which means that individuals tend to perceive information that is consistent with their emotional state and filter out information that contradicts it. This can further exacerbate the distortions in perception and make it challenging to learn effectively. Depending on the person's fear

and anxiety, he perceives certain aspects of events or phenomena and may ignore other parts. Therefore, depending on selective perception errors, a false and erroneous perception emerges with fear (41-45).

According to the results of multinomial regression analysis, high trait anxiety was found to be associated with inadequate disaster literacy level. It is established in studies that trait anxiety and anxiety disorders reduce cognitive functions and cause difficulty in performing vital functions together with avoidance behaviors (46,47). For these reasons, it can be said that our study provides evidence of the negative impact of trait anxiety on disaster literacy.

4.1. Limitations and Strengths:

Since our study is in a cross-sectional design, the possibility of establishing a cause-effect relationship between disaster literacy, which is

the independent variable, and dependent variables is limited. Our study was conducted in a single center, and the generalizability of the findings is limited. The collection of data based on self-report in researcher observation may have caused bias.

One of the strengths of the study is that it is one of the first studies conducted with the elderly on DL, a concept that has just begun to be researched in our country.

5. Conclusion

At the end of this study, the DL level of the elderly study group was found to be low. It was seen that the male gender, high education level, loss of life and property in disasters, and low level of trait anxiety are associated with a high level of DL.

REFERENCES

1. Bendell J. Replacing Sustainable Development: Potential Frameworks for International Cooperation in an Era of Increasing Crises and Disasters. *Sustainability*. 2022; 14(13):8185.
2. Kouadio IK, Aljunid S, Kamigaki T, Hammad K, Oshitani H. Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures. Expert review of anti-infective therapy. 2012;10(1):95-104.
3. Bonanno GA, Brewin CR, Kaniasty K, Greca, AML. Weighing the costs of disaster: Consequences, risks, and resilience in individuals, families, and communities. *Psychological science in the public interest*. 2010;11(1):1-49.
4. Gerdan S. Determination of disaster awareness, attitude levels and individual priorities at Kocaeli University. *Eurasian Journal of Educational Research*. 2014;55(1): 159-176. Dokmeci AH, Merinc F. The Evaluation of Disaster Awareness of Namik Kemal University Students. *Journal of Disaster and Risk*. 2018;1(2):106-113.
5. Caliskan C, Uner S. Disaster literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2021;15(4):518-527.
6. Caliskan C, Uner S. Measurement of Disaster Literacy in Turkish Society: Disaster Literacy Scale (DLS) Design and Development Process. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2023;17:e211.
7. Ergun AD, Akyildiz D. Everyday life practices and social perceptions of the elderly: example of Menemen. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2017;9(22):500-509.
8. Yanardag MZ, Sahin DS. An Examination on Trait Anxiety and Trait Depression in the Elderly Individuals. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 2019;30(1):37-55.
9. Kirmizioglu Y, Dogan O, Kugu N, Akyuz G. Prevalence of anxiety disorders among elderly people. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2009;24(9):1026-1033.
10. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi medical journal*. 2012;24(3), 69-71.
11. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1970.
12. Oner N, LeCompte A. *Handbook of State-Trait Anxiety Inventory*. Istanbul: Bogazici University Press, 1982.
13. Ayaz A, Bilgin N, Mollaoglu N. The Use of State-Trait Anxiety Inventory in Dental Anxiety Management. *ADO J Clin Sci*. 2017;8(2):1553-1560.
14. Caliskan C. *Disaster Literacy Scale Development Study [PhD Thesis]*. [Ankara]:

- Hacettepe University Institute of Health Sciences, 2020.
15. Ngo EB. Elderly people and disaster. In *The Routledge handbook of hazards and disaster risk reduction* (pp. 447-458). Routledge, 2012.
 16. Genc FZ, Yildiz S, Kaya E, Bilgili N. Disaster literacy levels of individuals aged 18–60 years and factors affecting these levels: A web-based cross-sectional study. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2022;76:102991.
 17. Sørensen K. Lack of alignment in emergency response by systems and the public: a Dutch disaster health literacy case study. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2022;16(1):25-28.
 18. Chan EY, Yue J, Lee P, Wang SS. Socio-demographic predictors for urban community disaster health risk perception and household based preparedness in a Chinese urban city. *PLoS currents*, 2016;8.
 19. Daramola O, Odunsi O, Olowoporoku O. The corridor to survival: Assessment of disaster management literacy in a developing country. *Environmental Quality Management*. 2017;27(2):15-24.
 20. Kohn S, Eaton JL, Feroz S, Bainbridge AA, Hoolachan J, Barnett DJ. Personal disaster preparedness: an integrative review of the literature. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2012;6(3):217-231.
 21. Baggett J. Florida disasters and chronic disease conditions. Preventing chronic disease. 2006;3(2):A66.
 22. Pathirage C, Seneviratne K, Amaratunga D, Haigh R. (2012). Managing disaster knowledge: identification of knowledge factors and challenges. *International Journal of Disaster Resilience in the Built Environment*. 2012;3(3):237-252.
 23. Karanci AN, Aksit B, Dirik G. Impact of a community disaster awareness training program in Turkey: Does it influence hazard-related cognitions and preparedness behaviors. *Social Behavior and Personality: an international journal*. 2005;33(3):243-258.
 24. Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013;5:8.
 25. Zhang D, Zhu X, Zhou Z, Xu X, Ji X, Gong A. Research on Disaster Literacy and Affecting Factors of College Students in Central China. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2021;15(2):216-222.
 26. Inal E, Altintas KH, Dogan N. General disaster preparedness beliefs and related sociodemographic characteristics: The example of Yalova University, Turkey. *Turkish Journal of Public Health*. 2019;17(1):1-15.
 27. Ginige K, Amaratunga D, Haigh R. "Mainstreaming gender in disaster reduction: why and how?", *Disaster Prevention and Management*. 2009;18(1):23-34.
 28. Keskin F, Ulasan A. The Evaluation On The Theoretical Approaches Related To Social Construction Of Women. *Akdeniz İletişim Dergisi*. 2016;26:47–69.
 29. Pratto F, Sidanius J, Levin S. Social dominance theory and the dynamics of intergroup relations: Taking stock and looking forward. *European review of social psychology*. 2006;17(1):271-320.
 30. Tuladhar G, Yatabe R, Dahal RK, Bhandary NP. Disaster risk reduction knowledge of local people in Nepal. *Geoenvironmental Disasters*. 2015;2(1):1-12.
 31. Seifi B, Ghanizadeh G, Seyedin H. Disaster health literacy of middle-aged women. *Journal of menopausal medicine*. 2018; 24(3):150-154.
 32. Demirci K. Measuring Basic Disaster Knowledge and Awareness Levels of İzmir Urban Residents. *Journal of Disaster and Risk*. 2021;4(2):395-412.
 33. Fadilah M, Permanasari A, Riandi R, Maryani E. The Level of disaster literacy of earthquake-experienced students in mathematics and science faculty of state university in Indonesia. *Journal of Engineering Science and Technology (JESTEC) on AASEC2019*, Februari, 2020;30-38.
 34. Turker A, Sozcu U. Examining Natural Disaster Literacy Levels of Pre-Service Geography Teachers. *Journal of Pedagogical Research*. 2021; 5(2):207-221.
 35. Sozcu U. Natural disaster literacy curriculum proposal. *Afet ve Risk Dergisi*. 2020;3(1): 70-79.
 36. Bolu A, Erdem M, Oznur T. Posttraumatic stress disorder. *Anatol J Clin Investig*. 2014;8(2):98-104.
 37. Balibey H, Balikci A. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Tanılı Hastada Göz Hareketleri ile Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme (EMDR) Tedavisi: Olgu Sunumu. *Dusunen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences*. 2013;26(1):96-101
 38. Mishra S, Suar D. Effects of anxiety, disaster education, and resources on disaster preparedness behavior. *Journal of Applied Social Psychology*. 2012;42(5): 1069-1087.
 39. Lee E, Lee H. Disaster awareness and coping: Impact on stress, anxiety, and depression. *Perspectives in psychiatric care*. 2019;55(2):311-318.
 40. De Beurs E, Beekman ATF, Deeg DJH, Van Dyck R, Van Tilburg W. Predictors of change in anxiety symptoms of older persons: results from the Longitudinal Aging

- Study Amsterdam. *Psychological Medicine*. 2000;30(3):515-527.
41. Mehta KM, Simonsick EM, Penninx BW, Schulz R, Rubin SM, Satterfield S, Yaffe K. Prevalence and correlates of anxiety symptoms in well-functioning older adults: Findings from the health aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(4):499-504.
 42. Wolitzky-Taylor KB, Castriotta N, Lenze EJ, Stanley MA, Craske MG. Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. *Depression and anxiety*. 2010;27(2):190-211.
 43. Gaudreau C, Landreville P, Carmichael PH, Champagne A, Camateros C. Older adults' rating of the acceptability of treatments for generalized anxiety disorder. *Clinical Gerontologist*. 2015;38(1):68-87.
 44. Portela Veloso LU, Braga Laurindo LM, Pereira de Sousa LR, Veloso C, Guedes da Silva Junior FJ, & de Souza Monteiro CF. Prevalence of anxiety in nursing professionals of urgency and emergency. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE*. 2016;10(11).
 45. Spielberger CD. State-Trait anxiety inventory. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. 2010;1(1).
 45. Lauderdale SA, Sheikh JI. Anxiety disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(4):721-41.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Izmir Katip Celebi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 24.02.2022; No: 93)

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: HYK and MT. Data Analysis and Processing: HYK and MT. Writing: HYK Writing (review): MT.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by all authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gece Yeme Sendromu ve Kronik Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişki

Relationship Between Night Eating Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain Among First-Year Medical Students

¹Fulya Bakılan, ²Barış Akzorba, ²Elif Amet, ²Harun Doğanürk, ²Tarık Özdemir, ²Türkan Hüseyinli, ²Zenfira Babazade

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1.Sınıf öğrencisi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Literatürde gece yeme sendromu olan bireylerde kronik kas iskelet sistemi ağrısının daha fazla görülüp görülmediğini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde gece yeme sendromu ve kas iskelet sisteminde kronik ağrı sıklığı belirlemek ve gece yeme sendromu olanlarda, olmayanlara kıyasla kronik kas iskelet sistemi ağrısının daha sık görülüp görülmediğini araştırmaktır. Bu çalışma Tıp Fakültesi 1. Sınıftaki 177 öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Demografik özellikler sorgulanmıştır. Kas iskelet sisteminde en az 3 aydır kronik ağrı varlığı, ağrılı bölge sayısı, ağrılı bölgelerin yeri sorgulanmış, ağrı şiddeti ise Vizüel Analog Skala ile değerlendirilmiştir. Gece yeme sendromu tanısı ile Allison ve arkadaşlarının geliştirdiği tanı ölçütleri ile konulmuştur. Gece yeme sendromu sıklığı %20,3, kronik kas iskelet sistemi ağrısı sıklığı %25,4 olarak saptanmıştır. Öğrenciler gece yeme sendromu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Demografik özellikler, Vizüel Analog Skala, ağrılı bölgelerin dağılımı açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gece yeme sendromu olan öğrencilerin %36'sında kas iskelet sisteminin herhangi bir yerinde kronik ağrı saptanırken, gece yeme sendromu olmayan öğrencilerde bu oran daha düşük, %22 olarak saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiğe yansımamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı tek farklılık gece yeme sendromu olan öğrencilerin yüksek olan ağrılı bölge sayısında idi (p=0.036). Öğrencilere gece yeme sendromunun yol alabileceği durumlar ve doğru beslenme alışkanlıkları ile ilgili eğitimler planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gece Yeme Sendromu, Kronik Ağrı, Vizüel Analog Skala

Abstract: No studies have investigated the prevalence of chronic musculoskeletal pain among individuals with nocturnal eating syndrome to the best of our knowledge. The aim of this study was to determine the rate of night eating syndrome and chronic musculoskeletal pain among first-year medical students and to investigate whether chronic musculoskeletal pain is more prevalent in students with night eating syndrome compared to those without. This cross-sectional study was conducted with 177 first-year medical students at Faculty of Medicine. Demographic characteristics were assessed. Presence of chronic pain in the musculoskeletal system for at least 3 months, number of painful areas, location of painful areas, and pain intensity were evaluated using the Visual-Analog-Scale. Night eating syndrome diagnosis was made according to the diagnostic criteria developed by Allison et al. The rate of night eating syndrome was 20.3%, while the rate of chronic musculoskeletal pain was 25.4%. Students were divided into two groups based on the presence or absence of night eating syndrome. No statistically significant differences were found between the two groups in terms of Visual-Analog-Scale scores, and distribution of painful areas. While 36% of students with night eating syndrome had chronic pain in any part of the musculoskeletal system, this rate was lower in students without night eating syndrome, at 22%. However, this difference was not statistically significant. The only statistically significant difference was the number of painful areas which were higher in students with night eating syndrome (p=0.036). Educational interventions on potential consequences of night eating syndrome and proper dietary habits should be planned for students.

Keywords: Chronic pain, Night eating syndrome, Visual Analog Scale

ORCID ID of the authors:FB. [0000-0003-2943-4833](https://orcid.org/0000-0003-2943-4833), BA. [0009-0000-5114-4344](https://orcid.org/0009-0000-5114-4344), EA. [0009-0007-9103-4159](https://orcid.org/0009-0007-9103-4159), HD. [0009-0002-1772-4999](https://orcid.org/0009-0002-1772-4999), TÖ. [0009-0007-2149-6948](https://orcid.org/0009-0007-2149-6948), TH. [0009-0002-8159-2935](https://orcid.org/0009-0002-8159-2935), ZB. [0009-0002-4043-6856](https://orcid.org/0009-0002-4043-6856)

Received 12.05.2024
2024

Accepted 02.07.2024

Online published 16.07.2024

Correspondence: Fulya BAKILAN– Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye e-mail: fulyabakilan@gmail.com

Bakılan F, Akzorba B, Amet E, Doğanürk D, Özdemir T, Hüseyinli T, Babazade Z, Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Gece Yeme Sendromu ve Kronik Kas İskelet Sistemi Ağrıları Arasındaki İlişki, Osmangazi Journal of Medicine, 2024;46(4): 611-617

Doi: 10.20515/otd.1481787

1. Giriş

Gece yeme sendromu (GYS), hem yeme hem de uyku bozukluğu ile karakterize klinik bir durumdur. İlk olarak 1955’de Stunkard tarafından tanımlanmış olup, gece yemek, akşam hiperfaji, sabah anoreksi, uykusuzluk, akşam saatlerinde kötüleşen ruh hali ve duygusal sıkıntı gibi belirtilerle kendini gösterir (1,2). 2013 yılında Ruhsal Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabının beşinci baskısında (DSM-5), “başka yerde sınıflandırılmayan beslenme ve yeme bozukluğu” başlığı altında tanımlanmıştır (3).

Gece yeme sendromu olan hastaların Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ne göre daha yüksek bir uyku bozukluğu oranı bildirdikleri, daha fazla uyku hapi aldıkları ve daha az tatmin edici gündüz işlevine sahip oldukları tespit edilmiştir (4,5). Uyku bozuklukları ile kronik ağrı arasındaki ilişki de uzun yıllardır bilinmektedir. Önceleri, kronik ağrının doğal bir sonucu olarak uyku bozukluğu geliştiği düşünülse de, son dönemde kronik ağrı ve uyku bozuklukları arasında iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (6). Gece uykusundaki bozukluğun ertesi gün yaşanan ağrının şiddeti arasında bir pozitif yönde bir korelasyon varlığı da yapılmış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,8). Öğrencilerde gece yeme sendromunu araştıran (9-11) veya kronik ağrıyı araştıran (12-14) pek çok araştırma vardır. Ancak hem öğrencilerde hem de hastalarda gece yeme sendromunun kronik ağrı ile ilişkisini araştıran bir bilimsel araştırmaya rastlanmamıştır. Uyku bozukluğu ile hem kronik ağrı (6-8) hem de gece yeme sendromu (4,5) arasında da bir ilişki olduğu gözönüne alındığında gece yeme sendromu olanlarda, kronik ağrının daha fazla görülebileceği hipotezi doğmuştur.

Gece yeme sendromunun devamlılık göstermesi, sirkadiyen ritmin bozulması ve yüksek zihinsel fonksiyonlarda zayıflama ile sonuçlanabilir. Bu da öğrenmede zorlanmaya neden olabilir. Ahmad ve arkadaşları, gece yeme sendromu olan öğrencilerin, yıl sonunda akademik başarısının, gece yeme sendromu olmayan öğrencilere göre daha düşük olduğunu raporlamıştır (11). Tıp fakültesi öğrencilerinin yüksek stres düzeyi, gece geç saatlere kadar ders çalışmaları, düzensiz

beslenme zamanları uyku bozukluğunu, gece yeme sendromunu ve kronik ağrıyı tetikleyebilir, bunların öğrenme zorluğu ve akademik başarıyı düşürmesi de stres düzeyini daha da arttırarak, bir kısır döngüyü tetikleyebilir.

Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi birinci sınıf öğrencilerinde gece yeme sendromu ve kas iskelet sisteminde kronik ağrı sıklığı belirlemek ve gece yeme sendromu olanlarda, olmayanlara kıyasla kronik kas iskelet sistemi ağrısının daha sık görülüp görülmediğini araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak-Nisan tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Üniversitesi, Tıp Fakültesi 1. Sınıf öğrencileri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü öğrenciler çalışmaya dahil edilmiştir. Akut, subakut ağrısı olan, aktif enfeksiyonu olan, aktif artriti, travma sonrası ağrısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Öğrencilerin demografik verileri yaş, cinsiyet, kilo, boy, beden kitle indeksi (BKİ), yaşadığı yer (ev / yurt), kronik hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı açısından ayrıntılı olarak sorgulanmıştır.

En az 3 aydır kas iskelet sisteminin herhangi bir bölgesinde ağrı varlığı kronik ağrı olarak kabul edilmiştir (15). Ağrısının nerede olduğunu eliyle göstermesi istenerek, ağrının olduğu bölge veya bölgeler raporlanmıştır (Boyun, sırt, bel, omuz, dirsek, el ve el bilek, kalça, diz, ayak ve ayak bilek). Kronik ağrının değerlendirmesinde geçerli ve güvenilir bir ağrı ölçüm metodu olan “Vizüel Analog Skala” (VAS) ile ağrının şiddeti değerlendirilmiştir (0: ağrının hiç olmaması, 10: ağrının çok şiddetli olması) (16).

Gece yeme sendromu tanısı Allison ve arkadaşlarının geliştirdiği tanı ölçütleri ile konulmuştur. A. Aşağıdaki kriterlerden biri veya her ikisi şeklinde günlük yeme düzeninde akşam ve/veya gece saatlerinde belirgin bir artış olduğunun gösterilmesi gerekmektedir: A1- Yiyecek alımının en az %25'inin akşam yemeğinden sonrasına denk

gelmesi, A2- Haftada en az iki gece uykudan uyanıp yeme eyleminin gerçekleşmesi. B. Akşam ve gece yeme olaylarının farkında olunması ve hatırlanması gerekmektedir. C. Aşağıdaki bulgulardan en az üçünün kliniğe eşlik etmesi beklenmektedir: C1- Sabahları yeme isteğinde azalma olması ve/veya haftada dört veya daha fazla kahvaltı yapılmayan günlerin olması, C2- Akşam yemeği ile uyku başlangıcı arasında ve/veya geceleri güçlü bir yeme isteğinin bulunması, C3- Haftada en az dört veya daha fazla uykuya başlama ve/veya uykuyu sürdürme zorluklarının olması, C4- Uykuya dalma veya tekrar uykuya dönme için yeme gerekliliği inancının bulunması, C5- Duygudurumun sıklıkla depresif olması ve/veya akşamları kötüleşmesi. D. Bozukluğun belirgin sıkıntı ve/veya işlevsellikte azalmaya neden olması gerekmektedir. E. Yeme düzenindeki bozukluğun en az üç aydır devam etmesi gerekmektedir. F. Bu bozukluğun herhangi bir madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı, tıbbi hastalık, ilaç kullanımı veya diğer psikiyatrik bozukluklara ikincil olarak gelişmemiş olması gerekmektedir. A-B-C-D-E-F kriterlerinin hepsine “evet” cevabı veren öğrencilerde, gece yeme sendromu olduğu kabul edilmiştir (17).

İstatistiksel analiz

Her bir sürekli değişkenin dağılımı, Shapiro-Wilk testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak, medyan değeri %25-75 olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler, ki-kare istatistiği kullanılarak karşılaştırıldı, sayılar ve yüzdeler (n%)

şeklinde sunuldu. P-değeri < 0.05 ise anlamlı kabul edildi. Tüm analizler, SPSS sürüm 21.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

3. Bulgular

Bu araştırmaya yaş ortalaması $18,83 \pm 2,42$, beden kitle indeksi $22,7 \pm 3,72$ olan toplam 177 (93 kız öğrenci, 84 erkek öğrenci) tıp fakültesi 1. Sınıf öğrencisi katılmıştır.

Gece yeme sendromu olan ve olmayan olarak öğrenciler 2 gruba ayrılmıştır. GYS olan 36 (%20,3) ve olmayan 141 (%79,7) öğrenciler, demografik özellikler açısından incelendiğinde, yaş, BKİ, cinsiyet, yaşadığı yer, kronik hastalık, sigara ve alkol kullanımı açısından iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Toplam 45 (%25,4) öğrencide kas iskelet sisteminde en az 3 aydır süren kronik ağrı saptanmıştır. GYS olan öğrencilerde bu oran %36,1 iken, GYS olmayan öğrencilerde ise %22,6 olarak saptanmıştır. Ancak iki grup arasında kronik ağrı yüzdesi istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ($p=0,099$). Lokalize tek bölgede ağrısı olanlar ve en az 1 vücut bölgesinde ağrısı olanlar olmak üzere kronik ağrısı olan hastalar iki grupta incelenmiştir. GYS olan ve olmayan öğrencilerin ağırlı bölge sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,036$). VAS skorları her 2 grupta istatistiksel olarak benzer düzeyde idi. Ayrıca tüm ağırlı bölgelerin yüzdeleri GYS olan ve olmayan öğrenciler arasında istatistiksel olarak benzer düzeyde idi (Tablo 2).

