

EDITORIAL

Değerli Medical Research Reports Dergisi Okuyucuları,

Medical Research Reports Dergisinin 2025 yılı ikinci sayısını sizlerle paylaşıyoruz. Bu sayıda dört araştırma makalesi, bir derleme olmak üzere çok değerli beş bilimsel araştırma bulunmaktadır. Literatüre kazandırılan bu çalışmaların ilgi ile okunacağını ve başka araştırmalara referans oluşturacağını umuyoruz.

Hedefimiz ve çalışmalarımız; okunurluğu ve erişilebilirliği yüksek, uluslararası standartlara uygun bilimsel bir yayın olmak yönündedir. Yeni yılla birlikte daha fazla indekste yer almaya çalışacağız. Mevcut standartlarımız ve yayın süreçlerimiz buna uygun şekilde yapılandırılmıştır.

Meslektaşlarımızı çalışmalarını Medical Research Reports aracılığı ile bilim dünyasıyla paylaşmaya davet eder, saygılarımızı sunarız.

Doç. Dr. Egemen ÜNAL
Baş Editör

Doç. Dr. Tayyib KADAK
Doç. Dr. Mehmet Enes GÖKLER
Editörler

Dear Readers of the Journal of Medical Research Reports,

We share with you the second issue of the Medical Research Reports Journal for 2025. There are five scientific articles in this issue, including four original studies and one review. We hope that these studies brought to the literature will be read with interest and will serve as a reference for other studies.

Our goal and work; It aims to be a scientific publication with high readability and accessibility, in line with international standards. We will try to be included in more indexes with the new year. Our current standards and publication processes are structured accordingly.

We invite our colleagues to share their work with the scientific world through Medical Research Reports, and we present our respects.

Associate Professor Egemen UNAL
Chief Editor

Associate Professor Tayyib KADAK
Associate Professor Mehmet Enes GOKLER
Editors

1. Merhaba

2. İindekiler

ARAşTIRMA MAKALESİ-ORIGINAL ARTICLE

- 3. Investigation Of Plasma Spexin, Visfatin, And Leptin Levels In Patients With Diabetic Neuropathy** 78-91

Adeviye OZKAN IBIS, Huriye Eda OZTURAN OZER, Gulhan SARICAM, Orkun SARICAM, Ahmet ERGUN

- 4. Fetal Hayatın 18-38 Haftalık Döneminin Ultrasonografi ile Humerus ve Femur'un Morfometrik Olarak Belirlenmesi** 92-103

Dilek AYDEMİR ÇİLDİR, Semih ÖZ, Hilmi ÖZDEN, Nedim ÜNAL, Özlem ÖZGÜR GÜRSOY

- 5. The Relationship Between Fear of Violence, Migration Intention, and Occupational Anxiety Among Medical Students** 104-114

Hasan DURMUS, Arda BORLU, Iskender GUN

- 6. Evaluation of Factors Affecting Bleeding in Coronary Artery Bypass Surgery** 115-126

Osman UZUNDERE, Berivan BEDİR SERT, Selen TOPALEL, Sule OZGUN, Sahin KANDEMİR, Fatma ACIL, Ali Ihsan YUREKLI

DERLEME-REVIEW

- 7. Bağışıklık Sisteminin Bekçileri Makrofajların Gizemli Dünyası** 127-139

Kübra BAŞOL BAKİ, Mukaddes EŞREFOĞLU

Medical Research Reports

Year / Yıl : 2025 Volume / Cilt : 8 Issue / Sayı : 2 June / Haziran 2025

OWNER/ SAHİBİ

M. Tayyib KADAK

Editorial Board/ Yayın Kurulu

- Assoc. Prof. Dr. Nimetcan Mehmet ORHUN (Ankara, Türkiye)- Ankara Yıldırım Beyazıt University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Dr. Cagri G. BESİRLİ, (ABD)- University of Michigan Health System/Mishigan Üniversitesi Sağlık Sistemleri
- Kamal KASRA, (Indonesia)- Andalas University/Üniversitesi
- Leili RABİEİ (Iran)- Shahrekord University of Medical Science/Shahrekord Üniversitesi Tıbbi Bilimler
- Shabboo AMIRDIVANI (İran)- University Lecturer at Islamic Azad University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Al-Abad Ali Ahmed AL-ABED, (Malaysia) Faculty of Medicine, Lincoln University College/Tıp Fakültesi, Lincoln Üniversitesi
- Emad Adel SHDAİFAT, (Malaysia)- Imam Abdulrahman Bin Faisal University/Üniversitesi
- Mehmet Gençtürk (ABD) University of Minnesota Vascular and Interventional Radiology/Minnesota Üniversitesi Girişimsel Vasküler Radyoloji
- Dr Aygerim Tuletova (Kazakistan) Kazakh Research Institute of Eye Diseases/ Kazak Göz Hastalıkları Araştırma Enstitüsü
- Prof. Dr. Ebubekir CEYLAN (Ankara/Türkiye)- Ankara University/Üniversitesi
- Prof. Dr. M. Kasım KARAHOCAGİL (Kırşehir/Türkiye)- Ahi Evran University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM (Gaziantep/Türkiye)- Gaziantep University Şahinbey Research and Training Hospital/Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi
- Prof. Dr. Salim BİLİCİ (Diyarbakır/Türkiye)- Dicle University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Abdullah Demirtaş (İstanbul, Türkiye)- Erciyes University/Üniversitesi
- Prof.Dr. Yunus Emre Altuntaş (İstanbul, Türkiye)- Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital/Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
- Prof. Dr. Şeref Kul (İstanbul, Türkiye)- İstanbul Medeniyet University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Bülent Erkurt (İstanbul, Türkiye)- Koşuyolu İstanbul Medipol Hospital/Hastanesi
- Assoc. Prof. Dr.Fırat Erdoğan (İstanbul/ Türkiye)- İstanbul Medeniyet University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Dr.İbrahim Ece (Ankara/ Türkiye)- Ankara City Hospital/Ankara Şehir Hastanesi
- Assoc. Prof. Dr.Mahmut Uluganyan (İstanbul/ Türkiye)- Bezmialem Vakıf University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Dr.Nesrin Ceylan (Ankara/ Türkiye)- Yıldırım Beyazıt University/Üniversitesi, Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assoc. Prof. Dr.Ömer Faruk Demirel (İstanbul/ Türkiye) Cerrahpaşa Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assoc. Prof. Dr.Mahmut Cem Tarakçıoğlu, MD, (İstanbul, Türkiye)- İstanbul University/Üniversitesi-Cerrahpaşa Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assoc. Prof. Dr.Hasan Hüseyin KARADELİ (İstanbul, Türkiye)- İstanbul Medeniyet University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Dr.Ömer Faruk Demirel (İstanbul, Türkiye)- Cerrahpaşa Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assoc. Prof. Dr.Eyüp Veli küçük (İstanbul, Türkiye)- Ümraniye Training and Research Hospital/Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
- Assistant Prof. Dr.H Murat Akgül (Tekirdağ/ Türkiye) - Tekirdağ Namık Kemal University/Üniversitesi, Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assistant Prof. Dr.Dr. Rıdvan Karaali (İstanbul, Türkiye)- İstanbul University/Üniversitesi-Cerrahpaşa Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assistant Prof. Dr.Mehmet Kutlu Demirkol (Kahramanmaraş/ Türkiye)- Kahramanmaraş Sütçü İmam University/Üniversitesi Faculty of Medicine/Tıp Fakültesi
- Assistant Prof. Dr.Hayati Atala (İstanbul, Türkiye)- İstanbul Medeniyet University/Üniversitesi
- Assistant Prof. Dr.Neslihan Teke (İstanbul, Türkiye)- İstanbul Sabahattin Zaim University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Hasanain Faisal Ghazi Habasha, (Iraq)- Community Health, College of Nursing Al-Bayan University/Üniversitesi
- Dr. Bahar Öztelcan Gündüz (Ankara, Türkiye)- Gülhane Training and Research Hospital/Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- Prof. Dr. Murat Kekilli (Ankara, Türkiye)- Gazi University/Üniversitesi
- Assoc. Prof. Dr. Fatih Mehmet Akif Özdemir (Konya, Türkiye)- Selçuk University/Üniversitesi
- Dr. Saber Ali Ahmed (Djibouti)- Ministry of Health Republic of Djibouti
- Prof. Dr. Mehmet Gündüz (Ankara, Türkiye)- University Of Health Sciences/Sağlık Bilimleri Üniversitesi
- Prof. Dr. Mustafa Kayan (Isparta, Türkiye)- Süleyman Demirel University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Hüsamettin Vatansev (Konya, Türkiye)- Selçuk University/Üniversitesi
- Prof. Dr. Kutluhan Yılmaz (Ordu, Türkiye)- Ordu University/Üniversitesi
- Dr. Recep Taha Ağaoğlu (Ankara, Türkiye)- Health Sciences University, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecological Diseases Health Application and Research Center/Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
- Assoc. Prof. Dr. Alabed Ali Ahmed Alabed (Malaysia)- University of Cyberjaya/Cyberjaya Üniversitesi

EDITOR IN CHIEF / BAŞ EDITÖR

Doç. Dr. Egemen ÜNAL

EDITORS / EDITÖRLER

Doç. Dr. Mehmet Enes GÖKLER

Doç. Dr. Muhammed Tayyib KADAK

Indexed in / Tarandığı indeksler

Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline, CABİ, Index Copernicus, ERIH Plus

A peer-reviewed journal published three times a year. / Yılda üç kez yayınlanan hakemli bir dergidir.

The authors are responsible for their articles. / Makalelerin sorumluluğu yazarlarına aittir.

Investigation of Plasma Spexin, Visfatin and Leptin Levels in Patients with Diabetic Neuropathy

ORIGINAL
ARTICLE

Adeviye OZKAN IBİŞ¹, Huriye Eda OZTURAN OZER², Gülhan SARICAM³,
Orkun SARICAM⁴, Ahmet ERGUN⁵

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt University, Department of Health Services Vocational School, Ankara, Türkiye

² Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Türkiye

³ Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Neurology Clinic, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Pursaklar State Hospital, Department of Internal Medicine, Ankara, Türkiye

⁵ Baskent University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Diabetic neuropathy (DN) is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to investigate plasma spexin, visfatin and leptin levels of patients with Type 2 DM who developed DN as a complication and patients who did not develop DN and to determine whether any significant differences existed between the groups. **Method:** The study included 93 patients diagnosed with type 2 DM. Electromyography (EMG) was performed as an electrophysiologic nerve conduction study. According to EMG results, patients were divided into two groups: those with DN (n=55) and those without (n=38). Two tubes of venous blood samples (5 ml each) were collected from each patient. HbA1c levels of patients were checked in the first blood sample. According to HbA1c levels, the groups were divided into two subgroups as HbA1c between 6.5-8.4 and ≥ 8.5 , and a total of four study groups were formed. The second blood sample was separated into plasma, spexin, visfatin and leptin levels were determined by ELISA method. The results were compared between the groups. **Results:** Of the participants with DN, 31 were female and 24 were male. Of those without DN, 29 were female and 9 were male. DN patients had significantly higher glucose and HbA1c values than those without ($p<0.05$). When lipid profiles were compared, although total cholesterol and triglyceride levels were high in both groups, the difference was not statistically significant ($p>0.05$). There was no significant difference between groups in terms of High Density Lipoprotein (HDL) levels. Low Density Lipoprotein (LDL) levels were higher in the non-DN group, but not significantly ($p>0.05$). Body mass index (BMI), glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL, spexin, visfatin and leptin values of patients with and without DN with HbA1c levels between 6.5-8.4 did not show statistically significant difference according to the diagnosis of neuropathy ($p>0.05$). Among patients with HbA1c level ≥ 8.5 , there was no statistically significant difference between BMI, glucose, triglyceride, HDL, spexin, visfatin and leptin levels of patients with and without DN ($p>0.05$), whereas there was a statistically significant difference between total cholesterol and LDL levels of the same group ($p<0.05$). LDL levels were higher in patients with DN. When the correlation between spexin, visfatin, and leptin levels of patients with and without DN was examined, a strong and statistically significant positive correlation was found between them ($p<0.01$). **Conclusion:** Plasma levels of spexin, visfatin and leptin did not differ significantly between the groups of patients with and without DN. However, a significant positive correlation was found between plasma spexin, visfatin and leptin levels of the patients. This result suggests that plasma levels of spexin, visfatin and leptin act together and may be clinically important.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Neuropathy, Leptin, Spexin, Visfatin.

ÖZET

Amaç: Diyabetik nöropati (DN), Diabetes Mellitus'un (DM) en sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmada, Tip 2 DM'li olup komplikasyon olarak DN gelişen hastalar ile DN gelişmeyen hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin değerlerinin incelenmesi ve gruplar arasında farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya Tip 2 DM tanısı almış olan 93 yetişkin hasta dahil edildi. Elektrofizyolojik sinir ileti çalışması olarak elektromiyografi (EMG) yapıldı. EMG bulgularına göre hastalar DN olan (n = 55) ve DN olmayanlar (n = 38) olarak iki gruba ayrıldı. Her hastadan, biri 5 ml olacak şekilde iki tüp venöz kan örneği alındı. İlk kan örneğinde hastaların HbA1c düzeyleri kontrol edildi. HbA1c düzeylerine göre gruplar kendi aralarında, HbA1c 6,5-8,4 arası ve $\geq 8,5$ olmak üzere iki alt gruba ayrılarak toplam dört çalışma grubu oluşturuldu. Diğer kan örneği plazmaya ayrıldıktan sonra ELISA yöntemi ile speksin, visfatin ve leptin düzeyleri belirlendi. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Katılımcılardan DN olanların 31'i kadın, 24'ü erkektir. DN olmayanların ise 29 kadın, 9'u erkektir. DN olan hastaların, olmayan hastalara göre glikoz ve HbA1c değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). Lipid profilleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da total kolesterol ve trigliserid seviyeleri yüksek olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) düzeyleri açısından gruplar arasında net bir farklılık tespit edilemedi. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) seviyeleri genel olarak DN olmayan grupta daha yüksek bulundu ancak anlamlı değildi ($p>0,05$). HbA1c düzeyleri 6,5-8,4 arasında yer alan DN olan ve olmayan hastaların beden kitle indeksi (BKİ), glikoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, speksin, visfatin ve leptin değerleri, nöropati tanısı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$). HbA1c düzeyi $\geq 8,5$ olan hastalardan, DN olan ve olmayanların BKİ, glikoz, trigliserid, HDL, speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), aynı gruptaki hastaların total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). LDL düzeyleri DN olan hastalarda daha yüksekti. DN olan ve olmayan hastaların speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise, aralarında yüksek pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,01$). **Sonuç:** Speksin, visfatin ve leptinin plazma düzeyleri, DN olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç, speksin, visfatin ve leptinin plazma düzeylerinin birlikte hareket ettiğini ve klinik olarak önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik Nöropati, Leptin, Speksin, Visfatin.

Cite this article as: Ozkan Ibis A, Ozturan Ozer HE, Sarıcam G, Sarıcam O, Ergun A. Investigation of Plasma Spexin, Visfatin and Leptin Levels in Patients with Diabetic Neuropathy. Medical Research Reports 2025; 8(2):78-91

INTRODUCTION

Diabetic neuropathy (DN) is one of the most common chronic microvascular complications of diabetes mellitus (DM). It has a reported prevalence of approximately 50% among individuals with DM. It primarily targets unmyelinated and thinly myelinated nerve fibers. In the early stages of the disease, there are usually no symptoms, but there may be nerve conduction slowing that can be detected by electrophysiologic testing. In the early stages (<5 years), it is possible to evaluate the signs of small fiber neuropathy electrophysiologically and detect some nerve conduction abnormalities (1). The primary risk factor for the development of diabetic neuropathy is chronic hyperglycemia. However, this risk can be significantly reduced

through tight glycemic and metabolic control. In the early stages of hyperglycemia, functional disorders such as decreased sensory nerve conduction velocity, motor nerve conduction velocity and increased sensitivity to pain (hyperalgesia), and painful response to normal stimuli (allodynia) are observed in the first months (2). It is known that with diabetic nerve damage; axonopathy increases, myelination decreases, nerve degeneration and hypoalgesia increase. Factors such as increased polyol pathway activity due to hyperglycemia, increased advanced glycation end products (AGEs), activation of the protein kinase C (PKC) pathway, increased flux through the hexosamine pathway, oxidative stress and decreased nerve growth factor levels are

among the main mechanisms thought to contribute to DN development (3).

Spexin is a new neuropeptide hormone 14 amino acids long and affects many physiological and pathophysiological processes, identified by the Markov modeling method in 2007 (4). Although the mechanism of action of spexin is not fully known, it is directly involved in the regulation of adrenocortical cell proliferation, and it has been proven that it is also secreted from the pancreas (5). Spexin, which has a prepropeptide structure, is encoded by the C12ORF39 gene. Although no specific receptor for spexin has been identified to date, it has been proven to be a natural ligand for galanin receptor 2/3 (GALR2/3) (6). Galanin, a classical neuropeptide, has effects on numerous physiological processes, such as regulating glucose homeostasis, accelerating the alteration of GLUT4 to the membrane of various insulin-sensitive cells and reducing insulin resistance in peripheral tissues, osmotic regulation and water intake, regeneration, feeding, and energy homeostasis, pain, and neuron renewal (7).

Visfatin is a 52 kDa cytokine identified by Fukuhara et al. in 2005 (8). Visfatin, known as pre-B cell colony enhancing factor (PBEF) and identified as a growth factor for B lymphocytes in previous years, is known to be primarily produced by human visceral adipose tissue and has insulin-mimicking effects. Visfatin binds to insulin receptors without competing with insulin and activates distinct signaling pathways downstream of the insulin receptor. In cell culture studies, visfatin

treatment has increased glucose uptake in adipocytes and myocytes and inhibited hepatic glucose production. Visfatin is found in low concentrations in plasma and plays a physiological role in lowering plasma glucose (9).

Leptin is a polypeptide hormone that is mainly synthesized in adipose tissue. This hormone plays a key role in the regulation of on body fat mass, food intake, energy metabolism and glucose homeostasis. Exerts its metabolic functions through specific receptors. There are 6 different receptor types (LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRe, and LEPRf) consisting of short and long forms and having different functions (10).

When the literature is examined, several studies have examined in which spexin, visfatin and leptin were examined separately in both types of diabetes (Type 1 DM and Type 2 DM) and various complications, however, no studies to date have simultaneously investigated all three parameters. Therefore, this study primarily aimed to examine the plasma levels of spexin, leptin and visfatin in patients with and without DN and to investigate how changes in HbA1c levels cause differences in the plasma values of these parameters.

MATERIAL AND METHODS

This study received approval from Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the decision dated 20/04/2022

and numbered 22/90. All patients read and signed informed consent forms before inclusion in the study.

Between May 2022 and July 2023, 93 adult patients who applied to the internal medicine outpatient clinics of Ankara Pursaklar State Hospital, who were previously diagnosed with Type 2 DM according to the American Diabetes Association criteria and who agreed to participate in the study were included in this study. The inclusion criteria were as follows: confirmed diagnosis of Type 2 DM, with a minimum of two years since DN diagnosis, an HbA1C value of ≥ 6.5 , and the absence of other complications such as retinopathy/nephropathy.

Personal information (height, weight, gender, body mass index, etc.) and medical history (history of diabetes, oral or insulin treatment, etc.) of the patients who agreed to participate in the study were recorded. Two tubes of venous blood, 5 ml each, were collected from the patients in the morning on an empty stomach. HbA1c values of the patients were determined with one of the blood samples. According to HbA1c values, patients were grouped as 6.5-8.4 and ≥ 8.5 . The blood samples in the other tube were separated into plasma and stored at -20 °C until the analyses were performed. After all samples were collected, spexin, visfatin and leptin levels were determined by ELISA method. Other laboratory findings (glucose, LDL, HDL, triglycerides, total cholesterol,) of each patient were obtained from medical records. Body mass index (BMI) was calculated according to weight/height squared (kg/m^2) ratio.

