



Cilt 9 Sayı 2 Haziran 2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
MCBÜ-SBED

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ

MCBÜ-SBED

2022 Cilt 9, Sayı 2
e-ISSN 2147-9607
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

Alan Editörü
Doç. Dr. Funda YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Süheyla RAHMAN
Dr. Öğr. Gör. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Danışma Kurulu

Dr. Ömer TETİK Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ
Dr. Ahmet DİRİCAN
Dr. Beyhan ÖZYURT
Dr. Cengiz KURTMAN
Dr. Cüneyt GÜNŞAR
Dr. Duygu ILGIN
Dr. Elmas KASAP
Dr. Emel KURT
Dr. Emre YANIKKEREM
Dr. Erol OZAN
Dr. Fatih ÖZCAN
Dr. Fatih ŞAHİN
Dr. Kemal GÖRAL
Dr. Murat TAŞ
Dr. Osman YILMAZ
Dr. Mustafa CERRAHOĞLU
Dr. Naci Kemal KUŞÇU
Dr. Betül ERSOY
Dr. Evren DURAK
Dr. Mehmet BOĞA
Dr. Muharrem İsmail BADAĞ
Dr. Osman Tansel DARÇIN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Ankara Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.
Adnan Menderes Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 23 araştırma makalesi, 2 derleme, 2 Olgu Sunumu bulunan 9.cilt 2. sayısı ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

Araştırma Makalesi/ Research Article

Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Obezitenin Fiziksel Performans Üzerine Etkisi Melek Ceylan, Zeliha Başkurt, Ferdi Başkurt	186-193
Compliance and feedback of hydroxychloroquine treatments in home follow-up patients with diagnosis of COVID-19 Ayşe Didem Esen, Seçil Güher Arıca, Funda Şimşek	194-201
Specificity, Sensitivity and Usefulness of Neutrophil Lymphocyte Ratio in the Follow-up of Patients After Helicobacter Pylori Eradication Treatment Gökhan Yılmaz, Ece Yiğit	202-207
Comparison of Minimal Extracorporeal Circulation and Conventional Circulatory Systems in Patients with Cardiac Surgery Gönül Erkan, Mehmet Ali Yürük	208-215
Huzurevlerinde Yaşayan Bireyler Aile Hekimliği Uygulaması Hakkında Ne Kadar Bilgi Sahibi? Fatih Özcan, Hüseyin Elbi, Saniye Seda Sevim	216-221
A23187 Tamoksifene Dirençli Meme Kanseri Hücrelerinin Tamoksifen Duyarlılığını Geliştirebilir Yalçın Erzurumlu, Deniz Çataklı	222-227
Association Between Cardiac Remodeling and the Index of Cardiac Electrophysiologic Balance Mustafa Duran, Zafer Büyükterzi, Mehmet Burak Özen	228-233
COVID-19 Dönemine Ait Mavi Kod Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi Tarık Kaçar, Alper Tunga Demiraslan, İsmet Topçu, Gönül Tezcan Keleş	234-238
Saturasyon – Tırnak Cilası ve İki Farklı Cihaz Ekim Sağlam Gürmen, Cumhuriyet Murat Tulay	239-242
Is Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis Different from Younger-Onset Rheumatoid Arthritis? Yunus Durmaz, İlker İlhanlı, Betül Ustun Cetinkaya, Ahmet Kıvanc Cengiz	243-250
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Sonuçları ve Tedaviye Etki Eden Prognostik Faktörler Şule Karabulut Gül, Ahmet Fatih Oruç, Hüseyin Tepetam	251-255
Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Patolojik Subtiplere Göre D Vitamin Eksikliği; Tek Merkez Deneyimi Gülcan Bulut, Melis Rıdvanoğulları Döngel	256-261
Ebelerin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanıma Düzeylerinin Belirlenmesi Bihter Akın, Yasemin Erkal Aksoy, Hülya Türkmen	262-267
Genotype and Phenotype Analysis Using a Hypertrophic Cardiomyopathy-Associated Gene Panel in Turkish Cardiomyopathy Patients Dilek Gün Bilgic	268-272

- Kadınların Pap Smear Testi Yaptırma Durumu, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutumları** 273-282
Bihter Akın, Yasemin Erkal Aksoy, Özge Karakuş
- Function, Pain and Dynamic Balance Before And After Kinesio Taping In Older Women with Knee Osteoarthritis: A Pilot Study** 283-289
Seda Yakıt Yesilyurt, Tansu Birinci, Sule Badıllı Hantal
- Çocuklarda Helicobacter pylori Enfeksiyonunda Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular** 290-295
Gülin Erdemir, Tanju Başarır Özkan, Taner Özgür, Hanife Ayşegül Arsoy, Sevim Çakar
- The Relationship Between Adipokines and the Thickness of Subcutaneous Adipose Tissue in Lipedema** 296-304
Zeliha Ünlü, Tuğba Çavuşoğlu, Funda Kosova, Ali Aydın
- Gelişim Geriliği/Entellektüel Yetersizliği Olan Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Genetik Testlerin Planlama ve Değerlendirmesinde Güncel Durum: Tek Merkez Deneyimi** 305-309
Özlem Yıldız, Erhan Tabakoğlu
- Güney Marmara Bölgesinde Yaşayan İleri Yaş Hastalarda Sigara ve Akciğer Kanseri: Epidemiyolojik Çalışma** 310-313
Mustafa Akın
- Covid-19 Enfeksiyonu Geçirmiş ve İyileşmiş Hastalarda Kronotropik Yetersizliğin ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi** 314-318
Sedat Tas, Ümmü Taş
- Expression Levels of RYBP and MDM2 Genes in Colorectal Cancer** 319-324
Turkan Gurer, Amina Farhan, Alper Aytekin
- Atrial Fibrilasyon ile Anjiyotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi** 325-328
Ferhat Özyurtlu, Özgür Bayturan
- Derleme/Review**
- Covid-19 Tutulumu Toparlanma Sonrası Hangi Vücut Sistemlerinde Rehabilitasyon Gerektirecek? Tanımlayıcı Derleme** 329-333
Yasin Yıldırım, S. Ufuk Yurdalan
- Diyet Polifenollerinin Kahverengileşme ve Kahverengi Yağ Dokusu Aktivitesi Üzerine Etkileri** 334-340
Nihan Yıldız, Perim Fatma Türker
- Olgu Sunumu/Case Report**
- Hafif Kafa Travması Sonrası Bazal Ganglion İnternal Kapsülada (BGİK) İnme Gelişen İki Olgu** 341-345
Celil Yılmaz, Sibgatullah Ali Orak, Çisil Çerçi Kubur, Aslı kübra Atasever, Muzaffer Polat
- Endovascular Treatment for an Adult Isthmic Aortic Coarctation with Complicated Anatomy** 346-348
Funda Yıldırım, Dilşad Amanvermez Şenarlan, Ömer Tetik



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 186-193

Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Obezitenin Fiziksel Performans Üzerine Etkisi

The Effect of Obesity on Physical Performance in Patients with Chronic Low Back Pain

Melek Ceylan^{1*}, Zeliha Başkurt², Ferdi Başkurt²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Afyon, Türkiye,
²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Isparta, Türkiye

e-mail: melek.ceylan@afsu.edu.tr, zelihabaskurt@sdu.edu.tr ferdibaskurt@sdu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5948-1273

ORCID:0000-0001-7488-9242

ORCID:0000-0002-8997-4172

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Melek Ceylan

Gönderim Tarihi / Received: 08.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.934780

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik bel ağrılı hastalarda obezitenin fiziksel performans, özürllülük, yaşam kalitesi, ağrı, denge ve fonksiyonel mobilite üzerine etkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 18-65 yaş arası 102 kişi dahil edilmiştir. Olgular; Vücut Kütle İndeksine (VKİ) göre üç gruba ayrılmıştır (normal kilolu (grup I), fazla kilolu (grup II), obez (grupIII)). Tüm hastalara Fiziksel Performans Test Bataryası (FPTB), Oswestry Özürllülük Ölçeği (OÖÖ), Kısa Form- 36 (KF-36), Görsel Analog Skalası (GAS) ve Süreli Kalk Yürü Testi uygulanmıştır.

Bulgular: FPTB parametrelerinden 5 dk yürüme ve ağırlıkla öne uzanma parametrelerinde grup III ile grup I arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Her üç grup arasında lumbal fleksiyon hareket açıklığı, 50 adım yürüme, 5 tekrarlı sandalyeye otur kalk ve 10 tekrarlı gövde fleksiyonu parametrelerinde fark bulunmamıştır ($p>0.05$). OÖÖ verilerinde ve KF-36'nın 8 alt parametresinde her üç grup arasında fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Ancak VKİ ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-,231$; $p<0.05$). Süreli kalk yürü testinde grup III ile grup I ve grup I ile grup II arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$). Tüm gruplar arasında GAS verilerinde fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Kronik bel ağrılı hastalarda obezite; fiziksel performans, fiziksel fonksiyon, denge ve fonksiyonel mobiliteyi olumsuz olarak etkilemekte, ağrı şiddeti ve özürllülüğü ise etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Performans, Kronik Bel Ağrısı, Obezite, Yaşam Kalitesi.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the effects of obesity on physical performance, disability, quality of life, pain, balance and functional mobility in patients with chronic low back pain.

Materials and Methods: 102 cases between the ages of 18-65 were included in the study.

Cases; It is divided into three groups according to Body Mass Index (BMI) (normal weight (group I), overweight (group II), obese (groupIII)). Physical Performance Test Battery (PPTB), Oswestry Disability Questionnaire (ODQ), Short Form- 36 (SF-36), Visual Analogue Scale (VAS) and Time Up and Go Test were administered to all patients.

Results: A significant difference was found between group III and group I in the parameters of 5 min walking and weight forward reaching from PPTB parameters ($p<0.05$). Among the groups, no significant difference was found in the lumbar flexion range of motion, 50 steps of walking, 5 repeated of chair sit-stand and 10 repeated of trunk flexion from PPTB parameters ($p>0.05$). There was no difference between the groups in ODQ data ($p>0.05$). In the 8 subparameters of SF-36 no difference was found between the groups ($p>0.05$), however there was a negative correlation between BMI and physical function parameter of SF-36 ($r=-,231$; $p<0.05$). There was a significant

difference between group III and group I and between group I and group II in timed up and go test ($p<0.05$). There was no difference in VAS data between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Obesity in patients with chronic low back pain negatively affects physical performance, physical function, balance and functional mobility, but does not affect the pain severity and disability.

Keywords: Chronic low back pain, Obesity, Physical function, Physical performance, Pain, Quality of life.

1. Giriş

Bel ağrısı iki taraflı veya tek taraflı bacak ağrısı ile ya da bacak ağrısı olmaksızın lumbal bölgedeki ağrı ve rahatsızlık olarak tanımlanır [1, 2]. Bel ağrısı toplumun %70-80'inde hayatlarının herhangi bir zamanında görülen, her yaşta ortaya çıkabilen, ciddi sosyo-ekonomik kayıplara neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Zamansal sınıflamada fikir birliği olmamakla birlikte 6 haftaya kadar devam eden bel ağrısı akut, 6-12 hafta arası devam eden bel ağrısı subakut, 12 haftadan daha fazla süre devam eden bel ağrısı ise kronik bel ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Akut bel ağrılı hastaların büyük çoğunluğu birkaç günde iyileşebilmekte, bir kısmında iyileşme birkaç haftayı bulmaktadır. Hastaların az bir kısmında ise kronik bel ağrısı ortaya çıkmaktadır. Kronik bel ağrılı hastalarda prognoz genellikle iyi değildir ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve iş gücünü önemli oranda etkilemektedir [3,4].