Tablo 1. Gece yeme sendromu olan ve olmayan tıp fakültesi 1. Sınıf öğrencilerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Gece Yeme Sendromu Olan Öğrenciler (n=36)	Gece Yeme Sendromu Olmayan Öğrenciler (n=141)	P değeri
Yaş (median %25-75)	19 (18-19)	19 (18-19)	0,750
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²) (median %25-75)	21,9 (19,6-25,28)	22,2 (20,15-24,75)	0,961
Cinsiyet (Kadın/Erkek) n%	20 (%55,6%) / 16 (%44,4)	73 (%51,8) / 68 (%48,2)	0,714
Yaşadığı Yer (Yurt / Ev) n%	27 (%75) / 9 (%25)	82 (%58,2) / 59 (%41,8)	0,297
Kronik Hastalık Varlığı	3 (%8,3) / 33 (%91,7)	8 (%5,7) / 133 (%94,3)	

(Var/Yok) n%				
Sigara Kullanımı	6 (%16,7) / 30 (%83,3)	13 (%9,2) / 128 (%90,8)		0,198
(Var/Yok) n%				
Alkol kullanımı	2 (%5,6) / 34 (%94,4)	20 (%14,2) / 121 (%85,8)		0,161
n%				

Tablo 2. Gece yeme sendromu olan ve olmayan tıp fakültesi 1. Sınıf öğrencilerinin kronik ağrı, vizüel analog skala ve ağrı dağılımı açısından özelliklerinin karşılaştırılması

	Gece Yeme Sendromu Olan Öğrenciler (n=36)	Gece Yeme Sendromu Olmayan Öğrenciler (n=141)	P değeri
Kas iskelet sisteminde kronik ağrı varlığı n%	13 (%36,1)	32 (%22,6)	0,099
	Gece Yeme Sendromu ve Kronik Ağrısı Olan Öğrenciler (n=13)	Gece Yeme Sendromu Olmayan, Kronik Ağrısı Olan Öğrenciler (n=32)	
Vizüel Analog Skalası (median %25-75)	4 (3-5,5)	4 (3-5)	0,131
Ağrılı bölge sayısı n%			
En az 1 vücut bölgesinde ağrı	6 (%46,2)	5 (%15,7)	0,036
Lokalize tek bölge ağrısı	7 (%53,8)	27 (%84,3)	
Ağrılı Bölgeler (Var/Yok) n%			
Boyun – Sırt	5 (%13,9) / 31 (%86,1)	28 (%19,9) / 113 (%80,1)	0,412
Bel	7 (%19,4) / 29 (%80,6)	24 (%17) / 117 (%83)	0,733
Üst ekstremité	3 (%8,3) / 33 (%91,7)	8 (%5,7) / 133 (%94,3)	0,555
Alt ekstremité	4 (%11,1) / 32 (%88,9)	7 (%4,9) / 134 (%95,1)	0,173

(Bir öğrencide birden fazla ağrılı bölge olabilir)

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamıza katılan öğrencilerde gece yeme sendromu sıklığı %20 olarak bulunmuştur. Yeme bozuklukları son yıllarda hızla artış göstermektedir, gece yeme sendromunun en fazla etkilediği grubun da lise ve üniversite öğrencileri olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (18). Üniversite öğrencilerinde gece yeme sendromunun sıklığını araştıran literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, oranların birbirinden oldukça farklı saptandığı görülmüştür. Runfola ve arkadaşları, 2014 yılında Amerika’da 18-26 yaşları arasında 1636 öğrenci’de gece yeme sendromunun görülme sıklığını %4,2 olarak raporlamıştır (9). Benzer şekilde Nolan ve arkadaşları da

2012 yılında yayınladıkları araştırmada 246 üniversite öğrencisinde gece yeme sendromunun görülme oranını %5,69 olarak raporlamıştır. Ülkemizde, 2018 yılında Ankara ilindeki 919 üniversite öğrencisinde gece yeme sendromu sıklığı sadece %2 olarak raporlanmıştır (10). Erciyes Üniversitesi öğrencileriyle yapılan bir başka araştırmada ise gece yeme sendromu oranı %66 olarak bulunmuştur. Tüm bu oranlar birbirinden çok farklıdır, demografik, kültürel özelliklerin çeşitlilik göstermesi, bu farklı oranların sebebi olabilir. Ayrıca tıp fakültesi eğitimi, çok zorlu, çoğunlukla gece çalışması da gerektiren bir eğitimidir. Tıp fakültesi öğrencilerinde gece

yeme sendromunun daha fazla görülmesi de beklenen bir sonuç olabilir. Suudi Arabistan'da uygulamalı tıp bilimleri üniversitesinde okuyan öğrencilerde gece yeme sendromu araştırılmış, %35,7 oranında hafif gece yeme sendromu raporlanmıştır (11).

Üniversite yaşamı artmış stres ve üniversite öğrencileri arasında kronik ağrı yaygın bir sorundur, çoğunlukla psikolojik ve sosyal işlevselliğin azalması ile sonuçlanır. Çalışmamıza katılan öğrencilerde kas iskelet sisteminin herhangi bir yerinde kronik ağrı sıklığı %25 olarak saptanmıştır. Yapılan bir araştırmada üniversite öğrencilerinde kronik ağrı sıklığı %54 olarak bildirilmiştir. Bu öğrencilerin de %19.1'i en az üç ağrı bölgesinde kronik ağrı yaşadığı raporlanmıştır (12). Bir başka araştırmada, bel ağrısının yaygınlığı üniversite öğrencilerinde yaklaşık %40 olarak bulunmuş ve çeşitli psikososyal faktörlerle ilişkilendirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda öğrencilerde kronik kas iskelet sistemi ağrısı görülme oranı %25 olarak, yukarıdaki çalışmalardan düşük olarak bulunmuştur. Tıp eğitimi yoğun çalışma temposu, ağır ders yükü gerektiren bir eğitimidir, tıp fakültesi öğrencilerini, yine tıp fakültesi öğrencileri ile kıyaslamak daha doğru olacaktır. Brezilya'da 395 tıp öğrencisinde herhangi bir yerinde kronik ağrı varlığı araştırılmış ve öğrencilerin %35'inin kronik ağrısı olduğu raporlanmıştır (14). Bu oran bizim çalışmamızdan yüksek olmasının sebeplerinden biri demografik özelliklerin farklılığı iken, diğer sebebi de bizim çalışmamızda sadece kas iskelet sistemi ağrıları değerlendirilmişken, Brezilya'daki çalışmada pelvik ağrı, baş ağrısı dahil tüm vücut kronik ağrılarının değerlendirilmesi olabilir.

Gece yeme sendromu, başka yerde sınıflandırılmayan beslenme ve yeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (3). Beslenme bozuklukları, vücudun çeşitli sistemlerini etkilediği için ağrıya neden olabilmektedir. Daha önce kronik ağrısı olan adolesanlarda yapılmış bir araştırmada, %35,3'ünde kronik ağrı yaşamadan önce yeme bozukluğu semptomları olduğu bildirilmiştir (19). Lin ve arkadaşları (20) yeme davranışındaki bozulmanın özellikle ağrının kronikleşmesinden sonra başladığı ve nucleus

accumbens'te yapısal değişikliklerle birlikte olduğunu raporlamıştır. Yeme bozukluğu mu kronik ağrı gelişimini tetiklemektedir, yoksa kronik ağrısı olan bireylerde merkezi sinir sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu iç ve dış koşullara karşı artan duyarlılığı yönetmek için mi kısıtlayıcı yeme alışkanlıkları geliştirdikleri (21) henüz net değildir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Daha önceki araştırmaların sonuçları, hem GYS hem de kronik ağrıların, uyku bozuklukları ile yakın bir ilişki içinde olduklarını göstermiştir. Ancak literatür incelendiğinde GYS ile kronik kas iskelet sistemi ağrıların ilişkisini inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma sonucuna göre GYS yaşayan öğrencilerin %36,1'inde kas iskelet sisteminde kronik ağrı saptanmasına karşın, GYS yaşamayan öğrencilerde bu oran daha düşük %22,6 olarak saptanmıştır. %14 gibi bir fark saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması, çalışmadaki öğrenci sayısının az olması ile ilişkili olabilir kanısındayız. Ağrı şiddeti açısından da GYS olan ve olmayan öğrencilerde fark saptanmamıştır. Ancak kas iskelet sisteminde ağrılı bölge sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır, kronik ağrısı ve GYS olan öğrencilerin %46,2'sinin ağrısı en az 1 bölgede ağrısı mevcutken, kronik ağrısı olup GYS olmayan öğrencilerde bu oran %15,7 idi. Bu da bize GYS olan öğrencilerin, lokal ağrıdan ziyade yaygın vücut ağrısı yaşadığını düşündürmüştür.

Limitasyonlar

Çalışmaya az sayıda öğrencinin katılması, sadece birinci sınıfların dahil edilmesi, beslenme ve uyku alışkanlıklarının sorgulanmaması çalışmanın limitasyonlarıdır.

Bu çalışma sonucunda, tıp fakültesi 1. Sınıf öğrencilerinde her beş öğrenciden birinin gece yeme sendromu, her dört öğrenciden birinin de kronik kas iskelet sistemi ağrısı yaşadığı tespit edilmiştir. Gece yeme sendromu olan öğrencilerin %36'sında kas iskelet sisteminin herhangi bir yerinde kronik ağrı saptanırken, gece yeme sendromu olmayan öğrencilerde bu oran daha düşük, %22 olarak saptanmıştır. Ayrıca gece yeme sendromu olan öğrencilerde

ağrılı bölge sayısı, gece yeme sendromu olmayan öğrencilere göre fazla bulunmuştur. Tıp fakültesi öğrencilerinin nöbet tutmaya başladıkları yıllardan sonra beslenme alışkanlıklarının, gece yeme sendromlarının, kronik ağrılarının nasıl değişim gösterdiğini

araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Öğrencilere gece yeme sendromunun yol alabileceği durumlar ve doğru beslenme alışkanlıkları ile ilgili eğitimler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night-eating syndrome. A pattern of food intake among certain obese patients. *Am. J. Med.* 1955; 19: 78–86.
2. Tzischinsky O, Tokatly Latzer I, Alon S, Latzer Y. Sleep quality and eating disorder-related psychopathologies in patients with night eating syndrome and binge eating disorders. *Journal of clinical medicine*, 2021;10(19): 4613.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. Washington DC; 2013.
4. Lundgren JD, Allison KC, O'Reardon JP, Stunkard AJ. A descriptive study of non-obese persons with night eating syndrome and a weight-matched comparison group. *Eat. Behav.* 2008;9:343–51.
5. Rogers NL, Dinges DF, Allison KC, Maislin G, Martino N, O'Reardon JP, et al. Assessment of sleep in women with night eating syndrome. *Sleep*, 2006;29:814–9.
6. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain interrelate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep medicine reviews*, 2004;8(2):119-32.
7. Dzierzewski JM, Williams JM, Roditi D, Marsiske M, McCoy K, McNamara J, et al. Daily variations in objective nighttime sleep and subjective morning pain in older adults with insomnia: evidence of covariation over time. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010;58(5):925-30.
8. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain*, 2008; 137(1):202-7.
9. Runfola CD, Allison KC, Hardy KK, Lock J, Peebles R. Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students. *Journal of Adolescent Health*, 2014;55(1):41-8.
10. Özgür M, Uçar A. Ankara'da yaşayan üniversite öğrencilerinde besin bağımlılığı ve gece yeme sendromunun değerlendirilmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018;7(1):10-21.
11. Ahmad M, Kashoo FZ, Alqahtani M, Sami W, Rizvi M, Bushra A. Relation between night eating syndrome and academic grades among university students. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2019; 23(2):85-91.
12. Serbic D, Friedrich C, Murray R. Psychological, social and academic functioning in university students with chronic pain: a systematic review. *Journal of American College Health*, 2023;71(9):2894-908.
13. Stock C, Mikolajczyk RT, Bilir N, Petkeviciene J, Naydenova V, Dudziak U, et al. Gender differences in students' health complaints: a survey in seven countries. *J Public Health*, 2008;16(5):353–60.
14. Silva AL, Smaidi K, Pires MHR, Pires OC. Prevalence of chronic pain and associated factors among medical students. *Revista Dor*, 2017;18:108-11.
15. Nicholas M, Vlaeyen JW, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, 2019; 160(1):28-37.
16. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med.* 2001;38:633–8.
17. Allison KC, Lundgren JD, O'reardon JP, Geliebter A, Gluck ME, Vinai Pet AL. Proposed Diagnostic Criteria For Night Eating Syndrome. *Int J Eat Disord.* 2010;43: 241- 7.
18. Oğur S, Aksoy A, Selen H. Üniversite Öğrencilerinin Yeme Davranışı Bozukluğuna Yatkınlıkları: Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 2016;5:14–26.
19. Sim LA, Lebow J, Weiss K, Harrison T, Bruce B. Eating disorders in adolescents with chronic pain. *Journal of Pediatric Health Care*, 2017;31(1):67-74.
20. Lin Y, De Araujo I, Stanley G, Small D, Geha P. Chronic pain precedes disrupted eating behavior in low-back pain patients. *PLoS One*, 2022;17(2):e0263527.
21. Sim L, Harbeck Weber C, Harrison T, Peterson C. Central sensitization in chronic pain and eating disorders: A potential shared pathogenesis. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 2021;28(1):40-52.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu araştırma, Tıp Fakültesi, 1. Sınıf öğrencilerinin Proje Dersi kapsamında yapılmıştır. (Karar No: 375, Onay Tarihi:02.01.2024).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Yazar Katkı Oranları: Planlama ve konsept: tüm yazarlar, veri toplama: BA, EA, HD, TÖ, TH, ZB, analiz: FB, literatür tarama: tüm yazarlar, makaleyi yazma: FB, eleştiri sunma: tüm yazarlar

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkısı: Çalışmada tüm yazarlar eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Features and Relapse/Refractory Disease Risk Factors of Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Western Mediterranean Region of Turkey

Türkiye'de Batı Akdeniz Bölgesindeki Edinsel Trombotik Trombositopenik Purpura Hastalarının Klinik Özellikleri ve Relaps/Refrakter Hastalık Risk Faktörleri

¹Ünal Ataş, ²Sevgi Gülşen, ²Lütfullah Zahit Koç, ³Orhan Kemal Yücel, ³Utku İltar, ³Ozan Salim, ¹Erdal Kurtoğlu, ³Levent Ündar, ¹Volkan Karakus

¹University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Diseases, Department of Hematology

²University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Diseases

³Akdeniz University, Medical Faculty Hospital, Department of Internal Diseases, Department of Hematology

Özet: Güncel yaklaşımlarla yanıt ve genel sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkan trombotik trombositopenik purpurada (TTP), relapsı öngördürücü ve engelleyici parametrelerin önemi artmıştır. Bu açıdan Batı Akdeniz bölgesindeki immün TTP (iTTP) hastalarının klinik prezentasyonlarını, laboratuvar bulgularını, tedavilerini, tedavi yanıtlarını, relaps/refrakter hastalık durumlarını ve genel sağkalım oranlarını inceledik. Son 10 yılda tanı almış, iTTP tanılı 35 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca takip süresi 46 (2-118) ay olup, 32 hasta (%91.4) hayattaydı. Birinci basamak tedavide 20 (%57.1) hastada klinik remisyon sağlanırken, relaps/refrakter hastalık nedeniyle ikinci sıra tedavi verilen 21 hastanın 20 sinde klinik remisyon sağlanmıştı. Birinci basamakta sadece 4 hastada kullanılan rituksimab ikinci sıra tedavi alan 14 hastaya verilmişti. Relapslar nedeni ile 5 hasta üç basamak, 2 hasta ise dört basamak tedavi almıştı. Yaş, cinsiyet, klinik prezentasyon, laboratuvar bulguları ve plazmaferez sayısı ile hem ADAMTS13 inhibitör düzeyleri hem de relaps/refrakter hastalık arasında bir ilişki yoktu. Geçmişte yaş, ADAMTS13 aktivasyonunun düşüklüğü, yüksek laktat dehidrogenaz gibi bazı parametreler prognostik olarak bildirilse de, %90'ın üzerinde yanıt ve genel sağkalım sağlayan güncel tedavi yaklaşımları ile bu değerlendirmelerin yeniden ele alınması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda hem relaps/refrakter hastalık öngördürücü bir faktör hem de ADAMTS13 inhibitör düzeyinin etkilediği bir klinik yansıma saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Trombotik mikroanjyopati; Trombotik trombositopenik purpura, edinilmiş; ADAMTS13 proteini, insan

Abstract: The importance of parameters that predict and prevent relapse has increased in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), where response and overall survival rates exceed 90% with current approaches. In this respect, we examined the clinical presentations, laboratory findings, treatments, treatment responses, states of relapsed/refractory disease and overall survival rates of immune-mediated TTP (iTTP) patients in the western Mediterranean region. 35 adult patients who were diagnosed with iTTP in the last 10 years were included in the study. The median follow-up period of the patients was 46 (2-118) months, and 32 patients (91.4%) survived. While clinical remission was achieved in 20 (57.1%) patients in the first-line treatment group, clinical remission was achieved in 20 of 21 patients who received second-line treatment due to relapsed/refractory disease. Rituximab, which was used as the first-line treatment in only 4 patients, was given to 14 patients as the second-line treatment. Due to relapse, 5 patients received third-line treatment, and 2 patients received fourth-line treatment. There was no relationship between age, sex, clinical presentation, laboratory findings, the number of plasmapheresis treatments, and either ADAMTS13 inhibitor levels or relapsed/refractory disease. Although several parameters, such as age, low ADAMTS13 activation, and high lactate dehydrogenase, have been reported to be prognostic in the past, we believe that these findings should be reconsidered with current treatment approaches that provide a greater than 90% response and overall survival. In our study, we did not detect either a predictive factor for relapsed/refractory disease or a clinical indicator influenced by ADAMTS13 inhibitor levels.

Keywords: Thrombotic microangiopathies; Thrombotic thrombocytopenic purpura, acquired; ADAMTS13 protein, human

LÜ. ORCID ID of the authors: UA. [0000-0001-5897-6514](https://orcid.org/0000-0001-5897-6514), SG. [0000-0001-5390-2743](https://orcid.org/0000-0001-5390-2743), LZK. [0009-0005-7865-5423](https://orcid.org/0009-0005-7865-5423), OKY. [0000-0002-0455-1382](https://orcid.org/0000-0002-0455-1382), UI. [0000-0001-7129-418X](https://orcid.org/0000-0001-7129-418X), OS. [0000-0001-6687-0189](https://orcid.org/0000-0001-6687-0189), EK. [0000-0002-6867-6053](https://orcid.org/0000-0002-6867-6053), LÜ. [0000-0002-9853-5075](https://orcid.org/0000-0002-9853-5075), VK. [0000-0001-9178-2850](https://orcid.org/0000-0001-9178-2850)

Received 06.05.2024

Accepted 09.07.2024

Online published 12.07.2024

Correspondence: Ünal ATAŞ– University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Diseases, Department of Hematology, Antalya, Türkiye e-mail: fulyabakilan@gmail.com

1. Introduction

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), which is among heterogenous group of diseases called thrombotic microangiopathies, is a multisystem disease that may be accompanied by neurological dysfunction, renal dysfunction and fever, as well as thrombocytopenia and hemolytic anemia. Due to the decrease/absence of the von Willebrand factor (vWf)-cleaving protease ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs; 13th member of the family), tissue ischemia and damage are caused by microthrombi in the microcirculation caused by vWf multimers that remain in the circulation (1). After TTP was first described in a fatal 16-year-old female patient in 1924, it was revealed in 1982 that vWf multimers were involved in its etiopathogenesis, and in 1998, this condition was shown to be caused by a protease deficiency that breaks down vWf multimers (2,3,4). While immune-mediated (acquired) TTP (iTTP) caused by an autoantibody against ADAMTS13 is mostly observed, congenital TTP (Upshaw–Schulman syndrome) caused by the absence of ADAMTS13 rarely occurs (5,6).

TTP is a rare hematological disease with a mean annual incidence of ~0.1 in children and ~3 new cases/million persons in adults (7,8). iTTP, which occurs in adults around the age of 40 on average, has been reported to be approximately twice as common in women (5,9). Although clinical symptoms and laboratory findings can suggest TTP, its definitive diagnosis is made by revealing the severe deficiency (activity <10%) of ADAMTS13, its only unique biological marker (10,11). On-time diagnosis is crucial because TTP is a medical emergency with a mortality rate of approximately 90% if left untreated (12). Due to increased awareness and on-time initiation of treatment, response rates to first-line treatment have increased to approximately 80-90% (13). In clinically suspected patients with evidence of thrombotic microangiopathy detected using PLASMIC and/or French scores, first-line treatment with therapeutic plasma exchange is recommended to remove autoantibodies and ultra-large vWf multimers and restore

ADAMTS13 levels (14,15). In 2015, it was reported that despite plasma exchange and immunosuppressive treatment, mortality was still approximately 10-20% (10). However, with the use of rituximab as the first-line treatment in addition to steroids and plasma exchange, clinical responses and overall survival rates have increased to over 90%, and the relapse incidence rates have decreased significantly (16,17). With immunosuppression based on glucocorticoids and rituximab, the aim is to eliminate autoantibodies. In 2019, caplacizumab, which has a different mechanism of effect, targeting the A1 domain of vWf and providing rapid clinical improvement and thrombocyte normalization, was approved for use (18,19).

We thought that it was more important to reveal the predictive parameters of relapse in TTP, where overall survival rates have increased to over 90% with current treatment methods. For this reason, we wanted to present the relationships between demographic data, clinical findings, intensive care needs, laboratory results on arrival, PLASMIC scores and treatments received and the occurrence of relapsed/refractory disease in iTTP patients diagnosed after 2015 and to evaluate their response to treatments (mean response time, number of plasmapheresis procedures, relapsed/refractory disease) and mortality status. In addition to the literature, we planned to examine the relationship between patients' ADAMTS13 antibody levels and their laboratory findings on arrival, intensive care needs, response to treatment and relapse status.

2. Materials and Methods

Patients over the age of 18 who were diagnosed with TTP in the last 10 years at Akdeniz University Medical Faculty Hospital and the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital Department of Hematology were included in the study. The study was conducted with the approval of the Clinical Research Ethics Committee of the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital with decision number 16/6 dated 08/25/2022. The data were

collected from patient files, electronic hospital databases, hospital central laboratory records and apheresis unit data records.

The following information of iTTP patients was recorded: sex, age, date of diagnosis, fever findings, neurological involvement status, renal dysfunction status, hemoglobin levels, thrombocyte counts, lactate dehydrogenase (LDH) levels, ADAMTS13 activities and antibody levels, PLASMIC scores, intensive care needs, treatments received during the first attack (plasmapheresis volume, number of sessions, and immunosuppressive treatments), response to treatment, relapse status and treatments used for relapse, last follow-up time, and survival status. Clinical response was considered if the thrombocyte count was above $150000/\text{mm}^3$ for 2 consecutive days with treatment and the LDH level returned to normal; refractory disease was considered if the patient never achieved clinical response status; remission was achieved if the patient's clinical response persisted for at least 30 days after stopping plasmapheresis; exacerbation was indicated if the disease recurred within 30 days after clinical response to treatment; and relapse was noted if the disease recurred after 30 days (20). The mean follow-up period was defined as the period from the date of the first diagnosis to the date of the last visit.

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 23 program was used to analyze the data. For the descriptive data, continuous variables are depicted as the median (minimum-maximum) or mean

(\pm standard deviation). Categorical variables are depicted as numerical values and percentages. The comparison of independent categorical data was made using the chi-square test. A t test was used to compare continuous variables with a normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables without a normal distribution. For all tests, $p < 0,05$ was accepted as the limit of statistical significance.

3. Results

Of the 38 patients diagnosed with TTP in both centers, 3 patients with congenital TTP were excluded from the study. The median age of the 35 patients diagnosed with iTTP was 41 (19-66), and 19 (54.3%) of the patients were female and 16 (45.7%) were male. A total of 28 (80%) patients had primary iTTP and 7 (20%) patients had secondary iTTP; of the secondary iTTP patients, 3 had secondary iTTP due to systemic lupus erythematosus (SLE), 2 due to medication, 1 due to pregnancy and 1 due to trauma. Neurological findings, along with hemolytic anemia and thrombocytopenia, were present in 20 (57.1%) patients, renal dysfunction in 13 (37.1%) patients, fever in 5 (14.3%) patients and pentad in only 3 (8.6%) patients. Eleven (31.4%) patients needed intensive care support at their first admission. According to the PLASMIC score, 3 (8.5%) patients were in the medium-risk group (5 points), while 32 (91.5%) patients were in the high-risk group (6-7 points). The clinical, laboratory and demographic data of the patients are presented in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics, clinical findings and laboratory results of the patients

Sex and clinical findings	Number (n:35) (%)	Age and laboratory findings	(Mean \pm sd)
Sex (Female)	19 (54.3)	Age	40,2 \pm 11,1
iTTP (Primary)	28 (80)	Hemoglobin (g/dL)	8,5 \pm 2,0
Neurological findings (Yes)	20 (57.1)	Leukocyte (/mm ³)	9232 \pm 2790
Renal dysfunction (Yes)	13 (37.1)	Neutrophile (/mm ³)	6825 \pm 2515
Fever (Yes)	5 (14.3)	Lymphocyte (/mm ³)	1649 \pm 606

Intensive care (Yes)	11 (31.4)	Thrombocyte (/mm³)	14000 ±7530
PLASMIC score		LDH (U/L)	1254 ±527
Medium (5 points)	3 (8.5)	Total bilirubin (mg/dL)	2,8 ±1,6
High (6-7 points)	32 (91.5)	Creatinine (mg/dL)	1,1 ±0,45

iTTP: immune-mediated (acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura, LDH: lactate dehydrogenase

The median follow-up period of 35 patients was 46 (min: 2, max: 118) months, and 32 patients (91.4%) were alive during their last follow-up. Among the 3 patients who passed away, only one patient (with iTTP secondary to SLE in their third attack) passed away due to an iTTP attack.