Electrophysiological evaluation was performed in each patient to confirm the diagnosis of DN. In order to better interpret abnormalities in nerve conduction velocities, patients with a diagnosis of DN of less than 2 years were excluded. Electromyography (EMG) was performed according to the protocol recommended by the American Society of Electrodiagnostic Medicine. In sensory nerve examination, conduction velocities of the median nerve in the upper extremity and the sural nerve in the lower extremity were analysed. In motor nerve examination, conduction velocities of the median nerve in the upper extremity and tibial nerve in the lower extremity were examined. After electrophysiological evaluation, patients with DN were divided into two groups as those with HbA1C values between 6.5-8.4 and those with ≥ 8.5 . Grouping was done by taking into account patients with long duration of diabetes and those who could not maintain good glycemic control (11). Patients without DN were grouped in the same way and a total of four study groups were formed.

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and ethics Committee (Project no: KA22/202) and supported by Baskent University Research Fund.

Exclusion Criteria

Patients diagnosed with type 1 DM, those diagnosed with DN less than 2 years ago, those with HbA1c levels below 6.5%, and those diagnosed with nephropathy or retinopathy were excluded from the study.

Biochemical Analysis

Venous blood samples that were taken from patients on an empty stomach in the morning were centrifuged at 4.000 rpm for 10 minutes to separate plasma. The plasma samples obtained were transferred to Eppendorf tubes and stored at -20 °C until analysis. In plasma samples, Spexin, visfatin, and leptin levels were measured by ELISA using Sun-Red Bio brand commercial kits. The results were expressed as pg/ml for spexin and ng/ml for visfatin and leptin.

Statistical Analysis

The patient data collected for the study were analyzed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) package application. Descriptive statistics were provided as mean and standard deviation for continuous data and frequency and percentage for categorical variables. For comparisons between groups, the “Independent Samples T-test” was used for two groups, and the “Pearson Chi-Square Test” was used to compare categorical variables. To compare more than two independent groups, a one-way analysis of variance (ANOVA) was applied. In groups that did not show normal distribution, in comparison to two independent groups, the Mann-Whitney U-test was used, and in comparison to two or more unrelated groups, the Kruskal Wallis test was used. The association between scale/sub-dimension scores was examined with the Spearman correlation coefficient. Statistical significance was established when the p-value was less than 0.05.

The power of the study was calculated in G*Power 3.1.9.7 package programme. The effect size for Student's t test was calculated as 70 people with $d=0.6818217+$, which will provide 80% test power at 95% confidence level, and the effect size for Pearson Correlation Test was calculated as 29 participants with $\rho=0.5^*$, which will provide 80% test power at 95% confidence level. The minimum total sample size required for all test methods to be used in the study is 70 people. Accordingly, the power of the study completed with 93 participants was found to be 100% at 0.05 significance level.

RESULTS

Demographic and Clinical Features

A total of 93 patients with type 2 DM were included. While 55 (59.1%) participants had DN, 38 (40.9%) did not develop DN as a complication. Of the participants with DN, 31 were female, 24 were male. Of those without DN, 29 were female, and 9 were male. 41.82% of the patients with DN received oral medication, and 58.18% received insulin treatment. Among patients with DN, 68.42% received oral medications, while 31.58% received insulin treatment. It was observed that the rate of overweight and obese individuals in the groups with and without DN drew attention. Total cholesterol, triglyceride and plasma glucose levels were high in both groups. (Table 1).

Table 1. Findings Related to Some Categorical Characteristics According to the Diagnosis of Diabetic Neuropathy

Parameters		Diabetic Neuropathy			
		(+) (n:55)		(-) (n:38)	
		n	%	n	%
Gender	Female	31	56.36	29	76.32
	Male	24	43.64	9	23.68
Oral / insulin	Oral Medication	23	41.82	26	68.42
	İnsulin	32	58.18	12	31.58
BMI	Normal	4	7.27	1	2.63
	Overweight	20	36.36	13	34.21
	Obese	17	30.91	11	28.95
	Morbid obese	14	25.45	13	34.21
Glucose (70-100 mg/dL)	Normal	3	5.45	1	2.63
	High	52	94.55	37	97.37
Total cholesterol (0-200 mg/dL)	0-200	26	47.27	19	50.00
	over 200	29	52.73	19	50.00
Triglyceride (0-150 mg/dL),	Between 0-150	23	41.82	16	42.11
	Over 150	32	58.18	22	57.89
HDL (40-60 mg/dL),	Low	9	16.36	4	10.53
	Normal	33	60.00	23	60.53
	High	13	23.64	11	28.95
LDL (100-129 mg/dL),	Low	16	29.09	15	39.47
	Normal	22	40.00	7	18.42
	High	17	30.91	16	42.11

BMI: Body Mass Index, **HDL:** High Density Lipoprotein, **LDL:** Low Density Lipoprotein

Comparison of Independent Variables

Patients with DN had significantly higher HbA1c and glucose values compared to

those without DN (p<0.05). There was no statistically significant difference between DN diagnosis status and BMI, Triglycerides, HDL, LDL, Spexin, Visfatin and Leptin (Table 2).

Table 2. Comparison of BMI, HbA1c, Glucose, Triglyceride, HDL, LDL, Spexin, Visfatin, and Leptin Variables According to Diabetic Neuropathy Diagnosis Status

Parameters	DN (+) (n=55) Mean	DN (-) (n=38) Mean	Z statistics	p-value
BMI	32.34	32.25	-0.078	0.938
HbA1c	9.21	7.98	-2.780	0.005*
Glucose (mg/dL)	192.13	151.76	-2.290	0.022*
Triglyceride (mg/dL)	229.0	182.61	-0.274	0.784
HDL (mg/dL)	52.07	53.87	-0.618	0.537
LDL (mg/dL)	132.22	123.66	-0.043	0.966
Spexin (pg/ml)	799.97	730.41	-0.461	0.645
Visfatin (ng/ml)	27.11	25.61	-0.063	0.950
Leptin (ng/ml)	11.84	11.24	-0.332	0.740

DN: Diabetic Neuropathy, **BMI:** Body Mass Index, **HDL:** High Density Lipoprotein, **LDL:** Low Density Lipoprotein *Significant at 0.05 level; Mann-Whitney U test

There was no statistically significant difference in plasma spexin, visfatin, and leptin values between patients with HbA1c levels between 6.5-8.4% and those with or without DN diagnosis ($p>0.05$). Similarly, BMI, glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL values showed no significant difference between individuals with and without DN diagnosis (Table 3).

In patients with HbA1c levels $\geq 8.5\%$, there was a statistically significant difference in total cholesterol and LDL levels between the groups ($p<0.05$). On the other hand, when BMI, Glucose, Triglycerides, HDL, LDL, Spexin, Visfatin and Leptin variables of the patients in the same group were compared, there was no statistically significant difference with DN diagnosis status ($p>0.05$) (Table 4).

Table 3. Comparison of BMI, Glucose, Total Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL, Spexin, Visfatin and Leptin Values of Patients with HbA1c Levels Between 6.5-8.4% According to Diabetic Neuropathy Diagnosis Status

Parameters	DN (+) (n=23) Mean	DN (-) (n=26) Mean	Test statistics	p-value
BMI	30.83	32.10	-0.778	0.445 ^b
Glucose (mg/dL)	135.61	129.19	-0.291	0.771 ^a
Total Cholesterol (mg/dL)	191.83	218.92	-1.970	0.057 ^b
Triglyceride (mg/dL)	160.52	177.85	-0.790	0.433 ^b
HDL (mg/dL)	52.17	57.19	-1.490	0.143 ^b
LDL (mg/dL)	108.13	126.73	-1.764	0.087 ^b
Spexin (pg/ml)	934.07	746.35	-0.511	0.609 ^a
Visfatin (ng/ml)	28.16	26.73	-0.461	0.645 ^a
Leptin (ng/ml)	12.96	11.83	-0.220	0.826 ^a

DN: Diabetic Neuropathy, BMI: Body Mass Index, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

^a: Mann-Whitney U test; *significant at 0.05 level;

^b: T-test for equality of means; *significant at 0.05 level.

BMI, glucose, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL, Spexin, Visfatin and Leptin levels in DN patients were compared according to HbA1c levels. Triglyceride and glucose levels were significantly higher in DN patients with HbA1c levels $\geq 8.5\%$ ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in BMI, total cholesterol, LDL, HDL, spexin, visfatin, and leptin levels between DN patients with HbA1c levels of 6.5-8.4% and those with HbA1c levels $\geq 8.5\%$ ($p > 0.05$).

When non-DN patients were grouped according to HbA1c levels, leptin and total cholesterol levels were higher in patients with HbA1c $\geq 8.5\%$ compared to those with HbA1c levels of 6.5-8.4%, while HDL levels were lower ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in BMI and triglyceride levels. In addition, patients with HbA1c levels $\geq 8.5\%$ had higher plasma glucose levels ($p < 0.05$), and patients with HbA1c levels between 6.5-8.4% had higher LDL and visfatin levels ($p < 0.05$).

Table 4. Comparison of BMI, Glucose, Total Cholesterol, Triglyceride, HDL, LDL, Spexin, Visfatin and Leptin Variables of Patients with HbA1c Level $\geq 8.5\%$ According to the Diagnosis of Diabetic Neuropathy

Parameters	DN (+) (n=32) Mean	DN (-) (n=12) Mean	Test statistics	p-value
BMI	33.43	32.60	0.443	0.661 ^b
Glucose (mg/dL)	232.75	200.75	1.740	0.090 ^b
Total Cholesterol (mg/dL)	212.75	172.17	2.430	0.019^{b*}
Triglyceride (mg/dL)	278.22	192.92	-1.146	0.252 ^a
HDL (mg/dL)	52.00	46.67	-1.425	0.154 ^a
LDL (mg/dL)	149.53	117.00	-2.150	0.032^{a*}
Spexin (pg/ml)	703.58	695.87	-0.105	0.916 ^a
Visfatin (ng/ml)	26.36	23.18	-1.199	0.230 ^a
Leptin (ng/ml)	11.04	9.96	-1.212	0.225 ^a

DN: Diabetic Neuropathy, BMI: Body Mass Index, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein

^a: Mann-Whitney U test; ^{*}significant at 0.05 level;; ^b: T-test for equality of means; ^{*}significant at 0.05 level.

Correlation

Although there was a weak negative correlation between the plasma glucose values of the patients and spexin levels, this

correlation was not significant. A high positive and significant correlation was found between spexin, visfatin, and leptin levels ($p < 0.01$) (Table 5).

Table 5: Correlation Analysis Between Spexin, Visfatin and Leptin and Other Independent Variables

		Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride	HDL	LDL	Spexin	Visfatin	Leptin
Spexin	r	-0,067	0,164	0,068	0,156	0,101	1	0,724	0.520
	p	0,646	0,261	0,642	0,285	0,490		<0,001**	<0,001**
Visfatin	r	0,034	0,163	0,075	0,056	0,125	0,724	1	0.699
	p	0,817	0,262	0,608	0,703	0,391	<0,001**		<0,001**
Leptin	r	0,026	0,149	0,177	0,049	0,048	0,520	0,699	1
	p	0,859	0,308	0,224	0,737	0,746	<0,001**	<0,001**	

HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein **Significant at 0.01 level; Spearman correlation analysis

DISCUSSION

DN is one of the chronic complications of DM. Hyperglycemia plays a crucial role in the development of DN. A study conducted by Chang et al. in 2024 showed that hyperglycemia causes DN and blood glucose levels are high in DN patients (12). In another study, they showed that good glycemic control can significantly reduce the risk of developing DN and nerve conduction velocity abnormalities (13). In our study, it was striking that glucose levels were high in both groups (with and without DN). While this situation is considered a general feature of Type 2 DM, it was thought that adequate glycemic control could not be achieved in the patients.

HbA1c (glycosylated hemoglobin), among the diagnostic criteria for DM, shows the average plasma glucose level in the last 3 months. High HbA1c values indicate that patients have glycemic variability and inadequate glycemic control. Many studies have investigated the relationship between HbA1c and DM. A study of 1,632 patients with type 2 DM showed that high HbA1c levels were significantly associated with the presence of diabetic peripheral neuropathy (DPN) (14). Another study found similar results, showing that patients with DPN had higher HbA1c values than those without DPN (15). In our study, similar results were found in the literature, and it was observed that those diagnosed with DN had significantly higher values for HbA1c variable than those who did not. This finding suggests that high HbA1c

levels may be related to the development of DN.

In our study, total cholesterol levels, one of the lipid parameters of the patients, were found to be high both in patients with and without a diagnosis of DN, but did not differ significantly based on the diagnosis of DN. These results suggest that total cholesterol levels do not play an important role in the development of DN or do not make a significant difference in this study sample. Triglyceride levels were also high in both groups, but no direct relationship with neuropathy was observed. The HDL levels were found to be similar between the groups. Although LDL levels were generally higher in the non-DN group, they were not associated with the development of DN. Similar results were found in a study by Su et al. and it was found that there was no difference between patients in terms of lipid profile and DN diagnosis (15). Again, the same results were obtained by Chang et al. showing that lipid profiles such as plasma LDL, HDL, and TG were similar between patients with and without DPN (12).

Spexin reduces insulin resistance and regulates glucose homeostasis. Studies examining the relationship between DM and spexin have shown that spexin levels are low in both types of diabetes (Type 1 DM and Type 2 DM) (16). In a study conducted by Karaca et al. the levels of spexin were lower in the type 1 DM group than in the healthy control group (16). Similarly, Gu et al.

discovered that spexin levels were significantly lower in patients with T2 DM compared to healthy controls and showed a negative correlation with glucose values (17). Although there are many studies in the literature examining the relationship between diabetes and spexin, studies examining the relationship between DN and spexin are quite limited. A study of 167 patients with type 2 DM found that serum spexin levels were low in patients with DPN and suggested that low serum spexin levels were independently associated with the presence of DPN and painful DPN (18). Again, the same study suggested that spexin may have a possible protective role in neuropathology and pain-related pathogenesis in diabetes (18). According to the results of another study with an in vitro DN model investigating the effects of spexin on the dorsal root ganglion, it was suggested that spexin has an effect to increase cell viability in dorsal root ganglion neurons and may have the potential to be a new therapeutic target in DN (19). In our study, contrary to previous literature, no significant difference was found between plasma spexin levels of patients with DN and patients without DN. When compared according to HbA1c levels, the same results were obtained and it was observed that there was no relationship between the patients' HbA1c levels and spexin levels. These results suggest that spexin has no role in the development of DN.

Various researches have been conducted investigating the relationship between DN and visfatin levels and ideas have been given about the possible relationships between them. Büyükdin et al. investigated

the relationship between serum visfatin and other metabolic parameters in DNP and showed that serum visfatin levels were significantly higher in patients with DNP compared to those without DNP and that there is a potential link between high visfatin levels and the presence of neuropathy in diabetic patients (20). In a study conducted by Mohammed et al. with a total of 120 participants, it was shown that the mean Visfatin values of men and women with DPN were higher than the control group and it was suggested that Visfatin levels are a strong indicator for early diagnosis of DN in both men and women (21). In a study investigating the effect of visfatin gene variations on late diabetic complications, it was reported that there was no difference between the variability in the genotype distribution of different variants of the visfatin gene and no statistically significant correlation was found in any of the late complications of T2 DM (22). In our study, although plasma visfatin values were found to be higher in patients with DN compared to those without DN, these results did not create a statistically significant difference. When the visfatin values of the patients were compared according to HbA1c levels, no significant correlation was found between HbA1c levels and visfatin values in patients with DN, whereas visfatin values decreased as HbA1c levels increased in patients without DN. While these findings indicate that visfatin levels may not play a role in the development of DN, contrary to previous studies, it was determined that further research

involving larger sample sizes is necessary due to the small group size in this study.

Studies examining the relationship between leptin and DN show varying results. In a case-control study conducted in recent years, leptin levels were measured in 205 diabetic patients with and without DPN and leptin levels were found to be higher in patients with DPN (23). In another study, similar results were obtained during the evaluation of leptin levels in microvascular complications of diabetes (diabetic nephropathy, retinopathy, neuropathy), and it was shown that leptin levels were significantly higher in patients with DN than in those without (22). However, there are also conflicting data suggesting no association between leptin and DN. In a study of 157 Type 2 DM patients, Sari et al. evaluated leptin levels in both macrovascular and microvascular complications of diabetes. As a result, they claimed that they found no significant difference in plasma leptin levels between diabetic patients with sensory or autonomic neuropathy and those without these complications (24). In our study, no difference was found between the plasma leptin levels of patients with and without DN. When the difference between the groups according to HbA1c levels was examined, a similar result was reached in patients diagnosed with DN, and it was seen that there was no difference in the plasma leptin levels of patients with DN as the HbA1c level changed. In patients without DN, it was seen that as the HbA1c level increased, the leptin level also increased. These

findings could suggest that leptin levels are not a significant influence in the growth of DN.

Studies have examined plasma spexin, visfatin, and leptin levels separately in DN patients. However, no studies have reviewed these three parameters in the same patient group, and no correlation has been found between them. Our study looked at the association between spexin, visfatin, and leptin and discovered a positive and substantial relationship. The high positive and significant relationship between visfatin and leptin levels showed that leptin levels increased as visfatin increased. A strong positive correlation was found between spexin and visfatin levels, and it was determined that these two variables increased together. Leptin and spexin levels were found to be significantly positively correlated. This shows that spexin levels tend to increase as leptin levels increase. These results suggest that plasma spexin, visfatin, and leptin levels may act together and could be clinically important.

CONCLUSION

There was no significant difference between the plasma levels of spexin, visfatin, and leptin in patients with and without DN. Furthermore, these plasma values did not change significantly with fluctuations in HbA1c levels. These findings suggest that spexin, visfatin, and leptin do not play a significant role in the development of DN. However, it was observed that spexin, visfatin, and leptin levels in plasma appear to act together, which may have clinical significance.

Limitations of The Study

The most important limitations of this study were the small sample size and the lack of a healthy control group.

Financial support: This study was approved by the Başkent University Medical and Health Sciences Research Board and Ethics Committee (Project no: KA22/202) and supported by the Başkent University Research Fund.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval: This study was approved by Başkent University Non-Interventional

Clinical Research Ethics Committee (Decision Number: 22/90, Date: 20.04.2022).

Data Availability: The data supporting this study's findings are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Patient Consent: All patients participating in the study read and signed an informed consent form.

AI Statement: No artificial intelligence (AI) assisted technology was used in the design of our study and in analyzing and writing up the results.

References

1. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Apr. 352.
2. Dillon BR, Ang L, Pop-Busui R. Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Annu Rev Med*. 2024 Jan;75:293-306.
3. Strand N, Anderson MA, Attanti S, Gill B, Wie C, Dawodu A, et al. Diabetic Neuropathy: Pathophysiology Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2024 Jun;28(6):481-487.
4. Fang P, She Y, Yu M, Yan J, Yu X, Zhao J, et al. Novel hypothalamic pathways for metabolic effects of spexin. *Pharmacol Res*. 2024 Oct;208:107399.
5. Tran A, He W, Chen JTC, Belsham DD. Spexin: Its role, regulation, and therapeutic potential in the hypothalamus. *Pharmacol Ther*. 2022 May;233:108033.
6. Yu M, Wang M, Han S, Han L, Kan Y, Zhao J, et al. Spexin ameliorates skeletal muscle insulin resistance through activation of GAL2 receptor. *Eur J Pharmacol*. 2022 Feb;917:174731.
7. Zhu S, Hu X, Bennett S, Charlesworth O, Qin S, Mai Y, et al. Galanin family peptides: Molecular structure, expression and roles in the neuroendocrine axis and in the spinal cord. *Front Endocrinol*. 2022 Dec;13:1019943.
8. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism*. 2010 Jan;59(1):93-99.
9. Roth B, Myllyvainio J, D'amato M, Larsson E, Ohlsson B. A Starch- and Sucrose-Reduced Diet in Irritable Bowel Syndrome Leads to Lower Circulating Levels of PAI-1 and Visfatin: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2022 May;14(9):1688.
10. Zhao S, Li N, Xiong W, Li G, He S, Zhang Z, et al. Leptin Reduction as a Required Component for Weight Loss. *Diabetes*. 2024 Feb;73(2):197–210.