Kronikleşen bel rahatsızlıkları halk sağlığı problemlerini etkileyen klinik, sosyal ve ekonomik öneme sahiptir [2, 5]. Bel ağrısı fonksiyonel kayıp ve yaşam kalitesindeki azalmalar nedeni ile kişiyi etkilediği gibi, iş gücü kayıpları nedeni ile de toplumu önemli ölçüde etkilemektedir [4]. Halk sağlığı açısından ilerleyen yaşla birlikte fiziksel fonksiyonların korunması önemli bir hedefdir [6]. Bel ağrısının önlenmesi ve tedavisinde yeni sağlık ihtiyaçlarının geliştirilmesi için problemlerin belirlenmesi veya değerlendirilmesi ve fiziksel performans kısıtlılığının belirlenmesi önemlidir [7, 8, 9].

Fiziksel fonksiyon kısıtlılığının belirlenmesinde fiziksel performans testleri ve fonksiyonel limitasyon testleri iki temel dayanaktır. Fonksiyonel limitasyon testleri günlük yaşam içinde hangi aktivitelerde sınırlamalar yaşandığını aktarırken; fiziksel performans testleri sandalyeden kalkma, yürüme gibi genel günlük yaşam aktivitelerinin ne kadar sürede yapıldığını veya kişinin belirlenmiş bir sürede tekrarlama sayısı ile değerlendirilir [6,9].

Fazla kilolu olmak ve obezite kronik bel ağrısı riskini artırmaktadır. Obezite normal gövde mekaniğini etkileyerek oturma, ayakta durma ve yürümeyi daha zor hale getirir [3, 5, 10]. Obezitenin çok faktörlü doğasının bilinmesi ve anlaşılması hakkında önemli gelişmeler olmasına rağmen obeziteye ve fazla kiloya maruz kalım sonucu yapısal ve fonksiyonel limitasyonlarla ilgili bilgi eksikliği gibi hastalığın spesifik sonuçlarıyla ilgili birçok soru cevapsız kalmaktadır. Obezite de eğilme, çömelme, ani durma, kaldırma, taşıma ve yürüme gibi fonksiyonel kısıtlılıkların kas iskelet sistemi ve lokomotor sistemlerdeki etkileri de az bilinmektedir [11, 12].

Kronik bel ağrılı hastalarda obezitenin fonksiyonel limitasyonları ve sağlık durumuyla ilişkisini anlamak için VKİ'nin tüm seviyelerindeki hastaların incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın amacı kronik bel ağrılı hastalarda obezitenin fiziksel fonksiyon, özürüllük, yaşam kalitesi, denge, fonksiyonel mobilite ve ağrıya etkisini araştırmaktır.

2. Materyal ve Metod

Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğine bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Minimum 3 aydır bel ağrısı olan, 18- 65 yaş arası bağımsız yürüyen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri ise spinal cerrahi geçirmesi, nörolojik kaybın olması, spinal instabilite tanısı alması, ciddi sistemik rahatsızlığın olması, tanı konmuş psikiyatrik problemin varlığı, hamilelik ve bir yıldan az postpartum varlığıdır. 6 aylık veri toplama planı sürecinde dahil edilme kriterlerine uygun 102 gönüllüye ulaşılmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar VKİ'lerine göre 3 gruba ayrılmıştır. VKİ'si; ağırlık (kg)/ boy (metre)² ile hesaplanmıştır [13].

VKİ<25 kg/m² normal kilolu Grup I; 24,9 kg/m² <VKİ<30 kg/m² fazla kilolu Grup II ve 29,9 kg/m² <VKİ obez ve morbid obez Grup III olarak belirlenmiştir [12].

2.1.Fiziksel Fonksiyonun Değerlendirilmesi Oswestry Özürüllük Ölçeği (OÖÖ)

Hastaların özürüllük seviyelerini belirleyebilmek için Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Yakut E. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş uygulaması kolay ve hızlı OÖÖ kullanılmıştır [14, 15].

OÖÖ hastanın 10 aktivitedeki (ağrı şiddeti, kişisel önlemler, kaldırma, yürüme, oturma, ayakta durma, uyuma, sosyal hayat, seyahat, ağrının değişiklik derecesi) performans kısıtlılığını 5 ya da 6 puanlık likert skalası ile değerlendiren bir ölçek olup skor artışı fonksiyonel kısıtlılığı göstermektedir [14, 15].

2.2.Fiziksel Performans Test Bataryası (FPTB)

FPTB Simmond ve ark. tarafından geliştirilmiş olup 6 parametreden oluşmaktadır [16].

1.Lumbal fleksiyon hareket açıklığı (LFHA): LFHA gonyometre ile ölçülmüştür.

2.50 adım yürüme: 25 adım gidiş, 25 adım dönüş olacak şekilde 50 adımı hızlı olarak yürütmesi istenmiştir. Sonuç sn olarak kaydedilmiştir.

3.5 dk yürüme: 5 dk boyunca düz bir zeminde hızlı yürüme mesafesi m olarak kaydedilmiştir.

4.5 tekrarlı sandalyeye oturup kalkma: Standart bir sandalyeden olabildiğince hızlı 5 tekrarlı oturup kalkması istenmiştir. Sonuç sn olarak kaydedilmiştir.

5.10 tekrarlı gövde fleksiyonu: Olabildiğince hızlı 10 tekrarlı gövde fleksiyonu istenmiştir. Sonuç sn olarak kaydedilmiştir.

6. Ağırlıkla öne uzanma (AÖÜ): Vücut ağırlığının %5'i kadar bir ağırlığı her iki elle omuz hizasından ileri doğru uzatması istenmiştir. Maksimum uzanma mesafesi cm olarak ölçülmüştür [16- 18].

2.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

1992 yılında Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş, Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılan Kısa Form-36 (KF-36) anketi kullanılmıştır [15]. Form fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite/enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık parametrelerinden oluşmaktadır. Her parametrenin puanlaması ayrı olup, skor 0-100 puan arasında hesaplanmıştır. Olumsuz cevaptan olumlu cevaba doğru likert tipi puanlamaya sahiptir. Puanın yükselmesi iyi sağlık durumunu gösterir [15, 19].

2.3. Ağrı Değerlendirmesi

Ağrı yok ile başlayıp dayanılmaz ağrı ile biten 0-100 milimetrelik yatay çizgiden oluşan Görsel Analog Skalası (GAS) kullanılmıştır. Hastalardan ağrısına karşılık gelen noktayı işaretlemeleri istenmiştir [20].

2.4. Denge ve Fonksiyonel Mobilite Değerlendirmesi

Sürekli kalk yürü testi kullanılmıştır. Hastadan sandalyeden kalkması, güvenli ve normal hızla 3 metre yürütmesi, dönmesi ve sandalyeye geri gelip oturması istenmiştir. Sonuç sn olarak kaydedilmiştir [21].

2.5. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde olgu sayısı, ortalama, standart sapma ve yüzdeler dağılımlar kullanılmıştır. Üç grubun yorumlanmasında parametrik koşullara göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve pearson korelasyon analizi, nonparametrik koşullara göre Kruskal Wallis Analizi ve spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Analizler için SPSS v20.0 paket programı kullanılmıştır [22].

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Kronik bel ağrılı hastalarda obezitenin fiziksel fonksiyon, özürülük, yaşam kalitesi, denge, fonksiyonel mobilite ve ağrıya etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmamız toplam 102 gönüllü ile tamamlanmıştır. Grupların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir. Grup I (normal kilolu)'in %58'i kadın, %42'si erkek; grup II (fazla kilolu)'nin %56'si kadın, %44'ü erkek; grup III (obez)'ün %82'si kadın, %18'i erkektir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Yaş ortalaması grup I'de $32,73 \pm 12$, grup II'de $43,2 \pm 12,49$ ve grup III'de $48,77 \pm 10,33$ yıl olarak gözlenmiştir (Tablo 1). Yaş ortalamaları grup I ile grup III ve grup I ile grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Grup I'in %13'ü; grup II'nin %12'si; grup III'ün %6'sı çalışmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Eğitim durumlarına bakıldığında Grup I'in %21'i ilkökul, %5'i ortaokul, %26'sı lise, %48'i lisans; grup II'nin %59'u ilkökul, %4'ü ortaokul, %15'i lise, %22'si lisans; grup III'ün %77'si ilkökul, %5'i ortaokul, %11'i lise, %7'si lisans mezunudur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Grup I, grup II ve grup III arasında FPTB verileri karşılaştırıldığında LFHA, 50 adım yürüme, 5 tekrarlı sandalyeye otur kalk ve 10 tekrarlı gövde fleksiyonu parametrelerinde her 3 grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2). 5 dk yürüme test sonuçlarında grup I'in 485,6 m; grup III'ün 425,6 m olduğu belirlenmiştir. Bu veriler grup I ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup III-grup II ve grup I-grup II arasında ise anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 3). AÖÜ testinde grup I 32 cm, grup II 27 cm ve grup III 27 cm olarak ölçülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri

		Grup I (n=19)	Grup II (n=39)	Grup III (n=44)	P
Yaş(yıl)	Ortalama± ss	32,7±12,0	43,2±12,4	48,7±10,3	,000
Cinsiyet	K-E (n)	11-8	22-17	36-8	,029
	%	58-42	56-44	82-12	
Çalışma durumu	Çalışıyor- çalışmıyor	13-6	12-27	6-38	,000
	%	68-32	31-69	14-86	
Eğitim durumu	İlkökul- ortaokul-lise- lisans	4-1-5-9	23-1-5-10	34-2-5-3	,003
	%	21-5-26-48	59-4-15-22	77-5-11-7	

X: Ortalama, SS: Standart sapma. $p < 0.05$.

Bu değerlere göre grup III ile grup I ve grup I ile grup II arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Grup III ile grup II arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 3). KF-36 anketinin tüm parametrelerine bakıldığında (Tablo 2); grup I, grup II ve grup III arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Grup I, grup II ve grup III arasında OÖÖ veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak her 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2). Süreli kalk yürü test verilerinde 3 grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların VKİ'lerine göre FPTB, KF-36, OÖÖ, Süreli Kalk Yürü Test ve GAS Verilerinin Karşılaştırması

	Grup I (n=19) X±SS	Grup II (n=39) X±SS	Grup III (n=44) X±SS	P
FPTB				
LFHA (°)	86,2±6,5	85,0±8,7	86,0±8,6	,584
50 adım yürüme(sn)	24,5±1,6	25,6±2,1	25,4±1,7	,123
5 dk yürüme (m)	485,6±72,0	453,6±66,6	425,6±56,3	,003
5 tekrarlı sandalyeye otur kalk (sn)	10,1±2,1	10,8±2,3	10,5±2,5	,527
10 tekrarlı gövde fleksiyonu (sn)	17,8±2,7	19,2±3,3	17,9±3,3	,109
AÖU (cm)	32,4±5,8	27,9±6,2	27,4±6,0	,011
KF-36				
Fiziksel fonksiyon	78,9±14,4	70,5± 14,8	67,9±23,9	,156
Fiziksel rol güçlüğü	53,9±47,3	47,4±43,6	61,3±46,8	,274
Ağrı	53,7±19,4	52,9±17,0	54,0±16,5	,957
Genel sağlık	60,9±16,1	50,4±17,3	56,4±19,0	,088
Enerji	58,9±18,5	47,8±21,6	51,1±23,2	,196
Sosyal fonksiyon	75±22	75,3±22,3	76,7±25,0	,784
Emosyonel rol güçlüğü	49,1±42,1	64,9±43,8	62,1±45,8	,364
Mental sağlık	71,5±12,5	61,1±18,6	62,6±20,4	,120
OÖÖ	17,2±7,9	17,5±6,9	17,5±11,3	,765
Süreli kalk yürü (sn)	5,3±,5	5,9±,9	6,2±,8	,000
GAS	4,2±1,7	4,7±2,1	4,3±1,7	,565

X: Ortalama, SS: Standart sapma. $p<0,05$.