In the first-line treatment, 27 (77.1%) patients received one plasma volume, and 8 (22.9%) patients received more than one plasma volume (1,5 or 2 volumes) of plasma exchange. The mean number of patients who underwent plasmapheresis as the first-line treatment was 15,9 (min: 3, max: 50). As an immunosuppressive treatment along with plasmapheresis, steroids alone were administered to 30 patients, and a combination of steroids and rituximab was administered to 4 patients. While the immunosuppressive treatment information of 2 patients could not be obtained, 3 patients did not receive immunosuppressive treatment (except for prophylactic low-dose steroids before plasmapheresis). In 2 patients, additional immunosuppressive drugs (azathioprine and cyclophosphamide) were used due to the diagnosis of SLE. After the first-line treatment, clinical remission was achieved in 20 (57.1%) patients, while 8 (22.9%) patients experienced disease exacerbation, and 7 (20%) patients experienced refractory disease. The number of days until response was 8,75 (min: 3, max: 30) in 28 (80%) patients who achieved clinical remission. Three patients who used rituximab achieved clinical remission, while one experienced refractory disease.

A total of 21 (60%) patients received second-line treatment, 15 of them due to refractory disease and disease exacerbation, and 6 due to relapse (30% of patients who achieved remission). The median number of days until second-line treatment was 23 (min: 8, max:

1812), while the median number of days until second-line treatment was 782 (min: 476, max: 1812) for those patients who experienced relapse. Rituximab was used in 14 patients, vincristine in 5 patients, cyclophosphamide in 4 patients, and steroids in all patients except refractory patients. The mean number of days that plasmapheresis was performed as a second-line treatment was 17,3 (min: 4, max: 58), and 5 patients were treated with more than 1 plasma volume (1,5 or 2 volumes). After the second-line treatment, clinical remission was achieved in all patients (95.2%), except for one refractory patient, and the mean number of days until response was 11,3 (min: 3, max: 35). In all 5 of the patients who developed relapse, steroid and rituximab were used in combination with plasmapheresis as a third-line treatment, and only one patient was additionally given cyclophosphamide and vincristine. Only one of the two patients (14 and 26 months later) who experienced a disease attack after the third-line treatment responded to the last treatment; the other patient passed away due to an iTTP attack.

The relationships between the clinical and laboratory characteristics of the patients and the need for second-line treatment were evaluated (Table 2). There were no statistically significant differences between fever, neurological findings, renal dysfunction, intensive care need, whether iTTP was primary or secondary, and sex, and the need for second-line treatment. Although small in number, two of the four patients who used rituximab as the first-line treatment had a history of relapse, and there was no relationship between the need for second-line treatment and the use of rituximab. The age and hemoglobin, leukocyte, thrombocyte, LDH, thrombocyte, creatinine and total bilirubin levels of 14 patients who needed treatment only once and 21 patients who

needed two or more lines of treatment were similar. In addition, the number of plasmapheresis procedures as the first-line

treatment and the number of days until response were similar in both groups.

Table 2. The relationships between the demographic, clinical, laboratory characteristics and some findings in the first-line treatment of the patients and relapsed/refractory disease

	R/R disease (n:21) (%)	P value		R/R disease (mean)	P value
Sex (Female)	9 (42.8%)	0,09	Age	37,7	0,10
iTTP (Primary)	18 (85.7%)	0,30	Hemoglobin (g/dL)	8,4	0,68
Neurological findings (Yes)	12 (57.1%)	1,0	Leukocyte (/mm ³)	8881	0,37
Renal dysfunction (Yes)	8 (38.1%)	0,88	Thrombocyte (/mm ³)	14000	1,0
Fever (Yes)	3 (14.3%)	1,0	LDH (U/L)	1329	0,31
Intensive care (Yes)	8 (38.1%)	0,29	Total bilirubin (mg/dL)	3,15	0,09
Rituximab in the first-line treatment (Yes)	2 (9.5%)	0,64	Creatinine (mg/dL)	1,13	0,57
ADAMTS13 inhibitor (≥ 50) (U/ml)	11 (52.4%)	0,23	ADAMTS13 inhibitor (U/ml)	54,0	0,57
In first-line treatment	Time to first-line response (day)			9,8	0,31
	Number of plasmapheresis at the first-line treatment			14,9	0,58

ADAMTS13: A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motifs; 13th member of the family, iTTP: immune-mediated (acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura, LDH: lactate dehydrogenase, R/R: relapsed/refractory

ADAMTS13 activity was less than 2% in all patients, and varying concentrations (15,6-90 U/ml) of the ADAMTS13 inhibitor were observed. We did not detect a correlation between age and microangiopathic hemolytic anemia findings, such as hemoglobin, thrombocyte, LDH, and ADAMTS13 inhibitor levels. There was also no correlation between ADAMTS13 inhibitor levels and plasmapheresis as the first-line treatment, days until response, or days until second-line treatment. Although the mean ADAMTS13 inhibitor levels in 14 patients who received one line of treatment were lower than those in the relaps/refractory patients, the differences were not statistically significant (48.4 U/ml and 54.0 U/ml, respectively, $p>0,05$). In addition to the mean ADAMTS13 inhibitor

levels of both groups, the mean antibody level of all patients was 52 ($\pm 5,09$) U/ml. Therefore, a similar analysis was performed between patients with ADAMTS13 inhibitor levels of 50 U/ml and above and patients with levels below 50 U/ml. Patients in both groups had fever, neurological findings, renal dysfunction, and the need for intensive care, and the numbers of primary/secondary iTTP patients were similar ($p>0,05$). Additionally, in both groups, there was no significant difference in the number of patients with or without a complete response to first-line treatment (refractory disease and disease exacerbation) or the number of patients with and without the need for second-line treatment ($p>0,05$).

4. Discussion

In our study, the real-life data, including demographic, clinical, laboratory, treatment and response status data, of 35 iTTP patients were evaluated. In addition to comparing our results with the literature, we investigated the relationships between age, sex, clinical presentation, laboratory findings and number of plasmapheresis procedures and either ADAMTS13 inhibitor levels or relapsed/refractory disease.

The average age in our study was similar to that in the literature, and although the percentage of females was high (54.3%), it was slightly lower than that in the literature (approximately 70%) (5,9). In our study, secondary iTTP was detected in 20% of patients, and different rates have been reported in different studies, with the lowest being 23% and the highest being 67% (21-24). In our study, neurological findings were the most common (57.1%), followed by renal dysfunction (37.1%), and fever (14.3%) was the least common, while pentad was present in only 3 patients (8.6%). Although different rates have been reported in the literature, as in our study, neurological findings are most common (50-80%), followed by renal dysfunction, with fever and pentad being the lowest, reported in less than 10% of patients (7,11,21-27). Unlike in the literature, the intensive care needs of the patients at the time of admission were evaluated, and approximately one-third of the patients needed intensive care. While all patients had microangiopathic hemolytic anemia findings, the mean hemoglobin level (8,5 g/dl) and thrombocyte count ($14000/\text{mm}^3$) were consistent with the literature (hemoglobin: 7-8,2 g/dl, thrombocyte $<30/\text{mm}^3$) (7,11,21-27). It has been reported that a PLASMIC score of ≥ 5 (medium and high) provides very high sensitivity and specificity (0,99 (95% confidence range [CI], 0,91-1,00) and 0,57 (95% CI, 0,41-0,72), respectively), while a score of ≥ 6 (only high) slightly increases specificity (0,89; 95% CI, 0,81-0,94) and slightly reduces sensitivity (0,85; 95% CI, 0,67-0,94) (28). In our study, all patients had a PLASMIC score of ≥ 5 , 3 (8.5%) patients were in the medium-risk (5 points) group, and 32

(91.5%) patients were in the high-risk (6-7 points) group.

Severe ADAMTS13 deficiency (activity $<10\%$) supports the clinical diagnosis of TTP and validates the diagnosis in a patient with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. However, although rare, severe ADAMTS13 deficiency has also been reported to be associated with sepsis and some malignancies. In addition, in terms of clinical characteristics, ADAMTS13 activity $\geq 10\%$ in possible TTP patients cannot exclude TTP diagnosis (11,29). In our study, the ADAMTS13 activity of all patients was less than 2%, and the presence of ADAMTS13 inhibitors was detected in all patients. Although inhibitors are expected in all patients with iTTP, they may not be detected in approximately 30% of patients, especially in the first acute attack. In this case, an enzyme-linked immunosorbent test or antibody screening test using the Western blot method may be required in addition to ordinary screening methods (10).

In TTP patients, whose mortality rate without treatment is $>90\%$, mortality rates decrease to 10-15% with plasma exchange and corticosteroid treatment. However, the reported incidence of patients who are unresponsive to plasma exchange and corticosteroids and require additional treatment ranges from 10% to 42%. This prognosis improves drastically with the B-cell-targeting treatment rituximab, and clinical remission is achieved in 87-100% of patients following rituximab treatment (30). In our study, 91.4% (32 patients) of the patients with a median follow-up period of 46 months were alive, and only one patient passed away due to TTP. The rate of refractory disease and disease exacerbation after first-line treatment was present in 42.9% (15 patients) of patients, which is similar to the prevalence reported the literature. Although the use of rituximab in first-line treatment was quite low, the rate of rituximab use was higher in 21 patients requiring second-line treatment (14 patients, 66.6%). The clinical remission rate (95.2%) was higher after second-line treatment, in which steroids were used in all patients, cyclophosphamide and vincristine in a small

number of patients in addition to rituximab. In studies conducted after its effectiveness in relapsed/refractory patients, a clinical remission rate of >90% and, more importantly, a very low rate of relapse of approximately 10% were reported with the addition of rituximab to first-line treatment (16,17). It has been reported that rituximab, which is used as a first-line treatment because it reduces the rate of relapse from 50% to 10%, reduces relapse by being administered preemptively (31). In addition to these developments, the survival rate may increase with the rapid response provided by caplacizumab, which has recently entered into the treatment space and is an anti-vWf (32). However, this agent is recommended for use in selected/at-risk patients because of its increased bleeding risk and cost (33).

We believe that revealing the predictive factors for relapsed/refractory disease in TTP patients, whose mortality rate has decreased significantly, is an important goal in terms of subsequent treatment approaches and follow-up, and we performed several evaluations in our study from this point of view. However, age, sex, the presence of clinical findings (fever, neurological findings, renal dysfunction, and intensive care need), whether the patient had primary or secondary iTTP, laboratory findings (hemoglobin, leukocytes, thrombocyte, LDH, thrombocyte, creatinine, and total bilirubin levels), the number of plasmapheresis procedures as first-line treatment and the number of days until response were not predictive of the need for second-line treatment. Similar to our study, Hovinga et al. compared the demographic, clinical and laboratory characteristics of 16 patients with ADAMTS13 activity <10% who relapsed and 31 patients who did not relapse. They reported that only male sex had a significant relationship with relapse; there were no relationships between age, neurological findings, laboratory findings (hematocrit, thrombocyte, LDH, and creatinine levels) and plasma exchange numbers and relapse, as in our study (34). In various previous studies, advanced age, severe neurological findings, severe renal dysfunction, very high LDH levels (10 times the normal upper value), which mostly

reflects organ damage, and increased cardiac troponin levels at the time of diagnosis have been associated with death and/or resistance to treatment (5,35). However, due to current first-line treatment approaches, where treatment responses are quite high and mortality is quite low, these indicators are considered controversial (5,6). Although there are not enough first-line treatments, the use of rituximab, which has been reported to have a low relapse rate after its use both in the treatment of relapsed/refractory patients and as a first-line treatment in the literature, is considered the most decisive factor in terms of relapse, as shown in our study.

Although previous studies have shown that severely low ADAMTS13 activity (<10%) predicts an increased need for plasma exchange and an increased risk of relapse, the predictive ability of this finding also seems to be limited, especially with the current treatment approach using rituximab as a first-line treatment (34). However, patients with severely low ADAMTS13 activity have been reported to have a lower mean thrombocyte count, less renal dysfunction, and more autoimmune symptoms (36). In our study, a comparison could not be made in this respect because all patients had an ADAMTS13 activity lower than 10% or a similar percentage. Although it is generally assumed that the titration of the inhibitor is associated with clinical results and that the disease may be more resistant to standard treatment in patients with high inhibitor titrations, it has been reported that it is not associated with the clinical picture and does not predict survival (11). Similar to the literature, in our study, we did not find a correlation between ADAMTS13 inhibitor levels and age, microangiopathic hemolytic anemia findings, such as hemoglobin, thrombocyte, and LDH levels, plasma exchange numbers, the number of days until response and the number of days until second-line treatment. In addition, the ADAMTS13 inhibitor levels at diagnosis were similar between patients who received only first-line treatment and patients who experienced refractory disease relapse. Unlike the literature, based on the mean inhibitor levels of the patients, we performed a similar analysis between patients with ADAMTS13

inhibitor levels of 50 U/ml and above and patients with levels below 50 U/ml. However, clinical findings such as fever, neurological findings, renal dysfunction, and need for intensive care were similar in both groups. Additionally, there was no difference in the number of patients who responded to first-line treatment or who required second-line treatment between the two groups.

5. Conclusion

In our study, where the mortality rate was quite low, we did not find a relationship between demographic characteristics, clinical

or laboratory findings, ADAMTS13 inhibitor levels, or plasma exchange during first-line treatment and relapsed/refractory disease. In light of the available literature, we believe that factors that predict relapse rather than mortality are now required for TTP patients, whose overall survival rate has increased to more than 90% with new treatment approaches. Conducting analyses in this direction with studies that include more patients may help us identify patients at high risk of relapse and plan first-line treatments and follow-ups specifically for these patients.

REFERENCES

1. Coppo P, Cuker A, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Jan;3(1):26-37.
2. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Pathol Soc.* 1924;24:21-24.
3. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;307(23):1432-1435.
4. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578–84.
5. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2836-2846.
6. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488–94.
7. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237-e245.
8. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, et al. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28949. Epub 2021 Mar 4.
9. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 ;60(10):1676-82.
10. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:631-636.
11. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017;1(10):590-600.
12. Cox EC. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of three additional cases and a short review of the literature. *J S C Med Assoc.* 1966 ;62(12):465-70
13. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991 08;325(6):398-403.
14. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al; Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:393–397.
15. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: A cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164.
16. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015 Mar 5;125(10):1526-31.

17. Özpolat HT, Stolla M. Rituximab in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus.* 2023 ;21(5):369-374.
18. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137:733–742.
19. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:335–346.
20. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, et al. Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood.* 2021;137(14):1855
21. Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102:60–8.
22. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, et al. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol.* 2004;41:68–74.
23. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142:819–26.
24. Jang MJ, Chong SY, Kim I-H, et al. Clinical features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in thrombotic thrombocytopenic purpura: the Korean TTP registry experience. *Int J Hematol.* 2011;93(2):163-169.
25. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):380-389.
26. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J.* 2016;46(1):71-79.
27. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol.* 2004;41(1):60-67.
28. Paydary K, Banwell E, Tong J, et al. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion.* 2020;60(9):2047.
29. Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, et al. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20. *Am J Hematol.* 2017;92(11):E644.
30. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura *Blood.* 2015;125(25):3860-67
31. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018 Nov 15;132(20):2143-2153.
32. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):335-346.
33. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496.
34. Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500–11.
35. Benhamou Y, Assié C, Boelle PY, et al; Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012 ;97(8):1181-6.
36. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, et al; Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore).* 2004 ;83(4):233-244.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by Clinical Research Ethics Committee of the University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital (Decision no: 16/6, Date: 08/25/2022).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: U.A., S.G., L.Z.K., U.I. and V.K. conceived the study and wrote the manuscript. All authors contributed to the management of the patient and collected clinical information. All authors read, critically reviewed and approved the manuscript.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Research Article / Araştırma Makalesi

Ruh Sağlığı Alanında Yapay Zeka Araştırmaları: Bibliyometrik Bir Değerlendirme
Artificial Intelligence Research in Mental Health: A Bibliometric Evaluation

¹Emrah Atılğan, ²Esra Uslu

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Bilgisayar Bilimleri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

Özet: Bu çalışmada ruh sağlığı alanındaki yapay zeka yayınlarının bibliyometrik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 1984 ile 2024 yılları arasında Web of Science veri tabanında İngilizce "mental health and artificial intelligence- ruh sağlığı ve yapay zeka" anahtar kelimeleri ile belirlenen 2773 makale incelenmiştir. Veri analizi ve grafiksel sunumlar, R yazılımındaki Bibliometrix Paketi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaların ortalama yayın yaşı 2,7 ve yıllık artış oranı %18,36 olarak belirlenmiştir. En aktif ülke Amerika Birleşik Devletleri ve Çin olup, en fazla yayın yapan dergi Frontiers in Psychiatry'dir. Makine öğrenimi konusu, alanın hem en sık kullanılanı hem de öncü temasıdır. Benzer şekilde, Chatbot, alanı şekillendiren temalar arasında yer almaktadır. Alzheimer Hastalığı ve bipolar bozukluk, ortaya çıkan veya kaybolan temalar (emerging or declining themes) arasındadır. Derin öğrenme, şizofreni ve demans konuları, alanı şekillendiren temaların gelişmeye devam etmekte, gelişmiş ancak izole kalmış, ortaya çıkan veya kaybolmaya başlayanların kesişim noktasında bulunmaktadır. Bu çalışma ile bibliyometrik veriler kullanarak ruh sağlığı alanındaki YZ çalışmalarının performansı ve kapsamı analiz edilmiştir. Sonuçlar, konuya ilgi duyan bilgi teknolojileri ve ruh sağlığı profesyonellerine çalışmalarında rehberlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Yapay Zeka, Bibliyometrik Analiz, Ruh Sağlığı.

Abstract: This study aimed to bibliometrically examine artificial intelligence publications in the field of mental health. In the study, 2773 articles were identified with the keywords "mental health and artificial intelligence" in English in the Web of Science database between 1984 and 2024 were examined. Data analysis and graphical presentation were conducted using Bibliometrix Package in R software. The average publication age of the studies was 2.7, and the annual increase rate was 18.36%. The most active country was the United States of America and China, the journal with the most publications was the Frontiers in Psychiatry. The subject of machine learning is both the most frequently used and the leading theme in the field. Similarly, Chatbot is among the themes that shape the field. Alzheimer Disease and bipolar disorder were emerging or declining themes. Deep learning, schizophrenia and dementia topics are at the intersection of themes that shape the field, continue to develop, have developed but remained isolated, and are emerging or declining. This study analyzed the performance and scope of AI studies in the field of mental health using bibliometric data. The results can guide informatics and mental health professionals interested in the subject in their studies.

Keywords: Artificial Intelligence, Bibliometric Analysis, Mental Health.

ORCID ID of the authors: EA. [0000-0002-0395-9976](https://orcid.org/0000-0002-0395-9976), EU. [0000-0003-0168-2747](https://orcid.org/0000-0003-0168-2747)

Received 11.02.2024

Accepted 08.07.2024

Online published 11.07.2024

Correspondence: Emrah ATILGAN Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Bilgisayar Bilimleri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.

e-mail: emrah.atilgan@ogu.edu.tr

1. Giriş

Yapay zeka (YZ), akıllı bilgisayar sistemlerinin oluşturulmasıyla ilgilenen bilgi işlem biliminin bir alt alanıdır (1). Öğrenme, akıl yürütme, problem çözme, örüntü tanıma gibi insan bilişsel süreçleri ile benzer becerileri gerçekleştiren hesaplamalı sistemleri içerir (2). Robotik, uzman sistemler, otomatik çeviri, konuşma tanıma, doğal dil işleme, ses analizi gibi uygulamalar YZ uygulamaları arasında yer almaktadır (1,3). Bu uygulamalar insan hayatı üzerinde oldukça büyük bir etkiye sahip olup mühendislik, iletişim, üretim ve sağlık gibi çeşitli alanlarda da uygulamaları bulunmaktadır (4-6).

YZ uygulamaları sağlık alanında bir devrime yol açmaya devam etmektedir (7). Bu uygulamalar sağlık profesyonellerine tedavi başarısını tahmin etme, komplikasyonları yönetme, hasta bakımını destekleme ve en iyi tedaviyi tanımlama gibi dört temel şekilde katkı sunar (8). Bu da sağlık ve hastalık yönetimi için bir avantaj niteliği taşımaktadır.

YZ araçlarının kullanıldığı başlıca alanların kanser, nöroloji ve kardiyoloji olduğu belirtilmektedir (9). Bir bibliyometrik analiz YZ araştırmalarındaki en önemli hastalık alanlarını kanser, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, prostat kanseri ve diyabet olarak tanımlamıştır (10). Ruh sağlığı alanındaki ilerleme hızı ise görece yavaş olmuştur (11). Oysa ruh sağlığı alanında problem yaşayan bireylerin artan morbidite ve mortalite oranları ve yetersiz sayıdaki ruh sağlığı profesyonellerinin artan bakım yükü dikkate alındığında YZ uygulamaları bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Çünkü YZ teknolojisinin kullanımı, ruhsal hastalıkların tespiti ve teşhisinin yanı sıra geniş ve çeşitli veri kaynaklarından anlam çıkarma, ruhsal hastalıkların yaygınlığını değerlendirme, biyolojik mekanizmaları veya risk/koruyucu faktörleri ortaya çıkarma, tedavi uyumunu izleme, uzaktan terapötik oturumlar düzenleme, öz değerlendirme araçları ile ruhsal hastalığın şiddetini belirleme gibi fırsatlar sunmaktadır (11). Daha öz bir ifade ile YZ ruhsal hastalıkların önlenmesine, ruhsal hastalık açısından yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesine ve tanısı

olanların tedavi edilmesine yönelik müdahalelerin sağlanmasına yardımcı olmaktadır (11,12).

Ruh sağlığı araştırmalarında YZ'nin rolünü değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilecek bibliyometrik analizler, mevcut literatürdeki boşlukları belirleyerek klinik bakım ile YZ arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Graham et al. (2019) tarafından belirtildiği gibi, bu analizler araştırmacılara geniş bir perspektif sunabilir ve bu hızla büyüyen alanda sınırları belirlemek, gelecekteki çalışma yönlerini tanımlamak için kritik bir rol oynayabilir. Bu nedenle, bibliyometrik analizler, ruh sağlığı alanında YZ ile klinik bakım arasındaki boşluğu kapatmak ve bilgi birikimini artırmak için önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır.

Bibliyometrik analiz; alandaki makalelerin yalnızca performans özellikleri gibi nicel özelliklerini değerlendirme imkanı sunmaz. Aynı zamanda araştırma eğilimleri ve alana özgü entelektüel yapısını ortaya koyan, araştırmacıların yolunu aydınlatan, güçlü istatistiksel araçlardır (13). Diğer bir ifade ile belirli konuya özgü literatürü kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi sağlar (14). Ancak literatür taraması sırasında ruh sağlığı alanında YZ konusunu ele alan çalışmalara ilişkin kapsamın ortaya koyulduğu bibliyometrik analize rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında araştırmanın amacı ruh sağlığı alanında YZ konusunu ele alan yayınları bibliyometrik olarak incelemektir.