11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 2022. 54.
12. Chang KC, Pai YW, Lin CH, Lee I Te, Chang MH. Glycemic variability's impact on painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. 2024 Sep 27;14(1):22276.
13. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun ;2012(6):CD007543.
14. Nozawa K, Ikeda M, Kikuchi S. Association Between HbA1c Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Case–Control Study of Patients with Type 2 Diabetes Using Claims Data. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Sep; 9(3):403-414.
15. Su J bin, Zhao L hua, Zhang X lin, Cai H li, Huang H yan, Xu F, et al. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Mar;17(1):47.
16. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2018 Mar;27(6):549–554.
17. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides*. 2015 Sep;71:232–239.
18. Liu Y, Wu D, Zheng H, Ni Y, Zhu L, Jiang Y, et al. Serum Spexin Level Is Negatively Associated With Peripheral Neuropathy and Sensory Pain in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2024 May;2024:4538199.
19. Bahar MR, Orhan SÜ, Özcan M, Tekin S. Diyabetik Nöropati Modelinde Speksinin Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi: İn vitro bir çalışma. 49. Ulusal Fizyoloji Kongresi. 2024.
20. Buyukaydin B, Guler EM, Karaaslan T, Olgac A, Zorlu M, Kiskac M, et al. Relationship between diabetic polyneuropathy, serum visfatin, and oxidative stress biomarkers. *World J Diabetes*. 2020 Jul;11(7):309-312.
21. Mohammed HA, Ghudhaib KK, Mohsen FY. Determination of Visfatin Level in Patients with Diabetes and Peripheral Neuropathy as Early Predicted Factor. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Sciences*. 2023 Jan;36(1):236–245.
22. Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2013 Oct;5(3):333–339.
23. Chen Z, Fu S, Lai S, Fu M, Du G. Association of circulating adiponectin and leptin levels with the risk of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol*. 2024 Dec;15:1505082.
24. Sari R, Balci MK, Apaydin C. The relationship between plasma leptin levels and chronic complication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Dec; 8(6):499–503.

ORIGINAL ARTICLE **Fetal Hayatın 18-38 Haftalık Döneminin Ultrasonografi ile Humerus ve Femurun Morfometrik Olarak Belirlenmesi**

Dilek Aydemir ÇİLDİR¹, Semih ÖZ², Hilmi ÖZDEN³,
Nedim ÜNAL³, Özlem ÖZGÜR GÜR SOY⁴

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri/Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakım Programı, Eskişehir/Türkiye

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir/Türkiye

⁴ Eskişehir Acıbadem Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Eskişehir/Türkiye

ÖZET

Amaç: Ülkemizde fetal yapılarla ilgili çeşitli nomogram çalışmaları yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar, diğer ülkelerle kıyaslandığında henüz yeterince kapsamlı değildir. Araştırmanın amacı, 18-38 haftalık gebelik sürecinde humerus ve femurun ultrasonografi ile morfometrik incelemesini yaparak, fetüsün büyüme ve gelişimini değerlendirmektir. Bu ölçümlerin ülkemizde yapılacak olan standartlaştırma çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. **Yöntem:** Çalışmada, Eskişehir’de bir özel hastaneye başvuran ve son adet tarihi baz alınarak 18-38 haftalık gebelik sürecinde olan 348 kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gebe kadınların fetüslerinde humerus ve femur uzunlukları morfometrik olarak incelenmiştir. Ultrasonografi yöntemi ile yapılan ölçümlerde, baş çevresi ve diğer fetal yapıların değerlendirilmesi de gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler arasında Femur Uzunluğu (Femur Length, FL), Biparietal Çap (Biparietal Diameter, BPD), Baş Çevresi (Head Circumference, HC), Humerus Uzunluğu (Humerus Length, HL) ve Karın Çevresi (Abdominal Circumference, AC) bulunmaktadır. Gebelik haftalarına göre uzunluklar karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** 18-38 haftalık gebelerin fetüslerine ait FL, BPD, HC, HL ve AC ölçümleri incelenmiş ve trimesterlere göre karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde tüm parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak bazı ardışık hafta grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle 18–20 ile 21–23; 27–29 ile 30–32; 30–32 ile 33–35; 30–32 ile 36–38 ve 33–35 ile 36–38 hafta grupları arasında FL, BPD, HC, HL ve AC açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgular, fetal biyometrik ölçümlerin gebelik haftalarına bağlı olarak anlamlı şekilde değiştiğini, ancak bu değişimlerin tüm hafta aralıklarında eşit şekilde olmadığını göstermektedir. **Sonuç:** Ülkemizdeki nomogram çalışmaları, diğer ülkelerle karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, fetal femur ve humerus uzunluklarının değerlendirilmesi için farklı topluluklara ait nomogramlar kullanılmaktadır. Gebeliğin 18-38. haftalarında fetüslere ait FL, BPD, HC, HL ve AC değerleri gruplara göre incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir. Bu çalışmanın, literatüre katkıda bulunacağına inanılmakla birlikte bu konuda toplumu temsil eden örneklerde daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Femur, Fetüs, Humerus, Ultrasonografi

ABSTRACT

Aim: This research focused on the morphometric assessment of humerus and femur lengths in fetuses of pregnant women between 18 and 38 weeks of gestation. The study cohort comprised 348 pregnant women. Ultrasonographic evaluations were conducted to measure biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), femur length (FL), abdominal circumference (AC), and humerus length (HL). Although nomogram studies on fetal biometry exist in our country, they are less comprehensive compared to global standards. The objective of this study was to perform ultrasonographic morphometric analysis of fetal humerus and femur lengths during the 18–38-week gestational period to monitor fetal growth and development. The findings are expected to support the development of standardized reference data in our country. **Method:** This cross-sectional study was conducted on 348 pregnant women between 18 and 38 weeks of gestation, who presented to a private hospital in Eskişehir, Türkiye. Gestational age was determined based on the last menstrual period. Fetal humerus and femur lengths were evaluated morphometrically. Additional biometric measurements, including BPD, HC, FL, AC, and HL, were also obtained using ultrasonography. Measurements were compared across gestational week groups.

Corresponding Author: Dilek Aydemir Çildir **Correspondence Address:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Köşk Mah. Dede Efendi Sk. P.K. 38030 MELİKGAZI / KAYSERİ / TÜRKİYE **Mail:** ddilekaydemir@gmail.com **Received:** 25.10.2024; **Accepted:** 27.05.2025.

Results: Fetal FL, BPD, HC, HL, and AC measurements were evaluated across trimesters. Statistically significant differences were observed among most gestational age groups for all parameters ($p<0.05$). However, no significant differences were found between certain adjacent week groups: 18–20 vs. 21–23; 27–29 vs. 30–32; 30–32 vs. 33–35; 30–32 vs. 36–38; and 33–35 vs. 36–38 weeks ($p>0.05$ for all parameters). These findings indicate that while fetal biometric measurements generally increase with gestational age, this progression is not uniform across all week intervals.

Conclusion: Nomogram studies conducted in Türkiye are still limited in scope compared to those from other countries, often necessitating the use of reference values derived from different populations. In this study, FL, BPD, HC, HL, and AC values showed statistically significant differences across most gestational groups between 18 and 38 weeks. While the results are expected to contribute to the existing literature, further large-scale studies involving nationally representative samples are needed for more comprehensive standardization.

Keywords: Femur, Fetus, Humerus, Ultrasonography

Cite this article as: Aydemir Çildir D, Öz S, Özden H, Ünal N, Özgür Gürsoy Ö. Fetal Hayatın 18-38 Haftalık Döneminin Ultrasonografi ile Humerus ve Femurun Morfometrik Olarak Belirlenmesi. Medical Research Reports 2025;8(2):92-103

GİRİŞ

Fetal dönemde organ ve diğer vücut yapıları belirli bir gelişim süreci izler. Üst ve alt ekstremiteler, gebelik haftalarına göre gelişim göstermektedir. Gebeliğin dördüncü haftasında ekstremiteler tomurcukları oluşur. Üst ekstremiteler tomurcukları genellikle 26-27. günlerde, alt ekstremiteler tomurcukları ise birkaç gün sonra görünür hale gelir (1). Gebelik takibinde, ultrasonografi (USG) ile fetüsün gelişimi izlenir. Bu yöntem, gebeliğin belirli haftalarında fetal anomalilerin tanısında da kullanılır.

Ekstremiteler Kemiklerinin Gelişimi

Embriyonik gelişim süreci, döllenme ve uterus duvarına yapışma arasında geçen zaman dilimini içerir ve yaklaşık 6 gün sürer (2). İlk olarak, 4. haftanın sonunda ekstremiteler tomurcukları ventrolateral tarafta görülmeye başlar. Fetal dönem, 9. haftadan doğuma kadar olan süreci kapsar ve bu dönemde organ ve

dokular farklılaşarak işlevsel hale gelir (2). Doğum anında, ekstremitelerin kemikleşmiş diyafizleri ve henüz kıkırdak olan epifiz kısımları vardır. Bu kıkırdak bölgeler, büyüme plağı (growth plate) olarak adlandırılır ve kemik büyümesine olanak tanır (3). Fetüsün gelişim takibinde humerus ve femurun uzunluklarının takibi bu açıdan önemlidir.

Humerus

Üst ekstremitenin en uzun kemiği olan humerus, extremitas proximalis, corpus humeri ve extremitas distalis olmak üzere üç bölümde incelenir. Humerus'un proksimal bölgesi, scapula ile eklem yapan caput humeri'ye sahiptir. Caput humeri'nin altındaki dar bölgeye collum anatomicum denir. Corpus humeri'nin üst kısmı silindirik, alt kısmı ise üç yüzlü prizma şeklindedir. Alt uçta condylus humeri, epicondylus lateralis ve medialis yer alır (4,5) (Şekil 1).



Şekil 1: Yetişkin ve fetüs humerusu

Humerus Uzunluğu (Humerus Length, HL)

Humerus, gebeliğin yaklaşık 10. haftasında USG ile görüntülenebilir hale gelir. Kemiğin uzunluğu, diyafizinin iki ucu arasından ölçülür. Çeşitli çalışmalarda, HL ultrasonografik ölçümünün, Biparietal Çap ve Femur Uzunluğu gibi yaygın kullanılan ölçümler sağlıklı olmadığında, gestasyonel yaşın belirlenmesinde ve fetüsün iskelet sisteminin büyüme ve gelişiminin değerlendirilmesinde kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, HL'nin normalden ne kadar sapma gösterdiği, yapısal

ve kromozomal anomalilerin tespitinde önemli bir kriterdir (7).

Femur

Vücudun en uzun ve en güçlü kemiği olan femur, korpusu hemen hemen silindirik olup, yukarı doğru uzanan trochanter major ve trochanter minor çıkıntılarıyla dikkat çeker. Femur'un alt ucu genişleyerek condylus lateralis ve condylus medialis adlı iki büyük yapı oluşturur. Bu yapılar, eklem kıkırdağı ile kaplıdır ve diz eklemi ile bağlantı sağlar (6) (Şekil 2).



Şekil 2: Yetişkin ve fetus femuru

Femur Uzunluğu (Femur Length, FL)

Tüm uzun kemikler için farklı nomogramlar geliştirilmiştir. Ölçüm kolaylığı ve uzunluğunun belirginliği nedeniyle, FL menstrüel yaş tahmininde diğer uzun kemiklere göre daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak kemik gelişim bozuklukları durumunda yaş tahmini için uygun değildir. Yapılan araştırmaların çoğunda, femurun erken gebelik döneminde menstrüel yaşın doğru tahmin edilmesinde güvenilir bir ölçüt olduğu saptanmıştır (7).

Ülkemizde fetal dönemde fetüsün gelişimi ile ilgili standartlar bilgisi yetersizdir. Araştırmanın amacı, 18-38 haftalık gebelik döneminde humerus ve femurun ultrasonografi ile morfometrik olarak incelenmesi ve fetüsün gelişiminin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19 Şubat 2015 tarihinde

80558721/96 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırmaya, 2015 yılının Temmuz ayında Eskişehir Özel Acıbadem Hastane'nin kadın doğum polikliniğine başvuran 348 sağlıklı gebe katılmıştır.

Gebelik haftaları, 18-20, 21-23, 24-26, 27-29, 30-32, 33-35 ve 36-38 şeklinde toplam 7 farklı aralığa ayrıldı. Bu aralıklara göre oluşturulan gruplardaki gebelerin bebeklerinin büyüklükleri FL, Biparietal Çap (Biparietal Diameter, BPD), Baş Çevresi (Head Circumference, HC), HL ve Karın Çevresi (Abdominal Circumference, AC) ölçümleri yapılarak değerlendirildi. Bu ölçümler sonucunda her bir gruptaki gebe sayısı sırasıyla şu şekilde belirlendi: 1. grup (18-20 haftalık) 38 gebe, 2. grup (21-23 haftalık) 56 gebe, 3. grup (24-26 haftalık) 88 gebe, 4. grup (27-29 haftalık) 52 gebe, 5. grup (30-32 haftalık) 52 gebe, 6. grup (33-35 haftalık) 34 gebe ve 7. grup (36-38 haftalık) 28 gebe.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen tüm veriler, istatistiksel analizler için yaygın olarak

kullanılan Statistical Package for Social Science 21.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli nicel veriler n, ortalama ve standart sapma olarak; nitel veriler ise n, medyan, Q1 ve Q3 yüzdelerle ifade edilmiştir. Çalışma verileri normal dağılıma uygunluk açısından Shapiro-Wilk testi test edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda incelenen değişkenlerin tüm gruplarda aynı anda normal dağılım göstermemesi nedeniyle karşılaştırmalar Kruskal-Wallis H testi kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar ise Dunn's Medyan Testi ile gerçekleştirilmiştir. Olasılık değerleri $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan gebelerden bağımsız ölçümlerden oluşan FL, BPD, HC, HL ve AC değişkenlerine ilişkin sonuçlar Tablo1-5'de sunulmuştur.

Tablo 1: Gebelik haftasına göre femur uzunluğu (FL) değerleri (mm)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Gebelik Haftası	18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38
N	38	56	88	52	52	34	28
Medyan (Q1-Q3)	32,32 (29,86-33,64)	36,64 (35,49-42,01)	45,94 (44,74-47,78)	53,43 (51,22-55,33)	59,48 (57,75-62,26)	66,09 (63,37-68,26)	72,54 (69,56-74,72)
p	p<0,001						

*Karşılaştırma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kruskal-Wallis H testine göre, FL değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır ($p < 0,05$).

FL için elde edilen değerler ve gruplar arası karşılaştırmalar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 1). Karşılaştırma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). FL değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır ($p<0,05$). 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

FL değişkeni açısından farklı yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p<0,05$). İkili karşılaştırmalarda ise; 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, diğer gruplar arasında ise anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, femur uzunluğunun

yaş ile farklılaştığını ancak bu farklılaşmanın tüm yaş grupları arasında homojen olmadığını göstermektedir.

BPD için elde edilen değerler ve gruplar arası karşılaştırmalar tablo olarak verilmiştir (Tablo 2). Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). BPD değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır ($p<0,05$). 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

HC değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 2: Gebelik haftasına göre biparietal çap (BPD) değerleri (mm)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Gebelik Haftası	18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38
N	38	56	88	52	52	34	28
Medyan (Q1-Q3)	46,89 (44,55-48,39)	53,00 (50,31-55,51)	62,11 (60,47-63,81)	71,01 (69,11-73,75)	77,92 (76,98-80,51)	86,75 (84,23-88,38)	91,02 (89,06-94,19)
p	p<0,001						

*Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Kruskal-Wallis H testine göre BPD değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır ($p<0,05$).

Tablo 3: Gebelik haftasına göre baş çevresi (HC) değerleri (mm)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Gebelik Haftası	18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38
N	38	56	88	52	52	34	28
Medyan (Q1-Q3)	177,65 (172,59- 179,86)	195,58 (188,19- 206,97)	232,54 (226,18- 241,38)	264,5 1(258,13- 294,19)	287,29 (282,89- 294,19)	311,50 (305,15- 318,86)	325,96 (320,79- 333,55)
p	p<0,001						

*Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Kruskal-Wallis H testi sonuçlarına göre, HC açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05).

Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). HC açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05). 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05), diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

HL için elde edilen değerler ve gruplar arası karşılaştırmalar tablo şeklinde sunulmuştur (Tablo 4).

Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). HL değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05). 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 grupları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (p>0,05), diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

AC için elde edilen veriler ve gruplar arası karşılaştırmalar tablo halinde sunulmuştur (Tablo 5).

Tablo 4: Gebelik haftasına göre humerus uzunluğu (HL) değerleri (mm)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Gebelik Haftası	18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38
N	38	56	88	52	52	34	28
Medyan (Q1-Q3)	31,69 (29,27- 31,98)	36,02 (33,60- 37,90)	42,56 (41,38- 44,53)	48,44 (46,96- 50,01)	53,28 (51,30- 55,40)	57,93 (56,44- 59,82)	70,00 (65,03- 71,10)
p	p<0,001						

*Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Kruskal-Wallis H testi sonucuna göre, HL değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05).

Tablo 5: Gebelik haftasına göre karın çevresi (AC) değerleri (mm)

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7
Gebelik Haftası	18-20	21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38
N	38	56	88	52	52	34	28
Medyan (Q1-Q3)	154,85 (150,23- 160,32)	175,67 (170,24- 185,24)	210,01 (204,76- 216,95)	239,82 (233,44- 247,49)	270,45 (262,45- 278,88)	301,29 (290,67- 311,00)	317,85 (291,40- 339,79)
p	p<0,001						

*Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Kruskal-Wallis H testi sonuçlarına göre, AC değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05).

Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). AC değişkeni açısından en az bir grup diğerlerinden farklıdır (p<0,05). 18-20/21-23, 27-29/30-32, 30-32/33-35, 30-32/36-38 ve 33-35/36-38 grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05), diğer gruplar arasında ise anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

TARTIŞMA

Çalışmada, fetüslerde humerus ve femur uzunluklarının ölçülerek, fetal büyüme ve gelişimin değerlendirilmesinde kullanılan biparietal çap, kafatası çevresi gibi parametrelerle olan ilişkisi araştırılmıştır. Fetal büyüme ve gelişimin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler, farklı çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte, literatürde genel olarak kabul gören bir dizi ölçüm bulunmaktadır (8, 9). Bu parametrelerin, fetal büyüme ve gelişimin farklı evrelerindeki değişimleri ve gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla kullanılması, literatürde yaygın olarak kabul gören bir yaklaşımdır. Bu

çalışmada kullanılan parametrelere ek olarak, fetal büyüme ve gelişimin değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametreler ve farklı etnik kökenli popülasyonlarda bu parametrelerin gösterdiği değişimler üzerine yapılan çalışmalar, çalışmamızın sonuçlarının daha geniş bir perspektifte değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Mastrobattista vd. (10), HL ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi etnik köken açısından değerlendirerek, farklı etnik gruplardaki fetüslerin büyüme paternlerindeki farklılıkları ortaya koymuştur. Çalışmada, Afro-Amerikalı fetüslerin, beyaz ve Asyalı fetüslere göre daha hızlı bir humerus büyümesi gösterdiği belirtilmiştir. Bu bulgu, farklı etnik kökenlerin fetal büyüme üzerindeki etkilerini vurgulaması açısından önemlidir.

Gestasyonel yaş ile fetal parametreler arasındaki ilişki, Malas vd. (11) tarafından yapılan çalışmada detaylı bir şekilde incelenmiş ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular da bu çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Tahmasebpour ve arkadaşları (12) tarafından yapılan çalışmada, FL ve HL ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkinin, bu iki uzunluk için farklı olduğu belirtilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler, en az bir gestasyonel yaş grubunun diğerlerinden anlamlı şekilde farklı olduğunu göstermiştir ($p<0,001$).

Göynüner ve arkadaşları (13) tarafından yapılan çalışmada, fetal humerus ve femur uzunlukları arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca, 19. gebelik haftasına kadar humerus uzunluğunun, femur uzunluğundan daha uzun olduğu saptanmıştır.

Beşe ve arkadaşları (14) tarafından yapılan çalışmada, fetal uzunluk, biparietal çap ve kafatası arka boyu (CRL) ölçümlerinin, özellikle 7-12. gebelik haftaları arasında fetusun yaşını en doğru şekilde tahmin ettiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, bu parametrelerin değerlendirilmesi 18-20. gebelik haftasından itibaren gerçekleştirilmiştir.