Bu anlamlı farklılığın grup III ile grup I ve grup I ile grup II arasından kaynaklandığı saptanmıştır ($p<0,05$). Grup III ile grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$)

(Tablo 3). GAS skorları için Tablo 2'e bakıldığında grup I, grup II ve grup III arasında istatistiksel olarak farkın olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 3. Yaş verisi, 5 dk Yürüme testi, AÖU ve Süreli Kalk Yürü Testinin Çoklu Karşılaştırması

	p değeri		
	Grup III- Grup II	Grup III- Grup I	Grup I- Grup II
Yaş	,098	,000	,017
5 dk yürüme	,216	,004	,234
AÖU	1,00	,010	,043
Süreli kalk yürü	,133	,000	,035

$p<0,05$.

Kronik bel ağrılı olgularda VKİ ile GAS, FPTB, OÖÖ, süreli kalk yürü ve KF-36 parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; VKİ ile FPTB'nın 5 dk yürüme ve AÖU parametreleri dışında diğer parametrelerle anlamlı korelasyonu olmadığı ($p>0,05$), VKİ ile 5 dk yürüme testi ve AÖU test verileri arasında ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4). VKİ ile OÖÖ skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı ($p>0,05$), VKİ ile süreli kalk yürü test verileri arasında ise pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). VKİ ile GAS arasında anlamlı bir

ilişki yokken ($p>0,05$). VKİ ile KF-36 fiziksel fonksiyon verileri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo4).

Kronik bel ağrılı hastalarda farklı VKİ'lerinin fiziksel performansa, özürüllüğe, yaşam kalitesine, denge ve fonksiyonel mobiliteye ve ağrıya etkisini araştırmak amacıyla planladığımız çalışmada; obezitenin fiziksel performansı, denge ve fonksiyonel mobilitayı etkilediği görülmüştür. Ayrıca kronik bel ağrılı bireylerde obezitenin yaşam kalitesi ve özürüllüğü de etkilediği görülmüştür.

Tablo 4. VKİ'nin GAS, FPTB, OÖÖ, Süreli Kalk Yürü ve KF-36 Parametreleri ile Korelasyonu

	VKİ	
	R	P
GAS	,010	,924
FPTB parametreleri		
LFHA	-,008	,934
50 adı yürüme	,097	,333
5 dk yürüme	-,401**	,000
5 tekrarlı sandalyeye otur kalk	,089	,376
10 tekrarlı gövde fleksiyonu	-,036	,723
AÖÜ	-,300*	,002
OÖÖ	,008	,933
Süreli kalk yürü	,453**	,000
KF-36 parametreleri		
Fiziksel fonksiyon	-,231*	,020
Fiziksel rol güçlüğü	,032	,752
Ağrı	-,073	,463
Genel sağlık	-,109	,275
Enerji	-,159	,110
Sosyal fonksiyon	-,008	,938
Emosyonel rol güçlüğü	,005	,957
Mental sağlık	-,104	,300

*: p<0,05, **: p<0,001.

3.2. Tartışma

Literatürde bazı çalışmalar erkeklerde kadınlara göre bel ağrısı görülme sıklığının fazla olduğunu bildirirse de genel görüş bel ağrısının kadınlarda yüksek insidansa sahip olduğudur [5]. Wettstein ve ark.'ın kronik bel ağrılı hastaların ağrı şiddeti, özür ve yaşam kalitesini inceledikleri çalışmalarında, 228 kronik bel ağrılı hastanın %71,5'i kadınlardan oluşmaktadır [23]. Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda kadın yüzdesinin erkek yüzdesinden fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun kadınların ev işlerinde daha aktif olmaları, gebelik ve doğumla ilgili ağrıları, mensturasyona ve menopoza bağlı hormonal değişiklikler gibi nedenlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

İlerleyen yaşla beraber bazal metabolizma hızı her iki cinsiyette azalma göstermektedir. Bu azalma yağ oranında artışa, yağsız vücut kitlesinde düşüğe neden olmaktadır [24, 25]. Obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir [26]. Koruk ve arkadaşları artan yaşla beraber obezite oranının arttığını bildirmişlerdir [27]. Kutlutürk ve arkadaşlarının obezite prevalansı ve metabolik risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada obez gruptaki yaş ortalamasını obez olmayan gruba göre yüksek bulmuşlardır [28]. Bu çalışmada normal kilolu grup I yaş ortalaması 32,7; fazla kilolu grup II yaş ortalaması 43,2; obez grup III yaş

ortalaması 48,7 olarak tespit edilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması literatürü desteklemektedir.

Hastalarımızın çalışma durumu ve eğitim durumu incelendiğinde; VKİ arttıkça çalışma oranının azaldığı ve eğitim durumunun ilkökul düzeyinde arttığı görüldü. Yaşlanmanın artması ile beraber inaktivite de artış obezite oranını arttırabilir. Bener ve arkadaşları aşırı kilolu kadınların obez kadınlara göre aktif olarak çalıştıklarını, aynı çalışma aşırı kilolu grubun eğitim düzeyinin daha iyi olduğunu belirtmiştir [29]. Fazla kilolu ve obez kadın ve erkeklerde [30] ve omurga rahatsızlığı bulunan obez hastalarda [31] düşük eğitim seviyesi görülmüştür. Öğrenim ile elde edilen bilgi ve düşünme yetisinin, yetişkin çağda vücut ağırlığının artmasının engellenmesinde ve fazla vücut ağırlıkları ile baş etmede önemli görülmektedir[27].

Kronik bel ağrısında artmış adipoz dokuyla ilişkili biomekanik ve metabolik değişikliklerin rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar vardır [32]. Özellikle bazı obez hastalarda azalmış omurga esnekliği ve artmış dorsal sertlik raporlanması; lumbal omurga hareket kısıtlılığının göstergesidir [33, 34]. Gilleard ve arkadaşı obez kişilerde torakolumbal fleksiyon hareketlerinin azaldığını bulmuşlardır [33]. Ancak bizim çalışmamızda her 3 grubun LFHA ortalamaları benzer olduğu görülmüştür. Bu da bize çalışmamıza katılan hastaların test esnasında omurgayı rahatlatmak için artmış kalça ve diz eklemi stratejileri geliştirmiş olabileceğini düşündürmüştür. Buna paralel olarak, bu stratejiler 10 tekrarlı gövde fleksiyonu ölçümlerini de etkilemiş olabilir.

Klinik deneyimlerde alt ekstremite fonksiyonunun kronik bel ağrılı bireylerde spinal fonksiyonu etkilediği gözlemlenmiştir [35]. Hergenroeder ve arkadaşları da 5 tekrarlı sandalyeye otur kalk testinde kadınlarda obez olduğu ve normal kilolu grup arasında anlamlı farkın olduğunu belirtmişlerdir [36]. Hergenroeder ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise sandalyeden kalkma süreleri ile obezite arasında ilişki bulunmamıştır [37]. Vincent ve arkadaşları kronik bel ağrılı yaşlı bireylerde obezitenin sandalyeden kalkma süresini etkilemediğini belirtmiştir [38]. Literatürde kronik bel ağrılı obez bireylerde alt ekstremite fonksiyonu verilerinin net olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda da grup I, grup II ve grup III arasında sandalyeden kalkma süreleri benzerdir. Obezitenin alt gövde kontrolü ve alt ekstremite fonksiyonunu etkilemediğini söyleyebiliriz. Alt ekstremite uzunluğu 5 tekrarlı sandalyeye otur kalk süresini etkileyen etmenlerdendir. Sonraki çalışmalarda bu ölçümünde değerlendirilmesiyle daha açık bilgilere ulaşılabilir.

Obez bireylerde yürüme paterni esnasında duruş fazının uzaması, sallanma fazının azalmasıyla yürüme kadansı değişmemektedir. Cimolin ve arkadaşları kronik bel ağrılı bireyler, obez bireyler ve sağlıklı grup arasında yürüme kadanslarında fark olmadığını bildirmektedir [34]. Simmonds ve arkadaşları da kronik bel ağrılı bireylerle sağlıklı grup arasında fiziksel performans testlerinden 50 adım yürüme testinde istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulamamislardir [39]. Calismamizda uc grup arasinda 50 adim yurume sureleri benzer bulunmustr. Hastalarin alt govde kontrollerinin etkilenmedigi ve ust govde kontrolu icin kalca ve diz stratejileri gelistirdigi goz onune alindiginda, obezitenin 50 adim yurume suresini etkilememesi kacinilmazdi.

Vincent ve arkadaslari kronik bel agrili yasli bireylerde fazla kilolu, obez ve siddetli obez gruplar arasinda yurume enduransinda anlamlı fark bulamamislardir [38]. Yamakawa ve arkadaslari bel agrisi olan ve olmayan yaslilarda obezite ve ambulasyon iliskisini arastirmislardir. VKİ'i arttikca gunluk yurume mesafesinin azaldigini bulmuslardir [40]. Obezitenin yurume esnasinda bel agrisi siddetini arttirdigi dusunulmektedir [41]. Obezite maksimal aerobik kapasiteyi azaltirken, yuruyus is yukunde artisa neden olmaktadir; sonuc olarak endurans dusuklugu ortaya cikmaktadir [38, 40-42]. Fiziksel fonksiyon ve vucut kitle indeksini inceleyen bir calismada obezitenin 6 dk yurume test sonuclarini olumsuz yonde etkiledigi belirtilerek bu bilgi desteklenmektedir [36]. Calismamizda normal kilolu grubun obez gruptan daha fazla yurudu guzlenmistir. Buna paralel, VKİ'nin 5 dk yurume mesafesini negatif yonde etkiledigi gorulmustr. Kronik bel agrili bireylerde de obezitenin egzersiz kapasitesini dusurdugu tespit edilmiştir.

Obez bireylerde anterior ve posterior yonde stabilizasyonun azalmasıyla ayakta durus ve oturma pozisyonunda toracolumbal fleksiyon hareketleri azalir. Govde fleksiyon hareketinin son acilarından sakıman obez bireylerde denge zorlasabilir [33, 43, 44]. Cunha-Filho ve ark.'nin bel agrili ve saglikli bireylerde yaptıkları calismada; ağırlıkla öne uzanma testinde kontrol grubunun daha iyi performans sergiledigi ortaya konmustr [45]. Hazneci ve arkadaslari kronik bel agrili hastalar ve saglikli bireylerde VKİ ile ağırlıkla öne uzanma testi arasında her iki grupta fark tespit etmemistir [18]. Calismamizda benzer sekilde normal kilolu hastalarin fazla kilolu ve obez gruba gore AÖU mesafesinde daha fazla skor kaydettiği saptandı; VKİ arttikca AÖU mesafesinin azaldigi gorulmustr. Literatürde kronik bel agrili obez bireylerde ile FPTB'nin AÖU parametresini inceleyen veriye rastlanmamıştır. Calismamizin bu bakımdan degerli olduğu dusuncesindeyiz.