2. Gereç ve Yöntem

Araştırma deseni

Bu bibliyometrik bir çalışmadır. Çalışmada Donthu ve arkadaşları tarafından geliştirilen rehber kullanılmıştır (13).

Araştırmanın evreni

Çalışmada ruh sağlığı alanında YZ konusunu ele alan çalışmalar araştırmanın evrenini oluşturmuştur (N=2773). Bu süreçte Web of Science (WOS) veri tabanı kullanılmıştır. Yayın türü araştırma makalesi, derleme, kitap bölümü, bildiri ve editoryal materyal olan

çalışmalar ile yayın dili İngilizce olan çalışmalar bu araştırmaya dahil edilmiştir.

Veri toplama

Çalışma sırasında kullanılan WOS veri tabanı Aralık 2023 (15.12.2023) tarihinde taranmıştır. Verilerin taranması sırasında süre sınırı konulmamıştır. Tarama sırasında “mental health and artificial intelligence” İngilizce anahtar kelime kombinasyonu kullanılmıştır. Bu kapsamda ulaşılan yayınlarının sayısı 2811 olmuştur. Araştırma 2773 çalışma ile tamamlanmıştır (N=2773).

WOS veri tabanından elde edilen tüm çalışmalar önce BibTeX formatında indirilmiş sonrasında R programının bir uzantısı olan bibliyoshiny’e yüklenmiştir. Yayın dili İngilizce dışından olan 27 çalışma (Çince n=7, Almanca n=7, Fransızca n=5, Rusca n=3, İşpanyolca n=2, Türkçe n=2, Korece n=1) araştırmadan dışlanmıştır. Benzer şekilde yayın türü araştırma makalesi, derleme, kitap bölümü, bildiri ve editoryal materyal dışında kalan 11 çalışma da (Düzeltilme n=6, Geri çekilen n=4, Haber n=1) dahil edilme ölçütünü karşılamadığı için dışlanmıştır. Sonrasında eş anlamlı kelimeler birleştirilmiş (artificial intelligence: artificial, intelligence, ai; deep learning, deep; machine learning, machine) ve veri setinden rastlantısal yayınlar seçilerek çalışmanın amacına uygun olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ardından analiz süreci başlamıştır

Veri analizi

Veri analizi sırasında bilimsel haritalama analizleri gerçekeştirmek için önerilen ve açık erişim olan R programı (R 4.2.2.) kullanılmıştır (15). Verilerin analiz sürecine çalışmalar “author’s keywords/yazar anahtar kelimeleri” ile dahil edilmiştir. Analiz sonuçları üç başlık altında sunulmuştur. **Temel bilgi**; bu kapsamda ilgili yayınlara ilişkin temel bilgiler sayı, yüzde ya da oransal değerler olarak sunulmuştur. **Kelime bulutu**; bir veri setini en sık görünen kelimelere indirgeyen, konunun sınırları hakkında fikir sunan bir analiz tekniğidir. Bu analiz ile veri seti içerisinde yer alan kelimeler görölme sıklığına göre sıralanır (4,16). Bu çalışmada ilk 25 anahtar kelime bulutuna dahil edilmiştir. **Tematik harita**; bu analiz; alanın kavramsal ve entelektüel yapısı hakkında bilgiler ortaya koyar (17). Haritadaki her düğüm bir ađ kümesini, düğüm adları, kümeye ait olan ve daha yüksek oluşum ağına sahip sözcükleri temsil eder. Düğümlerin boyutları, anahtar kelimenin geçtiği yayın sayısına göre belirlenir. Düğümün konumu, küme merkezietine ve yoğunluğuna göre (16). Tematik analizin yorumlanması sürecinde bilinmesi gereken bazı temel kavramlar Tablo 1’de yer almaktadır. Bu çalışmada tematik analiz için 250 keywords ve Walktrap algoritması kullanılmıştır. Minimum küme sıklığı beş ve her küme için düzey sayısı üç olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Tematik harita ile ilişkili kavramlar

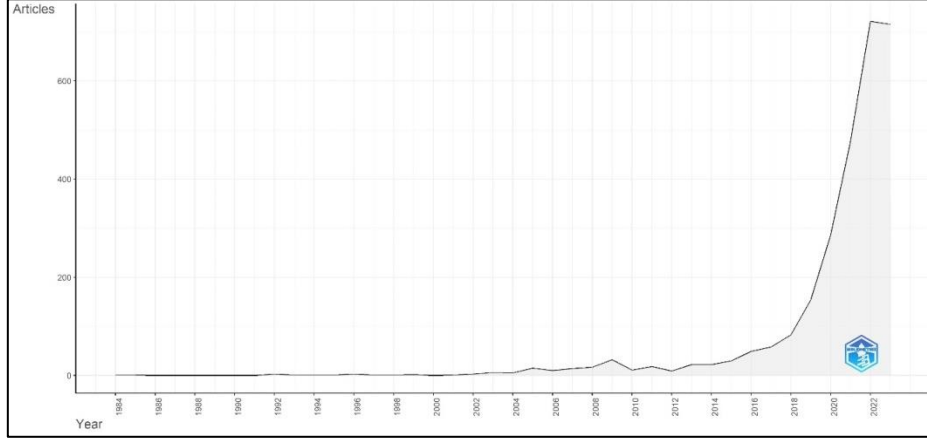
Merkezelik	Alaka düzeyinin ve diğer çalışmalar ile dışsal uyumunun bir ölçüsüdür. Merkezelik ne kadar güçlüyse konu alan için o kadar önemlidir
Yoğunluk	Gelişimin ve içsel uyumunun bir ölçüsüdür. Yoğunluk ne kadar güçlüyse, konu o kadar tutarlı ve bütünlüktür.
Motor tema	Yüksek merkezelik ve yüksek yoğunluk ile karakterizedir. Araştırma alanı için gelişmiş ve hayati temalar olduğu kabul edilir.
Temel tema	Yüksek merkezelik ve düşük yoğunluk ile karakterizedir. Araştırma alanı için gelişimini sürdüren temalara işaret eder.
Niş tema	Düşük merkezelik ve yüksek yoğunluk ile karakterizedir. Araştırma alanının gelişmiş ancak izole temalar içerdini gösterir.
Kaybolan ya da yeni ortaya çıkan tema	Düşük merkezelik ve düşük yoğunluk ile karakterizedir. Araştırma alanı için yeni ya da artık konuşulmayan temalar içerdini gösterir.

(13,16,18,19)

3. Bulgular

Bu araştırma kapsamında incelenen çalışmaların (N=2773) yayın tarihleri 1984-2024 yılları arasında olup yayın ortalama yaşı 2,7, yıllık büyüme oranı ise %18,36'dır. Çalışmalar ortalama 20,11 atıf ile alana kazandırmıştır. Yayınların yaklaşık %70'i araştırma makalesi, %13'ü derleme

türündedir. En çok ve yakın sayılarda yayın yapan ülke sırası ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (n=632) ve Çin'dir (n=562). Konu ile ilgili en çok çalışma yayımlayan dergi "Frontiers in Psychiatry"dir (n=64) (Tablo 2). Çalışmaların sayısında 2018 yılında ciddi bir artış görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Ruh sağlığı alanındaki yapay zeka çalışma sayısının yıllara göre değişimi

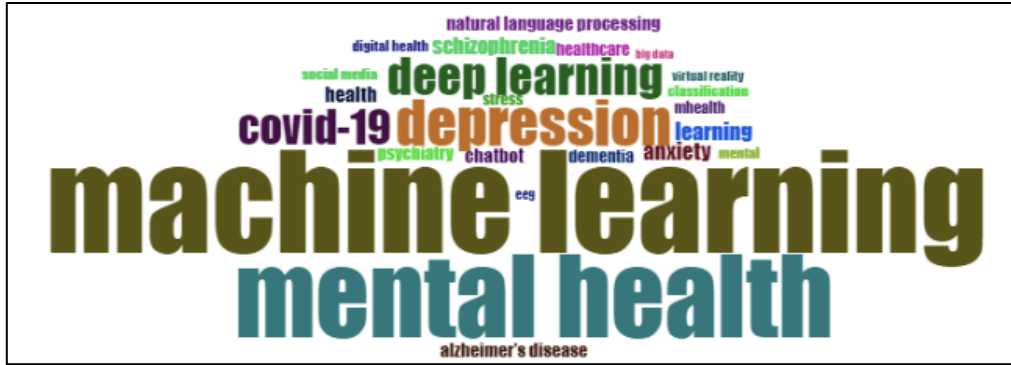
Tablo 2. Yayınlarla ilişkin temel bilgiler

Temel bilgiler	Sonuçlar
Veriler	
Kaynak sayısı	1240
Yayın sayısı	2773
Yayınlara zaman aralığı	1984-2024
Yayın ortalama yaşı	2,7
Yayınlara yıllık büyüme oranı	% 18,36
Yazarlar	
Yazar sayısı	17080
Yayın içeriği	
Yayınlarda kullanılan anahtar kelime sayısı	7073
Yayın türü (n)	
Araştırma	1837
Derleme	342
Bildiri	445
Kitap bölümü	30
Editöryal materyal	124
Atıflar	
Her yayındaki ortalama atıf sayısı	20,11
En çok yayın yapan ilk 10 sorumlu yazarın ülkesi	(n)
Amerika Birleşik Devletleri	632
Çin	562
Kanada	171
Birleşik Krallık	168
Avustralya	115

Hindistan	100
Kore	91
Almanya	86
İspanya	81
Japonya	58
En çok yayın yapan ilk 10 dergi	(n)
Frontiers in Psychiatry	64
Neuroimage	54
Journal of Medical Internet Research	52
Brain-Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience	48
Frontiers in Psychology	36
Artificial Intelligence in Medicine	33
International Journal of Environmental Research and Public Health	31
Frontiers in Public Health	30
IEEE Access	27
Journal of Affective Disorders	26

Kelime bulutu incelendiğinde araştırmanın anahtar kelimeleri olan “artificial intelligence/yapay zeka” ve “mental health/ruh sağlığı” dışında kalan kelimelerin başında %14'lük bir oran ile “machine learning/makine öğrenimi” gelmektedir. Onu %6'luk bir oran ile “depression/depresyon” ve

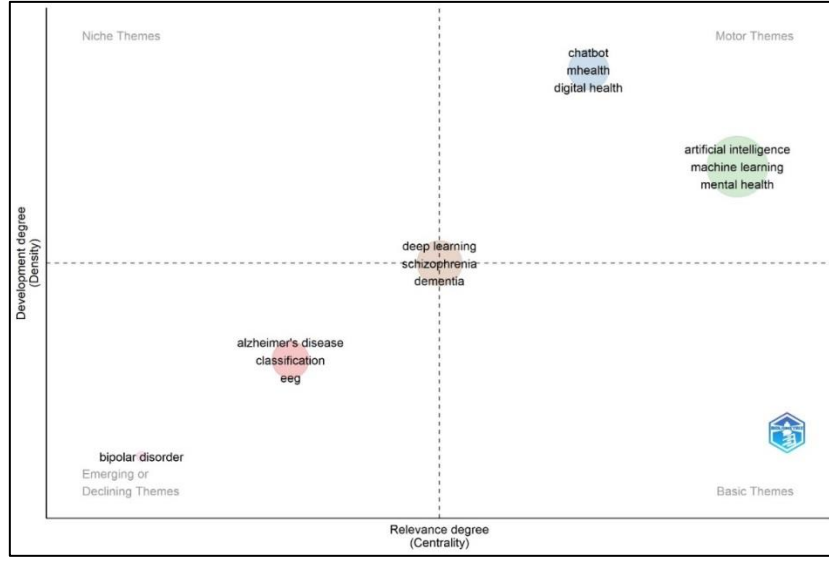
%5'lik bir oran ile “deep learning/derin öğrenme, Covid-19” takip etmektedir. Yine “anxiety/anksiyete, schizophrenia/şizofreni, Alzheimer's disease/ Alzheimer Hastalığı, dementia/demens, stress/stres” gibi ruhsal problemlerin çalışmalarında yer alma oranı ise %2 şeklindedir (Şekil 2).



Şekil 2. Ruh sağlığı alanındaki yapay zeka çalışmalarına ilişkin kelime bulutu

Tematik haritaya göre; alana yön veren temaları iki kümedir (motor tema). Bunlar daha yüksek merkezilik oranına sahip “machine learning/makine öğrenimi” ve daha yüksek yoğunluk oranına sahip “chatbot/sohbet robotu, mhealth/mobil sağlık, digital health/dijital sağlık” konularıdır. Her dört temanın kesişim noktasında yer alan

“deep learning/derin öğrenme, schizophrenia/şizofreni, dementia/demens” konuları merkezi bir konumdadır. Kaybolan ya da yeni ortaya çıkan konular ise “Alzheimer’s disease/Alzheimer Hastalığı” ve “bipolar disorder/bipolar bozukluk” şeklindedir (Şekil 3).



Şekil 3. Ruh sağlığı alanındaki yapay zeka çalışmalarının tematik haritası

4. Tartışma

Bu çalışma ile ruh sağlığı alanındaki YZ çalışmalarının bibliyometrik değerlendirmesi yapılmıştır. Ruh sağlığı alanının YZ'yi benimsemesi klinik verilerin genellikle öznel ve niteliksel hasta beyanları ve yazılı notlar biçiminde olması nedeni ile yavaş olsa da ruh sağlığı alanının YZ teknolojisinden yararlanabileceği çok nokta bulunmaktadır (11). Bu çalışmanın sonuçları bu bilgiyi destekler niteliktedir. Çalışmada ruh sağlığı alanındaki YZ çalışmalarının ortalama yaşının düşük (2,7) ve 40 yıllık geçmişi olduğu görülmüştür. Buna karşın yayınların 2019 yılından sonra ciddi bir ivme kazandığı ve yıllık büyüme hızının yaklaşık %20 olması dikkat çekmektedir. Bu durum otonom robotlar, ses tanıma, sinir ağları ve makine öğrenimi gibi YZ uygulamalarının sağlık alanında son yıllarda hızla benimsenmesi (10) ve bu gelişmenin ruh sağlığı alanına yansması ile açıklanabilir.

YZ, sağlık hizmetleri alanında dünya çapında ilgi çekerken, bu alandaki araştırmalarda ana güç yüksek gelirli ülkelerdir. Bir bibliyometrik çalışmada özellikle ABD'nin, sağlık hizmetleriyle ilgili YZ araştırmalarının yaklaşık yarısına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (10). Bu çalışmanın sonuçları da benzer şekilde ruh sağlığı alanındaki YZ

çalışmalara ABD ve Çin öncülük ettiği göstermiştir. Dünya genelinde 2020 yılı itibariyle YZ'ye en fazla yatırım yapan ilk iki ülkenin 23,537 milyar dolar ile ABD ve 9,933 milyar dolar ile Çin olduğu göz önünde bulundurulduğunda (20) bu sonucun beklendik olduğunu söylemek mümkündür. Ancak bu iki ülke ile diğer ülkelerin çalışma sayıları arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Sağlık alanındaki YZ araştırmaları düşük gelirli ülkelerde ise hala yetersiz, sınırlı sağlık hizmetleri kaynaklarına sahip olduğu, hızlı küreselleşme ve kentleşme nedeniyle sağlık sorunlarının çarpıcı biçimde arttığı bilgisi (21) dikkate alındığında bu durum endişe vericidir. Bu araştırma ayrıca ilgili çalışmaların en çok "Frontiers in Psychiatry" dergisinde yayımlandığını, ancak yayınların dergiler arasında dağılımının birbirine yakın olduğunu göstermiştir. Bu durum, YZ ve ruh sağlığı konusunun geniş bir araştırmacı kitlesinin ilgi çemberine girdiğinin, araştırmacılar arası iş birliğinin göstergesi olabilir.

Bu çalışmada ruh sağlığı ve YZ literatürünün "machine learning/makine öğrenimi" üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Makine öğreniminin aynı zamanda alana yön veren temalar (motor tema) arasında yer almaktadır. Makine öğrenimi; ruh sağlığı hizmetlerinde tahmin, tespit ve tedavi çözümlerinin

geliştirilmesi, biyobelirteçlerin tanımlanması, ruhsal hastalıkların nesnel ve gelişmiş bir şekilde değerlendirilmesi, ön tanı tarama araçlarının geliştirilmesi ve ruhsal hastalık yatkınlığının belirlenmesi gibi alanlarda kullanılabilir (2,22). Bir bibliyometrik çalışma bu çalışmanın bulgusu ile benzerlik göstermekte ve ruh sağlığı alanında makine öğreniminin kullanımında önemli bir artış olduğunu, odak noktasının ise psikotik özelliklerden ziyade nevrotik özelliklere kaydığını vurgulamamıştır (23). Çalışmada öne çıkan ve merkezi konumda bulunan bir diğer konu, makine öğreniminin bir alt dalı olan “deep learning/derin öğrenme”dir. (24,25) Derin öğrenme, ruh sağlığı araştırmalarında karmaşık desenleri otomatik olarak öğrenme, büyük veri kümeleriyle etkili bir şekilde başa çıkma ve sürekli öğrenme yetenekleriyle tanılamada önemli avantajlar sunar. (26). Bu özellikleri nedeniyle derin öğrenme yöntemlerinin, ruh sağlığı araştırmalarında önümüzdeki yıllarda önemli bir rol oynaması beklenmektedir.

Çalışma, “chatbot/sohbet robotu” konusunun ruh sağlığı alanına yön veren motor temalar arasında yer aldığını ortaya koymuştur. Chatbotlar, kullanıcılarla metin veya ses tabanlı bir sohbet arayüzü üzerinden etkileşime geçen YZ araçlarıdır. Bunlar, basit kural tabanlı yanıtlardan karmaşık doğal dil işleme tekniklerine kadar çeşitli form ve yeteneklerde olabilirler. (27–29). Özellikle, chatbotlar, anksiyete, depresyon gibi ruh sağlığı sorunları yaşayan bireylere terapötik tekniklerle destek sunabilir (30) ve özellikle elektronik tedavi ile hastalık uyumu gibi alanlarda önemli bir rol oynayabilirler (27). Ayrıca, çalışma “mhealth/mobil sağlık” ve “digital health/dijital sağlık” konularının da ruh sağlığı alanında belirleyici temalar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, yapay zeka uygulamalarının web siteleri ve akıllı telefon uygulamaları gibi dijital müdahalelere entegre edilerek kullanıcı deneyimini geliştirmek ve kişiselleştirilmiş ruh sağlığı bakımını optimize etmek için kullanılmasını desteklemektedir (2). Ruh sağlığına yönelik artan ihtiyaçlar genişleyen teknolojik gelişmelerle birleştiği sürece hem chatbotların ve hem de mobil ruh sağlığı uygulamalarının gelişimini devam ettireceği

öngörülmektedir (30). Bu bilgiler ışığında, YZ uygulamalarının etkili ruh sağlığı müdahalelerini geliştirme ve ruh sağlığı desteği gereksinimi olan bireylere umut verici bir şekilde sunma potansiyeli vardır.

Çalışmada kelime bulutunda pek çok ruhsal hastalığın yer aldığını görülmektedir. Bu sonuç, çalışma kapsamında tercih edilen anahtar kelime ile tutarlıdır. Ancak depresyon, anksiyete ve diğer ruhsal bozuklukların YZ tarafından ele alındığına dair literatür bilgisine karşın (31) bu çalışmada “Alzheimer’s disease/Alzheimer Hastalığı” ve “bipolar disorder/bipolar bozukluk” konuları yeni ortaya çıkan ya da kaybolan temalar arasında, “schizophrenia/şizofreni” ve “dementia/demens” konularının ise merkezi konumda yer aldığını görülmektedir. Ruh sağlığı alanındaki YZ uygulamalarına ilişkin literatürün büyüme oranı ve özellikle son yıllardaki büyüme hızı dikkate alındığında Alzheimer Hastalığı ve bipolar bozukluk konularının yeni ortaya çıkan temalar olduğunu söylemek mümkündür. YZ temelli Alzheimer Hastalığı uygulamaları hakkındaki bilgilerin henüz sınırlı olduğu (32) bipolar bozukluk temalı uygulamaların ise yararlı olduğu vurgulanmaktadır (33). Merkezi konumda bulunan şizofreni (34) ve demans (35) konularını kapsayan YZ ile ilişkili uygulamalarının içeriği çok yönlüdür. Bu uygulamaların içeriği; destek vektör makineleri, sinir ağları, uzman sistemler, derin öğrenme, oto kodlayıcılar, rastgele ormanlar (random forests) ve bilişsel mimariler şeklinde sıralanabilir. YZ konusundaki literatürün hızla büyüdüğu göz önünde bulundurulduğunda bu konudaki çalışmaların ilerleyen zamanlarda alana yön veren konular arasında yer alacağı düşünülebilir. Bununla birlikte ortaya çıkan veya kaybolan bir tema olan “Alzheimer’s disease/Alzheimer Hastalığı” ile merkezi konumda yer alan “dementia/demens” konusunun tematik haritadaki konumu değerlendirilirken Alzheimer Hastalığı’nın, demansın en yaygın nedeni olmasından (32) kaynaklı araştırmacıların anahtar kelime seçimlerinin sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın bulgularından biri, bilişim terminolojisinin son yıllarda ruh sağlığı alanında geniş bir alanı kapsadığıdır. Bu noktada, ruh sağlığı alanında ilerleme sağlanması için, ruh sağlığı araştırmacıları ile bilgisayar/bilişim bilimcileri arasında daha fazla iş birliğinin gerekliliği vurgulanmaktadır. İki disiplin arasındaki bu iş birliği, teşhis ve tedavi aşamalarında yeni teknolojilerin ortaya çıkması, veri analizi yöntemlerinin geliştirilmesi ve ruh sağlığına yönelik daha etkili çözümlerin bulunması gibi birçok alanda fayda sağlayabilir. Bu durum, gelecekte ruh sağlığı alanında önemli ilerlemelere olanak tanıyabilir.

Sınırlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, sonuçların literatür taramasının yapıldığı zaman aralığı ile sınırlı olmasıdır. Farklı bir zaman diliminde yapılan taramalar farklı araştırma sonuçlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Bilginin hızla büyüdüğü bir alan olan YZ'nin ruh sağlığı alanındaki gelişmelerini ortaya koymak için belli aralıklar ile benzer çalışmaların yürütülmesi önerilmektedir. İkinci sınırlılığı ise, literatür taramasının WOS veri tabanında gerçekleştirilmesi nedeniyle yalnızca bu indekste yer alan çalışmaların analiz edilmiş olmasıdır. WOS'un büyük bir veri tabanı olduğu düşünülse de gelecekteki çalışmalarda daha fazla makaleyi keşfetmek

için Scopus gibi diğer veri tabanlarının kullanılması önerilebilir. Çalışmanın üçüncü sınırlılığı, YZ uygulamalarını yansıtan ruh sağlığı ile ilgili yayınlara ulaşmak için tercih edilen anahtar kelimenin (mental health) oldukça genel olmasıdır. Bu durum ruh sağlığı alanındaki YZ uygulamalarını tüm yönlerini kapsayan ilgili çalışmaları tanımlayamayabilir. Bu nedenle gelecek çalışmalarda ruh sağlığı ile ilişkili diğer anahtar kelimelerin de taramaya dahil edilmesi önerilmektedir. Çalışmanın son sınırlılığı ise, seçilen anahtar kelimelerin yalnızca "İngilizce" dilinde olmasıdır. Bu nedenle konuyla ilgili farklı dillerde yapılan çalışmalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Diğer dillerde yapılan akademik yayınlar için de benzer çalışmaların yapılması önerilmektedir.