Lessoway vd. (15) tarafından yapılan çalışmada, fetal büyüme parametreleri (BPD, AC, HC, FL) gestasyonel yaşa göre değerlendirildiğinde, bu parametreler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, humerus uzunluğunu da analizimize dahil ederek, farklı bir sonuca ulaştık. Gestasyonel yaş grupları arasında en az birinde humerus uzunluğu açısından anlamlı bir farklılık gözlemledik.

Benson ve Doubilet (16) tarafından yapılan çalışmada, BPD, fetal uzunluk, HC ve kafatası çapı gibi fetal ölçümler incelenmiştir.

Çalışmada, BPD ve HC arasında, FL ile gestasyonel yaş arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ancak, amnion sıvısı (AS) ölçümü, diğer parametrelere göre daha az anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise, HL da dahil edilerek yapılan analizlerde, tüm parametreler için gestasyonel yaş ile anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Literatürde, Honarvar vd. (17) tarafından yapılan çalışmada, fetal ağırlık ve FL arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise, sadece FL incelendiğinde, gestasyonel yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ek olarak, Exacoustos vd. (18) ve De Biasio vd. (19) tarafından yapılan çalışmalar da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Bu çalışmalarda da femur ve humerus uzunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0,001$) rapor edilmiştir. Bu sonuç, femur ve humerus uzunluklarının fetal büyümedeki önemini ve aralarındaki güçlü ilişkiyi vurgulamaktadır.

Kalelioğlu ve arkadaşları (20) tarafından yapılan çalışmada, 15-22. gebelik haftaları arasında humerus uzunluğunun doğrusal bir artış gösterdiği ve BPD/HL'nin ise azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, tüm gebelik haftalarında en az bir grupta farklılıklar tespit edilerek, bu bulgunun farklılık gösterdiği görülmüştür.

Hadlock ve ark. (21) ile Dilmen vd. (22) tarafından yapılan çalışmalarda, FL ile gestasyonel yaş arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Chitty ve Altman (23) ise, hem femur hem de humerus uzunluklarının

gestasyonel yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir.

Larciprete ve arkadaşları (24), gestasyonel yaşa göre fetal büyümeyi değerlendirirken HL ve HC gibi parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise, en az bir gestasyonel yaş grubunda bu parametrelerde farklılıklar tespit edilmiştir.

Fetal uzunluk ve diğer fetal ölçümler arasındaki ilişki, Ziylan (9) tarafından da incelenmiş ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki bulgularla tutarlıdır. Ek olarak, Carvalho ve arkadaşları (25), bizim çalışmamızda da desteklediğimiz gibi, HL ve FL gibi parametrelerin fetal büyüme üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir.

Zelop ve arkadaşları (26) tarafından yapılan çalışmada, farklı etnik gruplarda (Afro-Amerikan, Hispanik, Asyalı ve Beyaz) HL ve BPD arasındaki ilişki incelenmiş ve her bir grupta yüksek düzeyde bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları sırasıyla 0,81, 0,79, 0,78 ve 0,78 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuç, etnik gruplar arasında HL ve BPD arasındaki ilişkinin oldukça güçlü olduğunu ve bu değişkenlerin birbirini önemli ölçüde açıkladığını göstermektedir.

Fukada ve arkadaşları (27) tarafından yapılan çalışmada, FL ve HL gibi fetal ölçümlerin gestasyonel yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirtilmiştir.

SONUÇ

Gebelik muayenelerinde, ilk ve en önemli adım gebelik yaşının doğru belirlenmesidir. Son adet tarihinin bilinmediği ya da adet döngüsü düzensizlikleri yaşandığı durumlarda, gestasyonel yaşın doğru saptanması zor olabilir. Bu gibi durumlarda USG en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Türkiye’de, fetüsün biyometrik ölçümleri için ülkemize ait nomogramlar üzerine çalışmalar yapılmakla birlikte, bu çalışmalar uluslararası düzeyde yeterli değildir. Ülkemizdeki nomogramların sınırlı olması nedeniyle, farklı toplumlara ait nomogramlar kullanılmaktadır. Bu bağlamda hem yerli hem de yabancı yazındaki nomogramlara ek yapmış olduğumuz bu çalışma ile özellikle femur ve humerus uzunluğu ölçümleriyle literatüre katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

Finansal Destek: Yok

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada yazarlar ve kurumlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, 04 Mart 2015 tarihinde 80558721/96 dosya numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’nca etik olarak uygun bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri Before We Are Born. Trans Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009. p. 242.
2. Gökçimen A. Genel Tıbbi Histoloji. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Yayın No: 60; 2006.
3. Şeftalioğlu A. Genel insan embriyolojisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1991.
4. Bethune M, Alibrahim E, Davies B, Yong E. A Pictorial Guide for the Second Trimester Ultrasound. Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. 2013; 16(3): 98-113. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00106.x
5. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995. p. 66.
6. Uğurlucan GF, Kayserili H, Yüksel A. Prenatal Evaluation of Fetuses Presenting with Short Femurs. In: Choy R. (editor) Prenatal Diagnosis- Morphology Scan and Invasive Methods. EuropeChina: Intech; 2012. p. 71-84.
7. Yolcu B. Popülasyonumuza Ait Fetal Biyometrik Ölçümlerin Nomogramlarının Belirlenmesi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; 2005.
8. Beigi, A., & Zarrinkoub, F. (2000). Ultrasound assessment of fetal biparietal diameter and femur length during normal pregnancy in Iranian women. International Obstetrics, 69(3), 237-242. Journal of Gynecology & Obstetrics, 69(3), 237-242.
9. Ziyilan, T. (2003). An assessment of femur growth parameters in human fetuses and their relationship to gestational age. Turkish Journal of Medical Sciences, 33(1), 27-32.
10. Mastrobattista, J. M., Pschirrer, E. R., Hamrick, M. A., Glaser, A. M., Schumacher, V., Shirkey, B. A. et al. Humerus Length Evaluation in Different Ethnic Groups. Journal of Ultrasound in Medicine. 2004; 23(2): 227-231.
11. Malas MA, Desdicioğlu K, Cankara N, Evcil EH, Özgüner G. Fetal Dönemde Fetal Yaşın Belirlenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 14(1): 20-24
12. Tahmasebpour, A. R., Pirjani, R., Rahimi-Foroushani, A., Ghaffari, S. R., Rahimi-Sharbat, F., & Masrouf, F. F. Normal Ranges for Fetal Femur and Humerus Diaphysis Length During the Second Trimester in an Iranian Population. Journal of Ultrasound in Medicine. 2012; 31(7): 991-995.
13. Göynüner, G., Arısoy, R., & Yayla, M. F. Fetüste 16-24 Gebelik Haftalar Arası Humerus Uzunluğu Nomogramı. Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology. 2008; 5(4): 248-252.
14. Beşe, T., Yalçınkaya, T., Demir, F., & Şen, C. Ultrasonogram ile Tepe-Makat Uzunluğa, Biparietal Çap, Fronto-Oksipital Çap, Kafa Çevresi, Abdominal Çevre ve Femur Uzunluğu. Ölçümlerine Ait Nomogramlar. Perinatoloji Dergisi. 1995; 3(2): 13-20.
15. Lessoway, V. A., Schulzer, M., Wittmann, B. K., Gagnon, F. A., & Wilson, R. D. Ultrasound Fetal Biometry Charts for a North American Caucasian Population. Journal of Clinical Ultrasound. 1998; 26(9): 433-453.
16. Benson, B. C., Doubilet, M. P. Sonographic Prediction of Gestational Age: Accuracy of Second and Third-Trimester Fetal Measurements. American Journal of Roentgenology. 1991; 157(6): 1275-1277.
17. Honarvar, M., Allahyari, M., & Dehbashi, S. Assessment of Fetal Weight Based on Ultrasonic Femur Length After the Second Trimester. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2001; 73(1): 15-20.
18. Exacoustos C, Rosati P, Rizzo G, Arduini D. Ultrasound Measurements of Fetal Limb Bones. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1991; 1(5): 325-330.
19. De Biasio P, Prefumo F, Lantieri PB, Venturini PL. Reference Values for Fetal Limb Biometry at 10–14 Weeks of Gestation. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002; 19(6): 588-591.
20. Kalelioğlu, İ., Has, R., & Yüksel, A. 15-22 Gebelik Haftaları Arasında Humerus Kısallığını Değerlendirme Formülleri. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi. 2006; 3(3): 152-156.
21. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, Park SK. Fetal Femur Length as a Predictor of Menstrual Age: Sonographically Measured. American Journal of Roentgenology. 1982; 138(5): 875-878.
22. Dilmen G, Işık S, Çizmeli MO, Gündoğdu S, Ilgıt ET, Köker E. Fetal Büyümenin Takibinde Femur ve Humerus Boyu. Gazi Medical Journal. 1991; 2(1): 13-18.

23. Chitty LS, Altman DG. Charts of Fetal Size: Limb Bones. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2002; 109(8): 919-929.
24. Larciprete, G., Valensise, H., Di Pierro, G., Vasapollo, B., Casalino, B., Arduini, D. et al. Intrauterine Growth Restriction and Fetal Body Composition. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2005; 26(3): 258-262.
25. Carvalho, A. A. V., Carvalho, J. A., Figueiredo, I., Velarde, L. G. C., & Marchiori, E. Association of Midtrimester Short Femur and Short Humerus with Fetal Growth Restriction. Prenatal Diagnosis. 2013; 33(2): 130-133.
26. Zelop, C. M., Borgida, A. F., & Egan, J. F. Variation of Fetal Humeral Length in Second-Trimester Fetuses According to Race and Ethnicity. Journal of Ultrasound in Medicine. 2003; 22(7): 691-693.
27. Fukada, Y., Yasumizu, T., Takizawa, M., Amemiya, A., & Hoshi, K. The Prognosis of Fetuses with a Shortened Femur and Humerus Length Before 20 Weeks of Gestation. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1997; 59(2): 119-122.

ORIGINAL
ARTICLE

The Relationship Between Fear of Violence, Migration Intention, and Occupational Anxiety Among Medical Students

Hasan DURMUS¹ , Arda BORLU¹ , Iskender GUN² 

¹ Erciyes University, Department of Public Health, Kayseri, Türkiye

² Nigde Omer Halis Demir University, Department of Public Health, Nigde, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Violence against healthcare workers is an increasing occupational hazard worldwide, contributing to burnout, migration, and reduced workforce retention. In Türkiye, the fear of violence among medical trainees may be influencing their intention to work abroad and shaping their career trajectories. **Methods:** A cross-sectional study was conducted among 474 5th- and 6th-year medical students using the Fear of Violence Scale and a custom questionnaire exploring sociodemographic and occupational factors. Data were analysed using non-parametric tests due to non-normal distribution. **Results:** The average fear of violence score was 42.87 ± 8.07 . Students expressing higher anxiety about beginning their careers, who reported obstacles to working in Türkiye, or who wished to practise abroad had significantly higher fear scores. 62.2% of students indicated a desire to work internationally, and 56.3% reported they would not choose medical school again. Fear of violence emerged as a strong correlate of both migration intent and occupational anxiety. **Conclusion:** Fear of workplace violence significantly impacts medical students' attitudes toward practising in their home country. These findings reflect a broader challenge of healthcare worker retention and signal the need for policy changes targeting workplace safety in clinical training environments.

Keywords: Healthcare Workers, Medical Students, Migration, Violence

ÖZET

Amaç: Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet, tükenmişliğe, göçe ve işgücünün elde tutulmasının azalmasına katkıda bulunan, dünya çapında giderek artan bir mesleki tehlikedir. Türkiye'de, tıp stajyerleri arasındaki şiddet korkusu, yurt dışında çalışma niyetlerini etkiliyor ve kariyer yörüngelerini şekillendiriyor olabilir. **Yöntem:** Şiddet Korkusu Ölçeği ve sosyodemografik ve mesleki faktörleri araştıran özel bir anket kullanılarak 474 5. ve 6. sınıf tıp öğrencisi arasında kesitsel bir çalışma yürütülmüştür. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler kullanılarak analiz edilmiştir. **Bulgular:** Ortalama şiddet korkusu puanı 42.87 ± 8.07 idi. Mesleğe başlama kaygısı daha yüksek olan, Türkiye'de çalışmasının önünde engeller olduğunu belirten veya yurtdışında çalışmak isteyen öğrencilerin korku puanları anlamlı derecede yüksektir. Öğrencilerin %62,2'si uluslararası alanda çalışmak istediğini ve %56,3'ü tıp fakültesini tekrar tercih etmeyeceğini belirtmiştir. Şiddet korkusu hem göç niyeti hem de mesleki kaygı ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. **Sonuç:** İşyerinde şiddet korkusu, tıp öğrencilerinin kendi ülkelerinde uygulama yapmaya yönelik tutumlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu bulgular, sağlık çalışanlarını elde tutmaya yönelik daha geniş bir zorluğu yansıtmakta ve klinik eğitim ortamlarında işyeri güvenliğini hedefleyen politika değişikliklerine duyulan ihtiyaca işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Çalışanları, Tıp Öğrencileri, Göç, Şiddet

INTRODUCTION

Violence in healthcare remains a significant issue in our country, mirroring global trends (1). This encompasses a spectrum of aggression ranging from verbal abuse, such as shouting and insults, to physical altercations, humiliation, threats, and in extreme cases, even homicide (2). According to the World Medical Association, violence in healthcare is designated as a global emergency, posing a significant threat to the integrity of healthcare systems and profoundly impacting the well-being of patients (3). The dimension of violence stemming from sociocultural, social, and institutional factors is increasingly highlighted with the advent of social media, a product of the communication age (4). Individuals exposed to violence may experience serious psychological traumas, leading to ongoing fear and anxiety that negatively impact their professional lives. In some cases, this may result in career changes due to the debilitating effects of conditions such as depression and anxiety (5). According to the findings of a systematic review encompassing 253 studies with 331,554 individuals, the prevalence of exposure to any form of violence among healthcare workers was 61.9%. Specifically, they encountered verbal violence at a rate of 57.6% and physical violence at a rate of 24.4% (6).

In studies conducted within our country, violence in healthcare exhibits various dimensions and ranges between 46.7% and 100% (7, 8).

Violence in healthcare is more prevalent compared to other sectors due to the continuous nature of the service, its direct involvement with individuals, and the fact that individuals seeking healthcare may sometimes be alcohol-addicted, have personality disorders, or exhibit agitation (9). Although incidents of violence occur across all areas of the healthcare sector, it is known to be more frequent in psychiatry and emergency services, particularly targeting nurses and doctors (10).

The exposure of medical students to violent incidents, particularly during their practical training and observations in hospital environments, contributes to increased anxiety as they begin their professional careers. In a study assessing students' exposure to workplace violence, this rate was found to be 74.3% (11). Recently, fear of violence in future work life has become a prominent concern in the health sector. Investigating healthcare workers who altered their career plans and initiated new searches prior to commencing their professional lives due to fear of violence may provide a more comprehensive understanding of the professional outcomes influenced by this fear (12).

The objective of this study is to assess the apprehension of violence among senior and 5th-grade students undergoing practical training across different domains, rendering services, and on the verge of entering their professional careers, particularly within hospital settings.

MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional study involved participants from X University Faculty of Medicine. Specifically, students from the 5th and 6th grades were selected for the study due to their active involvement in internships, close observation of the patient-physician relationship, and imminent transition to professional roles as physicians upon graduation. In previous studies, it was observed that 43% of medical faculty students expressed fear of violence (11). Based on sample calculations conducted using the EpiInfo program, a sample size of 384 was determined with a 95% confidence level, a 5% margin of error, and a design effect of 1. However, the study was completed with 474 participants. In the 2022–2023 academic year, a total of 572 students were enrolled in the 5th and 6th years. Among them, 22 were international students. As international students were excluded from the study, 86.2% of the target population was successfully reached.

Questionnaire

The questionnaire prepared by the researchers comprises two parts. The first part includes questions related to sociodemographic

characteristics and aspects of the profession. The second part incorporates the Fear of Violence Scale, initially developed by Rogers (1994), and validated for Turkish context through studies conducted by Akbolat et al. (13, 14). The scale comprises 10 questions rated on a 5-point Likert scale, with scores ranging from a minimum of 10 to a maximum of 50. Higher scores indicate greater fear of violence. The internal consistency coefficient of the scale was determined to be 0.94. While fear of violence was assessed using a previously validated and reliable scale, no standardized or validated instruments were employed to measure migration tendency or professional anxiety. Instead, participants' levels of occupational anxiety were assessed using a 5-point Likert-type item ranging from "very low" to "very high." Similarly, migration tendency was evaluated through direct questions formulated by the researchers. The absence of established, psychometrically tested tools for these constructs represents a methodological limitation and should be considered when interpreting the findings.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 24.0. Due to the non-normal distribution of the scale scores, non-parametric tests were employed in the study. Frequency tables were presented as numbers and percentages. The Mann-Whitney U test was utilized to compare paired groups, while the Kruskal-Wallis test was employed to compare groups of three. Post-hoc evaluation was conducted for the results of the Kruskal-Wallis test to determine the source of the difference.

RESULTS

Table 1 displays the sociodemographic characteristics of students in 5th and 6th grades. As indicated, 55.1% of the students were female. The majority resided with their families, and 50.7% reported having an equal balance between income and expenditure.

The responses of the students to various questions about their professional

careers are presented in Table 2. While 29.3% of the students stated that they did not want to pursue any specialty education, 73.2% of them indicated that there were circumstances that could hinder their careers in our country. A majority of 62.2% of the students expressed a desire to practice their profession abroad.

Table 1. General Characteristics of the Students

Factors	Number (n=474)	Percent (%100)
Grade		
5th grade	237	50.0
6th grade	237	50.0
Gender		
Female	261	55.1
Male	213	44.9
Place of Residence		
With Family	228	48.1
University Dormitory	32	6.8
Off-Campus Housing	194	40.9
Private Dormitory	20	4.2
Income status		
Income Less Than Expenditure	111	23.4
Income and Expenditure Equal	240	50.7
Income More Than Expenditure	123	25.9
Health workers in the family		
None	258	54.3
Physician	93	19.6
Other health worker	123	25.9

Table 2. Students' Perspectives on Their Professional Careers

Factors	Number (n=474)	Percent (%100)
Specialty preference		
Not considering specialization	139	29.3
Surgical departments	134	28.3
Internal partitions	137	28.9
Community- and socially oriented medical sciences	9	1.9
Undecided	55	11.6
Are there any career obstacles?		
Yes	347	73.2
No	28	5.9
Undecided	99	20.9
Prefer to live abroad		
Yes	338	73.3
No	62	13.1
Undecided	74	15.6
Desire to practice their profession abroad		
Yes	295	62.2
No	84	17.7
Undecided	95	20.1
Requesting a change in the medical specialty exam		
Yes	317	66.9
No	157	33.1
If you could go back in time, do choose medicine		
Yes	207	43.7
No	267	56.3
Level of anxiety regarding commencing a profession		
Low	24	5.1
Middle	111	23.4
High	339	71.5

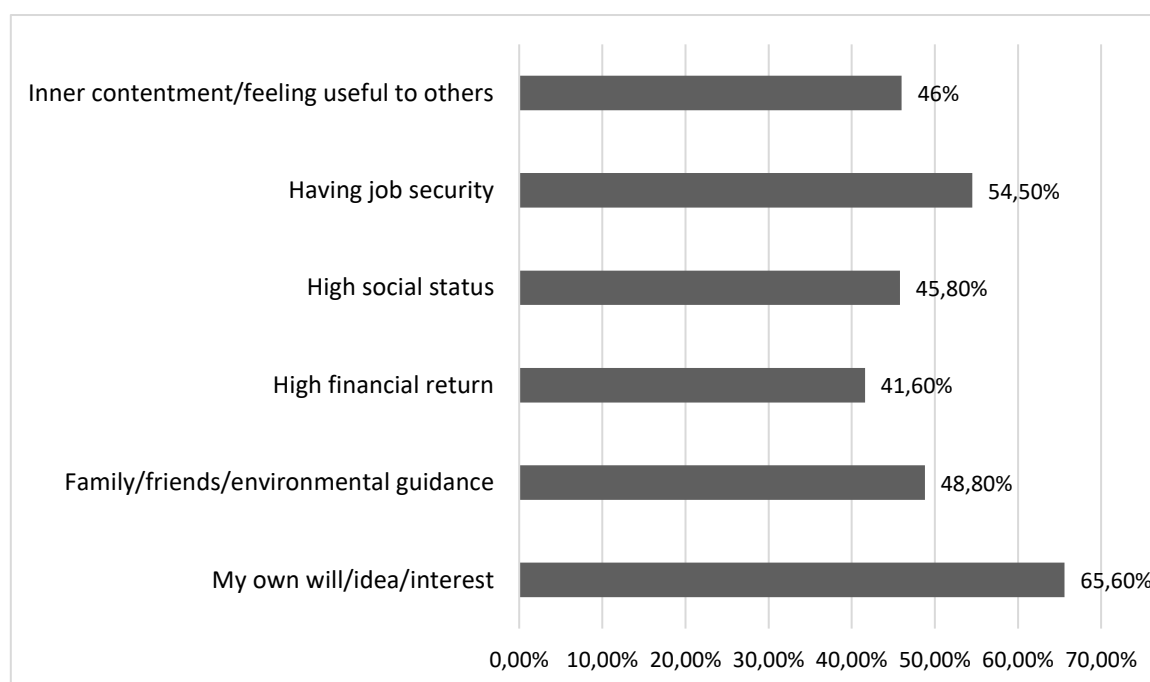


Figure 1. Reasons for Choosing Medical School (Multiple Options Selected)

Figure 1 illustrates the reasons behind students' preference for medical school. The most prevalent rationale for this choice is the students' personal aspirations, ideals, and interests, accounting for 65.6% of responses.