Obezite ile agrı iliskisi acik olarak belirlenememistir [46]. Tsuritani ve arkadaslari kadınlarda kronik bel agrisiyla yuksek vucut kitle indeksi arasında iliski bulamamislardir [47]. Yamakawa ve arkadaslari da benzer bir sonuc elde ettiler [40]. Bölgen Çimen ve arkadaslari da kronik bel agrisi olan hastalarda obezitenin agrı nedeni olamayacağını belirtmişlerdir [48]. Kronik bel agrili yetiskin kadınlarda obez ve nonobez gruplar arasında agrı iliskisini degerlendiren bir calisma sonucu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [49]. Calismamizda her 3 grup arasında GAS verilerinin benzer olduğu gorulup, obezitenin agrı siddetini etkilemediği bulunmustr. Daha dogru sonuclar icin kronik bel agrı siddetini etkileyen diger etmenlerden arindirilmis calismalara ihtiyaç vardir.

Kronik bel agrili hastalarda obezitenin yetersizligi arttirdigi bilgisi desteklenmektedir [48-51]. Kronik bel agrili obez hastalarda yasam kalitesini belirlemek icin yapilan bir calismada, yasam kalitesi obez grupta dusuk bulunmustr [41]. Fanuele ve arkadaslari obez bireylerde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol guclugu, agrı ve genel saglik parametrelerini dusuk bularak literatürü desteklemiştir [31]. Uludağ ve arkadaslari ulkemizde kadınlarin menopoz yas ortalamasını 47 olarak bildirmişler, menopozla iliskili yakınlarin siddeti arttikca fiziksel ve emosyonel rol guclugu yasam kalitesinin azaldigini rapor etmişlerdir. Menopozla bagli bel ve sırt bölgesi kas gücünde azalma, esneklik kaybı ve postüral bozukluklar meydana gelebilmekte; yasam kalitesi olumsuz yonde etkilenmektedir [52, 53]. Calismamizda VKİ arttikca KF-36'nın fiziksel fonksiyon sonuclarının azaldigini, obezitenin fiziksel fonksiyonu olumsuz etkiledigi sonucuna ulasılmıştır. Bu calismada grup III'un yas ortalamasının 48 ve %82'sinin kadın olmasının verileri etkiledigi dusuncesindeyiz. Sonraki calismalarda cinsiyet ve yas dagilimi ve menopoz varligi dikkate alınarak daha dogru sonuclara ulasılabilir.

KF-36 anketinin agrı parametresindeki sonucların gruplar arasında benzer olması GAS verileriyle paralellik göstermektedir. Bu veriler dogrultusunda agrı degerlerinin aynı olmasının KF-36 anketinin tüm parametrelerinde gruplar arasında fark olusturmadigi dusuncesindeyiz. Grupların GAS verilerinin göreceli olarak orta derecenin altında olması, hastaların agrıya adaptasyon sağlamış olabileceğini dusündürmektedir. Ayrıca gruplarda agrı düzeylerinin benzerliginin 3 grupta OÖO verilerini benzer olarak sonuclandirdigi dusuncesindeyiz.

Fonksiyonel mobilite ve denge degerlendirilmesinde süreli kalk yuru testi sıklıkla kullanılsa da kas iskelet sistemi hastalıkların takibinde kullanımı netleşmemiştir [54]. Weering ve arkadaslari kronik bel agrili hastalarda zamanlı kalk yuru testi üç boyutlu olarak degerlendirmişlerdir. Saglikli grupla arasında fark bulamamislardir [21]. Hergenroeder ve arkadaslari vucut kitle indeksi attikca fonksiyonel mobilitede azalma olduğunu belirtmiştir [37]. Calismamizda grup I ile grup III ve grup I ile grup II arasında fark bulunmustr. Ayrıca tüm olgularda VKİ ile süreli kalk yuru test verileri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Calismamizda kronik bel agrili hastalarda obezitenin fonksiyonel mobilite ve dengeyi azalttigi tespit edilmiştir. Literatürde bu yönlü bir calismaya rastlanmamıştır ve verilerimizin bu bakımdan özgün olduğu dusuncesindeyiz. Yasli obez bireylerde saglikli gruba gore alt ekstremite kas kuvveti daha dusüktür [55]. Ayrıca süreli kalk yuru testi ve fonksiyonel uzanma testlerinin ayak bilegi dorsifleksörleri kas gücü ile iliskisi olduğu tespit edilmiştir [56]. Calismamizda obez bireylerin alt ekstremite kas kuvvetleri azalmış olabilir ve süreli kalk yuru ve fonksiyonel uzanma test verilerini etkilemiş olabilir. Obez grubun yas ortalamasının diger gruplara gore yuksek degere sahip olması da verileri etkilemiş olabilir.

4. Sonuç

Sonuç olarak; bu çalışmada 3 grupta GAS verilerinin benzer olması, obezitenin etkisini daha iyi değerlendirme olanağı vermiştir. Çalışmamızda obezitenin fiziksel performansı azalttığı; fiziksel fonksiyonu, denge ve fonksiyonel mobilitayı olumsuz etkilediği; ağrı şiddeti ve özürüllük düzeyini etkilemediği bulunmuştur. Gelecek çalışmalar dengeli yaş ve cinsiyet veri dağılımlı gruplarda, fiziksel performansı etkileyebilecek etmenlerden; kas kuvveti, fiziksel aktivite düzeyi ve fiziksel uygunluk düzeyi ölçümlerini inceleyebilir.

Literatürde, kronik bel ağrılı yetişkin obez hastalarda fiziksel performans testi ve denge ve fonksiyonel mobilite testi kullanımına rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Referanslar

1. Davarian, S, Maroufi, N, Ebrahimi, I, Farahmad, F, Parnianpour, M, Trunk muscles strength and endurance in chronic low back pain patients with and without clinical instability, *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2012 (25), 123-129.
2. İnancı, F, Bel Ağrısı Nedenleri ve Muayenesi. İçinde: Kutsal, Y.G, Beyazova, M, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 2, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2011, 2053-2054.
3. Polat, M, Karaoğlan, B, Bel Ağrısına Yaklaşım: Tanıdan Tedaviye, *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 2017, 9(6), 13-21.
4. Esen, S.E, Toprak, D, Bel Ağrısı Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi, *Ankara Medical Journal*, 2018, (4), 460-9.
5. Manchikanti, L, Epidemiology of low back pain, *Pain Physician*, 2000, 3 (2), 167-192.
6. Kok, A.A.L, Henstra, M.J, Velde, N, Rhebergen, D, Schoor, N.M, Psychosocial and health-Related factors associated with discordance between 13-Year trajectories of self-Reported function limitations and performance-base physical function in old age, *Journal of Aging and Health*, 2020, 32(9), 1084-1097.
7. Hussain, SM, Urquat, DM, Wang, Y, Shaw, JE, Magliano, DJ, Wluka, AE, Cicuttini, FM, Fat mass and distribution are associated with low back pain intensity and disability: results from a cohort study, *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19, 26.
8. Pflingsten, M, Lueder, S, Luedtke, K, Petzke, F, Hildebrandt, J, Significance of Physical Performance Tests for Patients With Low Back Pain, *Pain Medicine*, 2014, 15, 1211-1221.
9. Erel, S, Uygur, F, Toplumda ve Huzurevinde Yaşayan Yaşlı Bireylerin Fiziksel Performans ve Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması, *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*, 2010, 21(1), 35-42.
10. Isaac, Z, Katz, J.N, Borenstein, D.G, Bölgesel ve yaygın ağrı. İçinde: Araslı, T, Duruöz, T, Dinçer, K, Uğurlu, H, Kazım, Ş, Romotoloji. Cilt 1. 4. Baskı, Ankara, Rotatıp Kitapevi, 2011, s. 593-612.
11. Hills, A.P, Henning, E.M, Byrne, N.M, Steele, J.R, The biomechanics of adiposity- structural and functional limitations of obesity and implications for movement, *Obesity*, 2002, 3, 35-43.
12. Yıldırım, Y, Kara, B, Genç, A, Başkurt, Z, Başkurt, F, Erbayraktar, S, Evaluation of functional results according to body mass index in patients with acute non-specific low back pain, *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2007, 20, 49-53.
13. Leboeuf-Yde, C, Body weight and low back pain, *Spine*, 2000, 25(2), 226-237.
14. Conway, J, Tomkins, C.C, Haig, A.J, Walking assesment in people with lumbar spinal stenosis: capacity, performance, and self-report measures, *The Spinal Journal*, 2011, 11, 816-823.
15. Narin, S, Bozan, Ö, Cankurtaran, F, Bakırhan, S, Kronik bel ağrılı hastalarda fizyoterapi programının fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine etkisi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008, 22(3), 137-143.
16. Lee, C.E, Simmonds, M.J, Novy, D.M, Jones, S, Self-reports and clinician-measured physical function among patients with low back pain: a comparison, *Archives Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001, 82, 227-231.
17. Novy, D.M, Simmonds, M.J, Olson, S.L, Lee, E, Jones, S.C, Physical performance: differences in men and women with and without low back pain, *Archives Physical Medicine and Rehabilitation*, 1999, 80, 195-198.
18. Hazneci, B, Alaca, R, Balaban, B, Tan, A.K, Möhür, H, Arpacıoğlu, O, Kronik mekanik bel ağrısı olan hastalar ile sağlam bireyler arasında fonksiyonel performans farklılıkları. *Fiziksel Tıp*, 1999, 2(3), 37-42.
19. Hong, J.H, Kim, H.D, Shin, H.H, Huh, B, Assesment of depression, anxiety, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic low back pain in Korea, *Korean Journal Anesthesiol*, 2014, 66(6), 444- 450.
20. Güzeldemir, E, Pain assesment methods, *Sendrom Tıp Dergisi*, Ankara, Haziran 1995, 11-21.
21. Weering, M.G.H, Vollenbroek-Hutten, M.M.R, Hermens, H.J, The relationship between objectively and subjectively measured activity levels in people with chronic low bac pain, *Clinical Rahabilitation*, 2011, 25, 256-263.
22. Aksakoğlu, G, Sağlık araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri, İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası, 2001; s. 265-324.
23. Wettstein, M, Eich, W, Bieber, C, Tesarz, J, Pain Intensity, Disability, and Quality of Life in Patients with Chronic Low Back Pain: Does Age Matter? *Pain Medicine*, 2019, 20, 464-475.
24. Kokino, S, Özdemir, F, Zateri, Ç, Obezite ve fiziksel tıp yöntemleri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2006, 23(1), 47-54.
25. Toda, Y, Segal, N, Toda, T, Morimoto, T, Ogawa, R, Lean body mass and body fat distribution in participants with chronic low back pain, *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160, 3265-3269.
26. Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf . (2018 Mayıs).
27. Koruk, İ, Şahin, TK, Konya Fazilet Uluşık Sağlık Ocağı Bölgesinde 15- 49 Yaş Grubu Kadınlarda Obezite Prevelansı ve Risk Faktörleri, *Genel Tıp Dergisi*, 2005, 15(4), 151.
28. Kutlutürk, F, Öztürk, B, Yıldırım, B, Özügürlü, F, Çetin, İ, Etikan, İ, ve ark., Obezite Prevelansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevelans Çalışması, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2011, 31(1), 156-162.
29. Bener A, Alwash R, Gaber T, Lovasz G, Obesity and Low Back Pain, *Collegium Antropologium*, 2003, 27(1), 95-104.
30. Dijk L, Otters H.B, Schuit AJ, Moderately Overweight and Obese Patients in General Practice: A Population Based Survey, *BMC Family Practice*, 2006, 7: 43.
31. Fanuele, J.C, Abdu, W.A, Hanscom, B, Weinstein, J.N, Association Between Obesity and Functional Status in Patient with Spine Disease, *Spine*, 2002, 27(3), 306-12.
32. Magee, D.J, Zachazewski, J.E, Quillen, W.S, Manske, R.C, Pathology and Intervention in Musculoskeletal Rehabilitation. In: Bishop, M.D, Lentz, T.A, George, S.Z, Low Back Pain: Disability and Diagnostic Issues, Second Edition, Elsevier, 2016, p. 471.
33. Gilleard, W, Smith, T, Effect of obesity on posture and hip joint moments during a standing task, and trunk forward flexion motion, *International Journal of Obesity*, 2007, 31, 267-271.
34. Cimolin, V, Vismara, L, Fabio, Z, Negrini, S, Capodaglio, P, Effects of obesity and chronic low back pain on gait, *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2011, 8, 15.
35. McGregor, A.H, Hukins, D.W.L, Lower Limb Involvement in Spinal Function and Low Back Pain, *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2009, 22, 219-222.
36. Hergenroeder, A.L, Brach, J.S, Otto, A.D, Sparto, P.J, Jakicic, J.M, The Influence of Body Mass Index on Self-Report and Performance-Based Measures of Physical Function in Adult Women, *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 2011, 22(3), 11-17.
37. Hergenroeder, A.L, Wert, D.M, Hile, E.S, Studenski, S.A, Brach, J.S, Association of Body Mass Index with Self-Report and Performance-Based Measures of Balance and Mobility, *Physical Therapy*, 2011, 91(8), 1223- 1229.
38. Vincent, H.K, Seay, A.N, Montero, C, Conrad, B.P, Hurley, R.W, Vincent, K.R, Functional pain severity and mobility in overweight older men and women with chronic low back pain: part I, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 92(5), 430-438.
39. Simmonds, M.J, Olson, S.L, Jones, S, Hussein, T, Lee, C.E, Novy, D, Radwan H, Psychometric Characteristics and Clinical Usefulness of Physical Performance Tests in Patients with Low Back Pain, *Spine*, 1998, 23(22), 2412-2421.