5. Sonuç

Bu çalışma ile bibliyometrik veriler kullanarak ruh sağlığı alanındaki YZ çalışmalarının performansı ve kapsamı analiz edilmiştir. Bu analiz, ruh sağlığı alanındaki YZ araştırmalarına genel bir bakış sunarak bilişim profesyonelleri ile ruh sağlığı profesyonellerinin iş birliğinin önemini ortaya koymuştur. Çalışma sonuçları araştırmacılara, politika üreticilere YZ'nin ruh sağlığı alanındaki yansımalarını değerlendirme ve çalışmalarını planlama konusunda yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jimma BL. Artificial intelligence in healthcare: A bibliometric analysis. *Telemat Informatics Reports* [Internet]. 2023 ;9:100041.
2. D'Alfonso S. AI in mental health. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2020;36:112–7.
3. Zhang C, Lu Y. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *J Ind Inf Integr* [Internet]. 2021 ;23:100224.
4. Secinaro S, Calandra D, Secinaro A, Muthurangu V, Biancone P. The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2021 10;21(1):125.
5. Borges AFS, Laurindo FJB, Spinola MM, Gonçalves RF, Mattos CA. The strategic use of artificial intelligence in the digital era: Systematic literature review and future research directions. *Int J Inf Manage* [Internet]. 2021 ;57:102225.
6. Xu Y, Liu X, Cao X, Huang C, Liu E, Qian S, et al. Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *Innov* [Internet]. 2021;2(4):100179.
7. Čosić K, Popović S, Šarlija M, Kesedžić I, Jovanovic T. Artificial intelligence in prediction of mental health disorders induced by the COVID-19 pandemic among health care workers. *Croat Med J* [Internet]. 2020 ;61(3):279–88.
8. Becker A. Artificial intelligence in medicine: What is it doing for us today? *Heal Policy Technol* [Internet]. 2019 ;8(2):198–205.
9. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare:

- past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2017 ;2(4):230–43.
10. Guo Y, Hao Z, Zhao S, Gong J, Yang F. Artificial intelligence in health care: Bibliometric analysis. Vol. 22, *Journal of Medical Internet Research*. 2020.
 11. Graham S, Depp C, Lee EE, Nebeker C, Tu X, Kim H-C, et al. Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2019;21(11):116.
 12. Lee EE, Torous J, De Choudhury M, Depp CA, Graham SA, Kim H-C, et al. Artificial Intelligence for Mental Health Care: Clinical Applications, Barriers, Facilitators, and Artificial Wisdom. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2021 ;6(9):856–64.
 13. Donthu N, Kumar S, Mukherjee D, Pandey N, Lim WM. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res* [Internet]. 2021 ;133:285–96.
 14. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? *Scientometrics* [Internet]. 2015 ;105(3):1809–31.
 15. Aria M, Cuccurullo C. bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr* [Internet]. 2017 11(4):959–75.
 16. Bibliometrix [Internet]. Knowledge Synthesis 3 Structures. 2023 [cited 2024 Feb 10]. /
 17. Jain J, Walia N, Singh S, Jain E. Mapping the field of behavioural biases: a literature review using bibliometric analysis. *Manag Rev Q* [Internet]. 2022 ;72(3):823–55.
 18. Donthu N, Kumar S, Pandey N, Lim WM. Research Constituents, Intellectual Structure, and Collaboration Patterns in *Journal of International Marketing: An Analytical Retrospective*. *J Int Mark* [Internet]. 2021 ;29(2):1–25.
 19. Rejeb A, Rejeb K, Abdollahi A, Treiblmaier H. The big picture on Instagram research: Insights from a bibliometric analysis. *Telemat Informatics* [Internet]. 2022 ;73:101876.
 20. Thormundsson B. Private investments in artificial intelligence (AI) in 2020, by geographical area [Internet]. *Statista.com*. 2023 [cited 2024 Feb 24].
 21. Müller AM, Alley S, Schoeppe S, Vandelanotte C. The effectiveness of e- & mHealth interventions to promote physical activity and healthy diets in developing countries: A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2016 10;13(1):109.
 22. Shatte ABR, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychol Med* [Internet]. 2019;49(09):1426–48.
 23. Baminiwatta A. Global trends of machine learning applications in psychiatric research over 30 years: A bibliometric analysis. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2022 Mar;69:102986.
 24. Iyortsuun NK, Kim S-H, Jhon M, Yang H-J, Pant S. A Review of Machine Learning and Deep Learning Approaches on Mental Health Diagnosis. *Healthcare* [Internet]. 2023 ;11(3):285.
 25. Han J, Zhang Z, Mascolo C, Andre E, Tao J, Zhao Z, et al. Deep Learning for Mobile Mental Health: Challenges and recent advances. *IEEE Signal Process Mag* [Internet]. 2021 Nov;38(6):96–105.
 26. Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform* [Internet]. 2018;19(6):1236–46.
 27. Denecke K, Abd-Alrazaq A, Househ M. Artificial Intelligence for Chatbots in Mental Health: Opportunities and Challenges. In: Househ M, Borycki E, Kushniruk A, editors. *Multiple Perspectives on Artificial Intelligence in Healthcare Lecture Notes in Bioengineering* [Internet]. Springer; 2021. p. 115–28.
 28. Athota L, Shukla VK, Pandey N, Rana A. Chatbot for Healthcare System Using Artificial Intelligence. In: 2020 8th International Conference on Reliability, Infocom Technologies and Optimization (Trends and Future Directions) (ICRITO) [Internet]. IEEE; 2020. p. 619–22.
 29. Laranjo L, Dunn AG, Tong HL, Kocaballi AB, Chen J, Bashir R, et al. Conversational agents in healthcare: a systematic review. *J Am Med Informatics Assoc* [Internet]. 2018 ;25(9):1248–58.
 30. Gamble A. Artificial intelligence and mobile apps for mental healthcare: a social informatics perspective. *Aslib J Inf Manag* [Internet]. 2020;72(4):509–23.
 31. Tyagi A, Singh VP, Gore MM. Towards artificial intelligence in mental health: a comprehensive survey on the detection of schizophrenia. *Multimed Tools Appl* [Internet]. 2023 ;82(13):20343–405.
 32. Xie B, Tao C, Li J, Hilsabeck RC, Aguirre A. Artificial Intelligence for Caregivers of Persons With Alzheimer’s Disease and Related Dementias: Systematic Literature Review. *JMIR Med Informatics* [Internet]. 2020 ;8(8):e18189.
 33. Sánchez-Morla EM, Fuentes JL, Miguel-Jiménez JM, Boquete L, Ortiz M, Orduna E, et al. Automatic Diagnosis of Bipolar Disorder Using Optical Coherence Tomography Data and Artificial Intelligence. *J Pers Med* [Internet]. 2021 18;11(8):803.
 34. Schneider H. Artificial Intelligence in Schizophrenia. In: *Artificial Intelligence in Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 1595–608.

35. Richardson A, Robbins CB, Wisely CE, Henao R, Grewal DS, Fekrat S. Artificial intelligence in dementia. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2022 ;33(5):425–31.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma kapsamında açık erişim imkanı bulunan ikincil veriler kullanıldığı için etik kurul izni ve kurum izni alınmamıştır.

Onam: Retrospektif bir çalışma olduğu için yazarlar olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Çalışmada her iki yazar da eşit oranda katkı sunmuştur.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Research Article / Araştırma Makalesi

Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Single Center Experience
Büllöz Pemfigoid Tedavisinde Omalizumab: Tek Merkez Deneyimi

Esra Ağaoğlu, Hilal Kaya Erdoğan, Ersoy Acer, Halil İbrahim Yanık, Zeynep Nurhan Saraçoğlu

Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Eskisehir, Türkiye

Özet: Büllöz pemfigoid yaşlı popülasyonda en sık görülen ve birçok komorbiditenin eşlik ettiği büllöz dermatozdur. İmmünooglobulin-E (Ig-E) antikorları hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığından, Ig-E'yi hedef alan omalizumab etkili ve güvenli bir profil göstermektedir. Bu çalışmada büllöz pemfigoid hastalarda omalizumabın etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya büllöz pemfigoid tanısıyla en az 3 ay omalizumab tedavisi alan 19 hasta dahil edildi. Hastaların tamamında en az bir eşlik eden hastalık mevcuttu; en sık görüleni hipertansiyon (%79.0) ve tip 2 diyabet (%68.4) idi. Ortalama omalizumab tedavi sayısı 7.0 ± 2.9 idi. Omalizumab tedavisi ile hastaların 11 (%57.9)'inde tam yanıt, 8 (%42.1)'inde kısmi yanıt elde edildi. Tam yanıt alınan tüm hastalarda başlangıç sistemik steroid dozu azaltılabildi. Tüm hastalar omalizumabı yan etki olmaksızın tolere etti. Sonuç olarak omalizumab ileri yaş ve çoklu komorbiditeleri olan hastalarda sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Omalizumabın büllöz pemfigoid tedavisinde etkinliğini değerlendirmek için daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Omalizumab, büllöz pemfigoid, immunoglobulin-E

Abstract: Bullous pemphigoid is the most common bullous dermatosis seen in elderly population and accompanied by many comorbidities. Since immunoglobulin-E (Ig-E) antibodies play an important role in the pathogenesis of the disease, omalizumab targeting Ig-E proposes an effective and safe profile. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of omalizumab in bullous pemphigoid patients. Nineteen patients who received omalizumab treatment for at least 3 months with the diagnosis of bullous pemphigoid were included in the study. All patients had at least 1 comorbid condition, the most common being hypertension (79.0%) and type 2 diabetes mellitus (68.4%). The mean number of omalizumab treatments was 7.0 ± 2.9 . With omalizumab treatment, complete response was achieved in 11 (57.9%) of the patients and partial response was achieved in 8 (42.1%). The initial systemic steroid dose could be reduced in all patients with a complete response. All patients tolerated omalizumab without side-effects. In conclusion, omalizumab is an effective and safe treatment option that reduces the need for systemic corticosteroids in patients with older age and multiple comorbidities. Further large-scale and prospective studies are needed to evaluate the efficacy of omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid.

Keywords: Omalizumab, bullous pemphigoid, immunoglobulin-E

ORCID ID of the authors: EA. [0000-0001-8985-6224](#), HKE. [0000-0002-8172-1920](#), EA. [0000-0002-6041-6636](#), HİY. [0000-0001-5762-2001](#)

Received 29.04.2024

Accepted .11.07.2024

Online published 12.07.2024

Correspondence: Esra AĞAOĞLU-- Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Eskisehir, Türkiye
e-mail: esraeagaoglu@gmail.com

1. Introduction

Bullous pemphigoid (BP) is the most common subepidermal autoimmune bullous skin disease generally affects elderly population. It is characterized by the formation of immunoglobuline-G (Ig-G) antibody and/or complement C3 against hemidesmosomal antigens BP180 and BP230. The clinical manifestations of BP include eczematous or urticarial plaques with tense blisters predominantly in flexures of limbs and abdomen. With mechanical friction, bullous lesions may turn into erosions and crusts before healing. Patients also typically experience severe pruritus. Oral mucosal involvement can be seen in nearly 20% of the patients and approximately 50% of the patients are accompanied by neurological diseases (1, 2).

Topical and/or systemic corticosteroids remain the first line treatment for BP. They are generally used together with steroid sparing agents like azathiopurine, mycophenolate mofetile, dapsone, methotrexate, tetracyclines furthermore intravenous immunoglobulins and rituximab are also reported to be effective in resistant cases. However, in elderly patients, the side effects of systemic corticosteroids and immunosuppressive agents limit their use in the long-term period (2, 3).

Recent studies documented that mast cells, eosinophils and immunoglobuline-E (Ig-E) antibodies targeting BP180 or BP230 have a role in the pathogenesis of BP. Over 75% of untreated BP patients have elevated circulating Ig-E levels and serum eosinophilia has been documented in patients (4, 5). Omalizumab a human monoclonal anti-Ig-E antibody that has been also showed promising results in BP patients. Considering the multiple comorbid conditions accompanying the disease, omalizumab treatment has become an effective and safe option in numerous BP patients (3, 6). In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of omalizumab in the treatment of BP.

2. Materials and Methods

We evaluated BP patients who received omalizumab in our dermatology department

between 2020-2023 retrospectively. The diagnosis was confirmed in all patients by routine histopathology and direct immunofluorescence. Omalizumab was administered subcutaneously at a dose of 300 mg every 4 weeks in all patients. Response to treatment was evaluated in patients who received omalizumab for at least 3 months. Sociodemographic features (age and gender) of the patients, duration of disease, accompanying comorbidities, clinical findings, previous treatments, omalizumab administration doses and concomitant treatments were recorded from the follow-up forms.

Patients in whom systemic corticosteroids has been discontinued or used in minimal doses (≤ 16 mg/day methylprednisolone) along with omalizumab treatment were considered to have a complete clinical response (7). Patients in whom the systemic steroid dose could be reduced to half of the initial dose or who developed new lesions within 3 months were considered as partial clinical response. The study protocol was approved by Eskişehir Osmangazi University Ethics Committee.

Statistical Analysis

SPSS 22.0 software was used for data analysis. Continuous quantitative data were expressed as mean or median according to the normality analysis. Besides, qualitative data were expressed as n (%).

3. Results

A total of 19 patients were included in the study. Eleven (58%) of the patients were female. Mean age of the patients was 77.6 ± 9.1 years (range=55-90) and the mean duration of disease was 22.9 ± 12.9 months. All of our patients had generalized classical disease. Hyperglycemia due to chronic systemic steroid use was observed in 2 (10.5%) patients and cataract (5.2%) was observed in 1 patient. All of the patients have accompanying systemic disease. Hypertension and type 2 diabetes mellitus were the most common comorbidities detected in 15 (79.0%) and 13 (68.4%) of the patients, respectively. Before omalizumab treatment, all patients received

topical steroids, 10 (52.6%) received systemic steroids, and 5 (26.3%) received doxycycline treatment (Table-1). The mean duration of disease prior to initiation of omalizumab was 10.3 ± 7.9 months. Prior to omalizumab treatment, elevated eosinophil levels were found to be high in 13 (68.4%) of the patients. Baseline total serum Ig-E level was available in 4 (21%) of the patients and in all cases was above 100 IU/ml before omalizumab treatment.

The mean number of omalizumab treatments received by patients was 7.0 ± 2.9 . While 2 (10.6%) of the patients received omalizumab monotherapy, 10 (52.6%) patients methylprednisolone, 4 (21.0%) patients doxycycline and 1 (5.3%) patient methylprednisolone and doxycycline. The systemic corticosteroid dose could be reduced in 5 (26.3%) of 19 patients after a mean of 9 sessions. With omalizumab treatment, complete response was achieved in 11 (57.9%) of the patients after a median duration of 8 months and partial response was achieved in 8 (42.1%) of the patients after a median duration of 6.5 months (Table-2). Of

the 4 patients with elevated initial Ig-E levels, 3 (75%) patients had achieved complete response and 1 (25%) patient had partial response.

The patients were followed up for approximately 3-12 months since the initiation of omalizumab treatment. While 3 (27.2%) of the patients with complete response were receiving omalizumab monotherapy, 4 (36.3%) were additionally receiving systemic steroid and 4 (36.3%) were receiving topical steroid treatment. Initial systemic corticosteroid dose could be reduced in all of the patients who had a complete response in the 3rd month of omalizumab treatment. The mean number of omalizumab treatments in patients who achieved complete response was 6.4 ± 2.8 . The systemic corticosteroid dose was increased due to the flare-up in 5 (62.5%) of the patients with partial response. Of the 3 (37.5%) patients with partial response, omalizumab treatment was discontinued due to their own request and the patients were lost to follow-up. No omalizumab-related side effects were observed in any of the patients.

Table 1. Demographic and clinical data

Sex

-Female	11 (58.0%)
-Male	8 (42.0%)
Age	
-Mean \pm SD	77.6 ± 9.1
Mean duration of disease \pm SS (months)	22.9 ± 12.9
Oral mucosal involvement	7 (36.9%)
Serum eosinophilia	13 (68.4%)
Comorbidities (%)	
Cardiovascular disorders	
-Hypertension	15 (79.0%)
-Coronary artery disease	4 (21.0%)
Endocrine-metabolic disorders	
-Type 2 diabetes mellitus	13 (68.4%)
-Hypothyroidism	2 (10.5%)
-Chronic renal failure	2 (10.5%)
Neurological disorders, n (%)	
-Alzheimer disease-dementia	3 (15.8%)
-Stroke	3 (15.8%)
Previous treatments, n (%)	
-Topical corticosteroids	19 (100%)

-Systemic corticosteroids (metylprednisolone)	10 (52.6%)
-Doxycycline	5 (26.3%)

SD: Standart Deviation

Table 2. Treatment features and response to treatment

Mean omalizumab administrations	7.0 ± 2.9
Treatment received	
-Omalizumab in monotherapy	2 (10.6%)
-Omalizumab with metylprednisolone	10 (52.6%)
-Omalizumab with doxycycline	4 (21.0%)
-Omalizumab with metylprednisolone and doxycycline	1 (5.3%)
Clinical response	
-Complete response	11 (57.9%)
-Partial response	8 (42.1%)

SD: Standart Deviation

4. Discussion

BP is an autoimmune blistering disease mainly affects the elderly population and its incidence is increasing worldwide. Mortality rates in the first year of the disease vary between 12-40%. The chronic course of the disease and accompanying comorbidities significantly reduce the quality of life. Systemic corticosteroids and immunosuppressants comprise the main step of the treatment. However, the main goal of treatment is to reduce skin manifestations of disease and recurrences in the elderly population, as well as reduce side effects due to medications (8-10).

Based on the studies documented the pathogenic role of Ig-E antibodies targeting the NC16A fragment of the BP180 protein in early BP lesions, omalizumab is recognized as an alternative agent in the treatment of the disease (11-13). It is suggested that omalizumab downregulates Ig-E receptors and prevents Ig-E from binding to its receptor, thereby inhibiting the activation of mast cells that is increased in bullous pemphigoid lesions (3, 6).

Since BP affects the vulnerable elderly population, there is a trend to favor safer medications such as omalizumab over systemic immunosuppressive agents. Considering the chronic course of the disease and accompanying comorbidities in elderly patients, the main advantage of the omalizumab treatment is its corticosteroid-

sparing effect (3, 14). In our study, mean age of the patients with BP was 77.6 and mean the duration of disease was 22.9±12.9 months. Additionally, 3 (15.7%) patients had experienced adverse events (hyperglycemia: 2, cataract:1) due to the systemic corticosteroids before omalizumab. Lonowski et al. evaluated 11 BP patients treated with omalizumab. They reported that the mean age of the patients was 78 years and the median duration of disease prior to initiation of omalizumab was 6.8 months. Although the mean age of the patients in Lonowski et al.'s study was similar to our study, due to the side effects such as prednisone-related bone fractures and osteoporosis occurred in 7 (63.6%) of 11 patients, omalizumab may have been started earlier in this study (15).

In a recently systematic review, Aguanno et al. had summarized a total of 56 patients (median age=72.1) treated with omalizumab for BP. The most common accompanying comorbidities were reported hypertension (41.2%) and type 2 diabetes mellitus (32.4%), respectively. When the patients' previous treatments were examined, it was revealed that 43 (91.1%) of the patients used systemic corticosteroids, 23 (51.1%) used systemic antibiotics, and 20 (44.4%) used potent topical steroids (3). In our study, the most common comorbidities were similarly determined to be hypertension (79%) and type 2 diabetes mellitus (68.4%). However, in our study, it was revealed that our patients used a lower

(52.6%) rate of systemic steroids prior to omalizumab. This may be due to the older age compared to their study and the presence of comorbidities such as hypertension and diabetes mellitus of our patients.

Fairley et al. reported the first case of BP treated with omalizumab who was under poor control and developed side effects due to systemic corticosteroids. The patient was administered 300 mg omalizumab in every 2 weeks and after 1 week of treatment the patient reported a decrease in pruritus and more than 40% regression in the number of the blisters. Since then, a number of case series of BP treated with omalizumab have been reported and its efficacy has been well documented (7, 14-20).

Due to off-label use of omalizumab in the treatment of BP, the optimal dosing regimen has not yet been determined. Additionally, treatment intervals and clinical efficacy criteria vary between studies. However, it is suggested that rather than increasing the frequency of omalizumab administrations for clinical efficacy, more than five doses are recommended to achieve an over 70% complete response rate (3, 6). In a multicenter French study with the largest patient group to date, Chebani et al. evaluated 100 BP patients. In this study, complete response was achieved in 49% of patients with omalizumab monotherapy, but the overall complete response rate was reported in 77% of the patients. Moreover, in this study, only 35% of the patients received treatment with 300 mg/4 weeks, and 61% received doses higher than 300 mg/4 weeks (21). This suggests that omalizumab treatment response rates may be dose dependent.

In the most recently systematic review, Ling et al. evaluated the efficacy of omalizumab in the treatment of 83 BP patients and reported a 67.5% (52 patients) complete response rate and a 23.3% (18 patients) partial response rate. In this study, complete response was determined as 80% of the lesions regressed at least 2 months after treatment cessation (6). Although efficacy criteria are not comparable between this systematic review and our study, 11 (57.9%) of our patients were achieved the

complete response and partial response was achieved in 8 (42.1%) patients. Incel Uysal et al. evaluated the clinical response of 11 BP patients with 300 mg/4 week omalizumab treatment. They found that 6 (55%) patients achieved complete clinical response with topical and systemic steroids. They could reduce the systemic corticosteroid dose to minimal doses in 5 (45%) of the patients after 7 injections (7). In our study, although complete response rates were similar to their study, the systemic corticosteroid dose could be reduced in 5 (26%) of our patients with a median of 9 injections. In the study conducted by Lonowski et al., although diagnostic criteria are not clearly stated, they reported that 6 (54.5%) of 11 patients treated with omalizumab had complete clearance after a median duration of 4.4 months on omalizumab. Additionally, in all 10 patients using prednisone prior to omalizumab, the prednisone dose could be reduced during follow-up and systemic steroids were completely discontinued in 5 (50%) of the patients (15). In our study, similar complete response rate was obtained after a median duration of 8 months on omalizumab. The differences in response rates in various studies may be explained by the patients' characteristics, the effect of additional treatments and the number of omalizumab administrations.

Regarding as a response predictor of omalizumab, laboratory findings including serum eosinophil and Ig-E levels are generally suggested. It is well known that higher serum eosinophil and Ig-E levels are decreased after initiation of omalizumab (22-25). However, it is also documented that no statistically significant difference was detected between these laboratory parameters and response rates (3). In our study, more than half (68.4%) of our patients had serum eosinophilia. Additionally, baseline total serum Ig-E levels were available in 4 (21%) of the patients and in all cases Ig-E levels were above 100 IU/ml before omalizumab treatment.

The limitations of our study are its retrospective design from a single-center and the small sample size of patients. Besides the lack of long-term follow-up results, evaluating the specific efficacy related to omalizumab

has been difficult, as high number of patients used concomitant treatments with omalizumab treatment.

In conclusion, omalizumab appears to be an effective and safe treatment option for patients with BP. In our study, more than 50% of our patients achieved complete response without

any side effect. Omalizumab is also an important alternative treatment with its corticosteroid-sparing effect, especially in elderly patients with multiple comorbidities. Further prospective and randomized controlled trials are needed to elucidate our results.