The mean fear of violence score among students was 42.87 ± 8.07 , with a median score of 45 (25th-75th percentile: 40-50). Table 3 explores the relationship between fear of violence and certain

characteristics. It reveals that individuals who expressed a preference against choosing medicine if given the chance to revisit the past, those who reported heightened anxiety about commencing their professional careers, those aspiring to practice medicine abroad, and those perceiving obstacles in attaining their desired career within the country exhibited a higher fear of violence.

Table 3. Comparison of Fear of Violence and Selected Characteristics of Students

Factors	M (25th-75th)	U, KW	p
Gender			
Female	46 (40 – 50)	25764	0.163
Male	44 (39 – 50)		
Grade			
5th grade	45 (40 – 50)	27955	0.930
6th grade	44 (39 – 50)		

If you could go back in time, do choose medicine			
Yes	41 (38 – 50)	22267	<0.001
No	47 (40 – 50)		
Level of anxiety regarding commencing a profession*			
Low ^a	35 (30 – 43)	74.97	<0.001
Middle ^a	40 (34 – 43)		
High ^b	48 (40 – 50)		
Desire to practice their profession abroad*			
Yes ^a	48 (40 – 50)	38.44	<0.001
No ^b	40 (35 – 48)		
Undecided ^b	41 (38 – 49)		
Prefer to live abroad*			
Yes ^a	47 (40 – 50)	47.97	<0.001
No ^b	40 (32 – 48)		
Undecided ^b	40 (36 – 46)		
Are there any career obstacles?*			
Yes ^a	48 (40 – 50)	44.31	<0.001
No ^b	40 (30 – 41)		
Undecided ^b	40 (35 – 46)		

*Groups labeled with different letters are significantly different from each other.

M: Median, U: Mann Whitney-U, KW: Kruskal-Wallis

DISCUSSION

This study is deemed significant as it delves into the prospective apprehensions of medical students concerning the fear of violence. In Türkiye, 70.7% of medical students contemplate seeking opportunities abroad, with the majority expressing a desire for permanent relocation (15). In our study, the proportion of participants expressing a preference to practice their profession within

their own country was 17.7% (Table 2). Particularly in the assessment of fear of violence, it was evident that individuals aspiring to pursue their careers abroad exhibited a significantly heightened level of apprehension (Table 3). This finding may reflect a potential association between the fear of violence and students' inclination towards migration; however, the cross-sectional nature of the study precludes causal inferences. Violence stemming from conflict or workplace-related incidents constitutes one of

the primary factors driving healthcare professionals to seek opportunities abroad (16-18). In this study, a greater inclination towards practicing abroad was observed among individuals with higher violence scores. Although there is no armed conflict in the country, the elevated perception of workplace violence may be one of several factors influencing the migration intentions of medical students, resembling patterns observed during periods of conflict in other contexts.

More than 15% of healthcare workers globally are employed outside their countries of origin. The migration of healthcare workers is influenced by a multitude of political, economic, and social factors (19). Indeed, our study did not assess all these factors comprehensively. However, it's worth noting that there's limited literature examining the relationship between violence and migration intentions among healthcare professionals (20). In this study, over half of the students who voluntarily enrolled in medical school (Figure 1) expressed that they wouldn't opt for it again if given the chance to go back. The significant association between higher fear of violence and this sentiment, as evidenced by Table 3, this association suggests that fear of violence may be related to students' dissatisfaction with their career choice; however, causality cannot be established within the scope of this study.

In a particular study, it was observed that the incidence of witnessing violence against physicians was relatively low during the initial three years of medical school. However, as students progressed through their grades, the frequency of such encounters

notably escalated (11). In another study conducted in Türkiye, it was noted that the rates of experiencing or witnessing violence escalated as students progressed through their grades (5). In this study, making comparisons with other grades is not feasible as only the final two grades were included in the research. Additionally, the absence of disparity between the final two grades may be attributed to differences in the timing of the research.

It was observed that female physicians reported feeling less secure in their workplaces regarding violence (2). There is also a study indicating that there is no gender difference in medical students' fear of exposure to violence (11). In this study, although no significant difference was observed between genders, fear of exposure to violence was found to be higher among females. This finding aligns with existing literature and suggests that while there may be no gender disparity during their student years, females may experience increased fear of violence as they transition into professional practice.

In a study conducted in Africa, it was reported that workload and occupational risks influence the career aspirations of prospective physicians (21). In the context of this study, violence may be perceived as one of the factors associated with negative career outlooks among participants. Indeed, individuals who believed that various factors could impede their career trajectory exhibited higher scores on measures of violence. Consequently, a similar pattern emerged wherein individuals with elevated violence scores were more inclined to express reluctance in pursuing

medical education if they could revisit their past decisions.

In recent years, Türkiye has faced a significant risk of physician migration abroad. The number of physicians seeking to migrate overseas has surged to 3000, signalling that one in every 4 graduates opts to practice abroad (15, 22). This scenario not only adversely impacts the country's resources, both economically and in terms of workforce, but also directly affects the health status of the population. A study estimated that the additional deaths resulting from physician migration in middle and low-income countries led to an annual loss of 16 billion dollars (23). The Turkish Parliament has been actively addressing this issue by investigating the root causes of physician migration and proposing potential solutions (24). In this context, despite certain economic measures implemented in 2023 to mitigate physician migration, the number of physicians seeking to migrate reached a record high in the same year (25). Although global studies highlight economic conditions as the primary driver of physician migration. These findings indicate that, in addition to economic concerns, the fear of workplace violence may be among the factors associated with migration intentions. Further research is required to clarify the causal pathways involved (26).

While the study's restriction to a single medical faculty is acknowledged as a limitation, it is important to note that this institution caters to a substantial patient population from surrounding provinces in central Anatolia. Another limitation is that

participants have not yet assumed full diagnostic and treatment responsibilities. However, despite their pre-graduate status, observing the dynamics of patient-physician interactions and assessing levels of violence, migration tendencies, and occupational anxiety among aspiring physicians can provide valuable insights for policymakers in future planning. Additionally, the study conceptualized violence solely in the context of patient- or service-recipient-initiated incidents. However, workplace violence may also stem from within the healthcare setting itself, including instances of mobbing (psychological harassment) by colleagues or superiors. This dimension was not addressed in the current study and should be acknowledged as a limitation.

In conclusion, violence against healthcare personnel adversely impacts the perceptions of physician candidates toward their profession, prompting some to contemplate seeking employment abroad upon completion of their medical training.

Financial Support: No financial support was received from any individual, institution, or organization for the conduct or publication of this study.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the preparation and submission of this study.

Ethics Approval: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the XX University Clinical Research Ethics Committee under decision number 2022/300.

References

1. Reddy IR, Ukrani J, Indla V, Ukrani V. Violence against doctors: A viral epidemic? *Indian Journal of Psychiatry*. 2019;61(Suppl 4):S782–5.
2. Mento C, Silvestri MC, Bruno A, Muscatello MRA, Cedro C, Pandolfo G, et al. Workplace violence against healthcare professionals: A systematic review. *Aggression and Violent Behavior*. 2020;51:101381.
3. Vento S, Cainelli F, Vallone A. Violence Against Healthcare Workers: A Worldwide Phenomenon With Serious Consequences. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:570459.
4. İnci HÇ, Bourse Y. Sağlık iletişiminin bakış açısı ile Türkiye’de sağlık işyeri ortamında sağlık çalışanlarına yönelik şiddet. *Galatasaray Üniversitesi İletişim Dergisi*. 2014;(21):31–52.
5. Yılmaz M, Tellioğlu M, Arıkan İ. Sağlıkta Şiddet: Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mesleğe Bakışına Etkisi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;6(3):404–12.
6. Liu J, Gan Y, Jiang H, Li L, Dwyer R, Lu K, et al. Prevalence of workplace violence against healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76(12):927–37.
7. Özcan NK, Bilgin H. Türkiye’de Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet: Sistemik Derleme. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011;31(6):1442–53.
8. Dursun S, Aytaç SS. The Prevalence of Violence against Healthcare Workers in Turkey and Employee Job Satisfaction. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021;15(6):1607–10.
9. Brophy JT, Keith MM, Hurley M. Assaulted and Unheard: Violence Against Healthcare Staff. *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy*. 2017;27(4):581–606.
10. Yeşilbaş H. Sağlıkta şiddete genel bakış. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2016;1(3):44–54.
11. Demirbaş N, Karaoğlu N. Hekim ve Hekim Adaylarının Hekime Yönelik Şiddet Algıları: Bir Ön Çalışma. *Genel Tıp Dergisi*. 2021;31(2):130–4.
12. Fu C, Wang G, Shi X, Ren Y, Cao F. The association between fear of future workplace violence and burnout among nurses in China: A cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*. 2021;293:29–35.
13. Rogers K-A, Kelloway EK. Violence at work: personal and organizational outcomes. *Journal of Occupational Health Psychology*. 1997;2(1):63–71.
14. Akbolat M, Sezer C, Ünal Ö, Amarat M, Durmuş A. The effects of direct violence and witnessed violence on the future fear of violence and turnover intention: a study of health employees. *Current Psychology*. 2021;40(9):4684–90.
15. Eser E, Cil E, Sen Gundogan NE, Col M, Yildirim Ozturk EN, Thomas DT, et al. Push and Pull Factors of Why Medical Students Want to Leave Türkiye: A Countrywide Multicenter Study. *Teaching and Learning in Medicine*. 2024;36(5):588–600.
16. McDiarmid M. Advocating for the Health Worker. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):1–4.
17. Lin TK, Werner K, Kak M, Herbst CH. Health-care worker retention in post-conflict settings: a systematic literature review. *Health Policy and Planning*. 2023;38(1):109–21.
18. Kallström A, Al-Abdulla O, Parkki J, Häkkinen M, Juusola H, Kauhanen J. I had to leave. I had to leave my clinic, my city, leave everything behind in Syria. Qualitative research of Syrian healthcare workers migrating from the war-torn country. *BMJ Open*. 2021;11(11):e049941.
19. Kamarulzaman A, Ramnarayan K, Mocumbi AO. Plugging the medical brain drain. *The Lancet*. 2022;400(10362):1492–4.
20. Aydan S. Hekim Göçü Açısından Türkiye’nin Çalışma Koşullarının Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2023;26(3):887–912.
21. Lowe M, Chen D-R. Factors influencing the migration of West African health professionals. *Pan African Medical Journal*. 2016;24(1).
22. Odabaşı O. Türkiye Tıp Fakülteleri 2023. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2023;32(1).
23. Saluja S, Rudolfson N, Massenburg BB, Meara JG, Shrimel MG. The impact of physician migration on mortality in low and middle-income countries: an economic modelling study. *BMJ Global Health*. 2020;5(1):e001535.

24. Önal FG. Physician migration through the lens of patient and physician rights: A qualitative evaluation from the Turkish Parliament. *Health Sciences Quarterly*. 2023;3(4):269–82.
25. Medimagazin. 2023 yılında 3 bin doktor yurt dışına gitmek için başvurdu [Internet]. Medimagazin; 2023 Mar 1 [cited 2025 May 1]. Available from: <https://medimagazin.com.tr/hekim/2023-yilinda-3-bin-doktor-yurt-disina-gitmek-icin-basvurdu-109035>
26. Dohlman L, DiMeglio M, Hajj J, Laudanski K. Global Brain Drain: How Can the Maslow Theory of Motivation Improve Our Understanding of Physician Migration? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(7):1182.

ORIGINAL
ARTICLE

Evaluation of Factors Affecting Bleeding in Coronary Artery Bypass Surgery

Osman UZUNDERE¹ , Berivan BEDİR SERT¹ , Selen TOPALEL¹ , Sule OZGUN¹ ,
Sahin KANDEMİR¹ , Fatma ACIL¹ , Ali Ihsan YUREKLI¹ 

¹ RT HSU Diyarbakır Gazi Yaşargil TRH, Department of Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Postoperative bleeding is one of the most frequently encountered complications following coronary artery bypass grafting (CABG). This study aims to investigate preoperative and intraoperative risk factors affecting postoperative bleeding in CABG surgery. **Methods:** A total of 242 patients who underwent CABG between March 2019 and January 2023 were retrospectively analyzed. Based on postoperative bleeding volume, patients were classified into two groups: normal bleeding (Group N) and excessive bleeding (Group B). The groups were compared in terms of demographic, clinical, and perioperative variables. **Results:** Patients in Group B demonstrated significantly lower preoperative platelet counts ($p=0.005$), a lower prevalence of COPD ($p=0.01$), and longer anesthesia durations ($p=0.033$). Logistic regression analysis identified the absence of COPD (OR: 0.202; 95% CI: 0.054–0.759) and low platelet levels (OR: 0.995; 95% CI: 0.991–0.999) as independent predictors of excessive bleeding after CABG surgery. **Conclusion:** The findings indicate that reduced preoperative platelet count and the absence of COPD are significant risk factors for excessive bleeding following CABG. Moreover, these patients exhibited higher rates of postoperative complications and mortality.

Keywords: Bleeding, Cardiac Surgery, Mortality, Postoperative Complications

ÖZET

Amaç: Koroner arter bypass greftleme (CABG) cerrahisi sonrasında karşılaşılan en önemli komplikasyonlardan biri postoperatif kanamadır. Bu çalışmanın amacı, CABG cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif kanamayı etkileyen preoperatif ve intraoperatif risk faktörlerini araştırmaktır. **Yöntem:** Bu çalışmada Mart 2019 ile Ocak 2023 tarihleri arasında CABG cerrahisi uygulanan 242 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Postoperatif dönemde kanama miktarına göre hastalar normal kanama (Grup N) ve aşırı kanama olanlar (Grup B) şeklinde iki gruba ayrıldı. Gruplar demografik, klinik ve perioperatif değişkenler açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Grup B'deki hastalarda anlamlı bir şekilde daha düşük preoperatif trombosit sayısı ($p=0,005$), daha düşük KOAH prevalansı ($p=0,01$) ve daha uzun anestezi süreleri ($p=0,033$) olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizi, KOAH öyküsü olmayışını (OR: 0,202; %95 GA: 0,054–0,759) ve düşük trombosit seviyelerini (OR: 0,995; %95 GA: 0,991–0,999) KABG ameliyatından sonra aşırı kanama için bağımsız risk faktörleri olarak tanımladı. **Sonuç:** Bu sonuçlar, düşük preoperatif trombosit düzeyi ve KOAH öyküsünün olmamasının, CABG cerrahisi sonrası aşırı kanama için bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, aşırı kanaması olan hastalarda postoperatif komplikasyonların ve mortalitenin daha sık görüldüğü bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanama, Kardiyak Cerrahi, Mortalite, Postoperatif Komplikasyonlar

Cite this article as: Uzundere O, Bedir Sert B, Topalel S, Ozgun S, Kandemir S, Acil F, Yurekli AI. Evaluation of Factors Affecting Bleeding in Coronary Artery Bypass Surgery. Medical Research Reports 2025;8(2):115-126.

INTRODUCTION

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a commonly applied surgical approach in patients with advanced coronary artery disease requiring revascularization. It is estimated that nearly 400,000 CABG procedures are carried out each year in the United States, reflecting its ongoing clinical relevance (1). Although CABG surgery is a major operation with low mortality rates globally, it also brings about various complication risks (1, 2).

Among the major postoperative complications following CABG surgery, excessive bleeding remains particularly prevalent and clinically important. Postoperative bleeding is more frequently observed in cardiovascular surgical procedures compared to other surgeries. Approximately 10% of patients undergoing cardiac surgery experience severe or major blood loss (3). Excessive postoperative bleeding can lead to numerous issues such as increased use of blood and blood products, higher morbidity and mortality risk, increased need for reoperation, and prolonged stays in intensive care units (ICU) and hospitals (4-6). Therefore, understanding and managing the factors affecting bleeding after CABG surgery is critical in patient care.

Previous research has indicated that numerous elements, including genetic background, demographic characteristics, perioperative medication use, and procedural factors such as surgical technique and duration, can influence bleeding risk after CABG. Additionally, the patient's overall health status, particularly kidney and liver functions, coagulation disorders, and preoperative blood values are also important factors (7-9). Despite this, the exact nature of the risk factors has not yet been definitively determined.

This study aims to investigate preoperative and intraoperative risk factors affecting postoperative bleeding in CABG surgery patients by analyzing our hospital's data. As a secondary objective, the effects of excessive bleeding on postoperative mortality, morbidity, ICU, and hospital stay durations will be examined.

MATERIAL AND METHODS

Study Design and Patient Selection

This retrospective cross-sectional study included patients who underwent CABG surgery at the Cardiovascular Surgery (CVS) Department of Diyarbakır Gazi Yaşargil TR Hospital between March 2019 and January

2023 and were monitored in the CVS ICU for at least 24 hours postoperatively. Ethical approval was obtained from the Diyarbakır Gazi Yaşargil TR Hospital Ethics Committee (Date/No 27.01.2023/327). All procedures followed the ethical standards set by the 2013 version of the Declaration of Helsinki.

Patients aged 18 and over who underwent CABG surgery within the specified

dates were included in the study. Cardiac surgeries performed off-pump, surgeries performed for reasons other than CABG, emergency operations, patients who died intraoperatively or within the first 24 hours postoperatively, and those with incomplete data were excluded. The study flow diagram is shown in Figure 1.