40. Yamakawa, K, Tsai, C.K, Haig, A.J, Miner, J.A, Harris, M.J, Relationship between ambulation and obesity in older persons with and without low back pain, *International Journal of Obesity*, 2004, 28, 137-143.
41. Vincent, H.K, Omli, M.R, Day, T, Hodges, M, Vincent, K.R, George, S.Z, Fear of movement, quality of life, and self-reported disability in obese patients with chronic lumbar pain, *Pain Medicine*, 2011, 12, 154-164.
42. Manawat, R, Shweta, Effect of Six-Minute Walk Test in Obesity, *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2018, 7(4), 260-263.
43. Porto, HC, Pechak, C.M, Smith, D.R, Reed-Jones, R.J, Biomechanical Effects of obesity on balance, *International Journal of Exercise Science*, 2012, 5(4), 301-320.
44. Rezaei-pour, M. Evaluation of Postural Stability in Overweight and Obese Middle-Age Men, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2018, 48, 1053-10.
45. Cunha-Filho, I.T, Lima, F.C, Guimaraes, F.R, Leite, H.R, Use of Physical Performance Tests in A Group of Brazilian Portuguese-Speaking Individuals with Low Back Pain, *Physiotherapy Theory and Practice*, 2010, 26(1), 49-55.
46. Okifuji, A, Bradshaw, D.H, Olson, C, Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms and functions, *Clinical Rheumatology*, 2009, 28(4), 477-478.
47. Tsuritani, I, Honda, R, Noborisaka, Y, Ishida, M, Ishizaka, M, Yamada, Y, Impact of Obesity on Musculoskeletal Pain and Difficulty of Daily Movements in Japanese Middle-Aged Women, *Maturitas*, 2002, 42, 23-30.
48. Bölgen-Çimen, O, Arıncı-Yücel, N, Karabiber, M, Erdoğan, C, Rple of obesity in low back pain related disability, *West Indian Medicine*, 2007, 56(3), 252.
49. Tripathi, P, Malik, J.K, Joshi, S, Role of obesity in low back pain related disability in female adults, *International Journal of Physiotherapy and Research*, 2013, 3, 93-98.
50. Chou, L, Brady, S.R.E, Urquhart, D.M, Teichtahl, A.J, Cicuttini, F.M, Pasco, J.A, Brennan-Olsen, S.L, Wluka, A.E, The association between obesity and low back pain and disability is affected by mood disorders, *Medicine*, 2016, 95, 15.
51. Urquhart, D.M, Berry, P, Wluka, A.E, Strauss, B.J, Wang, Y, Proietto, J, et al., 2011 young investigator award winner: increased fat mass is associated with high levels of low back pain intensity and disability, *Spine*, 2011, 36(16), 1320-1325.
52. Yurdakul, M, Eker, A, Kaya, D, Menopozal Dönemdeki Kadınların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi, *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2007, 21 (5), 187-193.
53. Yılmaz, H, Erkin, G, Polat, H.A.D, Küçükşen, S, Sallı, A, Uğurlu, H, Osteoporozda Yaşam Kalitesi: Bir Kontrollü Çalışma, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2012, 18, 47-52.
54. Yeung, T.S.M, Wessel, J, Stratford, P, Macdermid, J, The timed up and go test for use on an inpatient orthopaedic rehabilitation ward, *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 2008, 38(7), 41.
55. Bullo, V, Roma, E, Gobbo, S, Duregon, F, Bergamo, M, Bianchini, G, Doria, E, Cugusi, L, Blasio, A, Bocalini, DS, Ermolao, A, Bergamin, M, Lower Limb Strength Profile in Elderly with Different Pathologies: Comparisons with Healthy Subjects, *Geriatrics*, 2020, 5, 8.
56. Başkurt, F, Ercan, S, Başkurt, Z, Yaşlı Kadınlarda Alt Ekstremitte Kas Kuvvetinin Denge ve Alt ekstremitte Fonksiyonları ile İlişkisi, *Spor Hekimliği Dergisi*, 2018, 53(1), 17-26.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 194-201

Compliance and feedback of hydroxychloroquine treatments in home follow-up patients with diagnosis of COVID-19

COVID-19 tanısıyla evde takip edilen hastaların hidroklorokin tedavisine uyumları ve geri bildirimleri

Ayşe Didem Esen^{1*}, Seçil Güher Arıca¹, Funda Şimşek²

¹ Prof. Dr. Cemil Tascioğlu State Hospital, Department of Family Medicine, İstanbul, Turkey.

² Prof. Dr. Cemil Tascioğlu State Hospital, Department of Infectious Diseases, İstanbul, Turkey.

e-mail: didem_esen@hotmail.com, drsecilarica@gmail.com, fundasimsek67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5475-353X

ORCID: 0000-0003-0135-6909

ORCID: 0000-0002-7387-5057

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Ayşe Didem Esen

Gönderim Tarihi / Received: 19.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 09.06.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.984714

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada Eğitim Aile Sağlığı Merkezlerine (EASM) kayıtlı ve COVID-19 nedeniyle evde hidroklorokin (HCQ) tedavisi alan hastaların ilaç uyumlarını ve geri bildirimlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemize bağlı Eğitim Aile Sağlığı Merkezlerinde kayıtlı COVID-19 nedeniyle evde tedavi gören ve HCQ tedavisi gören hastalar dahil edildi. Evde takip edilen bu hastalara ev takiplerinin 6. ve 14. günleri arasında bir kez ulaşıldı. Hastalara HCQ tedavisine uyumları, ilaç yan etkileri, geri bildirimler, ateş ve öksürük gibi semptomların süreleri, hastaneye yeniden sevklerle ilgili bilgileri içeren 31 maddeden oluşan anket soruları yöneltildi. Anket yoluyla toplanan veriler istatistiksel analiz ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 17.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 37'si erkek 30'u kadın toplam 67 hasta katıldı. Ortalama yaş 45.34 ± 19.01 yıldır. Orta derecede semptomları olan 7 hasta ve hafif semptomları olan 60 hasta vardı. Bir hasta ilaca bağlı cilt döküntüsü nedeniyle tedaviyi bıraktı. 63 hastanın semptomlarında azalma oldu. Hastaneye yatan 23 hastanın ortalama yatış süresi 12.96 ± 5.92 gündü. Tekrar hastaneye sevk edilen 5 hasta vardı. Azitromisin kullanımı olanlarda tekrar hastaneye sevk oranı daha düşük bulundu.

Sonuç: HCQ kullanan evdeki takip edilen COVID-19 hastalarının çoğunluğunun semptomlarında hafifleme olmuştur. HCQ ile kombine azitromisin tedavisi alanlarda tekrar hastaneye yatma oranları daha düşük gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Azitromisin, COVID-19, Hidroklorokin.

Abstract

Objective: In this study we aimed to evaluate the medication compliance and feedback of the patients who were registered in Education Family Health Centers (EASM) and who received hydroxychloroquine (HCQ) treatment at home due to COVID-19.

Materials and Methods: Patients who were being treated at home and being treated for hydroxychloroquine due to COVID-19 registered in Education Family Health Centers affiliated to our hospital were included. These patients who were followed at home were contacted once between the 6th and 14th days of home follow-up. The patients were asked questionnaire questions including 31 items including information on their compliance with hydroxychloroquine treatment, drug side effects, feedback, duration of symptoms such as fever and cough, re-referrals to the hospital. The data collected through questionnaires were evaluated by statistical analysis.

Results: Statistical analysis was done with SPSS version 17.0 program. A total of 67 patients, 37 men and 30 women, participated in the study. The average age is 45.34 ± 19.01 years. There are 7 patients with moderate symptoms and 60 people who have mild symptoms. One patient had skin rash and stopped the treatment because of adverse effect. 63 patients had a reduction in their symptoms. There were 23 patients hospitalized and the average duration is 12.96

± 5.92 days. There were 5 patients who are referred to the hospital again. Among patients 33 were receiving azithromycin combined with HCQ and their re-hospitalization rates were lower.

Conclusion: HCQ was observed efficient in relieving the COVID-19 symptoms in most of the home follow-up patients Azithromycin combined with HCQ reduced re-hospitalization rates.

Keywords: Azithromycin, COVID-19, Hydroxychloroquine.