REFERENCES

1. Amber KT, Valdebran M, Kridin K, Grando SA. The Role of Eosinophils in Bullous Pemphigoid: A Developing Model of Eosinophil Pathogenicity in Mucocutaneous Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:201.
2. Sadik CD, Schmidt E. Resolution in bullous pemphigoid. *Semin Immunopathol*. 2019;41:645-54.
3. D'Aguanno K, Gabrielli S, Ouchene L, Muntyanu A, Ben-Shoshan M, Zhang X, et al. Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *J Cutan Med Surg*. 2022;26:404-13.
4. Nagel A, Lang A, Engel D, Podstawa E, Hunzelmann N, de Pita O, et al. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol*. 2010;134:320-30.
5. Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, Amber KT. Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2019;18:526-34.
6. Ling X, Shou X, Lou Y, Ling J, Zhang M, Yu T, et al. Research progress of omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2023;50:575-587.
7. İncel Uysal P, Yalçın B, Öktem A. Our clinical experience with the use of omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *TURKDERM*. 2017;51(4):124-8.
8. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998;134:465-69.
9. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1091-95.
10. Castel M, Alexandre M, Jelti L, Pham-Ledard A, Viguier M, Bédane C, et al. Updated French guidelines for the therapeutic management of bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149:81-91.
11. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:704-5.
12. Dopp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Brocker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:577-83.
13. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2008;49:153-61.
14. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1778-82.
15. Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*. 2020;6:228-33.
16. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:468-74.
17. Vassallo C, Somenzi A, De Amici M, Barruscotti S, Brazzelli V. Omalizumab as a corticosteroid-sparing agent in the treatment of bullous pemphigoid. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15946.
18. Velin M, Dugourd PM, Sanchez A, Bahadoran P, Montaudie H, Passeron T. Efficacy and safety of methotrexate, omalizumab and dupilumab for bullous pemphigoid in patients resistant or contraindicated to oral steroids. A monocentric real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e539-e42.

19. Alexandre M, Bohelay G, Gille T, Le Roux-Villet C, Soued I, Morin F, et al. Rapid disease control in first-line therapy-resistant mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid with omalizumab as add-on therapy: a case series of 13 patients. *Front Immunol.* 2022;13:874108.
20. Aguado Vázquez Á, Estébanez Corrales A, Melgosa-Ramos FJ, Mascaró Galy JM, Fulgencio-Barbarin J, Bosch Amate X, et al. Efficacy of Omalizumab for the treatment of Bullous Pemphigoid. Spanish multicenter real-world experience. *Clin Exp Dermatol.* 2024;11ae067.
21. Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dadban A, Debarbieux S, Viguier MA, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. *Br J Dermatol.* 2024;190:258-65.
22. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:479-85.
23. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, Chang HC. Association Between Serum Total IgE Levels and Clinical Response to Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2382-9.e3.
24. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2018;73:705-12.
25. Asero R. Chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: what differentiates early from late responders? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53:47-8.
26. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1386-8.e1.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of the Eskişehir Osmangazi University (Decision no: 47, Date: 20.06.2023).

Informed Consent: The authors declared that it was not considered necessary to get consent from the patients because the study was a retrospective data analysis.

Authorship Contributions: Concept: EA, HKE, EA, ZNS Design: EA, HKE, EA, ZNS Data Collection or Processing: EA, HKE, EA, HİY Analysis or Interpretation: EA, HKE, EA, HİY Literature Search: EA, HKE, EA Writing: EA, HKE, EA

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Case Report / Olgu Sunumu

High Dose Cytosine Arabinoside- Induced Asymptomatic Bradycardia
Yüksek Doz Sitozin Arabinosid İlişkili Asemptomatik Bradikardi

¹Mustafa Şahin, ²Batuhan Özbaş, ³Ayşe Kaya, ³Mine Miskioğlu, ²Özgür Bayturan, ³İsmet Aydoğdu

¹Department of Internal Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

²Department of Cardiology, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

³Department of Haematology Celal Bayar University, Manisa, Türkiye

Özet: Sitozin Arabinosid (Sitarabin), akut miyeloid lösemide (AML) yaygın olarak kullanılan ajanlardan biridir. Tedavi sırasında kardiyovasküler yan etkiler genellikle gözlenmez. Biz akut miyeloid lösemili bir hastada konsolidasyon tedavisi sırasında gelişen asemptomatik bradikardisi olan olguyu sunmayı amaçladık. 34 yaşındaki erkek hastaya Şubat ayında AML tanısı konuldu. İndüksiyon kemoterapisi sonrası konsolidasyon tedavisi için 2x1,5 gram/m² yüksek doz sitarabin tedavisine başlandı. Tedavinin 11. gününde (kemoterapi tedavisinin bitmesinden 6 gün sonra) nabızı 39 atım/dk'ya düştü. Yüksek doz sitozin arabinosid tedavisi başlandıktan sonraki 12. günde hastanın nabız sayısı 50/dk'nın üzerindeydi ve takip eden günlerde bradikardisi olmadı. Bradikardinin nedenlerinin diğer nedenleri dışlandı. Hastanın ejeksiyon fraksiyonunun %65 olduğu, sinus bradikardisi olduğu ve kalp hızının ritmik olduğu saptandı. Literatürde akut miyeloid lösemili yedi hastada, akut lenfoblastik lösemili bir hastada, Hodgkin dışı lenfomalı bir hastada ve yüksek doz sitozin arabinosid ile ilişkili bradikardi bildiren Hodgkin lenfomalı bir hastada bradikardi saptanmıştır. Ayrıca akut miyeloid lösemili bir hastada düşük doz sitozin arabinosid ile bradikardi gelişti. Olgumuz literatürde sitarabin nedeniyle bradikardi gelişen 11. olgudur.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Yan Etki, Akut Myeloid Lösemi, Bradikardi, Yüksek Doz Sitarabin, Yan Etki.

Abstract: Cytosine Arabinoside (Cytarabine) is commonly used agents in acute myeloid leukemia (AML). Cardiovascular side effects are not common during treatment. We aimed to present asymptomatic bradycardia developed during the first consolidation treatment in a patient with acute myeloid leukemia. A 34-year-old male patient was diagnosed with AML in February. After induction chemotherapy, high dose cytarabine treatment was started at 2x1.5 grams/m² for consolidation treatment. On the 11th day of the treatment, his pulse decreased to 39 beats/min. On the 12th day after the initiation of high dose cytosine arabinoside treatment (6 days after chemotherapy treatment ends), the patient's pulse rate was above 50/min, and there was no bradycardia in the following days. Other causes of other causes of bradycardia were excluded. It was reported that the patient had sinus bradycardia with an ejection fraction of 65% and his heart rate was rhythmic. There are seven patients with acute myeloid leukemia, one patient with acute lymphoblastic leukemia, one patient with non-Hodgkin's lymphoma, and one patient with Hodgkin's lymphoma who reported high dose cytosine arabinoside associated bradycardia. In addition, one patient with acute myeloid leukemia developed bradycardia with low dose cytosine arabinoside. Our case is the 11th case in the literature that develops bradycardia due to cytarabine.

Keywords: Cardiovascular Side Effect, Acute Myeloid Leukemia, Bradycardia, High Dose Cytarabine, Side Effect.

ORCID ID of the author: MŞ. [0000-0002-2324-7052](https://orcid.org/0000-0002-2324-7052), BÖ. [0000-0002-6193-5542](https://orcid.org/0000-0002-6193-5542), AK. [0000-0002-0305-6865](https://orcid.org/0000-0002-0305-6865), MM. [0000-0003-2416-7991](https://orcid.org/0000-0003-2416-7991), ÖB. [0000-0003-2500-9629](https://orcid.org/0000-0003-2500-9629), İA. [0000-0001-9350-1485](https://orcid.org/0000-0001-9350-1485)

Received 03.01.2024

Accepted 21.02.2024

Online published 15.04.2024

Correspondence: Mustafa ŞAHİN - Department of Internal Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Türkiye
e-mail: mstfaashn@gmail.com

1. Introduction

Cytosine Arabinoside (Cytarabine) is one of the most commonly used agents for induction and consolidation in acute myeloid leukemia (AML). Myelosuppression, neurological, gastrointestinal, and liver toxicity are common and well-known side effects of high-dose cytarabine. However, cardiotoxic side effects are rare (1). Although pericarditis, pericardial effusion, and cardiac tamponade can be seen as cardiovascular side effects, conduction defects are very rare (2). We aimed to present asymptomatic bradycardia developed during the first consolidation treatment in a patient with acute myeloid leukemia.

2. Case Report

A 34-year-old male patient was diagnosed with AML-M1 in February 2019 with a bone marrow biopsy. Flow cytometry showed a blast population with a myeloid phenotype, including greater than 80% of cells that expressed CD13, CD33, and CD117. He has no history of illness. He was given idarubicin 12 mg/m² for 3 days and cytosine arabinoside 100 mg/m² for 7 days in February 2019. After induction chemotherapy, the patient was re-performed bone marrow biopsy and aspiration. Bone marrow aspiration showed remission. In April 2019, high dose cytarabine treatment was started at 2x1.5 grams/m² for consolidation treatment. The patient had no history of cardiac disease, and his pulse rate was 84 beat/min before treatment (Picture-1). During the patient's follow-up, his pulse fell below 50 beats/min after the 7th day of

treatment. On the 11th day of the treatment, his pulse decreased to 39 beats/min (Picture-2). Other causes of bradycardia were myocardial infarction (normal cardiac enzyme), electrolyte imbalance, structural heart disease (normal echocardiography), atrioventricular block, drugs and hypothyroidism were excluded. The patient did not describe any symptoms of bradycardia, such as dizziness, palpitations or chest pain. The patient was consulted to cardiology. It was reported that the patient had sinus bradycardia with an ejection fraction of 65% and his heart rate was rhythmic. Atropine treatment was recommended. Atropine was not given because the patient had no symptoms. On the 12th day after the initiation of high dose cytosine arabinoside treatment, the patient's pulse rate was above 50/min, and there was no bradycardia in the following days. The patient's cardiac enzymes were normal and there was no ST segment change. There was no ECG finding compatible with a-v block and there was sinus bradycardia. No structural heart disease was detected on electrocardiography. Thyroid function tests in the serum examined for hypothyroidism were found to be normal. Electrolytes of potassium, magnesium and calcium were found to be normal. There was no use of medications such as beta blockers, calcium channel blockers and antidepressants that cause bradycardia. When other causes of bradycardia were excluded, the patient was associated with high dose cytosine arabinoside.

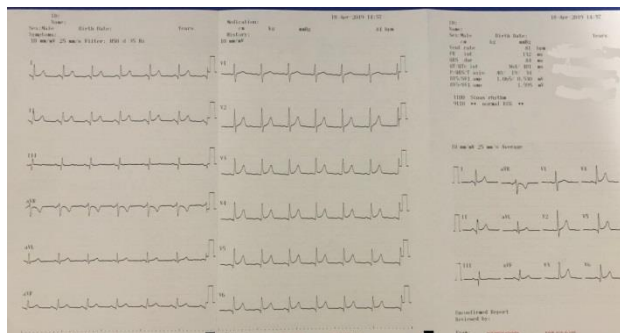


Figure 1. ECG in normal sinus rhythm.

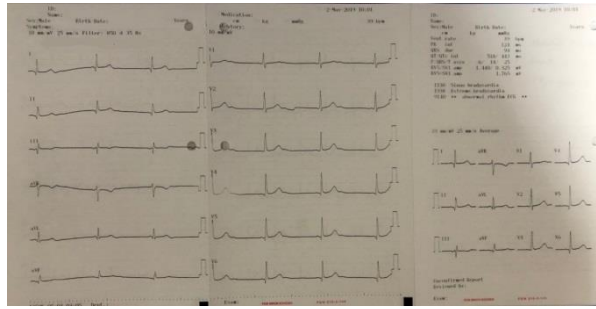


Figure 2. ECG showing sinus bradycardia

3. Discussion

Cardiac side effects due to high dose cytosine arabinoside are not very common. There are seven patients with acute myeloid leukemia, one patient with acute lymphoblastic leukemia, one patient with non-Hodgkin's lymphoma, and one patient with Hodgkin's lymphoma who reported high dose cytosine arabinoside associated bradycardia. In addition, one patient with acute myeloid leukemia developed bradycardia with low dose cytosine arabinoside.

In the literature review, some patients had bradycardia immediately after drug infusion, and some had bradycardia 3 days after the end of the treatment cycle (3-10). In our patient, bradycardia developed 7 days after the end of the treatment cycle. The mechanism of bradycardia due to high dose cytosine arabinoside is not fully understood. Although one case of low dose cytarabine has been

reported in the literature, most of the reported cases have developed due to high dose. Since our patient was asymptomatic and hemodynamically stable, he was followed up in the clinic. When a patient had hemodynamic instability, treatment should be given under close observation in intensive care units (7). Bradycardia was not seen in the previous treatment of the our patient receiving low-dose cytarabine. The patient was asymptomatic when bradycardia developed with high dose cytarabine treatment, and bradycardia spontaneously improved 12 days after treatment.

4. Conclusion

Especially patients receiving high-dose cytosine arabinoside therapy should be closely monitored for bradycardia during the first days of the cycle and for the first week after the end of the cycle.

REFERENCES

1. Chabner BA, Branes J, Cleary J, et al. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al ed. Williams Hematology. 8. New York, NY: Mc Graw-Hill; 2010.p.288-9
2. Kumar S, Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:366.
3. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, et al. Cytosine-arabinoside induced bradycardia in patient with non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1247-49.
4. Romani C, Pettinau M, Murru R, et al. Sinusal bradycardia after receiving intermediate or high dose cytarabine: four cases from a single institution. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009; 18: 320-21.
5. Stamatopoulos K, Kanellopoulou G, Vaiopoulos G, et al. Evidence for sinoatrial blockade associated with high dose cytarabine therapy. *Leuk Res* 1998; 22: 759-61.
6. Kumagawa M, Suzuki K, Nagano M, et al. High dose ara-C therapy induced bradycardia in an acute myeloid leukemia patient with inv (16)(p13q22). *Rinsho Ketsueki* 2003; 44: 404-06.
7. Wayangankar SA, Patel BC, Parekh HD, et al. High-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia *Journal of Cardiovascular Medicine* 2015; 16: 38-41.

8. Teke Hava Üsküdar, Karagülle Mustafa, Akay Olga Meltem. High dose cytosine arabinoside induced sinus bradycardia in a Hodgkin`s lymphoma patient The Anatolian Journal of Cardiology 2013; 13: 618-19.
9. Erdem F, Bilen Y, Çadirci K, et al. Low-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia in a patient with acute myeloid leukemia. J Cardiol Cases 2013; 8: 105-07.
10. Albsheer K, Fadul A, Khalafalla A, Abdalla EM, Al-Dubai H. Cytarabine-Induced Bradycardia: A Case Report. Cureus. 2022 Oct 24;14(10):e30624.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Authorship Contributions: Concept: MŞ, AK, İA. Design: MŞ, AK. Data Collection or Processing: MŞ, AK, BÖ, MM, ÖB, İA. Analysis or Interpretation: MM, ÖB, İA. Literature Search: MŞ, AK, BÖ. Writing: MŞ, AK, BÖ.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Case Report / Olgu Sunumu

Chronic Orchalgia in Adolescence: A Literature-Based Evaluation of Followed Patients
Adölesanda Kronik Orkalji Hastası Takibi

Dilşad Dereli, Baran Tokar

Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Urology, Eskişehir, Türkiye

Abstract: Orchalgia is defined as testicular pain that occurs continuously or at variable times, may be unilateral or bilateral, restricts the daily activities of the individual, and lasts for more than 3 months. Infection or local pathology may not be present. We aimed to emphasize the treatment options in cases of chronic orchalgia according to the etiology of our 3 cases who presented to the pediatric urology outpatient clinic due to testicular pain in the adolescent age group.

Keywords: Kronik orkalji, Testiküler ağrı, İdiyopatik orkalji

Özet: Orkalji, sürekli veya değişken zamanlarda ortaya çıkan, tek veya çift taraflı olabilen, bireyin günlük aktivitelerini kısıtlayan ve 3 aydan uzun süren testis ağrısı olarak tanımlanır. Enfeksiyon veya lokal patoloji bulunmayabilir. Adölesan yaş grubunda testiste ağrı nedeniyle çocuk ürolojisi polikliniğine başvuran 3 olgumuzla etiyolojiye göre kronik orkalji olgularında tedavi seçeneklerini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kronik orkalji, Testiküler ağrı, İdiyopatik orkalji

ORCID ID of the author: DD. [0000-0003-1261-3405](https://orcid.org/0000-0003-1261-3405), BT. [0000-0002-7096-0053](https://orcid.org/0000-0002-7096-0053)

Received 13.02.2024

Accepted 24.04.2024

Online published 29.05.2024

Correspondence: Dilşad DERELİ- Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Urology, Eskişehir, Türkiye
e-mail: derelidilsad@gmail.com

1. Introduction

Orchalgia is defined as testicular pain that occurs continuously or at variable times, may be unilateral or bilateral, restricts the daily activities of the individual, and lasts longer than 3 months (1). The character and localization of the pain may not be fully expressed by the patient. Infection or local pathology is often absent (2).

2. Cases

Three male patients aged 14, 16, and 17 years were evaluated in the emergency department due to testicular pain. The table below

presents the side of the pain, hospitalization status, duration of the pain, number of admissions, and scrotal Doppler findings of the patients. Scrotal Doppler ultrasound (USG) showed normal testicular parenchymal blood supply. Urinary USG and uroflow were also normal. The patients history revealed that they had similar complaints before presenting to the emergency department. Chronic orchalgia was considered, and follow-up with anti-inflammatory drugs and antibiotic treatment was recommended. It was observed that the pain regressed during the follow-up.

Table 1. Follow-up of chronic orchalgia patients

	Age	Side	Duration of pain	Number of applications	Scrotal doppler	Pathologic al finding/ test	Hospitalis ation	Treatment
Case 1	14	Bilateral	12 weeks	2 times	Normal	-	2 days	*NSAID + AB
Case 2	16	Left	14 weeks	3	Normal	-	-	*NSAID+ AB
Case 3	17	Right	13 weeks	2	Normal			*NSAID+A B

*NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug
AB: Antibiotic

3. Discussion

Factors such as epididymitis, psychogenic causes, unknown origins, trauma, tumors, orchitis/epididymo-orchitis, torsion, spermatocele, varicocele, hernia, hydrocele, and infection may contribute to the etiology of chronic orchalgia (3). Often, an etiological cause cannot be determined, leading to the condition being termed "idiopathic orchalgia" or "testicular pain syndrome".

During the patient history, inquire about the location, size, intensity, duration, type, spread, and activities that initiate or alleviate the pain. Additionally, record any previous surgeries (such as hernia repair, vasectomy, varicolectomy, hydrocelectomy, etc.).

Local findings of orchitis, epididymitis, testicular tumors, intermittent torsion,

hydrocele, epididymal cyst, varicocele, and inguinal hernia are looked for during physical examination. Additionally, examine for pathologies such as prostatitis is needed.

Routine laboratory investigations should include complete urinalysis and urine cultures, while differential diagnosis can be aided by uroflowmetry and cystourethroscopy.

Among imaging modalities, scrotal ultrasound (USG) is typically the first choice. A study in the literature found that scrotal USG detected testicular lesions in nearly 40% of cases of orchalgia lasting longer than two weeks without clinical findings. The specificity and sensitivity of USG were reported to be 70% and 90%, respectively (4).

Abdominal USG and CT scans are used to investigate intra-abdominal pathologies, urinary system stones, and bladder pathologies. Additionally, scrotal MRI is frequently employed for visualizing the scrotum, enabling the detection of masses that may not be apparent on USG. It also provides detailed structural information about testicular or extra testicular masses within the scrotum (5).

Medical treatment should be planned as the initial step. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antibiotics are administered as first-line treatments for chronic orchalgia of undetermined cause, even in the absence of detected infection. In our patients, the pain subsided with NSAID and antibiotic treatment.

Tricyclic antidepressants and alpha-adrenergic receptor blockers are also utilized in the management of chronic orchalgia of unknown etiology. In cases of severe pain, stronger analgesics may be necessary. Pain management may involve a multidisciplinary team consisting of a urologist, psychologist, and algologist (3).

Endorphins and enkephalins are the primary neurotransmitters responsible for modulating pain signals between the peripheral nerve and the spinal cord. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) is employed to alleviate pain by enhancing the release of these neurotransmitters in the dorsal horn of the spinal cord. Several studies in the literature have reported successful outcomes with TENS in treating chronic orchalgia of unknown etiology (6).

Additionally, a study by Başal et al. utilized the pulsed radio-frequency denervation method in treating chronic orchalgia in 5 cases, monitoring the cases for an average of 20 months and reporting no complications.

In patients who do not respond to medical treatment, minimally invasive treatment options should be considered. Treatment options for orchalgia may include fine needle aspiration or enucleation from a cystic lesion, which could be the source of pain. Additionally, lowering the levels of tumor

necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interleukin 8, which are key pain mediators and are often increased in cystic lesions, may help alleviate symptoms (7).

Positive outcomes have been reported with the combination of local anesthetics and methylprednisolone in spermatic cord blocks. Yamamoto et al. found favorable results in patients who underwent spermatic cord block with 1% lidocaine + 1 ml methylprednisolone and bilateral pelvic plexus infiltration with 5 ml bupivacaine + methylprednisolone under TRUS guidance (8).

The impar ganglion is the final link of the paravertebral sympathetic chain. It is located on the anterior surface of the sacrum, in the retroperitoneal space, anterior to the sacrococcygeal junction-coccyx. It controls the pain sensation of the genital organs, the last part of the digestive tract, and the function of the blood vessels.

The block aims to deactivate the nerves of this overworked nerve bundle by numbing the ganglion with a local anesthetic. When this overwork is prevented by the block, there is a significant improvement in symptoms.

Surgical treatment options include denervation of the spermatic cord, which can now be performed as testicular microsurgical denervation using an operating microscope. Heidenreich et al. followed patients for an average of 31.5 months in a series of 35 cases and reported a complete response in 34 of 35 patients (96%). No complications were observed in any of the patients, and postoperative testicular atrophy or hydrocele was not reported (9).

Vasovasostomy or epididymovasostomy operations, as well as epididymectomy, are among the surgical interventions performed for chronic orchalgia. Orchiectomy is considered the last resort in cases where medical treatments, minimally invasive interventions, and microscopic spermatic cord denervation fail. A success rate of 75% is reported with orchiectomy for chronic orchalgia (10). However, Costabile et al. reported that pain persisted in 80% of patients after orchiectomy (11). Therefore, all patients

should be thoroughly informed about the possibility of phantom orchialgia or contralateral pain before undergoing the operation. In a study analyzing the method of orchiectomy, a success rate of 73% was reported with inguinal orchiectomy, while this rate was 55% with scrotal orchiectomy (10).

4. Conclusion

No etiology causing chronic testicular pain was found in our patients pain decreased with NSAID and antibiotic treatment and regressed with follow-up. However, this treatment may not always be sufficient to relieve pain. For this purpose, a comprehensive and detailed analysis of the patients history should be made, and in cases where the etiology of

orchialgia is unknown, it is recommended to follow a gradual and systematic treatment approach. By adopting a step-by-step treatment plan and actively involving the patient in the decision-making process, we can increase the likelihood of successful outcomes. In this study, we aimed to evaluate various diagnostic, follow-up, and treatment approaches for our patients by referring to the existing literature.

Informed consent was obtained from the patients' families for the publication of this case, and the publication adheres to the ethical standards of our institution. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this study, and no financial support was received.