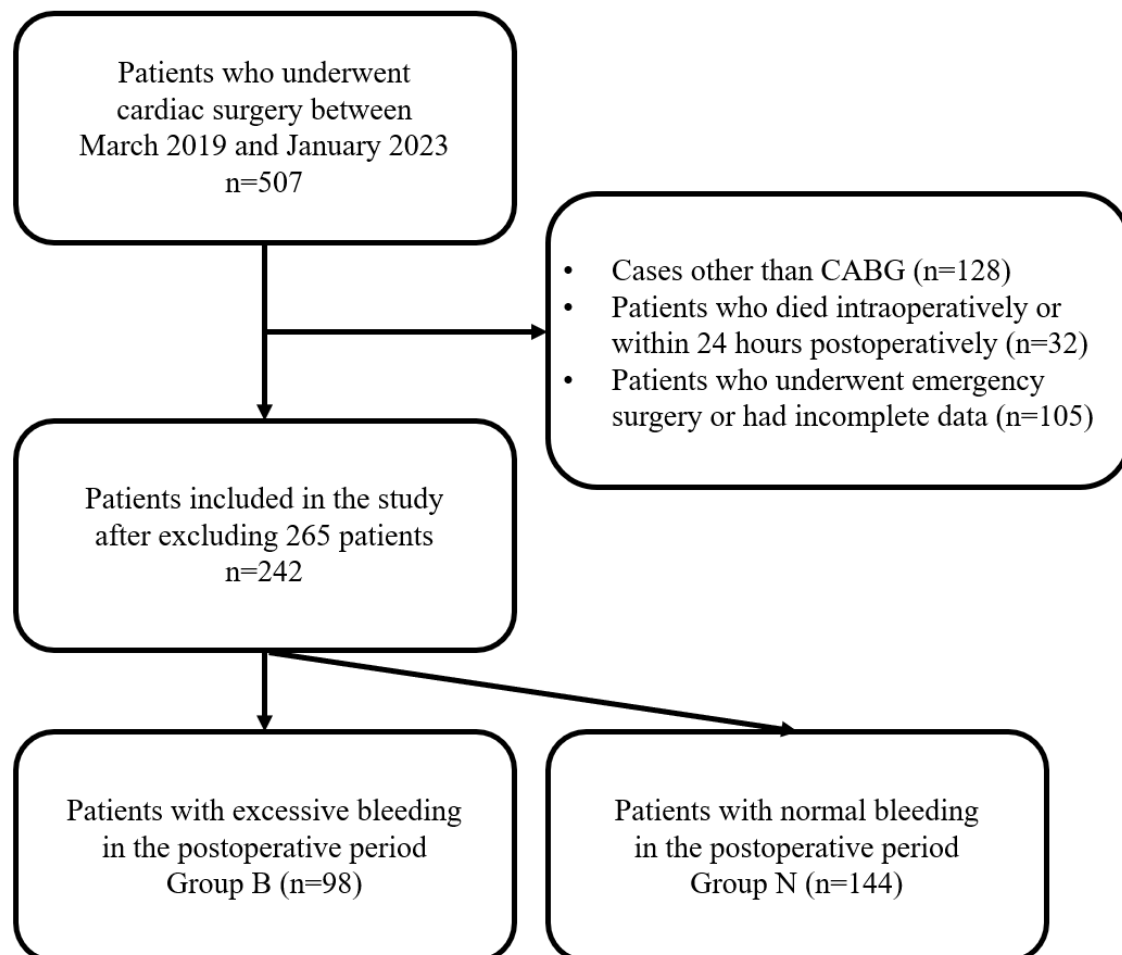


Figure 1. Study flow diagram

Demographic, preoperative, intraoperative, and postoperative data of the included patients were obtained from patient files and the hospital information system. Data such as age, gender, body surface area (BSA), chronic diseases (hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kidney failure, etc.), type of surgery (number of vessels operated on, and whether valve repair was performed with CABG), ejection fraction (EF), New York Heart Association (NYHA) heart failure classification (10), European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II (11), preoperative laboratory values (hemoglobin, hematocrit, platelet, prothrombin time), intraoperative tranexamic acid (TXA) use, mean arterial pressure during surgery, initial, pump start, and operation end activated clotting time (ACT) values, cross-clamp (CC) and cardiopulmonary bypass (CPB) durations, surgery and anesthesia durations, intraoperative urine output, ultrafiltration application, intraoperative inotropic need and type of inotrope used, intraoperative blood and blood product need, hourly bleeding amounts from thoracic and mediastinal tubes in the first 24 hours postoperatively, total blood and blood product need postoperatively, ICU and hospital stay durations, and mortality were recorded.

Patients were categorized into two groups according to the volume of thoracic and mediastinal drainage and the quantity of transfused blood products. A case was classified as having excessive bleeding if it

met at least one of the following predefined criteria:

- Bleeding amount from thoracic and mediastinal tubes ≥ 200 mL/hour at any time
- Continuous bleeding ≥ 2 mL/kg/hour for 2 consecutive hours within the first 24 hours
- Total bleeding amount ≥ 1500 mL in 24 hours
- Class 3-4 according to the Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery criteria (7,8,12)

Patients who did not meet any of the specified criteria were assigned to the normal bleeding group (Group N), while those fulfilling at least one criterion were placed in the excessive bleeding group (Group B). These two cohorts were subsequently compared based on their demographic, clinical, and perioperative features to identify potential factors influencing bleeding in patients undergoing CABG.

Preoperative Evaluation and Intraoperative Management

All patients were evaluated preoperatively by an anesthesia specialist in the anesthesia clinic and on the ward the day before surgery. Detailed verbal explanations were given, and written informed consent was secured from both patients and their legal guardians or relatives.

After patients were taken to the operating room, standard monitoring was applied (electrocardiogram (ECG), pulse oximeter (SpO₂), and non-invasive blood pressure). Sedoanalgesia was provided with

midazolam (1-2 mg IV) or midazolam (1-2 mg IV) and fentanyl (1-2 µg/kg IV) based on clinical status and vital signs. After sedoanalgesia, radial artery cannulation was performed for invasive blood pressure monitoring. For anesthesia induction, propofol (1-3 mg/kg IV) as a general anesthetic, fentanyl (1-2 µg/kg IV) as an analgesic, and rocuronium (0,6-0,9 mg/kg IV) as a neuromuscular blocker were used. In critical patients with low EF, induction was performed with midazolam (0,1 mg/kg IV) and fentanyl (5 µg/kg IV) instead of propofol. Patients were intubated and connected to a mechanical ventilator, and central venous catheterization was performed via the right jugular vein. Anesthesia maintenance was achieved with 2% sevoflurane, 50% O₂, and 50% air mixture.

Coronary artery bypass surgery and cardiopulmonary bypass procedures were performed according to clinical protocol and the surgeon's preference. All interventions during cardiopulmonary bypass were made with the joint decision of the surgeon, anesthesiologist, and perfusionist. After the procedure, all patients were transferred to the CVS ICU intubated and followed up postoperatively.

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS software (v24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical data were presented as counts and percentages, while continuous variables were expressed as mean ± standard deviation. The chi-square test or Fisher's exact test was utilized for analyzing categorical variables. To assess the distribution

of continuous variables, the Kolmogorov–Smirnov test was performed. Based on the distribution pattern, comparisons were made using either the Student's t-test for normally distributed variables or the Mann–Whitney U test for data not conforming to normality. Variables identified as significant in the univariate analysis, along with those previously recognized in the literature as potential predictors of excessive bleeding, were incorporated into the binary logistic regression model (13). COPD, type of surgery performed, EuroSCORE II, preoperative platelet count, intraoperative use of TXA, cross-clamp and cardiopulmonary bypass durations, and surgery and anesthesia durations were included in the analysis. The association between excessive bleeding and exposure to the risk factors was reported using the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI). In all comparisons, a p-value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

A total of 242 patients who underwent CABG between March 2019 and January 2023 and were monitored for a minimum of 24 hours in the cardiovascular surgery intensive care unit were enrolled in the study. The mean age of the study population was 61±9.32 years, with a predominance of male patients (192 males vs. 50 females). The incidence of excessive postoperative bleeding was calculated as 40.4%. Among the patients with excessive bleeding, the rate of those who underwent revision surgery was 9.18% (9/98

patients). Table 1 presents the demographic, clinical, and preoperative characteristics of the patient cohort included in the study.

Comparison of demographic, clinical, and preoperative variables revealed that patients in Group B had significantly lower

preoperative platelet counts ($p=0.005$), while a history of COPD was more prevalent in Group N ($p=0.01$) (Table 1). No other variables showed statistically significant differences between the two groups.

Table 1. Demographic, clinical, and preoperative characteristics of patients

	All patients (n = 242) Mean±Std	Group N (n = 144) Mean±Std	Group B (n = 98) Mean±Std	p
Age (year)	61±9.32	60.5±9.24	61.6±9.47	0.4*
Body space area (m²)	1.86±0.15	1.85±0.15	1.87±0.16	0.44*
Ejection fraction (%)	52.07±8.5	52.2±8.4	51.7±8.5	0.65
Euroscore II	1.34±0.78	1.27±0.6	1.44±0.98	0.54
NYHA class 2/3/unknown (n)	51/29/162	32/20/92	19/9/70	0.4
Hemoglobin (g/dl)	14.04±1.65	14.03±1.71	14.04±1.56	0.73
Hematocrit (%)	42.7±4.82	42.7±4.9	42.8±4.73	0.97
Platelet (× 10³/uL)	257.7±72.8	268.7±78.9	241.6±59.6	0.005
Prothrombin time (s)	12.1±1.47	12.2±1.28	12.06±1.72	0.12
Mean arterial pressure (mmHg)	101.4±17.8	102.4±18.1	100.01±17.2	0.3*
Sex Female/Male (n)	50/192	33/111	17/81	0.29
Comorbidity (n, %)	213 (88)	129 (51.7)	84 (39.4)	0.36
Diabetes	149 (61.6)	84 (56.4)	65 (43.6)	0.21
Hypertension	132 (54.5)	83 (62.9)	49 (37.1)	0.24
CKD	7 (2.9)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.7**
COPD	21 (8.7)	18 (85.7)	3 (14.3)	0.01**

NYHA: New York Heart Association; CKD: Chronic kidney disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

*Student t test p value; **Fisher's Exact p value

Analysis of intraoperative variables indicated that the majority of patients underwent isolated CABG, whereas 13 individuals (5.4%) received concomitant valve surgery. Although cross-clamp time, cardiopulmonary bypass duration, surgical time, and anesthesia time were all longer in Group B, only the difference in anesthesia duration reached statistical significance ($p=0.033$). Details regarding other intraoperative characteristics are shown in Table 2.

Factors affecting excessive bleeding in patients who underwent CABG were evaluated using binary logistic regression. The results of the binary logistic regression analysis are shown in Table 3. The analysis found that COPD (OR, 0.202; 95% CI, 0.054–0.759) and preoperative platelet values (OR, 0.995; 95% CI, 0.991–0.999) were independent risk factors for excessive bleeding in patients who underwent CABG.

Table 2. Comparison of groups in terms of intraoperative characteristics

Characteristic	All patients (n = 242) Mean±Std	Group N (n = 144) Mean±Std	Group B (n = 98) Mean±Std	p
Type of surgery (n, %)				
CABG	222 (94.6)	139 (57.4)	90 (37.2)	0.11
CABG + valve surgery	13 (5.4)	5 (3.5)	8 (3.3)	
CABG (n, %)				
≤2 vessel	78 (32.2)	47 (19.4)	31 (12.8)	0.86
≥3 vessel	164 (67.8)	97 (40.1)	67 (27.7)	
Tranexamic acid (n, %)	80 (33.1)	52 (21.5)	28 (11.6)	0.22
ACT before CPB (s)	129.8±25.09	130.3±24.8	129.2±25.5	0.71
ACT during CPB (s)	616.8±162.5	621.7±164.7	609.6±159.9	0.6
ACT after protamine (s)	119.4±16.1	119.1±15.7	119.7±16.8	0.3
Cross clamping time (min)	58.3±28.9	56.6±28.2	60.8±30.01	0.25
Cardiopulmonary bypass time (min)	95.8±38.2	92.2±34.3	101.05±43.07	0.17
Duration of surgery (min)	214.3±48.4	209.4±46.3	221.5±50.7	0.06
Duration of anesthesia (min)	242.7±47.05	237.3±45.6	250.7±48.2	0.033
Urine output (ml)	658.5±515.08	676.3±542.01	632.3±474.2	0.12
Inotrope (n, %)	170 (70.2)	96 (39.7)	74 (30.6)	0.14
Erythrocyte suspension (unit)	0.5±0.8	0.8±0.06	0.98±0.09	0.31
Fresh frozen plasma (unit)	1.5±0.9	0.91±0.07	0.89±0.09	0.12

CABG: Coronary artery bypass graft; ACT: Activated clotting time; CPB: Cardiopulmonary bypass

Table 3. Binary logistic regression model for excessive bleeding

Characteristic	Exp (B)	95% C.I.for EXP(B)		p
		Lower	Upper	
Chronic obstructive pulmonary disease	0.202	0.054	0.759	0.018
Type of surgery	1.366	0.250	7.448	0.719
Euroscore II	1.257	0.825	1.916	0.287
Preoperatif platelet count	0.995	0.991	0.999	0.009
Tranexamic acid	0.877	0.451	1.705	0.698
Cross clamping time	0.981	0.956	1.006	0.143
Cardiopulmonary bypass time	1.015	0.996	1.035	0.116
Duration of surgery	0.983	0.953	1.014	0.281
Duration of anesthesia	1.021	0.989	1.054	0.197

Postoperative outcomes revealed that 24-hour bleeding volume in Group B was nearly double that observed in Group N (1057 mL vs. 542 mL, $p<0.001$). Additionally, patients in Group B received significantly higher amounts of erythrocyte suspension and fresh frozen plasma ($p<0.001$), and

experienced greater rates of ICU complications ($p<0.001$) and mortality ($p=0.003$). Despite these differences, no statistically significant variation was noted between the groups regarding ICU or hospital length of stay (Table 4).

122

Table 4. Comparison of groups in terms of postoperative characteristics

Characteristic	All patients (n = 242)	Group N (n = 144)	Group B (n = 98)	p
	Mean±Std	Mean±Std	Mean±Std	
Postoperative 24-hour drainage (ml)	751.03±442.3	542.3±249.3	1057.6±484.6	<0.001
Erythrocyte suspension (unit)	2.0±1.6	1.4±1.02	2.8±2.02	<0.001
Fresh frozen plasma (unit)	2.9±1.7	2.42±1.02	3.79±2.2	<0.001
ICU complication (n, %)	72 (29.8)	26 (10.7)	46 (19)	<0.001
Mortality (n, %)	9 (3.7)	1 (0.4)	8 (3.3)	0.003
Length of stay in the ICU (day)	3.2±2.1	3.03±1.8	3.4±2.4	0.061
Length of stay in the hospital (day)	9.6±5.1	9.8±5.5	9.4±4.4	0.7

ICU: Intensive care unit

DISCUSSION

In this study investigating factors associated with excessive postoperative bleeding in patients undergoing CABG, it was observed that patients with excessive bleeding had lower preoperative platelet counts and a lower incidence of COPD. Both reduced platelet levels and the absence of COPD were identified as independent predictors of excessive bleeding. Furthermore, these patients required more blood and blood product replacement and had higher rates of complications and mortality.

When reviewing studies that have investigated factors affecting bleeding after coronary artery surgery, it has been indicated that various factors can influence bleeding. One such study by Biancari et al. in 2016 aimed to develop a scoring method to classify the risk of severe bleeding in patients undergoing CABG surgery based on initial risk factors and antithrombotic therapy. The study concluded that the use of anticoagulant and antiplatelet agents in the preoperative period, anemia, female gender, acute coronary syndrome, kidney failure, and critical preoperative condition were risk factors for excessive bleeding (9). In another study, Özbayrak et al. analyzed data from their center over two years and found the early postoperative bleeding rate after open cardiac surgery to be 9.7%, identifying COPD, preoperative antiplatelet use, high EuroSCORE, long CC and CPB durations as parameters predicting excessive bleeding (12).

Rodrigues et al. examined 682 patients requiring reoperation due to bleeding after cardiac surgery and emphasized that a history of kidney failure, prior anticoagulant use, high intraoperative heart rate, and intraoperative blood product need were factors associated with reoperation due to bleeding in the postoperative period (14). In their study analyzing preoperative and operative factors related to excessive bleeding in patients undergoing CABG surgery, Bastopçu et al. found that male gender, low body mass index (BMI), low platelet values, and long CPB duration were factors associated with bleeding (4). Lopes et al. noted in their 2015 review that many factors could affect excessive bleeding in cardiac surgery (13). Following this review, they prospectively examined 323 adult open cardiac surgery patients and identified male gender, BMI, preoperative platelet count, and intraoperative heparin dose >312.5 mg without subsequent platelet transfusion as factors associated with bleeding (15).

The findings of this study demonstrated that the absence of COPD and reduced preoperative platelet counts independently predicted the occurrence of postoperative bleeding in patients undergoing CABG. A review of previous literature also confirms that low platelet levels have been frequently associated with increased bleeding risk in similar patient populations (4,6,15). Previous studies have reported conflicting results regarding the impact of COPD on postoperative bleeding (12,16). While some studies have associated COPD with increased

bleeding due to chronic inflammation and vascular fragility (12), our findings suggest a lower prevalence of excessive bleeding in patients with COPD. This may be attributed to COPD-associated changes such as increased platelet aggregation, elevated mean platelet volume, and reactive thrombocytosis, which may provide a protective effect against bleeding (16). These physiopathological mechanisms may help explain the unexpected inverse relationship observed in our cohort.

As summarized in these studies, various factors can influence postoperative bleeding in patients undergoing CABG surgery (4,9,12,13,15,17). Variations in study outcomes are likely influenced by multiple factors, with differences in patient populations being among the most significant contributors. While most studies included all cardiac surgery patients, fewer studies focused solely on patients undergoing isolated CABG surgery. Additionally, the lack of international clear criteria for defining excessive bleeding is another significant reason for different results. Dyke et al.'s 2014 study is noteworthy in this context (8). In this study, the authors categorized and classified postoperative bleeding in cardiac surgery patients based on the amount of drainage from chest tubes, the amount of blood and blood products replaced, and the presence of reexploration/tamponade, aiming to contribute to international standards for defining postoperative bleeding.

Significant increases in complications and mortality risk are observed in patients monitored in the ICU for excessive bleeding following coronary artery bypass graft surgery

(18). During this period, various complications can develop in addition to bleeding, including myocardial infarction, cardiac arrhythmia, stroke, wound infection, renal dysfunction, prolonged mechanical ventilator support, and death (17). As supported by the results of our study, these complications are more frequently observed in patients with excessive bleeding, leading to a significant increase in morbidity and mortality risk.

The primary limitation of this study lies in its retrospective design and reliance on data collected from a single institution. A notable shortcoming that may have influenced the study's findings was the limited availability of preoperative information regarding patients' use of antiplatelet and anticoagulant agents. Another limitation of this study is the absence of thromboelastography (TEG) monitoring, which could have provided a more detailed assessment of coagulation status. However, due to the retrospective design of the study and the lack of routine TEG use in our institution during the study period, this data could not be included.

CONCLUSION

In conclusion, postoperative bleeding, a common complication in patients undergoing CABG surgery, can lead to decreased oxygen delivery, increased need for blood product replacement, and increased morbidity and mortality. Identifying risk factors during the preoperative period and taking necessary precautions for high-risk patients, ensuring appropriate conditions before surgery, can

reduce the amount of postoperative bleeding and contribute to a decrease in postoperative morbidity and mortality. Conducting multicenter studies on this subject will contribute to the establishment of clear criteria for postoperative bleeding in CABG.

Financial Support: There was not receive any grant or source from any person or institution during the preparation of this study.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Ethics Approval: Ethical approval was obtained from the Diyarbakır Gazi Yaşargil TR Hospital Ethics Committee (Date/No 27.01.2023/327). All procedures followed the ethical standards set by the 2013 version of the Declaration of Helsinki.

References

1. Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1954-1964.
2. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12):2289-2297.
3. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroder A, Abdalla M, Ferreira R, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients [published correction appears in *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Mar;34(3):840-841]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):2887-2899.
4. Bastopcu M, Özhan A, Erdoğan SB, Kehlibar T. Factors associated with excessive bleeding following elective on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2021;36(4):1277-1281.
5. Kinnunen EM, De Feo M, Reichart D, Tauriainen T, Gatti G, Onorati F, et al. Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients. *Transfusion*. 2017 Jan;57(1):178-186.
6. Gunertem E, Urcun S, Pala AA, Budak AB, Ercisli MA, Gunaydin S. Predictiveness of different preoperative risk assessments for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery. *Perfusion*. 2021;36(3):277-284.
7. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):687-693.
8. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1458-1463.e1.
9. Biancari F, Brascia D, Onorati F, et al. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Feb;117(3):445-456.
10. Classes and Stages of Heart Failure | American Heart Association [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
11. EuroScore Website-calculator [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.euroscore.org/index.php?id=17>
12. Özbayrak İ, Amanvermez Şenarslan D, Yıldırım F, Yaldir Kayalı O, Açikel A, Öztürk T. Causes of excessive bleeding in patients who underwent open-heart surgery during the early postoperative period. *GKDA Derg* 2024;30(1):1-8
13. Lopes CT, Dos Santos TR, Brunori EH, Moorhead SA, Lopes Jde L, Barros AL. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *J Clin Nurs*. 2015;24(21-22):3046-3062.
14. Rodrigues ARB, Benevides LMB, Crespo JCL, Santana-Santos E, Püschel VAA, Oliveira LB. Factors associated with reoperation due to bleeding and outcomes after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Rev da Esc Enferm*. 2022;56(SpecialIssue):1-7.