1. Introduction

Hydroxychloroquine (HCQ) has been used as drug widely in prophylaxis and treatment of malaria for a long time [1]. Antimalarial drugs currently used for autoimmune diseases like rheumatoid arthritis (RA) [2b]. Antimalarial drugs have antiviral effects like reducing viral replication. HCQ could be used to treat viral infections [1]. HCQ has been used against Ebola virus, immunodeficiency virus (HIV), Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and SARS-CoV-2 [2]. It is reported that patients with COVID-19 pneumonia could be treated with 500 mg chloroquine twice a day for ten days [3].

HCQ is an analogue of chloroquine and has an antiviral activity against SARS-CoV in vitro [4].

Due to the COVID-19 pandemic that emerged and spread in the Wuhan Hubei region of China, patients with suspected COVID-19 contact or definite diagnosis who do not have an indication for hospitalization are followed at home by family health units. The symptoms, treatment and test results of the patients are monitored by their family physicians [3].

In our country hydroxychloroquine (HQ) treatments have been recommended by the Public Health Directorate of the Ministry of Health since the beginning of the pandemic in COVID-19 in Guidelines [5,6]. Although the use of favipiravir, one of the antiviral treatments, was started with the change of treatment protocols, the use of hydroxychloroquine was continued. Molnupiravir is another antiviral recommended for mild and moderate COVID-19 patients in 5 days of initiation of infection and at high risk for progression disease. With the increase in vaccination rates, the recommendations for drug use in mild cases have decreased [5,7].

HCQ treatment was started in probable or definite cases or cases with uncomplicated or mild pneumonia and these patients were followed up by family physicians at home. Oral HCQ 2x200 mg tablets were used for 5 days in uncomplicated possible or definite cases, and 2x200 mg oral tablet was used for 5 days following a 2x400 loading dose in cases with possible or definite diagnosis of mild pneumonia [6].

In this study we aimed to evaluate the medication compliance and feedback of the patients who were registered in Education Family Health Centers (EASM) and who received hydroxychloroquine treatment at home due to COVID-19.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The data of patients with a diagnosis, suspicion or contact of COVID-19 and who need to be followed at home are sent to the family health units where they are registered by the public health directorate. An observational study

was planned to question the patients' compliance with hydroxychloroquine treatment and their feedback. Patients over the age of 18 who were being treated at home and being treated for hydroxychloroquine due to COVID-19 registered in Sisli and Hurriyet Education Family Health Centers affiliated to Cemil Tascioglu City Hospital were included.

2.2. Sample Universe

Patients over the age of 18 who were being treated at home and being treated for hydroxychloroquine due to COVID-19 registered in Sisli and Hurriyet Education Family Health Centers affiliated to Cemil Tascioglu City Hospital were included. Survey data were collected by the researchers by contacting these patients by phone. Our study lasted 15 days and was conducted between 05-20 September 2020. Number of patients followed at home due to COVID-19 registered in Sisli and Hurriyet Education Family Health Centers were 72. HCQ treatment was given to all 72 patients. Five patients were not included in the study because they could not be reached by phone and information could not be obtained. These patients who were followed at home were contacted by phone, once between the 6th and 14th days of home follow-up, after the 5th day of the completion of hydroxychloroquine treatment. All of these 67 patients agreed to participate.

2.3. Data Collection

Patients informed about the study and their consent was obtained. Survey questions containing 31 items including information on their compliance with hydroxychloroquine treatment, drug side effects, feedback, duration of symptoms such as fever and cough, re-referrals to the hospital, length of hospitalization and sociodemographic information, asked to the patients who accepted to participate in the study by a questionnaire.

2.4. Statistical Analysis

The data collected through questionnaires were evaluated by statistical analysis. IBM SPSS Statistics 17 for statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) program was used. While evaluating the study data, besides descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency), the Chi-Square test was used to compare qualitative data and Student's t test was used to compare quantitative data. Significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

Statistical analysis was done with SPSS version 17.0 program. The compliance of the variables to normal distribution was examined using histogram graphics and Kolmogorov-Smirnov test. Mean, standard deviation, and median values were used while presenting descriptive analyzes. Categorical variables were compared using the Pearson Chi-Square Test. Mann-Whitney U Test was used to evaluate nonparametric

variables between the two groups. The situations where the p-value was less than 0.05 were evaluated as statistically significant results.

2.5. Ethics

Ethics committee approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital on date August 25, 2020 and number 139. Written permission has also been obtained from the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, with the guidance of the Ethics Committee, as it is a study in which the drug effect is observed.

3. Results and Discussion

3.1. Results

A total of 67 patients, 37 men and 30 women, participated in the study. The average age is 45.34 ± 19.01 years. The average age of males was 44.43 ± 18.62 years, while the average age of females is 46.47 ± 19.74 years. There are 7 patients with moderate symptoms and 60 people who have mild symptoms shown in Table 1.

Table 1. Age and gender of participants

		n/medium±s.d.	%/Median
Age		45.34±19.01	40.00
Male age		44.43±18.62	38.00
Female age		46.47±19.74	41.00
Age	≤39	33	(49.25)
	40-49	10	(14.93)
	50-59	10	(14.93)
	60-69	5	(7.46)
	≥70	9	(13.43)
Gender	Male	37	(55.22)
	Female	30	(44.78)
Symtoms	Moderate	7	(10.45)
	Mild	60	(89.55)

There were 26 patients with additional chronic diseases and 20 patients with regular medication. There were 11 smokers. The average annual consumption of smokers is 7.77 ± 5.36 packs. Among patients 33 were receiving azithromycin combined with HCQ. There were 10 patients receiving enoxaparin sodium, 2 patients receiving oseltamivir phosphate, 2 patients receiving favipiravir and 7 patients receiving acetylcysteine with ascorbic acid (vitamin C). There were 12 patients still taking medication.

All the listed symptoms were seen as the initial symptoms. There were 8 patients with newly developed symptoms after medication. Fever, cough, shortness of breath, joint pain, runny nose, nasal congestion were noted as later symptoms. One patient had skin rash and stopped the treatment because of adverse effect.

There were 37 patients with fever and fever lasted for an average of 3.92 ± 1.89 days. There were 39 patients with cough and it took an average of 9.51 ± 7.74 days. There

were 20 patients with shortness of breath and it took an average of 6.00 ± 2.96 days. There were 23 patients hospitalized and the average duration is 12.96 ± 5.92 days. There were 5 patients who are referred to the hospital again. 3 patients have had the flu vaccine (Table 2 and Table 3).

Hospitalization, age, gender, comorbid chronic diseases and symptoms were compared. The average age of those hospitalized is higher than those who are not hospitalized. The rate of those who are 70 years and over hospitalized is higher than those who are not hospitalized. The rate of fever and shortness of breath in hospitalized patients is higher than those who are not hospitalized shown in Table 4.

Re-hospitalization rates were lower in azithromycin combined with HCQ group. There were not a statically significant difference in duration of symptoms in HCQ alone and azithromycin combined with HCQ group shown in Table 5.

Table 2. Numbers and percentages of characteristics of patients

	n	%
Patients having a chronic disease	26	(38.81)
Patients who constantly used medication	20	(29.85)
Smokers	11	(16.42)
Has any other medicine been given except HCQ?	51	(76.12)
Azithromyçin	33	(64.71)
Enoxaparin sodium	10	(19.61)
Oseltamivir phosphate	6	(11.76)
Favipiravir	2	(3.92)
Acetylcysteine with ascorbic acid	7	(13.73)
Inability of adherence to the treatment plan	0	(0.00)
Is he still taking the medicine?	12	(17.91)
New symptoms after medication	8	(11.94)
Adverse effects	1	(1.49)
Stop the treatment halfway because of adverse effects	1	(1.49)
Stop the treatment because the COVID-19 symptoms are under control?	0	(0.00)
Fever	37	(55.22)
Cough	39	(58.21)
Shortness of breath	20	(29.85)
Diarrhea and abdominal pain	10	(14.93)
Joint pain	24	(35.82)
Runny nose	3	(4.48)
Nasal congestion	6	(8.96)
Anosmia	3	(4.48)
Reduction in symptoms	63	(94.03)
Hospitalized	23	(34.33)
Re-hospitalization	5	(7.46)
Have you had a flu vaccine?	3	(4.48)

Table 3. Mean values of some parameters about patients

	Mean±s.d.	Median
Cigarette pack / year	7.77±5.36	7.00
Day of follow-up at home	8.78±4.67	10.00
How many days ago contact with a COVID-19 case	11.97±7.24	10.00
Day of medication	3.55±1.51	4.00
If the medicine is over, how many days has it been	9.18±7.13	8.00
How many days did the fever last?	3.92±1.89	3.00
How many days did the cough last?	9.51±7.74	7.00
How many days did the shortness of breath last?	6.00±2.96	5.00
How many days did diarrhea and abdominal pain last?	4.09±3.11	3.00
How many days did joint pain last?	5.48±3.58	5.00
Duration of hospitalization in hospitalized patients	12.96±5.92	12.00

Table 4. Comparison of non-hospitalized and hospitalized patients

						p ¹
		Non- hospitalized		Hospitalized		
		n	%	n	%	
Age		39.77±16.23	37.00	56.00±19.70	55.00	0.001²
Age groups	≤39	28	(63.64)	5	(21.74)	0.016
	40-49	6	(13.64)	4	(17.39)	
	50-59	5	(11.36)	5	(21.74)	
	60-69	2	(4.55)	3	(13.04)	
	≥70	3	(6.82)	6	(26.09)	
Gender	Male	25	(56.82)	12	(52.17)	0.717
	Female	19	(43.18)	11	(47.83)	
Chronic disease		14	(31.82)	12	(52.17)	0.104
Fever		20	(45.45)	17	(73.91)	0.026
Cough		25	(56.82)	14	(60.87)	0.750
Shortness of breath		7	(15.91)	13	(56.52)	0.001
Diarrhea and abdominal pain		6	(13.64)	4	(17.39)	0.682
Joint pain		13	(29.55)	11	(47.83)	0.138
Runny nose		3	(6.82)	0	(0.00)	0.200
Nasal congestion		6	(13.64)	0	(0.00)	0.063
Anosmia		3	(6.82)	0	(0.00)	0.200

¹Chi- square Test ²Mann Whitney U Test

Table 5. Comparison of HCQ treatment and azithromycin with HCQ combined treatment group

	HCQ		HCQ+Azithromycine		p
	n	%/median	n	%/median	
Fever	9	(50,00)	21	(63,64)	0,344
How many days did the fever last?	3,78±1,20	4,00	4,14±2,03	4,00	0,782 ²
Cough	9	(50,00)	22	(66,67)	0,244
How many days did the cough last?	6,60±5,10	6,00	12,33±8,83	9,00	0,065 ²
Shortness of breath	6	(33,33)	10	(30,30)	0,824
How many days did the shortness of breath last?	4,83±1,33	5,00	7,11±3,14	7,00	0,079 ²
Diarrhea and abdominal pain	4	(22,22)	4	(12,12)	0,343
How many days did the diarrhea and abdominal pain last?	3,00±1,41	2,50	6,50±4,20	6,00	0,180 ²
Joint pain	10	(55,56)	9	(27,27)	0,046
How many days did the joint pain last?	5,70±1,89	5,00	6,33±5,43	5,00	0,590 ²
Reduction in symptoms	17	(94,44)	32	(96,97)	0,657
Hospitalized	11	(61,11)	11	(33,33)	0,056
Duration of hospitalization	12,73±7,27	10,00	13,36±4,86	15,00	0,427 ²
Re-hospitalization	4	(22,22)	1	(3,03)	0,028

¹Chi- square Test ²Mann Whitney U Test

3.2. Discussion

Chloroquin (CQ) have been frequently used in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and other rheumatismal diseases as immun system regulator [1,2]. HCQ antiviral activity has been proven including human coronavirus [1]. Prophylactic and therapeutic effects of HCQ for SARS-CoV infection were reported [15].