REFERENCES

1. Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, Foret JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic testicular pain. *J Urol* 1990; 143: 936–939.
2. Engeler D (chairman), Baranowski AP, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, Oliveira P, van Ophoven A, Williams AC. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain, 2012.
3. Kumar P, Mehta V, Nargund VH. Clinical management of chronic testicular pain. *Urol Int* 2010; 84(2):125-131.
4. Lau MWM, Taylor PM, Payne SR. The indications for scrotal ultrasound. *Br J Radiol* 1999; 72: 833–837.
5. Cramer BM, Schlegel EA, Thueroff JW. MR imaging in the differential diagnosis of scrotal and testicular disease. *Radiographics* 1991; 11: 9–21.
6. Macrae B. Pain—new thoughts on an old problem. *Urology News* 2000;4(5): 6–8.
7. Granitsiotisa P, Kirkb D. Chronic Testicular Pain: An Overview. *European Urology* 2004; 45:430–436.
8. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Management of chronic orchialgia of unknown etiology. *Int. J Urol* 1995; 2(1): 47–49.
9. Heidenreich A, Olbert P, Engelmann UH. Management of chronic testalgia by microsurgical testicular denervation. *Eur Urol* 2002, 41(4):392-397.
10. Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, Foret JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic testicular pain. *J Urol* 1990; 143: 936-939.
11. Costabile RA, Hahn M, McLeod DG. Chronic orchialgia in the pain prone patient: the clinical perspective. *J Urol* 1991; 146: 1571-1574.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Authorship Contributions: Concept: DD Design: DD Data Collection or Processing: DD, BT, Analysis or Interpretation: DD, BT Literature Search: DD, Writing: DD

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Case Report / Olgu Sunumu

Demonstration of Cicatricial Stage with Optical Coherence Tomography in A Child with Best Vitelliform Macular Dystrophy

Best Vitelliform Makular Distrofil Bir Çocukta Optik Koherans Tomografi İle Sikatriyel Evrenin Gösterilmesi

Kenan Dağdelen

Department of Ophthalmology, Beytepe Şehit Murat Erdi Eker State Hospital., Çankaya, Ankara, Türkiye

Abstract: Best vitelliform macular dystrophy (BVMD) is a rare hereditary macular dystrophy. Various staging systems are performed in the clinical evaluation of BVMD. In this case report, it is aimed to demonstrate the presence of cicatricial stage in a 9-year-old boy. A 9-year-old boy was applied to our Eskisehir Yunus Emre State Hospital Ophthalmology Clinic with decreased visual acuity in his right eye. When the family history of the patient was questioned, it was learned that the other family members were also followed in another center due to loss of vision. BMVD diagnosis was confirmed by using electrophysiological tests and additional clinical studies. In optical coherence tomography, a hyporeflective lesion consistent with subretinal fluid was observed for both eyes. Additionally, a hump-shaped subretinal hyporeflective lesion was found in the right eye. Visual acuity is generally stable in the early stages of the disease for patients with BVMD, but the presence of a visual impairment is usually thought as a sign of the development of a choroidal neovascular membrane. Although rare, however, cicatricial stage, which is observed in the advanced stages of the disease, can be seen in small children. Distinguishing choroidal neovascular membrane from the cicatricial stage is necessary especially in children due to the risk of amblyopia and to make an accurate treatment planning.

Keywords: Best vitelliform macular dystrophy, optic coherence tomography, cicatricial stage

Özet: Best Vitelliform Makula Distrofisi (BVMD), nadir görülen kalıtsal bir makula distrofidir. BVMD'nin klinik değerlendirmesinde çeşitli evreleme sistemleri uygulanmaktadır. Bu olgu sunumunda 9 yaşında bir erkek çocukta sikatriyel evrenin varlığının gösterilmesi amaçlanmaktadır. 9 yaşında erkek çocuk, sağ gözünde görme keskinliği azalması şikayetiyle Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğine başvurdu. Hastanın soy geçmişi sorgulandığında, ailedeki diğer bireylerin de görme kaybı nedeniyle başka bir merkezde takip edildiği öğrenildi. BMVD tanısı elektrofizyolojik testler ve ek klinik çalışmalar kullanılarak doğrulandı. Optik koherans tomografide her iki gözde subretinal sıvı ile uyumlu hiporeflektif lezyon izlendi. Ayrıca sağ gözde tümsek şeklinde subretinal hiporeflektif lezyon tespit edildi. BVMD'li olgularında hastalığın erken evrelerinde görme keskinliği genellikle stabildir. Ancak görme bozukluğunun varlığı genellikle koroidal neovasküler membran gelişiminin bir işareti olarak düşünülür. Nadir de olsa hastalığın ileri evrelerinde görülen sikatriyel evre küçük çocuklarda da görülebilmektedir. Özellikle çocuklarda ambliyopi riski nedeniyle koroidal neovasküler membranın sikatriyel evreden ayırt edilmesi ve doğru tedavi planlaması yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Best vitelliform makula distrofisi, Optik koherans tomografi, sikatriyel evre

ORCID ID of the author: [KD.0000-0003-0615-3721](https://orcid.org/KD.0000-0003-0615-3721)

Received 02.02.2024

Accepted 04.04.2024

Online published 14.05.2024

Correspondence: Kenan DAĞDELEN-Department of Ophthalmology, Beytepe Şehit Murat Erdi Eker State Hospital, Çankaya, Ankara, Türkiye-mail: ysfknn@hotmail.com

1. Introduction

Best vitelliform macular dystrophy (BVMD) is one of the most frequently encountered autosomal dominant (AD) retinal dystrophies and it predominantly affects the macula ^[1]. BMVD is typically bilateral although asymmetric disease is not uncommon ^[2]. BVMD is a hereditary retinal disease characterized by the bilateral accumulation of large egg yolk-like lesions in the sub-retinal and sub-retinal pigment epithelium spaces. Macular degeneration in BVMD can begin in childhood or adulthood. The variation in the age of onset is not clearly understood ^[3]. In our case report, a 9-year-old child with a typical BVMD pattern was presented and the presence of a rare cicatricial stage in other eye was demonstrated with fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography.

2. Case Presentation

A nine-year-old boy was applied to our clinic with reduced visual acuity in his right eye.

The family history of the patient was also questioned. The other family members were followed in another center related with visual impairment. The best corrected visual acuity (BCVA) was 20/30 in the right eye and 20/100 in the left eye. Biomicroscopic examination, intraocular pressure, anterior segment evaluation and pupillary reflex were normal. EOG was depressed with Arden ratio of 1.25 and 1.34 in the right and left eyes, respectively. An Arden ratio <1.5 along with clinical features is considered diagnostic of BVMD. There was a positive family history, but examination of family members or genetic testing could not be done. Fundus examination revealed a subretinal yellowish lesion in each eye, which was more characteristic in the left eye, demonstrating a typical vitelliform pattern in the central macula. Asymmetric pigmentary alterations were determined in the center of the yellowish lesion in the right eye, (figure 1, 2). Fundus fluorescein angiography performed at the same time (figure 3, 4).



Figure 1. The right eye had central pigmentary alterations surrounded by a ring of yellowish deposits.



Figure 2. The left eye had macular pigmentary alterations surrounded by yellow deposits in a ring-like manner.

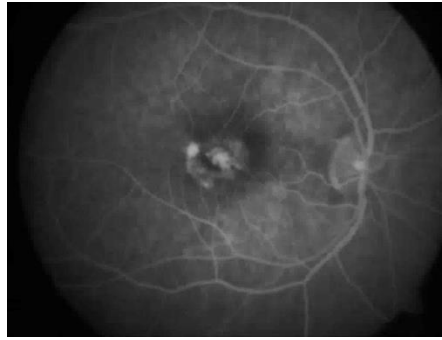


Figure 3.Right eye, fundus fluorescein angiography demonstrating unshaped hyperfluorescence fields and focal hypofluorescence at the center of the lesion.

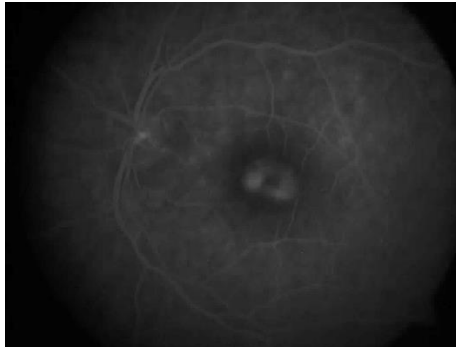


Figure 4.Left eye, fundus fluorescein angiography demonstrating regular oval shape hyperfluorescence zone compatible with the yellowish lesion at the center of macula. The fluorescein accumulation within the lesion in the late phase.

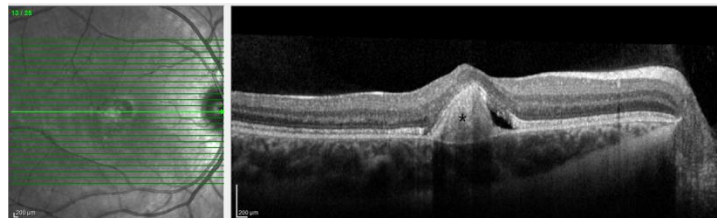


Figure 5. Right eye had a hyperreflective mound in the hyporeflective subretinal space under the fovea region (showing with black star -*). The elevation of the macula with a highly reflective subfoveal mass, corresponding to the scar [1]. All retinal layers and RPE appear to be relatively preserved over the entire area. The thickened photoreceptor layer at the left borders of the serous retinal detachment corresponds to an outer ring of increased hyperfluorescence. An area of partial photoreceptor loss around the central mass co-locates to reduced perifoveal hypofluorescence zone. The prominent scar under the fovea seems to contain an irregular RPE cell layer.

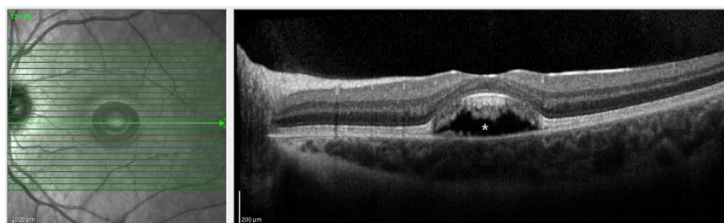


Figure 6. Left eye, hypo reflective field compatible with subretinal fluid (showing with white star -*). Pictures demonstrating thickened ellipsoid zone which is separated from the retinal pigment epithelium/Bruch complex by an optically clear space typical of vitelliform lesion.

3. Discussion and Conclusion

BVMD is an autosomal dominant inheritance maculopathy with different expressiveness and penetration, associated with mutations of the bestrophin gene located in chromosome 11 (11q131). The product of said gene is bestrophin-1, a transmembrane protein the expression of which is related with chlorine channels in the EPR cells ^[4].

Several classifications of BVMD have been suggested, according to the aspect of the lesions on ophthalmoscopy. The first stage is generally considered as the carrier or previtelliform stage among these classifications, in which the fovea is normal or demonstrates discrete RPE changes, in combination with an abnormal EOG. This stage may be followed by the vitelliform stage, in which a slightly increased macular lesion is observed, that is completely filled with yellowish material, resembling an egg yolk. In the next stage, the previously confluent vitelliform material breaks up, resulting in the vitelliruptive or “scrambled-egg” stage. This may then be followed by the pseudo hypopyon stage in which a horizontal level of the yellowish vitelliform material is observed in the inferior part of the lesion. Above this level of vitelliform material, the lesion consists of relatively transparent fluid. By the time, chorioretinal atrophy ensues, in the so-called atrophic stage. When subsequent scarring appears, which is sometimes related with choroidal neovascularization, this is thought to be the final cicatricial and/or neovascular stage by most classifications ^[1]. Many patients demonstrate a different stage in each eye ^[5]. Even eyes with lesions in the cicatricial stage often retain a remarkably good visual acuity, despite impressive central scarring ^[6].

Best's disease is usually diagnosed in childhood. However, vision loss or scar formation occurs at later ages. Visual acuity was initially normal or slightly decreased. Vision is preserved in most patients until old

age. However, some patients (even young people) may experience reduced vision down to the level of counting fingers ^[7]. The decrease in vision in patients is often temporary. Visual acuity is generally stable for long periods of time in patients with BVMD, but if visual impairment occurs, usually the development of a choroidal neovascular membrane is considered ^[8]. Reports indicate that sudden vision loss during the natural course of BVMD is caused by secondary neovascularization (NV) and is a relatively common occurrence ^[9]. A leakage from the lesion in fundus fluorescein angiography signifies the development of the neovascular membrane. In optic coherence tomography, subretinal or intraretinal fluids in addition to hyperreflectivity are observed due to neovascularization ^[10]. We did not observe these findings in our case.

Using OCTA, Batioğlu et al. detected NV networks with associated polypoidal dilations at the choriocapillary level in both eyes of a pregnant BVMD patient with complaints of reduced vision, and described the case as pachychoroid neovascularopathy ^[11].

BVMD is a rare retinal disease and has a highly variable phenotypic expression ^[12]. In BVMD macular degeneration can start in childhood or adulthood. The variation in the age of onset is not well understood ^[3]. The last stage of BVMD is generally observed in an advanced age. The cicatricial stage is rarely observed among small children. Distinguishing choroidal neovascular membrane from the cicatricial stage is necessary especially for children because of the risk of the amblyopia and to make an accurate treatment planning. The cicatricial stage should be kept in mind when subretinal hemorrhage and exudates are not observed but a typical hump-like hyperreflective lesion is observed in optical coherence tomography.

REFERENCES

1. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009 May;28(3):187-205.
2. Tewari R, Kumar V, Ravani R, Dubey D, Chandra P, Kumar A. Macular hole-associated retinal detachment in Best vitelliform dystrophy: Series of two cases and literature review. *Indian J Ophthalmol.* 2018 May;66(5):708-711.
3. Lin Y, Li T, Ma C, Gao H, Chen C, Zhu Y, Liu B, Lian Y, Huang Y, Li H, Wu Q, Liang X, Jin C, Huang X, Ye J, Lu L. Genetic variations in Bestrophin 1 and associated clinical findings in two Chinese patients with juvenile onset and adult onset best vitelliform macular dystrophy. *Mol Med Rep.* 2018 Jan;17(1):225-233.
4. Hartzell C, Qu Z, Putzier I, Artinian L, Chien LT, Cui Y. Looking chloride channels straight in the eye: bestrophins, lipofuscinosis, and retinal degeneration. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:292-302. Review. PubMed PMID: 16174869.
5. Clemett R. Vitelliform dystrophy: long-term observations on New Zealand pedigrees. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1991;19(3):221-7. PubMed PMID: 1958368
6. Chung MM, Oh KT, Streb LM, Kimura AE, Stone EM. Visual outcome following subretinal hemorrhage in Best disease. *Retina.* 2001;21(6):575-80. PubMed PMID: 11756879
7. Gurelik G. Herediter Makula Hastalıkları. *Ret-Vit.* 2008;16:165-181
8. Céspedes A, Pérez-De-Arcelus M, García-Arumí J. [Best's vitelliform macular dystrophy associated with choroidal neovascularization]. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2012;87(10):333-6.
9. Jale Menteş, Mine Esen Baris. A case report: Multimodal Imaging Characteristics of Quiescent Type 1 Neovascularization in Best Vitelliform Macular Dystrophy. 2021; 51(3): 188-191
10. Andrade RE, Farah ME, Cardillo JA, Höfling-Lima AL, Uno F, Costa RA. Optical coherence tomography in choroidal neovascular membrane associated with Best's vitelliform dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(2):216-8. PubMed PMID: 11952492.
11. Batoğlu F, Yanık Ö, Demirel S, Çağlar Ç, Özmert E. Pakikoroide neovaskülopatinin eşlik ettiği bir Best hastalığı olgusu. *Türk J Ophthalmol.* 2019;49:226-229.
12. Guziewicz KE, Sinha D, Gómez NM, Zorych K, Dutrow EV, Dhingra A, Mullins RF, Stone EM, Gamm DM, Boesze-Battaglia K, Aguirre GD. Bestrophinopathy: An RPE-photoreceptor interface disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:70-88.

Ethics

Informed Consent: The authors declared that informed consent form was signed by the patient.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Surgical and Medical KD Practices: KD Concept: KD Design: KD Data Collection or Processing: KD Analysis or Interpretation: KD Literature Search: KD Writing: KD.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Review / Derleme

Stem Cell Studies of Professor Doctor Sureyya Tahsin Aygun
Profesör Doktor Süreyya Tahsin Aygün'ün Kök Hücre Çalışmaları

Hakan Ay, Abdullah Ortadeveci, Burak Kucuk, Hilmi Ozden

Anatomy Department, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Türkiye

Abstract: Stem cells are unspecialized cells in the human body. They can differentiate into any cell of the organism and have the ability to renew themselves. Thus, they contribute to the formation of all mature cells in the body and form the basis of every cell, tissue and organ. A stem cell can ensure both self-renewal and differentiation. Süreyya Tahsin Aygün (1895-1981) received his Ph.D. from the Berlin School of Veterinary Medicine in 1926. He focused on cell culture and conducted studies on cardiac stem cells. He observed the regenerative and proliferative capacity of cardiac stem cells. Aygün concluded that young, immature, homogeneous human cells have an unexpected medical effect because animal cells are suitable for animal organism and human cells are suitable for human organism. Aygün's treatment with human cell cultures can be used for many diseases such as heart, kidney, liver and circulatory diseases, stroke, tumors, schizophrenia and multiple sclerosis. Even prolongation of physiological age and life expectancy combined with visible rejuvenation has come into the realm of possibility as pathophysiologically aging cells regress and are replaced by young, viable human cultured cells. Süreyya Tahsin Aygün is the first Turkish scientist to work on stem cells. Süreyya Tahsin Aygün's studies in Germany and Turkey demonstrate his contribution to stem cell and regenerative medicine. Looking at Aygün's other studies, one better understands the importance of joint research between veterinary medicine and medicine. Ord. prof. Aygün's work "Die Human-Zellkultur-Therapie, Neue erfolgreiche Möglichkeiten zur Therapie des Mongolismus und anderer Krankheiten" and other works should be reissued in view of their contribution to today's medical developments.

Anahtar Kelimeler: Stem cell, cell culture, Süreyya Tahsin Aygün, Cell culture history, Stem-cell history

Özet: Kök hücreler insan vücudundaki özelleşmemiş hücrelerdir. Organizmanın herhangi bir hücresine farklılaşabilirler ve kendilerini yenileme yeteneğine sahiptirler. Böylece vücuttaki tüm olgun hücrelerin oluşumuna katkıda bulunurlar ve her hücre, doku ve organın temelini oluştururlar. Bir kök hücre hem kendini yenilemeyi hem de farklılaşmayı sağlayabilir. Süreyya Tahsin Aygün (1895-1981), doktoraasını 1926 yılında Berlin Veteriner Fakültesi'nden aldı. Hücre kültürü üzerine yoğunlaştı ve kalp kök hücreleri üzerine çalışmalar yaptı. Kalp kök hücrelerinin rejeneratif ve proliferatif kapasitesini gözlemledi. Aygün, genç, olgunlaşmamış, homojen insan hücrelerinin beklenmedik bir tıbbi etkiye sahip olduğu sonucuna vardı çünkü hayvan hücreleri hayvan organizması için, insan hücreleri ise insan organizması için uygundu. Aygün'ün insan hücre kültürleri ile tedavisi kalp, böbrek, karaciğer ve dolaşım hastalıkları, felç, tümörler, şizofreni ve multipl skleroz gibi birçok hastalık için kullanılabilir. Patofizyolojik olarak yaşlanan hücreler gerileyip yerlerini genç, canlı insan kültür hücrelerine bıraktıkça, fizyolojik yaşın ve yaşam süresinin uzatılması ve gözle görülür bir gençleşme bile mümkün hale gelmiştir. Süreyya Tahsin Aygün, kök hücreler üzerinde çalışan ilk Türk bilim insanıdır. Süreyya Tahsin Aygün'ün Almanya ve Türkiye'de yaptığı çalışmalar, kök hücre ve rejeneratif tıba yaptığı katkıları ortaya koymaktadır. Aygün'ün diğer çalışmalarına bakıldığında veteriner hekimlik ile tıp arasındaki ortak araştırmaların önemi daha iyi anlaşılıyor. Ord. prof. Aygün'ün "Die Human-Zellkultur-Therapie, Neue erfolgreiche Möglichkeiten zur Therapie des Mongolismus und anderer Krankheiten" adlı eseri ve diğer eserleri günümüz tıbbındaki gelişmelere katkıları açısından yeniden yayınlanmalıdır.

Keywords: Kök hücre, hücre kültürü, Süreyya Tahsin Aygün, hücre kültürü tarihi, kök hücre kültürü tarihi

ORCID ID of the author: HA. [0000-0003-4638-0750](https://orcid.org/0000-0003-4638-0750), AO. [0000-0001-6575-5699](https://orcid.org/0000-0001-6575-5699), BK [0000-0002-0162-4742](https://orcid.org/0000-0002-0162-4742), HÖ. [0000-0003-2466-2757](https://orcid.org/0000-0003-2466-2757)

Received 04.06.2024

Accepted 04.07.2024

Online published 16.07.2024

Correspondence: Hakan AY - Anatomy Department, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Türkiye
e-mail: hakanay@ogu.edu.tr

1. Introduction

1.1 Stem Cells

Stem cells are cells that have not yet developed their structures or proteins and have not differentiated into the characteristics of a particular cell or tissue type. Therefore, they contribute to the formation of all mature cells in the human body and form the basis of every cell, tissue, and organ. A stem cell can ensure both self-renewal and differentiation. The way to do this is through asymmetric division. However, cell division can be both symmetric and asymmetric. Symmetric division results in identical cells (cloning of cells). Asymmetric division is specific to stem cells and therefore gives rise to cells for differentiation (different from the stem cell), but still associated with cells of the same origin (i.e., still stem cells). In this way, self-renewal is also ensured, and over time a lineage of differentiated cells is generated, which in turn are transferred to the affected tissue or organ (1).

Stem cells are unspecialized cells of the human body. They can differentiate into any cell of an organism and are capable of self-renewal. Stem cells are found in both embryos and adult cells. There are several stages of specialization. The developmental potential decreases with each stage, which means that a unipotent stem cell cannot differentiate into as many cell types as a pluripotent stem cell (2).

In recent decades, several categories of stem cells have been studied in detail: ESCs, fetal stem cells, and somatic/adult stem cells. However, the derivation of pluripotent ESCs, which involves the destruction of a developing embryo, and the use of fetal stem cells from aborted/viable fetal tissue are associated with several ethical and legal problems. In addition, these pluripotent ESCs and possibly fetal stem cells, which have oncogenic properties similar to cancer stem cells, pose a major safety risk because they can undergo unwanted differentiation and carry the risk of malignant transformation after transplantation. For example, teratomas form in vivo when inoculated into mice with severe combined immunodeficiency. The human placenta is a transient but vital organ

in reaching stem cells. Pregnancy is an alternative source of stem cells. Not only does the uterus play an important role in determining the optimal growth path of the fetus, but it also provides a rich source of stem cells that may offer additional advantages in proliferation and plasticity compared to adult stem cells. The placenta and umbilical cord have traditionally been considered only biological waste and are usually discarded after birth. This helps to reduce the ethical concerns associated with ESCs. Unlike stem cells from other sources such as bone marrow, adipose tissue, and endometrium, placental and umbilical cord tissue are available in large quantities, and stem cell derivatives can be readily obtained without donors having to undergo invasive surgery (3).

Stem cells are divided into five categories depending on the source from which they are obtained (derived):

Embryonic stem cells

Embryonic cell lines are derived from the epiblast tissue of the blastocyst structure, which is aligned with the inner wall of the blastocyst. The blastocyst is a structure that forms in the early stages of embryonic development, approximately between the 4th and 5th day after fertilization in humans. The blastocyst consists of 50-150 ESCs. It is pluripotent and pluripotent stem cells can form all cell types of each of the three main germ layers of the body (endoderm, mesoderm and ectoderm). Given sufficient and necessary stimulation of a particular cell type, ESCs can differentiate into more than 200 cell types found in the adult body. ESC has the potential to divide in vitro after administration of appropriate stimulants for differentiation, with each daughter cell also remaining pluripotent. Because of their unique unlimited expansion capacity, ESCs are considered a hypothetical cell source for regenerative medicine and a basis for tissue replacement in various diseases.