15. Lopes CT, Brunori EF, Cavalcante AM, Moorhead SA, Swanson E, Lopes Jde L, et al. Factors associated with excessive bleeding after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Heart Lung*. 2016;45(1):64-69.e2.
16. Mallah H, Ball S, Sekhon J, Parmar K, Nugent K. Platelets in chronic obstructive pulmonary disease: An update on pathophysiology and implications for antiplatelet therapy. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106098.
17. Reiche S, Mpanya D, Vanderdonck K, Mogaladi S, Motshabi-Chakane P, Tsabedze N. Perioperative outcomes of coronary artery bypass graft surgery in Johannesburg, South Africa. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):1–8.
18. Björklund E, Enström P, Nielsen SJ, Tygesen H, Martinsson A, Hansson EC, et al. Postdischarge major bleeding, myocardial infarction, and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Heart*. 2023;110(8):569–77.

Bağıışıklık Sisteminin Bekçileri Makrofajların Gizemli Dünyası

Kübra BAŞOL BAKİ^{1,2} , Mukaddes EŞREFOĞLU¹ 

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Mononükleer fagositik sistemin önemli elemanları olan makrofajlar vücudun savunma mekanizmalarının sürdürülmesi için önemlidirler. Güçlü fagositik aktiviteleri ve verimli antijen sunumlarıyla tanınan bu çok yönlü hücreler, etkilerini bağışıklığın ötesine taşıyarak doku gelişimi, onarımı ve homeostazisinde önemli roller oynarlar. Oldukça heterojen bir grup olan makrofajlar, farklı dokuların özel ihtiyaçlarına uyum sağlayarak çeşitli organlarda farklı isimler alırlar. İki ana fenotipe ayrılabilirler: klasik olarak aktive edilmiş (pro-inflamatuar) makrofajlar ve alternatif olarak aktive edilmiş (anti-inflamatuar) makrofajlar. Makrofaj polarizasyonunu kontrol ederek inflammatuar yanıtları düzenlemek makrofajlarla bağlantılı birçok hastalığın engellenmesinde ve tedavisinde etkili olabilir. Bu derlemede makrofajların kökenleri, mikroskopik ve fonksiyonel özellikleri, tipleri, işaretleme yöntemleri ve klinik önemleri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fenotip, İnflamasyon, Makrofaj

ABSTRACT

Macrophages, key players of the mononuclear phagocytic system, are essential for maintaining the body's defense mechanisms. Renowned for their robust phagocytic activity and efficient antigen presentation, these versatile cells extend their influence beyond immunity, playing pivotal roles in tissue development, repair, and homeostasis. As a highly heterogeneous group, macrophages adapt to the specific needs of different tissues, earning distinct names across various organs. They can polarize into two major phenotypes: classically activated (pro-inflammatory) macrophages and alternatively activated (anti-inflammatory) macrophages. Regulating inflammatory responses by controlling macrophage polarization may be effective in preventing and treating many diseases associated with macrophages. In this review, the origins, microscopic and functional properties, types, labeling methods and clinical importance of macrophages are discussed.

Keywords: Phenotype, Inflammation, Macrophage

Cite this article as: Başol Baki K, Eşrefoğlu M. Bağışıklık Sisteminin Bekçileri Makrofajların Gizemli Dünyası, Medical Research Reports 2025; 8(2):127-139

GİRİŞ

Makrofajlar, immün sistemin önemli hücreleridir. Günümüzde monosit kökenli makrofajların varlığı kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra erişkin dokularda varlıklarını devam ettiren embriyonik progenitör hücreler olan, vitellüs kesesi duvarından ya da fetal dokulardan kaynaklanan hücreler de makrofajların önemli bir kaynağını oluşturmaktadır (1-3). Makrofajlar, klasik olarak aktive edilmiş (pro-inflamatuar) ve alternatif olarak aktive edilmiş (anti-inflamatuar) makrofajlar olmak üzere iki ana fenotipe ayrılabilirler. Pro-inflamatuar makrofajların yüksek fagositoz ve antijen sunma kapasitesi vardır. Ayrıca bu hücreler yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin salgırlar. Anti-inflamatuar makrofajlar ise inflamasyonu azaltmayı ve doku iyileşmesini destekleyen çeşitli anti-inflamatuar sitokinler üretirler. Makrofajlarla ilişkili birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde makrofaj polarizasyonunu kontrol ederek inflamatuvar yanıtları düzenlemek etkili olabilir (4-6). Bu derlemede makrofajları çeşitli yönleriyle açıklamak amaçlanmıştır.

1. Makrofajların Keşfi

Yunanca ‘büyük yiyiciler’ anlamına gelen makrofajlar, ilk olarak 19. yüzyılda Ukraynalı Biyolog Elie Metchnikoff (1845-1916) tarafından mandalina ağacı dikenlerinin yerleştirildiği denizyıldızı larvalarında tanımlanmıştır (1, 7-9). Metchnikoff, bu hücreleri yabancı istilacılara karşı sürekli nöbette olan, konağın homeostazını ve

doku/organın yeniden şekillenmesini sağlayan vücudun homeostatik ajanları olarak değerlendirdi (7, 9). Bu öncü bilim insanı boyalı örneklerde mikroskopik incelemelerle tüberküloz granülomlarında çok nükleuslu makrofaj dev hücrelerini ve içlerinde mikobakteriyumları gözlemleyerek konakçı-konak ilişkilerine dikkat çekti (10). Onun fagositoz hakkındaki bu gözlemleri günümüzdeki hücresel bağışıklık anlayışımızın temelini oluşturdu. Dokulardaki histiyositler olan sabit makrofajların olağanüstü derecede verimli temizleme işlevleri, 20. yüzyılın ilk yarısında iyi bir şekilde anlaşılmıştı. 1960’lı yıllarda van Furth tüm dokulardaki makrofajların dolaşımdaki erişkin kan monositlerinden kaynaklandığını öne sürdü. Bu görüş doku makrofajlarının dolaşımdaki monositlerden bağımsız olduğuna dair kanıtlara rağmen son 40 yıldır hakim görüş olmuştur (11). Günümüzde birçok yerleşik doku makrofaj tipinin aslında embriyonik gelişim sırasında oluştuğu, kan monosit girdisinden bağımsız olarak yetişkinliğe kadar varlıklarını sürdürdüğü görüşü kabul edilmektedir (12-14). 1960’lardan sonraki on yıllar boyunca özellikle Zanvil Cohn ve arkadaşlarının öncülük ettiği fare hücre kültürü modellerinde makrofajların hücre biyolojisinin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedildi (15). Bu çalışmalar, Palade, Porter ve DeDuve’un ışık ve elektron mikroskobu alanındaki gelişmelerinden faydalandı, morfolojik analizleri biyokimyasal analizlerle ilişkilendirdi (16).

2. Makrofajların Kökeni

Son 50 yıla kadar makrofajların damar duvarını aşarak dokulara geçen ve değişime uğrayan monositler olduğu, dolayısıyla tek kaynağın hemopoetik dokular olduğu kabul görmekteydi. Kemik iliği öncüllü monositler, homeostaz ve inflamasyon sırasında kan dolaşımından bağ dokularına göç ederler ve çeşitli etkenlere (pro-inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri vb.) maruz kalmaları sonucunda makrofaja olgunlaşırlar (17, 18). Günümüzde de monosit kökenli makrofajların varlığı kabul edilmektedir (3). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar makrofajların birden fazla kökene sahip olabileceğini göstermektedir. Makrofajların önemli bir kaynağı da erişkin dokularda varlıklarını devam ettiren embriyonik progenitör hücrelerdir. Bu hücreler vitellüs kesesi duvarından veya fetal dokulardan kaynaklanan hücrelerdir. Aslında dokularda yer alan makrofajların küçük bir bölümü monosit kaynaklı iken, birçoğu embriyonik progenitörlerden kaynaklanmaktadır (1, 2). Çalışmalarda bazı farklı bölgelerde yerleşen makrofaj tiplerinin kökenlerinin farklı olabileceği gösterilmiştir. Mesela beyinde, akciğerde ve dalakta yerleşen makrofajların daha çok embriyonik progenitörlerden, bağırsakların ve derinin bağ dokularında yerleşenlerin ise ağırlıklı olarak monositlerden kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır (3). Böbrek ve akciğer gibi bazı dokularda makrofajların kimerik bir kökene sahip olduğu yani hem kemik iliğinden hem de vitellüs kesesinden türediği gösterilmiştir. Hatta

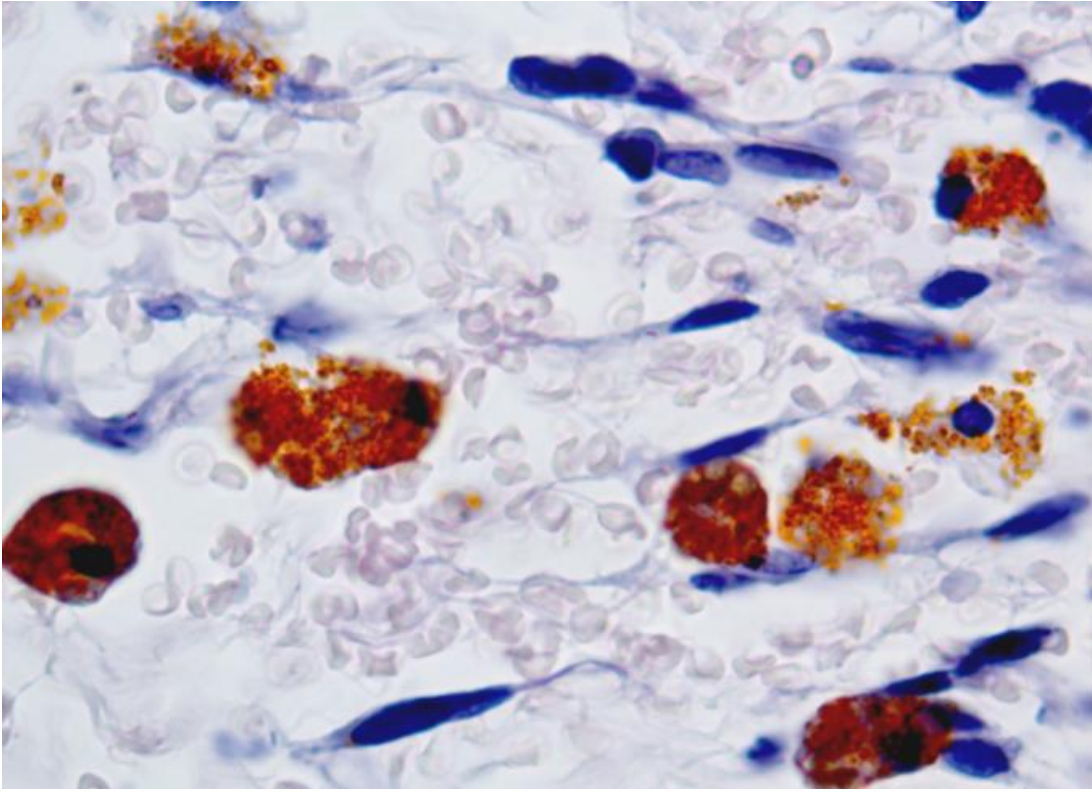
hematopoietik kök hücreler olmadan bile, vitellüs kesesi öncüllerinin deri, dalak, pankreas, karaciğer, beyin ve akciğer gibi dokularda yerleşik olan ana makrofaj popülasyonunu oluşturabildiği de saptanmıştır (19). Ayrıca makrofaj popülasyonunun stabil olmadığı, fizyolojik veya patolojik durumlarda değişebildiği saptanmıştır. Mesela kalpte yaşlanmaya bağlı olarak embriyonik progenitörlerden kaynaklanan makrofaj sayısının azaldığı, kemik iliği kökenli makrofaj sayısının arttığı gösterilmiştir (3). Embriyonik kökenli makrofajların öncelikle dokunun yeniden şekillenmesinde, yetişkin kaynaklı makrofajların ise öncelikle konak savunmasında etkili olduğu öne sürülmüştür (17, 19, 20). Farklı kaynaklardan gelen makrofajların bölünerek kendilerini yenileme güçlerinde de farklılıklar saptanmıştır. Embriyonik kök hücre kökenli makrofajların bölünebildikleri, monosit kaynaklı makrofajların ise bölünemedikleri öne sürülmüştür. Ancak kemiricilerde bu görüşle uyumsuz çalışma sonuçları vardır (3). Günümüzde erişkin organizmada yer alan makrofajların kökeni, alt tipleri, yüzey molekülleri, bölünme ve fagositoz güçleri hakkındaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

3. Makrofajların Mikroskopik ve Fonksiyonel Özellikleri

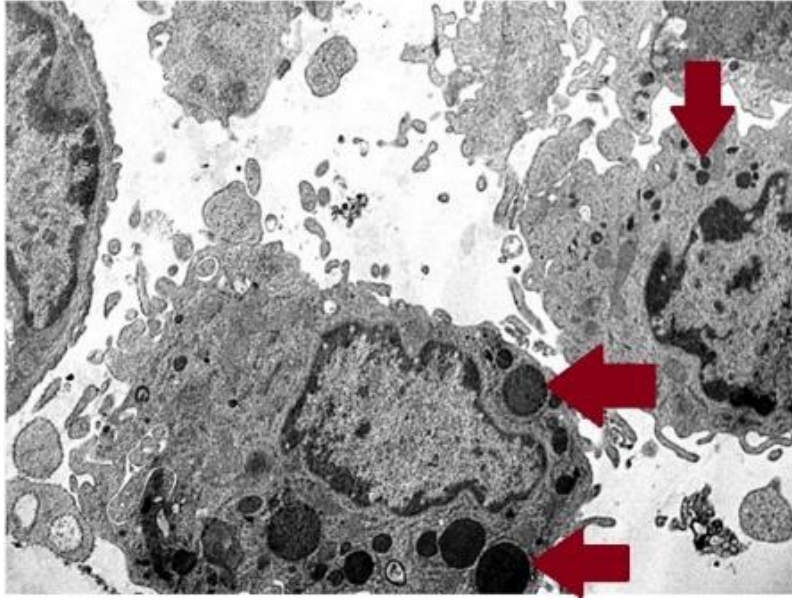
Makrofajlar, 10-30 µm çapında yuvarlak veya oval şekilli, genellikle kısa uzantılara sahip hücrelerdir. Düzensiz şekilli, girintili çıkıntılı bir nükleusa sahiptirler. Organelden zengin hücreler olup,

sitoplazmalarında bol mitokondiyon, lizozom, yaygın granüler ve agranüler endoplazmik retikulum ve geniş bir Golgi kompleksi içerirler (3, 21). Işık mikroskobu düzeyinde vital boyama yöntemleri kullanılarak spesifik olarak işaretlenebilirler. Ancak çoğunlukla özel boyama yöntemlerine gerek olmaksızın fagosite ettikleri materyalin renginden dolayı bulundukları alanlarda kendilerini hemen belli

ederler. Mesela sigara dumanından kaynaklanan kahverengi-siyah granüller alveoler makrofajların, ferritinden kaynaklanan kahverengi granüller kanama alanındaki makrofajların, kolay tanınmasını sağlar (Şekil 1). Elektron mikroskobu düzeyinde ise sitoplazmalarında yer alan çok sayıda lizozomlar ve yüzeylerindeki kısa uzantılar ile kolay tanınırlar (Şekil 2).



Şekil 1. Pinealektomi sonrası hasarlanmış meninks bölgesinde kahverengi granüller içeren çok sayıda makrofaj görülüyor. Kanama alanındaki eritrositleri fagosite edip ferritin içeren granüllerle dolmuşlardır. Hematoksilen-Eozin; X 100; (M. Eşrefoğlu'nun arşivinden alınmıştır.)

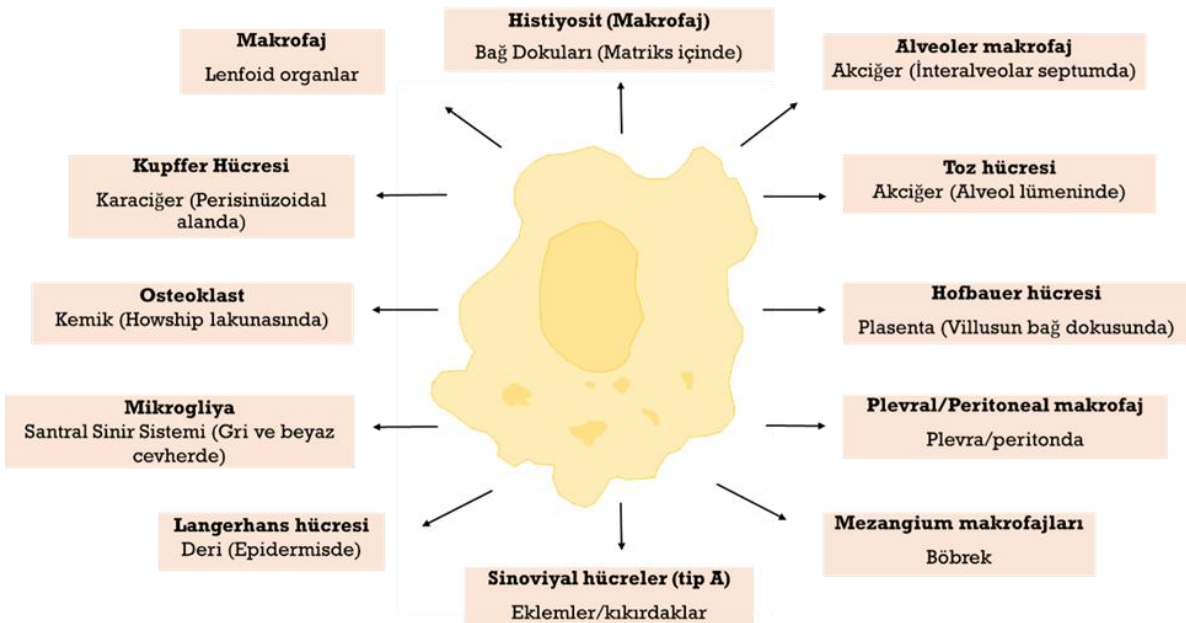


Şekil 2. Benzopren toksisitesinde sıçan akciğerinde alveoller içinde (toz hücreleri) sitoplazmalarında çok sayıda lizozom (birkacı işaretlenmiştir) bulunan, yüzeylerinde ince sitoplazmik uzantılara sahip makrofajlar görülüyor. X 6.300; (M. Eşrefoğlu'nun arşivinden alınmıştır).

Makrofajlar vücudun hemen hemen tüm dokularında bulunan doğuştan gelen immün yetenekli hücrelerdir. Bulundukları dokuya ve fonksiyonel özelliklerine bağlı

olarak farklı isimler alırlar. Makrofajların farklı dokulardaki dağılımları Şekil 3'te özetlenmiştir (3, 5, 18).

131



Şekil 3. Makrofajların farklı dokulardaki dağılımları özetlenmiştir. Bunların çoğunun özel isimlerle anıldığına dikkat ediniz.

Makrofajların ana görevi iç ve dış ortamdan gelen yabancı ve zararlı antijenleri fagosite ederek ortadan kaldırmaktır. Zararlı organizmaları, yaşlanmış veya ölmüş hücreleri fagositozla yok etmelerinin yanı sıra, düzenleyici ve onarıcı fonksiyonları sayesinde vücuttaki değişikliklere yanıt vererek doku homeostazisinin korunmasını da desteklerler (9, 22-24). Bu hücreler T lenfositlere antijen sunarak hücre aracılı immün cevaplara önemli katkılarda bulunurlar (25, 26). Aslında memelilerde dendritik hücrelerin daha çok doku immün reaksiyonlarının başlatılmasıyla, doku makrofajlarının ise daha çok hemostaz ve doku bütünlüğünün korunmasıyla ilgilendiği öne sürülmüştür (27). Mesela bakteriyel enfeksiyonlar sırasında makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi sitokinler periferik insülin rezistansını artırarak besin stoğunu azaltmaya çalışırlar. Bu metabolik adaptasyon bakteriyel ve viral ajanlara savaşta çok önemlidir, çünkü neredeyse tüm aktive olmuş immün hücreler konakçı savunmasındaki işlevleri için tercihen glikolizi kullanırlar (28). Makrofajların beyaz yağ hücrelerinde de insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunmakla birlikte, genişleyen beyaz yağ dokusunda fazla besin maddesinin depolanmasını kolaylaştırdığı da ileri sürülmüştür (29). Ayrıca obezite sırasında yağ dokusunda makrofaj oranının %10-15'ten %40-45'e çıktığı gösterilmiştir (30). Yine son yıllarda karaciğerin makrofajları olan Kupffer hücrelerinin artan kalori alımı sırasında hepatositlerin metabolik adaptasyonlarını kolaylaştırdığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır.