In China guides for COVID-19 have also reported chloroquine phosphate superior to the CQ in treatment of SARS-CoV-2 infection [16,17]. A study evaluated the efficacy of hydroxychloroquine HCQ (the sulfate and phosphate salts of CQ) in the treatment of COVID-19. In this patients after 5 days of HCQ treatment, the symptoms were significantly reduced and in the recovery times for cough and fever were shorten.

In a retrospective observational study to investigate the relationship between HCQ therapy and COVID-19 in-hospital mortality it is reported that HCQ use was associated with a 30% lower risk of death in COVID-19 hospitalized patients due to COVID-19 [6].

Studies emphasize that approximately 81% of patients with COVID-19 show only mild symptoms and do not require hospitalization [18, 19]. There are very few studies investigating the course of the disease in mild cases. A research reported symptoms were generally described as mild sore throat, cough, and mild fever, and they were observed to begin to appear on the third day. Also in this research symptoms disappeared on the 10th day after the PCR test positivity was detected. However, it was observed that the polymerase chain reaction test could be tested positive until the 21st day [20]. In our study 60 (89.55%) patients have mild symptoms, 7(10.45%) have moderate symptoms and There were 63(94.3%) patients has a reduction in symptoms, 8 (11.94%) patients had new new symptoms after medication 23 (34.33%) patients were hospitalized, 5 patients were (7.46%) re-hospitalized.

In a study conducted to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine (HCQ) in the treatment of patients with COVID-19 fever and the cough symptoms remission time were significantly shortened in the patients HCQ treatment was used. In patients with COVID-19, the use of HCQ could significantly shorten clinical recovery time and promote the recovery of pneumonia. For fever, 17 patients in the control group and 22 patients in the HCQ treatment group had fever. HCQ treatment group had duration of fever (2.2 ± 0.4 days) was shorter when compared with the control group (3.2 ± 1.3 days) [24]. In our study there were 37 patients with fever and it lasted for an average of 3.92 ± 1.89 days. There were 39 patients with cough and it took an average of 9.51 ± 7.74 days.

HCQ is a safe immunomodulatory agent for rheumatic diseases. Rare adverse effects like Corrected QT (QTc) interval prolongation, cardiomyopathy, retinopathy, have been observed [2]. In present study there were 2 patients with mild adverse reactions in the HCQ treatment group among 31 patients who received an 5-day HCQ (400 mg/d) treatment there were two patients

with mild adverse reactions in the HCQ treatment group, one patient developed a rash, and one patient had a headache, none severe side effects appeared among them [24]. In our study one patient gave up medication in second day because of skin rash.

In an observational study, analysis with a large sample of patients who had been hospitalized with Covid-19, the risk of intubation or death was not significantly higher or lower among patients who admitted hydroxychloroquine than among those who did not [25].

It is shown in a study HCQ is clearing viral load of SARS-CoV-2 in nasopharynx in about three to six days and azithromycin with hydroxychloroquine was prominently more efficient for virus elimination [26]. They also showed in another clinical study of 80 COVID-19 patients that HCQ combined with azitromisin reduce nasopharyngeal viral load significantly (83%) negative at Day 7, and 93% at Day 8 tested by RT-PCR [27]. Also in a study it is reported Chloroquine limits the replication of SARS-CoV-2 [28].

Some retrospective cohort analyses reported no efficacy of HCQ in virological clearance of COVID-19 [2]. Mitjà at al. reported no significant differences in the mean reduction of viral load at day 3 or at day 7. HCQ treatment did not reduce risk of hospitalization and did not shortened the time to complete resolution of symptoms. No relevant treatment-related adverse effects were reported [1].

A study in patients with mild to moderate COVID-19 disease at high risk of worsening, reported that patients who treated with HCQ did not have better clinical or virological outcomes than those receiving placebo [4].

Among patients hospitalized in New York metropolitan region with COVID-19 receiving HCQ alone, azithromycin alone, or combination of HCQ and azitromycin, compared with neither treatment, were not significantly effective on hospital mortality [29].

A study conducted to investigate the role of HCQ therapy alone and in combination with azithromycin in hospitalized patients positive for COVID-19 with median time to follow-up of 28.5 days was associated with reduction in mortality. hospital mortality was 13.5% in the hydroxychloroquine alone group, 20.1% in hydroxychloroquine + azithromycin combined group, 22.4% in azithromycin alone group, and 26.4% in receiving neither drug group. Primary cause of mortality was 88% respiratory failure, 4% cardiac arrest (with mean QTc interval from last ECG reading 471 ms), 8% other cardiopulmonary arrest and multi-organ failure. No patient had reported torsades de pointes. treatment with hydroxychloroquine alone decreased the mortality hazard ratio by 66% , and hydroxychloroquine + azithromycin combination decreased the mortality hazard ratio by 71% ($p < 0.001$) [30]. In our study 33 patients received azithromycin with HCQ. Azithromycin combined with HCQ treatment group patients had lower re-hospitalization rates than HCQ alone treatment group.

Although HCQ is one of the first drugs used in the treatment of COVID-19, its effectiveness in treatment

has not been sufficiently proven. The side effects of HCQ have also limited its use, and it is not currently recommended for the treatment of COVID-19 outside of clinical use under strict medical supervision. Its use in combination with other drugs has also become limited due to cardiac conduction disorders and corrected QT (QTc) interval prolongation [2].

This study has several limitations. The data collected in a limited time period and the data were taken from the daily follow-up records of the patients.

4. Conclusion

HCQ was observed efficient in relieving the COVID-19 symptoms in most of the home follow-up patients. It was observed that 94 % of the patients had regression in symptoms. Treatment with azithromycin combined with HCQ was lowering re-hospitalization rates. Use of HCQ in COVID-19 patients currently not encouraged outside clinical trials under strict medical supervision because of severe life-threatening adverse effects. Clinical trials with large number of patient groups could give more accurate results.

References

- Shukla, A.M, Wagle Shukla, A, Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues, *Drugs Context*, 2019, 8, 2019-9-1.
- Sinha, N, Balayla, G, Hydroxychloroquine and COVID-19, *Postgraduate Medical Journal*, 2020, 96, 550–5.
- Savarino, A, Boelaert, J.R, Cassone, A, Majori, G, Cauda R, Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Disease*, 2003, 3(11), 722–7.
- Dowall, S.D, Bosworth, A, Watson, R, et al., Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model, *Journal of Genetic Virology*, 2015, 96(12), 3484–92.
- de Wilde, A.H, Jochmans, D, Posthuma, C.C, et al., Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 647, 2014,58(8),4875–84.
- Zhonghua, J, He, H, Hu, X, Za, Z, Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia], 2020, 12, 43(3), 185–8.
- Biot, C, Daher, W, Chavain, N, Fandeur, T, Khalife, J, Dive, D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities, *Journal of Medical Chemistry* 2006,49, 2845–9.
- Marmor, M.F, Kellner, U, Lai, T.Y, Melles, R.B, Mieler, W.F, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision), *Ophthalmology*, 2016, 123(6), 1386–94.
- Gordon, C, Amisshah-Arthu, M.B, Gayed, M, Brown, S, Bruce, I.N, D'Cruz, D, et al., British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: Executive Summary, *Rheumatology* (Oxford), 2018, 1, 57(1), 14-18.
- Rainsford, K.D, Parke, A.L, Clifford-Rashotte, M, Kean, W.F., Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(5), 231-269.
- Schrezenmeier, E, Dornier, T, Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology, *Nature Reviews Rheumatology*, 2020, DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x.
- Akpovwa, H, Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity, *Cell Biochemistry Function*, 2016, 34(4), 191–196.
- Keyaerts, E, Vijgen, L, Maes, P, Neyts, J, Ranst, M.V, In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine, *Biochemistry Biophysics Research Communication*, 2004, 323, 264-268.
- Vincent, M.J, Bergeron, E, Benjannet, S, et al., Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread, *Virology Journal*, 2005, 2, 69. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
- Al-Bari, M.A, Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2015,70(6),1608–1621.
- J. Gao, Z. Tian, X. Yang. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* (2020 Feb 19), 10.5582/bst.2020.01047. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- Colson, P, Rolain, J.M, Lagier, J.C, Brouqui, P, Raoult, D, Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 4], *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 105932.
- Xu, H, Huang, S, Liu, S, et al., Evaluation of the clinical characteristics of suspected or confirmed cases of COVID-19 during home care with isolation: A new retrospective analysis, *medRxiv* 2020, 02, 26, 20028084; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028084>.
- Wu, Z, McGoogan, J.M, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention, *JAMA*, 2020, 323(13),1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648. based on O2O, *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028084>.
- Arashiro, T, Furukawa, K, and Nakamura, A. COVID-19 in 2 Persons with Mild Upper Respiratory Symptoms on a Cruise Ship, Japan. *Emergency Infectious Disease*, 2020, 26(6).
- Wang, C, Horby, P.W, Hayden, F.G, Gao, G.F, A novel coronavirus outbreak of global health concern, *The Lancet*, 2020,395(10223), 470-473.
- Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020, published online, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Chen, N, Zhou, M, Dong, X, et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- Chen, Z, Hu, J, Zhang, Z, Jiang, S, Han, S, Yan, D, Zhuang, R, Hu, B, Zhang, Z, Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial, *medRxiv* 2020.03.22.20040758, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- Geleris, J, Sun, Y, Platt, J, Zucker, J, Baldwin, M, Hripcsak, G, et al., Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 2020, 18, 382(25), 2411-8.
- Gautret, P, Lagier, J.C, Parola, P, et al., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 56(1), 105949.
- Gautret, P, Lagier, J.C, Parola, P, Hoang, V.T, Meddeb, L, Sevestre, J, et al., Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study, *Travel Medicine Infectious Disease*, 2020, 34, 101663.
- Cortegiani, A, Ingoglia, G, Ippolito, M, Giarratano, A, Einav, S, A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*, 2020, 57, 279-283.
- Rosenberg, E.S, Dufort, E.M, Udo, T, Wilberschied, L.A, Kumar, J, Tesoriero, J, et al., Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State, *JAMA*, 2020, 323(24), 2493–2502.
- Arshad, S, Kilgore, P, Chaudhry, Z.S, Jacobsen, G, Wang, D.D, Huitsing, K, et al., COVID-19 Task Force, Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients

hospitalized with COVID-19, *International Journal of Infectious Disease*, 2020, 97, 396-403.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 202-207

Helicobacter Pylori Eradikasyon Tedavisi Sonrası Hasta Takibinde Nötrofil Lenfosit Oranının Duyarlılık ve Özgüllüğü

Specificity, Sensitivity and Usefulness of Neutrophil Lymphocyte Ratio in the Follow-up of Patients After Helicobacter Pylori Eradication Treatment

Gökhan Yılmaz^{1*} Ece Yiğit²,

¹Medipol University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey.
²Medipol University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey.