Fetal stem cells

Fetal stem cells (FSCs) can be isolated from fetal hematopoietic stem cells, fetal mesenchymal stem cells and neural crest stem cells. FSCs have been shown to have higher pluripotency potential and lower immunogenicity compared to adult stem cells (ASCs).

Stem cells from infants

Stem cells from infants can be obtained from perinatal stem cells. These are tissues such as amniotic fluid, umbilical cord and placental membranes. These tissues are composed of several stem cell types that have characteristics of both ESCs and ASCs. Amniotic fluid stem cells, umbilical cord stem cells (UCSCs), and placenta-derived stem cells can be easily obtained at the end of pregnancy. These stromal cells are considered the best candidates for stem cell therapy because they are the richest source of hematopoietic stem cells (HSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs).

Adult stem cells

ASCs or somatic stem cells are undifferentiated cells found in postnatal adult tissues and can be unipotent or multipotent. However, due to their lower capacity for cellular differentiation, ASCs are sometimes referred to as progenitor cells. These cells are usually epidermal stem cells (EDSCs), neural stem cells (NSCs), MSCs and HSCs.

Induced pluripotent stem cells

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are generated from somatic stem cells that have been reprogrammed into an ESC-like state. iPSCs have the characteristics of ESCs and can differentiate into three main germ layers. These cells have the advantage of being derived from autologous cells of several patients and have a lower risk of rejection (4).

Origin, aggregation process and plasticity of stem cells: After in vitro fertilization of the native oocyte or in vitro, pluripotent embryonic stem cells form as an inner cell mass in a blastocyst. Stem cells show that their potential spectrum is large and that cells in one tissue can be reprogrammed under

experimental conditions and with appropriate culture cells to become mature cells in another tissue from which they are derived. In other words, they can act as multipliers. This is called plasticity and is the basis of cell therapy. Fetal stem cells are found in the organs of the fetus. This source belongs to embryonic body tissue (which can be obtained after spontaneous abortion due to disease, etc.) and then, with proper culture, to reprogrammed cells that act as multipotent cells. The plasticity of stem cells is the ability to give rise to different cell types. The potency of stem cells decreases through differentiation as they develop from early embryogenesis into mature, specialized cells. In this study, stem cell research and the contribution of Süreyya Tahsin Aygün to stem cell research are discussed.

The History of Stem Cell Research

The term stem cell was first used in 1868 by the famous German biologist Ernst Haeckel to describe the property of the fertilized egg cell to form all the cells of the organism. The history of stem cell therapy began in 1888, when German scientist and Darwinist Ernst Haeckel combined the concepts of phylogenesis and ontogenesis to define a stem cell. The stem cell, an evolutionary concept for a primitive cell that decays into all cells and multicellular organisms, is often given as Haeckel's argument from his observations of embryonic development and the distinction between fertilized and unfertilized eggs. When stem cells were first defined by two German zoologists, Theodor Heinrich Boveri and Valentin Haecker, they set out to identify a population of different cells in the embryo that could differentiate into further specifications. When the term stem cells were used by other histo-embryologists such as Theodor Boveri and Valentin Haecker to describe the hereditary properties of germ cells (spermatogonia and oocytes), they officially entered the scientific field and led to the development of the term pluripotency. They precisely determined the self-renewal and differentiation properties of adult cells and a stem cell into somatic (adult) cells (5).

Stem cells have also attracted the attention of researchers working in fields other than

embryology. For example, Artur Pappenheim, working with amphibians at Virchow's Pathological Institute in Berlin on the formation of erythrocytes, referred to the precursors of erythrocytes and leukocytes as "stem cells" Pappenheim knew "stem cells" or "mother cells" as well as their egg or follicle cells, spermatoblasts or spermatogonia, sensory cells or sensory support cells, and noted that they differentiate into ganglion cells or neuroglia and various connective tissue cells. In his later studies with various types of leukemia, Pappenheim found that myelocytes and lymphocytes arise from the same "lymphomyeloblastic multipotent stem cells" (6).

Studies by Franz Ernst Christian Neumann and Alexander Alexandrovich Maximov, histologists who worked on bone marrow research in 1902, have revealed that the first stem cell transplant for treatment purposes was performed by French oncologist George Mathe in 1958. Six nuclear researchers who were accidentally exposed to radioactive material were implanted with stem cells through a bone marrow transplant. Another study by George Mathe in 1963 enlightened the scientific community when he successfully performed a bone marrow transplant on a patient with leukemia. The first allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) was initiated in 1957 by Dr. E. Donnall Thomas, who pioneered it. In this first attempt, all six patients died. In 1969, Dr. E. Donnall Thomas performed the first bone marrow transplant in the United States, but the success of allogeneic therapy remained secret. In 1972, the year cyclosporine (an immunosuppressant) was discovered, the first successes of allogeneic transplantation for aplastic anemia and acute myeloid leukemia in a 16-year-old girl were reported. In the 1960s to 1970s, Friendenstein and colleagues demonstrated the relationship between osteogenic differentiation and a small subpopulation of bone marrow-derived cells in a series of studies on bone marrow aspirates. These cells were then able to differentiate from the hematopoietic population as adherent cells in tissue culture dishes and proliferate rapidly. Another important breakthrough for Friendenstein's

team is the discovery that these cells can form the colony-forming unit when bone tissue is formed. Bone marrow was cultured as a suspension culture and then differentiated into osteoblasts, adipocytes and chondrocytes, giving these cells the ability to proliferate and differentiate into different cell types. The discovery of human embryonic stem cells (hESCs) by Caplan in 1991 coined the term "mesenchymal" stem cells, which had previously been called stromal stem cells or "osteogenic" stem cells and is still in common use today. The path of stem cell therapy prior to the 1960s, which began with bone marrow transplantation and evolved into a new therapeutic tool in advanced years, is regenerative medicine for the treatment of numerous incurable diseases, including neurological disorders, pulmonary dysfunction, metabolic/endocrine disorders, reproductive disorders, skin burns, and cardiovascular disease (7).

1.2 Prof. Dr. Süreyya T. Aygün and Stem Cell Studies

Süreyya Tahsin Aygün (1895-1981) entered the Military Veterinary School in Haydarpaşa in 1910. After completing his studies in 1920, which he had to interrupt due to the outbreak of World War I, he joined the army as a first lieutenant of veterinary medicine. During the War of Independence, he worked as a specialist and manager at the Serum and Vaccine Institute in Ankara. He continued his studies at the Faculty of Veterinary Medicine, which he began in Ankara in 1923, and was appointed associate professor on December 22, 1934. Aygün passed the examination opened on September 10, 1924, and completed his specialization in "Bacteriology, Virology and Infectious Diseases" at the Reich Health Office in Berlin. On May 20, 1926, he received his doctorate from the Higher Veterinary School in Berlin. To expand his knowledge, he worked at the Pasteur Institute in France, at the Experimental Therapy in Frankfurt, at the Robert Koch Institutes in Berlin and at the Mödling Serum Vaccine Institute. Aygün returned to his homeland on October 22, 1927, and continued his studies at the Faculty of Veterinary Medicine, which began teaching in Ankara as the faculty of the Higher Institute

of Agriculture, opened in 1933 by decisions of the Ministry of National Defense and the Council of Ministers, and became an associate professor on December 22, 1934. He was promoted to professor on July 24, 1937, and to full professor on October 9, 1944. He was retired on July 13, 1965, in accordance with the College Act. He is the first Turkish scientist to begin work on stem cells. In addition to vaccine research, he conducted studies on cardiac stem cells, focusing on cell cultures. He observed the regenerative and proliferative abilities of cardiac stem cells. Aygün gradually concluded that young immature homogeneous human cells have unexpected medicinal power, just as animal cells are suitable for animal organism and human cells are suitable for human organism. The human cell culture preparations that Aygün produced in his laboratory using his special methods were administered by his colleagues to humans by intravenous or intramuscular injections, where they reached homologous or related cell areas, showed rapid reproductive activity, and restored the structure of the diseased organ and took over functions that were impaired or, better, were shown to be unable to perform. One of Aygün's greatest contributions to our country was to prevent the importation of the drug thalidomide, which was manufactured to treat morning sickness and vomiting in pregnant women. The side effects and damage (babies with missing limbs and handicapped births) of this drug, produced in the 1950s to treat morning sickness and vomiting in pregnant women, were discovered in 1961-1962 and went down in history as the "thalidomide disaster". It is thanks to his initiative that almost no one in our country was affected by this disaster (8).

Prof. Süreyya Aygün continued his studies, which he had started with the aim of growing viruses on tissue culture media, for many years and brought the techniques and developments into the scientific life with his researchs and publications for the first time in our country. The tissue culture medium that Aygün used in this research was his own formula. In addition to this originality, it is of great importance that he introduced an economical technique to laboratory research, which is used instead of the experimental

animal (live sheep), which is expensive and cumbersome and always brings the possibility of contamination. Aygün prepared an average of 400 tissue cultures from one sheep embryo by using skin and lung tissues from sheep embryos and the corioallantoic membrane from chicken embryos, obtaining a material that can replace 400 experimental animals. With this research, Aygün introduced the in vitro titration method in parallel with in vivo titrations of sheep pox virus in sheep and achieved success in applying the neutralization assay, which is the basis for virus studies and diagnosis, to tissue cultures. The smallpox vaccine produced by detecting viruses in tissue cultures was successfully used in thousands of animals in Ankara and Konya (9).

Aygün published an article in 1937 entitled "Filterable virus species, cultivation and immunity experiments carried out with them, in the field of artificially cultured living cells (10).

Dr. Aygün taught in graduate seminars the methods of "growing tissue cultures and reproduce viruses on cultures," which he supplemented with his own knowledge during his studies at the Virus Research Institute of Cornell College, to which he was sent for a year in the United States between 1953 and 1954. As a result of his work here, he grew and produced seven different viruses in tissue culture (9).

Süreyya Aygün emphasized with his study and publications that cell material is the best test material for studying the effects of drugs, vaccines, sera and various pathogens on cells and organs, both in our country and internationally. This research method has proven to be useful in comparison with experiments on live animals and is also a method that leads to a meaningful result. These studies brought Aygün into contact with the "Europäischen Union gegen den Missbrauch der Tiere" (European Union against the Abuse of Animals) and "Internationalen Vereinigung gegen qualvolle Tierversuche" (International Association against Torturous Animal Experiments)." Through these channels he held scientific conferences in many cities in Europe. In this

way, he made the results of his uninterrupted work known to the scientific world outside the college, where he retired in 1965. Aygün concluded that young, immature, homogeneous human cells have an unexpected medical effect, as animal cells are suitable for animal organism and human cells are suitable for human organism. Süreyya Tahsin Aygün is one of the scientists who have pioneered the field of stem cells worldwide. He has conducted research using fetal transplants from animals and umbilical cord blood transplants to find cures for diseases (9).

According to Dr. Med. Karl Otto Heede, Aygün succeeded in demonstrating through detailed scientific research that human cell culture preparations injected intravenously or intramuscularly reach homologous organs or related cell regions. It was observed that these undifferentiated fetal cells, in the course of rapid proliferation, could rebuild the diseased organ and take over its impaired or weakened function. In this way, it was thought, injection implantation could successfully replace organ transplantation, which is unsuccessful in most cases. Aygün achieved the most sensational success in treating mongoloid children by injecting fetal human cells. A few days after the injection, the cell culture selected according to the type of disease began to develop, resulting in complete normalization with continued cell division in the dysfunctional brain centers (9).

The methods of cell culture injection prepared by Aygün in the laboratory and applied by his colleagues were used in about 2000

mongoloid children and patients with nodular bovine exanthema (Lumpy Skin Disease, LSD) in the "Aygün Institute" founded on his behalf in Germany (8).

The treatment with human cell cultures developed by Aygün can be used not only for all diseases of the central nervous system such as schizophrenia or multiple sclerosis, but also for heart, kidney, liver and circulatory diseases, paralysis and tumors. In this way, unimaginable healing possibilities arise for diseases that were considered incurable with the previously known treatment options. Even the extension of physiological age and life expectancy in conjunction with visible rejuvenation have moved into the realm of possibility, as pathophysiologically aging cells regress and are replaced by young, vital human cultured cells (10).

In the last half of the twentieth century, Dr. Aygün added a new international collaboration between physicians and veterinarians that provided unforgettable examples in the history of medicine in tuberculosis, tetanus and cancer (9). Aygün summarized all his researches in his work entitled "**Die Human-Zellkultur-Therapie, Neue erfolgreiche Möglichkeiten zur Therapie des Mongolismus und anderer Krankheiten**", which we could find only in Germany. In this article, only his studies on stem cells were discussed (Figure 1).

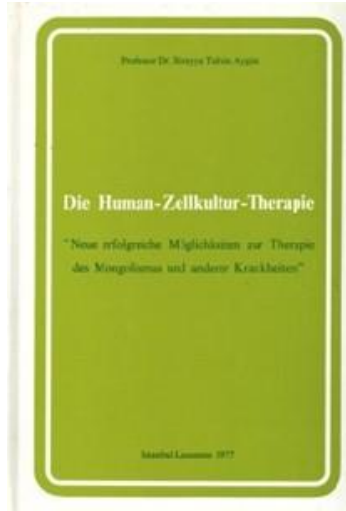


Figure 1. Süreyya Tahsin Aygün's book on cell culture.

2. Discussion and Conclusion

Süreyya Tahsin Aygun, whose rightful place in the history of stem cells is not yet sufficiently known, should definitely be made known to young researchers. Murat Avcı in his article "*Stem Cell; Definition and General Properties, Uses, History, Surface Markers*" describes the history of stem cells chronologically from the discovery of the cell to the present in 1967, while Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün was among the first scientists to perform stem cell therapy with his studies. In his article, he highlights that Dr. Aygün's studies on the proliferation of embryonic carcinoma cells in a culture medium were one of the first important steps in this field and that he explored the treatment of various diseases with grafts from fetal and umbilical cord blood in animals (11). The manuscript "*Stem Cell Mediated Cardiovascular Repair*" by Serkan Durdu and colleagues states that in the organism injected with Aygün's heart cell culture, the cells settled in the heart and regeneration of the diseased area was observed within 35-45 days after a propagation period of 2-7 months (12).

Thousands of similar works by Aygün are used day by day with advanced technological capabilities. In a clinical study by Theresa R. Cassino et al, significant improvement was observed by transferring stem cells to the area of myocardial infarction (13).

The work of Mohammad T. Alrefai et al, titled *Cardiac Tissue Engineering and Regeneration Using Cell-Based Therapy*, is considered to be at the forefront of stem cell therapy and tissue engineering, the current research for the treatment of heart disease. These technologies are being used to make advances in the irreversible treatment of chronic heart failure and acute ischemic myocardial injury. Current clinical management in the treatment of cardiac ischemia addresses restoration of blood flow to the heart. Discusses allogeneic and autologous stem cell trials, including the use of embryonic, bone marrow, adipose tissue, and adult and cardiac stem cells (14).

The study by Fisher SA et al, entitled Stem cell treatment for acute myocardial infarction (Review), collected data from patients in whom autologous bone marrow-derived cells were used in patients diagnosed with AMI. Studies with a total of 2732 participants (1564 cell treatments, 1168 controls) were scanned: Data from the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2015, Issue 2), MEDLINE (1950-March 2015), EMBASE (1974-March 2015), CINAHL (1982- March 2015), and Transfusion Evidence Library (1980- March 2015) were searched. In addition, several international and ongoing databases and relevant conference proceedings through January 2011 were searched in March 2015. The results of this

review suggest that there is insufficient evidence to support meaningful cell therapy for AMI patients. However, most of the evidence comes from small studies that do not differ in clinically relevant outcomes. More studies are needed that are sufficiently powered, and until then, approval of this app is not proven (15).

The study by Keelin O'Donoghue & Nicholas M. Fisk, *Fetal stem cells*, states that central nervous system (CNS) stem cells have been characterized for the first time and derived from fetal rat or mouse brains. Their differentiation potential is more limited than that of pluripotent embryonic stem cells, but they can still be used to derive the three major CNS cell types: Neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. Neural stem cells have also been isolated from the adult human CNS, although they appear to have a more limited fate. One of the most important cell sources for replacement therapy of the injured nervous system is neural tissue from fetuses. Transplantation of fetal neural cells has been used in various models of brain injury, and fetal cortical grafts survive and function in the injured rat brain. There is existing experience with the transfer of human fetal neural tissue in neurodegenerative diseases. Fetal mesencephalic progenitor cells have been transplanted into the striatum of many patients with Parkinson's disease. While these grafts result in symptom improvement, they also have unacceptable side effects. These problems and the limited supply of fetal tissue (up to six fetal stem cells are needed to treat one patient) have led to a search for alternatives (16).

Amniotic fluid and placenta, which Aygün dealt with for many years, are still being studied today. The review article "Amniotic fluid and placental stem cells" by Dario Fauza summarizes this topic: Amniotic fluid and placenta may provide the least invasive access to various stem cell populations, including mesenchymal and possibly embryonic stem cells. Mesenchymal stem cells are much more abundant and easier to isolate. However, embryonic-like stem cells cannot always be isolated using current methods and account for less than 1% of cells found in amniotic fluid or placental samples. To date, the

potential for several cell lineages has been demonstrated in mesenchymal amniocytes, promiogenic progenitor cells, fibroblasts, adipocytes, and osteocytes. Amniocytes and placental cells expressing markers also found in embryonic stem cells have already been distinguished. Myogenic, adipogenic, osteogenic, nephrogenic, neural, and endothelial cells, but not necessarily from a uniform population of undifferentiated cells. However, recent experimental studies have revealed a number of promising new therapeutic approaches using these cells for tissue engineering, cell transplantation, gene therapy, and other purposes (17).

The importance of this issue is highlighted in the study titled "Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues" by Ioannis Alexandros Charitos et al. In this review, the authors highlight that stem cell research can be used in hematology (e.g., bone marrow transplantation), ophthalmology (e.g., age-related macular degeneration), and endocrinology (diabetes) for drug discovery and development. In the experimental study by Firdevs Gurer (2009) entitled "Therapeutic use of cloning: Osmangazi Turk Identical Embryonic Stem Cells and Embryonic Stem Cell Transfer To Diabetic Mice", diabetic mice were treated with mouse dental pulp embryonic stem cells (18).

Stem cell-based therapy is an important branch of regenerative medicine with the goal of improving the body's repair mechanisms by stimulating, modulating, and regulating the body's stem cell population and/or renewing the cell pool for tissue homeostasis and regeneration. Since the definition of stem cells with their unique self-renewal and differentiation properties is well established, they have been the subject of numerous basic research and clinical studies and have been identified as potential therapeutics. Since the main concern of regenerative medicine is tissue regeneration and cell replacement, different types of stem cells have been used to achieve these goals, including human pluripotent stem cells (hPSCs), multipotent stem cells, and progenitor cells. Concerns remain among the public about the safety of stem cell therapy, as its efficacy has not been

fully proven and research and treatment are ongoing. As regenerative medicine continues to evolve, stem cell therapy is a new technique that utilizes the unique properties of stem cells, including self-renewal and differentiation, to regenerate damaged cells and tissues in the human body or replace these cells with new, healthy, and fully functional cells by administering exogenous cells. therapeutic approach. Süreyya Tahsin Aygün's studies in Germany and Turkey show his contributions to stem cell and regenerative

medicine. When Dr. Aygün is considered along with his other studies, one better understands the importance of joint research between veterinary medicine and medicine. Prof. Aygün's work “**Die Human-Zellkultur-Therapie**, Neue erfolgreiche Möglichkeiten zur Therapie des Mongolismus und anderer Krankheiten” and other works should be reprinted given their contribution to today's medical developments.

REFERENCES

- Charitos IA, Ballini A, Cantore S, Boccellino M, Di Domenico M, Borsani E, et al. Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. Mascitti M, editor. *Stem Cells International*. 2021 Apr 29;2021:1–11.
- Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec;10(1):68.
- Chia WK, Cheah FC, Abdul Aziz NH, Kampan NC, Shuib S, Khong TY, et al. A Review of Placenta and Umbilical Cord-Derived Stem Cells and the Immunomodulatory Basis of Their Therapeutic Potential in Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr*. 2021 Mar 9;9:615508.
- Ebrahimi A, Ahmadi H, Pourfraidon Ghasrodashti Z, Tanide N, Shahriarirad R, Erfani A, et al. Therapeutic effects of stem cells in different body systems, a novel method that is yet to gain trust: A comprehensive review. *Bosn J of Basic Med Sci* [Internet]. 2021 Jul 13 [cited 2024 Jun 4]; Available from: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/5508>
- Brunt KR, Weisel RD, Li RK. Stem cells and regenerative medicine — future perspectives. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 Mar;90(3):327–35.
- Aru B, Gürel G, Yanikkaya Demirel G. Mesenchymal Stem Cells: History, Characteristics and an Overview of Their Therapeutic Administration. *TJI*. 2022 Aug 16;10(2):56–68.
- Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022 Aug 6;7(1):272.
- Çınar EN, Vatanoglu-Lutz E. Dünyada Kök Hücre Üzerine Çalışan İlk Bilim İnsanı. *Nobel Med*. 2018;14(13):55–7.
- Ferruh D. Ord. Prof. Dr. Sureyya Tahsin Aygün'ün Hayatı ve Bilimsel Çalışmaları. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 1982;50(1):1–1.
- Süreyya Tahsin Aygün. *Die Human Zellkultur Therapie*. Germany; 1976.
- Avci M. Kök Hücre; Tanımı ve Genel Özellikleri, Kullanım Alanları, Tarihi, Yüzey Belirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2022 Jun 30;31(2):87–93.
- Durdu S, Deniz GC, Dogan A, Zaim C, Karadag A, Dastouri MR, et al. Stem cell mediated cardiovascular repair. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012 Mar;90(3):337–51.
- Cassino TR, Drowley L, Okada M, Beckman SA, Keller B, Tobita K, et al. Mechanical Loading of Stem Cells for Improvement of Transplantation Outcome in a Model of Acute Myocardial Infarction: The Role of Loading History. *Tissue Engineering Part A*. 2012 Jun;18(11–12):1101–8.
- Shum-Tim D, Ridwan K, Alrefai M, Connell J, Paul A, Murali D. Cardiac tissue engineering and regeneration using cell-based therapy. *SCCAA*. 2015 May;81.
- Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Heart Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Sep 30 [cited 2024 Jun 4];2015(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006536.pub4>
- O'Donoghue K, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004 Dec;18(6):853–75.
- Fauza D. Amniotic fluid and placental stem cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004 Dec;18(6):877–91.
- Gurer F, Ozden H, Muslumanoglu H, Baycu C, Cilingir O, Hassa H. Therapeutic Use of Cloning: Osmangazi Turk Identical Embryonic Stem Cells and Embryonic Stem Cell Transfer to Diabetic Mice. *JOURNAL OF HEALTH SCIENCE*. 2009;55(4):503–15.

Ethics

Informed Consent: No informed consent was needed for this review.

Copyright Transfer Form: Copyright Transfer Form was signed by the authors.

Authorship Contributions: HA: Investigation, Project administration, Writing- original draft.

AO: Methodology, Resources, Writing - review & editing.

BK: Project administration, Resources, Software.

HO: Data curation, Investigation, Supervision.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgement: We would like to thank Mrs Aylin Hermann who obtained this book from Germany and sent it to us.

Funding

This study has not any funding.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.