Obezite sırasında, yağ asitlerinin alımı, sentezi ve oksidasyonu arasındaki dengesizlik, hepatositlerde lipit depolanmasının artmasına neden olmaktadır. Bu durum hepatik insülin direncinin gelişiminde anahtar bir faktördür (31).

Gelişimsel çalışmalarda da makrofajların doku bütünlüğünü destekleyici rollerinin olduğuna dair sonuçlar alınmıştır. Mesela koloni stimüle edici faktör 1 (Csf1) null mutant farelerde pek çok makrofaj popülasyonu bulunmadığında osteopetroz gibi çeşitli gelişimsel anormalliklerin ortaya çıktığı görülmüştür (32). Benzer şekilde Csf1 null mutant farelerde mikrogliya popülasyonu bulunmadığında nöron gelişiminde aksamaya bağlı olarak beyin yapısında değişimler, olfaktör traktusta ve hipotalamusta üreme aksında gelişim hataları gözlenmiştir (32, 33). Gelişimsel çalışmalarda ayrıca makrofaj yokluğunda meme bezi, böbrek ve pankreas gelişiminin aksadığı, dokuların yapılanmasında ve yapısal elemanların dallanmasında makrofajlara gereksinim duyulduğu gösterilmiştir (32, 34). Anjiyogenezde de önemli rollerinin olduğu bilinen makrofajlar, arka beyinde yeni damarların oluşması için anjiyogenez sırasında damar tabanı ve ucunun anastomozlaşmasını uyarırlar (35). Makrofajlar erişkin organizmada da doku bütünlüğü için önemli hücrelerdir. Mesela eritropoez sırasında nükleuslarını kaybetmek üzere olan eritroblastların çevresinde yoğunlaşan makrofajlar, hücrelerden dışarı atılacak olan nükleusları fagosite ederek ortadan kaldıracaklardır. Bu fonksiyonlarının aksaması

eritropezi bozarak ölümcül sonuçlar doğurur (36).

4. Makrofaj Tipleri

Organizmada farklı dokularda yerleşen ve farklı isimler alan makrofaj tiplerinin bulunduğundan yukarıda bahsedilmiştir. Bu hücreler içinde bulundukları mikroçevrenin şartlarına uyum gösterirler, yerleştikleri organın ihtiyaçlarına göre davranırlar. Makrofajlar ayrıca hücre yüzeyi belirteçlerine, ürettikleri spesifik faktörlere ve biyolojik aktivitelerine dayalı olarak, uyarılmamış makrofajlar (M0), klasik olarak aktive edilmiş veya pro-inflamatuar makrofajlar (M1) ve alternatif olarak aktive edilmiş veya anti-inflamatuar makrofajlar (M2) olmak üzere üç gruba ayrılırlar. M2 makrofajlar da kendi içinde alt gruplara ayrılırlar (Şekil 4) (4, 17, 18, 37, 38).

M0 Makrofajlar: Henüz uyarılmamış makrofaj grubudur. Çeşitli organ ve dokularda bulunan, farklı isimlerle anılan bu makrofaj grubunun (deride langerhans hücresi, merkezi sinir sisteminde mikrogliya, akciğerde toz hücresi gibi) fagositoz, yara iyileşmesi ve doku onarımı gibi işlevleri vardır. M0 makrofajlar lokal mikroçevreden kaynaklanan sitokinlerin etkisiyle M1 ya da M2 makrofaj fenotiplerine farklılaşabilirler (6, 18).

M1 Makrofajlar: Klasik olarak aktifleştirilmiş makrofaj grubudur. Pro-inflamatuar makrofajlar olarak da bilinen bu hücrelerin yüksek fagositoz ve antijen sunma kapasitesi vardır. Yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin sentezleyip salgırlar

(18,22). M1 makrofajlar tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokinlerin bazıları interlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, interlökin-12 (IL-12), interlökin-23 (IL-23), TNF- α ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'dir (6, 39, 40). Makrofajları M1 fenotipine dönüştüren yani polarize eden faktörlerden bazıları granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör, TNF- α ve interferon- γ sitokinler veya lipopolisakkaritlerdir. M1 makrofajlar enfekte olmuş hücrelere karşı güçlü sitotoksik aktiviteye sahiptirler. Bu güçlerinin yüksek olması yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin, kemokinlerin ve COX-2 üretmeleriyle bağlantılıdır. Ayrıca nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz sisteminin aktivasyonu ve ardından reaktif oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla gerçekleşir. Güçlü anti-mikrobiyal ve anti-tümöral aktiviteye sahip olan bu makrofaj grubu inflamasyona ve doku hasarına neden olabilir, doku rejenerasyonunu ve yara iyileşmesini bozabilir (17, 18).

M2 Makrofajlar: Alternatif olarak aktifleştirilmiş makrofaj grubudur. Anti-inflamatuar makrofajlar olarak da bilinen M2 makrofajlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) gibi sitokinlerin etkisiyle polarize olurlar, yani bu fenotipik karakteri kazanırlar. Bu grup makrofajlar inflamasyonu azaltmaya ve doku iyileşmesini desteklemeye yardımcı olan interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi anti-inflamatuar sitokinler üretir. M2 makrofajlar, spesifik fonksiyonlarına ve yüzey belirteçlerinin ifadelerine göre M2a, M2b, M2c

ve M2d olmak üzere kendi içinde 4 alt gruba ayrılırlar (Şekil 4) (4-6, 39-42).

5. Makrofajların İşaretleme Yöntemleri

Daha önce belirtildiği gibi makrofajlar ışık mikroskobu düzeyinde vital boyama yöntemleri (çini mürekkebi, metilen mavisi vb.) kullanılarak spesifik olarak işaretlenebilirler. Ayrıca çok miktarda lizozom içeriklerinden dolayı asit fosfataz immün işaretleme yöntemleri de kullanılabilir (3). Bu hücrelerin tiplendirilmesi için immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanmak gerekir. Metabolik hastalıklarda makrofajların tanınması için de hücre yüzeyi belirteçlerinin ekspresyonundaki değişimi saptamak önem taşır (40, 43).

Makrofajları işaretlemek en yaygın olarak kullanılan belirteçlerden biri CD68'dir

(43, 44). Bu glikoprotein aynı zamanda diğer mononükleer fagositer seri hücrelerde de ifade edilir, ayrıca mezenkimal kök hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve tümör hücrelerinde de zayıf bir ekspresyonu görülebilmektedir. Diğer bir makrofaj işaretçisi integrin reseptör ailesinin α alt birimlerine ait olan CD11b proteinidir. Bu protein makrofajlar, granüositler ve doğal öldürücü hücreler için bir belirteç olup hücre adezyonu, göçü ve fagositozu ile ilişkilidir (44-46). M1 ve M2 makrofaj tiplerini belirleyebilmek için spesifik belirteçler bulunmaktadır. M1 makrofaj belirteçlerinin bazıları CD80, CD86, CD64, CD16 ve CD32, M2 makrofaj belirteçlerinin bazıları ise CD163 ve CD206'dır (5, 18, 39, 40).

Fenotipler	M2a	M2b	M2c	M2d
Stimülasyon	IL-4, IL-13	TLR ligandları, IL-1 β , immün kompleksler	TGF- β , IL-10, glukokortikoidler	TLR ligandları, IL-6, adenozin reseptör ligandları
Sitokinler / Kemokinler	Fibronectin, Arginaz-1, IL-10, TGF- β , CCL17, CCL18, CCL22, CCL24	IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , CCL1	IL-10, TGF- β , CCL16, CCL18, CXCL13	IL-10, VEGF, TGF- β
Fonksiyonlar	Antiinflamatuvar, yara iyileşmesi	Th2 aktivasyonu, immünoregülasyon	İmmünoregülasyon, doku onarımı	Anjiyogenez, tümör progresyonu

Şekil 4. M2 makrofajlarının alt tiplerinin özellikleri özetlenmiştir.

6. Makrofajların Klinik Önemi

Dokular hasar gördüğünde, monositler dokulara göç edip makrofajlara farklılaşarak pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar fenotip kazanırlar. İstilacı organizmaların öldürülmesine katkıda bulunan oksidatif süreçler de dahil olmak üzere anti-mikrobiyal savunma mekanizmalarını aktive eden TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve nitrik oksit dahil olmak üzere çeşitli inflammatuar araçlar salgırlar (38). Ayrıca anti-mikrobiyal Tip 1 ve Tip 17 T yardımcı hücrelerinin farklılaşmasını ve yayılmasını yönlendirerek inflammatuar yanıtları genişleten IL-12 ve IL-23'ü de üretirler (47). İnflamatuar makrofaj yanıtı hızlı bir şekilde kontrol edilmezse patojenik hale gelebilir ve birçok kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıkta görüldüğü gibi hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. Makrofajlar; kanser, romatoid artrit, sistemik skleroz, ateroskleroz, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar (19, 43).

Kanserler: Tümörlerde bol miktarda makrofajlar bulunur (47). Başlangıçta anti-tümör tepkisinin bir parçası olduğu düşünülen makrofajların vakaların büyük çoğunluğunda tümörün başlatılmasını, ilerlemesini ve metastazı desteklediği gösterilmiştir (48). Kanser ile inflamasyon arasındaki bağlantıda önemli bir rol oynayan bu makrofajların pek çoğu M2 makrofaj olarak işlev görür (5, 17, 19). Aslında makrofajlar kanserde iki ucu keskin bir kılıç gibi davranırlar. Kanser erken aşamalarında M1 makrofajları tümör baskılayıcı bir rol oynarken, ilerleyen

aşamalarda mikro çevre, makrofaj polarizasyonunu indükleyen sinyal molekülleri ve anti-inflamatuar araçlar (IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi) gibi çeşitli faktörler bakımından zenginleştikçe kademeli olarak M2 tip makrofajlara dönüşürler (5,49). M2 makrofajlar ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü salgılayarak da tümör anjiyogeneğinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (5, 19).

Romatoid artrit: Romatoid artrit, sinovyal eklemleri etkileyerek eklem disfonksiyonuna yol açan kronik inflammatuar otoimmün bir hastalıktır (50, 51). M1 fenotipli makrofajlar bu hastalığın ilerlemesinde etkilidir. Romatoid artrit hastalığından muzdarip olan kişilerde M1 makrofajlarla bağlantılı TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ve IL-23 gibi çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin seviyesi yüksektir. Bunun aksine IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler salgılayan M2 fenotipli makrofajlar inflamasyonun gerilemesinde etkili oyuncular (5,40). Makrofaj polarizasyonunda hipoksi indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) ve reaktif oksijen türleri önemli faktörler olup, makrofajların M1 fenotipine dönmesinde reaktif oksijen türleri, M2 fenotipine dönmesine HIF-1 α etkili bulunmuştur (40, 51).

Ateroskleroz: Öncelikle büyük ve orta çaptaki arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile karakterize olan ateroskleroz, makrofajların polarizasyonu ile yakından ilişkili bir inflammatuar hastalıktır (17, 40). Bu hastalıkta monositler, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinlerin lokal birikimine cevap olarak intima tabakasına girerek

makrofaja farklılaşırlar. Makrofajlar bir dizi süpürücü reseptör aracılığıyla, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinleri tespit edip fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler (52-55). Aterosklerozun başrol oyuncularını oldukları kabul edilen köpük hücreleri plaklardaki immün sistem hücrelerinin çoğunluğunu oluştururlar. Aterosklerotik plakta lezyonun erken evrelerinde M2 makrofajlar ağırlıklı olarak bulunurken; lezyonlar ilerledikçe M1 makrofajlar baskın hale gelir. Bu yüzden makrofajlar ve onların polarizasyon durumları bu hastalığın tedavisinde önemli terapötik hedefler olarak kabul edilirler (17, 52).

Sistemik skleroz: Sistemik skleroz, ekstrasellüler matriksin aşırı birikimi sonrasında doku ve organların fibrozisi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (50, 56). Makrofajlar sistemik skleroz patogeneziindeki immün düzensizliğin ana kaynağı olarak rol oynar. Bu hastalıktaki fibrozisin oluşumunda ve ilerlemesinde etkili hücrelerdir. Fibroze neden olan sitokinlerin ana kaynağı M2 fenotipindeki makrofajlardır (5, 57).

Akciğer hastalıkları: Makrofajlar; astım, akut akciğer hasarı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi solunum patolojilerinde akut veya kronik inflamatuvar yanıtların gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar. Sigara içmek alveolar makrofajlarda fonksiyon bozukluğuna neden olarak hastalıkların ilerme riskini artırır. M1 fenotipli alveolar makrofajlar

pro-inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) viral enfeksiyonunun yayılmasında etkili olurken, M2 fenotipli alveolar makrofajlar ise tam tersine bu yayılmanın sınırlandırılmasında rol oynarlar (58-60).

SONUÇ

Sonuç olarak kemik iliği, embriyonik vitellüs kesesi veya hepatik kökenli hücreler olan makrofajlar vücuttaki hemen hemen her organın gelişimi ve işlevi için hayati öneme sahiptir. Bu hücreler doku mikro çevresine bağlı olarak farklı sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan çeşitli uyarılara yanıt vererek farklı fenotiplere polarize olabilirler. M1 fenotipli makrofajlar pro-inflamatuvar, M2 fenotipli makrofajlar ise anti-inflamatuvar özelliktedir. Makrofaj polarizasyonu çeşitli hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde önemlidir. Makrofaj polarizasyonunun kontrol edilmesi hastalıkların tedavisinde etkili olabilir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını bildirmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bir derleme çalışması olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir.

Kaynaklar

1. Kloc M, Kubiak JZ. The role of monocytes and macrophages in homeostasis and disease and novel avenues for putative treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4927.
2. Mass E, Lachmann N. From macrophage biology to macrophage-based cellular immunotherapies. *Gene Therapy*. 2021;28(9):473-476.
3. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. Geliştirilmiş 3. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. 350 p.
4. Parasar P, Guru N, Nayak N. Contribution of macrophages to fetomaternal immunological tolerance. *Human Immunology*. 2021;82(5):325-331.
5. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps—myth or reality? *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2023;137(15):1067-1093.
6. Wang Y, Smith W, Hao D, He B, Kong L. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. *International Immunopharmacology*. 2019;70:459-466.
7. Kumar V. Introductory chapter: Macrophages—More than sentinel innate immune cells. In: Kumar V, editors. *Macrophages-celebrating 140 years of discovery*. London: IntechOpen; 2022. p. 1-14.
8. Gordon S. Elie Metchnikoff, the man and the myth. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(3):223-227.
9. Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(3):579-587.
10. Rasmussen N. Rene Dubos, the autochthonous flora, and the discovery of the microbiome. *Journal of the History of Biology*. 2022;55(3):537-558.
11. Furth VR, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *The Journal of Experimental Medicine*. 1968;128(3):415-435.
12. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science (New York, N.Y.)*. 2010;330(6005):841-845.
13. Schulz C, Perdiguero EG, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science (New York, N.Y.)*. 2012;336(6077):86-90.
14. Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*. 2013;38(1):79-91.
15. Steinman RM, Moberg CL. Zanvil Alexander Cohn 1926-1993. *The Journal of Experimental Medicine*. 1994;179(1):1-30.
16. Gordon S. The macrophage: past, present and future. *European Journal of Immunology*. 2007;37(S1):S9-S17.
17. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaceli SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(9):6425-6440.
18. Lendeckel U, Venz S, Wolke C. Macrophages: Shapes and functions. *ChemTexts*. 2022;8(2):12.
19. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496(7446):445-455.
20. Maheshwari A. Innate immune memory in macrophages. *Newborn (Clarksville, Md)*. 2023;2(1):60-79.
21. Sorenson RL, Brelje TC. *Atlas of human histology: A guide to microscopic structure of cells, tissues and organs*. 3th ed. Minnesota: University of Minnesota Bookstore; 2014. 367 p.
22. Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends in Cell Biology*. 2020;30(12):979-989.
23. Duong L, Radley H, Lee B, Dye D, Pixley F, Grounds M, et al. Macrophage function in the elderly and impact on injury repair and cancer. *Immunity & Ageing*. 2021;18(1):4.
24. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biology*. 2017;15(1):53.
25. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020;15:123-147.
26. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):92.

27. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):953-964.
28. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*. 2013;339(6116):172-177.
29. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2094-2101.
30. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-1808.
31. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871.
32. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(4):259-270.
33. Erblieh B, Zhu L, Etgen AM, Dobrenis K, Pollard JW. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. *Plos One*. 2011;6(10):e26317.
34. Stefater JA, Ren S, Lang RA, Duffield JS. Metchnikoff's policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17(12):743-752.
35. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhodzhiy S, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(5):829-840.
36. Kawane K, Fukuyama H, Kondoh G, Takeda J, Ohsawa Y, Uchiyama Y, et al. Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver. *Science (New York, N.Y.)*. 2001;292(5521):1546-1549.
37. Kloc M, Ghobrial RM, Wosik J, Lewicka A, Lewicki S, Kubiak JZ. Macrophage functions in wound healing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;13(1):99-109.
38. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723-37.
39. Zhang C, Yang M, Ericsson A. Function of macrophages in disease: current understanding on molecular mechanisms. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:620510.
40. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*. 2020;877:173090.
41. Li P, Ma C, Li J, You S, Dang L, Wu J, et al. Proteomic characterization of four subtypes of M2 macrophages derived from human THP-1 cells. *Journal of Zhejiang University-Science B*. 2022;23(5):407-422.
42. Gharavi AT, Hanjani NA, Movahed E, Doroudian M. The role of macrophage subtypes and exosomes in immunomodulation. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2022;27(1):83.
43. Wei Q, Deng Y, Yang Q, Zhan A, Wang L. The markers to delineate different phenotypes of macrophages related to metabolic disorders. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1084636.
44. Nikovics K, Favier AL. Macrophage Identification In Situ. *Biomedicines*. 2021;9(10):1393.
45. Kosmac K, Peck BD, Walton RG, Mula J, Kern PA, Bamman MM, et al. Immunohistochemical identification of human skeletal muscle macrophages. *Bio-protocol*. 2018;8(12):e2883.
46. Rhein P, Mitlohner R, Basso G, Gaipa G, Dworzak MN, Kirschner-Schwabe R, et al. CD11b is a therapy resistance- and minimal residual disease-specific marker in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(18):3763-3771.
47. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(3):787-795.
48. Qian B-Z, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.
49. Xu Y, Wang X, Liu L, Wang J, Wu J, Sun C. Role of macrophages in tumor progression and therapy. *International Journal of Oncology*. 2022;60(5):57.
50. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1080310.
51. Ardura JA, Rackov G, Izquierdo E, Alonso V, Gortazar AR, Escribese MM. Targeting macrophages: friends or foes in disease? *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1255.
52. Wu J, He S, Song Z, Chen S, Lin X, Sun H, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1185587.

53. Eshghjoo S, Kim DM, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Genes*. 2022;13(5):756.
54. Bowdish DM, Gordon S. Macrophage function disorders. *Encyclopedia of Life Sciences* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2009:1-12.
55. Hou P, Fang J, Liu Z, Shi Y, Agostini M, Bernassola F, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death & Disease*. 2023;14(10):691.
56. Hu M, Yao Z, Xu L, Peng M, Deng G, Liu L, et al. M2 macrophage polarization in systemic sclerosis fibrosis: pathogenic mechanisms and therapeutic effects. *Heliyon*. 2023;9(5):e16206.
57. Al-Adwi Y, Westra J, Van Goor H, Burgess JK, Denton CP, Mulder DJ. Macrophages as determinants and regulators of fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(2):535-545.
58. Lv J, Wang Z, Qu Y, Zhu H, Zhu Q, Tong W, et al. Distinct uptake, amplification, and release of SARS-CoV-2 by M1 and M2 alveolar macrophages. *Cell Discovery*. 2021;7(1):24.
59. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:720109.
60. Lee J-W, Chun W, Lee HJ, Min J-H, Kim S-M, Seo J-Y, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases. *Cells*. 2021;10(4):897.