e-mail: drgokhanyilmaz@gmail.com, drece-89@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0889-9586
ORCID: 0000-0002-8293-3554

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gökhan Yılmaz

Gönderim Tarihi / Received:27.10.2021
Kabul Tarihi / Accepted: 03.11.2022
DOI: 10.34087/cbusbed.1015436

Öz

Giriş ve Amaç: Endoskopik olarak H. Pilory pozitifliği tespit edilen ve eradikasyon tedavisi uygulanan hastaların takibinde tedavinin başarısını gözlemlemek için NRL oranının sensitivite ve spesifitesini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Medipol Üniversitesi Pendik Hastanesi, Endoskopi Ünitesi'nde, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 386 hasta değerlendirildi. HP pozitif ve negatif olan hastaların nötrofil, lenfosit sayıları, nötrofil lenfosit oranları (NLO) karşılaştırıldı. HP pozitif olan 205 hastaya 2 haftalık üçlü tedavi ile H. pylori eradikasyonu uygulandı. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra gaitada H. Pilori antijen testi yapıldı ve negatif sonuç eradikasyon olarak tanımlandı. Eş zamanlı olarak tüm hastalara tam kan sayımı yapılarak. NLO hesaplandı ve değerler eradike edilen ve edilemeyen gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: H. Pilory eradikasyonu 100 (%48,7) hastada sağlanabilmişken 105 (%51,3) hastanın gaitada antijen testi pozitif olarak geldi. Bu iki grup arasında nötrofil sayıları (P<0,0001), lenfosit sayıları(P<0,0001), ile nötrofil lenfosit oranı (P<0,0001) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Nötrofil /Lenfosit oranının cutoff değeri 2,058 alındığında Helikobakter pilori eradikasyonunu tespit etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %90,5 ve %85 olarak tespit edildi

Sonuç: Çalışmamızda, tam kan sayımında bulunan parametrelerden elde edilen nötrofil/lenfosit oranı HP (+) olgularda daha yüksek bulunmuştur. Bu belirtecin tedavi süresince ve tedaviden sonra hastaları takip etmek için yararlı olabileceğini ancak başarılı HP eradikasyonu tedavisinden sonra, takip belirteci olarak nötrofil/ lenfosit oranındaki değişiklikleri değerlendirmek için daha geniş örneklem grubu ile yapılacak daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Eradikasyon, Gastroskopi, Helikobakter Pilori, Nötrofil Lenfosit oranı, Tam kan sayımı

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the sensitivity and specificity of the NLR ratio in order to assess treatment effectiveness in the follow-up of patients who are endoscopic H. pylori-positive and administered eradication therapy.

Materials and Methods: The Endoscopy Unit at Istanbul Medipol University Pendik Hospital evaluated 386 individuals who underwent upper gastrointestinal endoscopy. Neutrophil and lymphocyte counts, as well as neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR), were compared in HP positive and negative patients. H. pylori eradication was performed on 205 HP-positive patients using a 2-week triple therapy. All patients had a complete blood count done at the same time, and NLR was computed and compared between the eradicated and non-eradicated groups.

Results: H. pylori eradication was accomplished in 100 (48.7%) of the patients, whereas the stool antigen test was positive in 105 (51.3%) of the patients. There was a statistically significant difference in neutrophil counts ($P<0.0001$), lymphocyte counts ($P<0.0001$), and neutrophil-to-lymphocyte ratio ($P<0.0001$). The sensitivity and specificity in identifying Helicobacter pylori eradication were determined to be 90.5% and 85%, respectively when the cutoff value for the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio was set at 2.058.

Conclusion: The neutrophil-to-lymphocyte ratio was shown to be greater in HP (+) cases based on the parameters discovered in the complete blood count in our study. We believe that this measure might be used to monitor patients during and after therapy, but additional research with larger sample sizes is needed to assess changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio as a follow-up indicator following successful HP eradication therapy.

Key words: Complete blood count, Eradication, Gastroscopy, Helicobacter Pylori, Neutrophil-to-Lymphocyte ratio.

1. Introduction

Helicobacter pylori (H.pylori) is the microorganism that causes the greatest infections in people, with a prevalence of 20-50% in developed countries and around 80% in developing countries [1]. It can appear with a wide range of clinical symptoms and may be associated with a variety of endoscopic findings. It causes pathologies including chronic gastritis, peptic ulcers, stomach cancer, and MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastric Lymphoma). Furthermore, its etiological connection with major diseases such as anemia, arthritis, atherosclerosis, and immune thrombocytopenic purpura, has been discussed [2]. Serological tests in the diagnosis of Helicobacter pylori (H.pylori) are quantitative methods with a sensitivity of more than 80% [3]. The H.pylori stool antigen test, which is a simple and practical ELISA-based test, has also been utilized in recent years. These tests have been found to be a sensitive and specific method in the evaluation of H.pylori eradication, although the findings obtained, as well as the sensitivity and specificity of the test, vary according to the kind of antibody employed in the test kit [3,4]. The current fast urease test has a sensitivity of more than 85% and a specificity of more than 95% [5]. Due to its high cost and challenging circumstances, PCR examination of mucosal biopsy samples is a technology that is primarily utilized in research-oriented investigations nowadays. PCR can identify H. pylori in biopsy samples, gastric fluid, and stools. The procedure has a sensitivity and specificity of more than 95%. [6]. Culture, along with histology, is one of the most effective diagnostic procedures. The culture's sensitivity is estimated to be 70-95% and its specificity to be 100% [5].

We believe that a basic blood count may provide better guidance than culture, histology, ELISA, PCR, or Urease test in the follow-up of patients who were given eradication therapy due to H.pylori positivity. Many studies in the literature demonstrate that the neutrophil-to-lymphocyte ratio derived from a blood count can detect inflammation in the body in a sensitive way [7,8]. The neutrophil-to-lymphocyte ratio has been associated with H. pylori infection in the literature [9]. However, no study has been conducted in the follow-up of patients who have received eradication therapy to predict treatment effectiveness and demonstrate the sensitivity and specificity of the NLR ratio. The aim of this study is to determine the sensitivity and specificity of the NLR ratio in order to assess treatment effectiveness in the

follow-up of patients who are endoscopic Helicobacter pylori-positive and administered eradication therapy.

2. Materials And Methods

In the study, 386 patients, aged between 18 and 65 years, who underwent upper gastrointestinal system endoscopy by a general surgeon with an endoscopy certificate approved by the Ministry of Health, were evaluated in the Endoscopy Unit of Istanbul Medipol University Pendik Hospital, between December 2019 and June 2021. The anesthesia and general surgery specialists informed the patients orally and in writing about the endoscopic procedure prior to the operation. Before the procedure, all patients had a complete blood count, coagulometric tests, and liver and kidney function tests. Endoscopies were performed under general anesthesia (PROPOFOL 1% 10gr/20 ml, Midazolam 50mg/10ml) given under the supervision of an anesthesiologist after 8-hour fasting. Patients who had dyspeptic symptoms and were diagnosed with antral gastritis after upper gastrointestinal endoscopy were enrolled in the study. All patients had a biopsy extracted from the antrum of the stomach using forceps for HP screening. All biopsies were histopathologically examined according to the Sydney classification [10]. Patients with Intestinal Metaplasia and Atrophy and patients who had additional pathological findings during upper gastrointestinal endoscopy besides antral gastritis were excluded from the study. Patients with uncontrolled diabetes, uncontrolled hypertension, malignancy, chronic liver diseases, chronic kidney failure, heart failure, chronic lung diseases, gastrointestinal system bleeding, and other diseases that may affect WBC and lymphocyte counts in the blood count were excluded from the study. Patients who had taken nonsteroidal anti-inflammatory medications or medicines that might alter white blood cell and lymphocyte counts, such as steroids, within the previous two weeks were excluded from the study. The Demographic data, pre-procedural complete blood count results, and pathology reports of 341 patients who met these criteria were evaluated. Neutrophil and lymphocyte counts, as well as neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR), were compared in HP positive and negative patients. H. pylori eradication was performed on 205 HP-positive patients using a 2-week triple therapy (60 mg lansoprazole, 1000 mg clarithromycin, 2000 mg amoxicillin). Medication counts were performed, and patients who ingested more than 90% of medicines were considered to have completed eradication therapy. An H.

pylori stool antigen test was conducted four weeks following the conclusion of therapy, and a negative result was diagnosed as eradication. Proton pump inhibitors, antibiotics, bismuth subsalicylate, and H2 blockers were not permitted to be used in the four weeks preceding the stool antigen test. The patients were split into two groups based on their eradication success: successful eradication (n = 100) and failed eradication (n = 105). All patients had a complete blood count done at the same time, and NLR was computed and compared between the eradicated and non-eradicated groups.

3. Results and Discussion

3.1. Results

In the study, 386 patients aged between 18 and 65 who had upper gastrointestinal system endoscopy between December 2019 and June 2021, were evaluated. Of these 386 patients, the study excluded 33 patients who had uncontrolled diabetes, uncontrolled hypertension, malignancy, chronic liver diseases, chronic renal failure, heart failure, chronic lung illnesses, or gastrointestinal system bleeding that might impact white blood cell and lymphocyte counts, 7 patients with intestinal metaplasia and atrophy in the biopsy result collected from the antrum, and 5 patients due to noncompliance with eradication therapy. The demographic data of the remaining 341 patients, as well as biopsy results, neutrophil and lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratios are presented in Table 1. H. pylori was found to be positive in the antral biopsy results of 205 (60.1%) patients. Despite the endoscopic diagnosis of Antral Gastritis, H. Pylori was found to be negative in 136 (39.9%) patients. According to the Student's t-test,

no statistically significant difference was found between the two patient groups in terms of sex and age. However, there was a significant difference in neutrophil counts ($P < 0.0001$), lymphocyte counts ($P < 0.0001$), and neutrophil-to-lymphocyte ratio ($P < 0.0001$) in the H. Pylori positive group. (Figure 1)

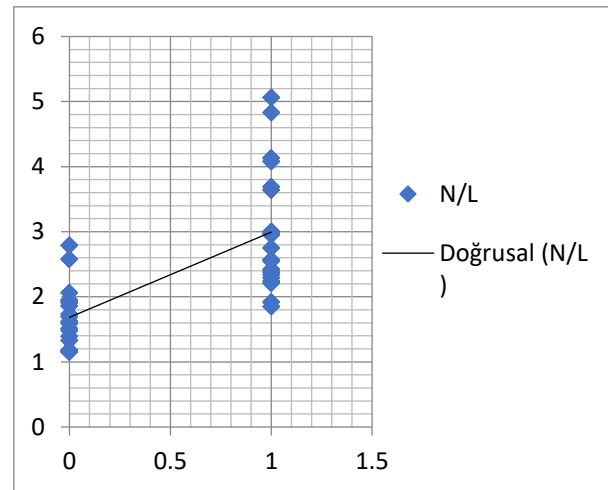


Figure 1. Relationship between Helicobacter positivity and neutrophil-to-lymphocyte ratio.

H. pylori eradication was performed on 205 HP-positive patients using a 2-week triple therapy. An H. pylori stool antigen test was conducted four weeks following the conclusion of therapy, and a negative result was diagnosed as eradication. Neutrophil counts, lymphocyte counts, and neutrophil-to-lymphocyte ratios were determined by the blood counts of the patients.

Table 1. Demographic characteristics and findings of the patients

	Helicobacter (+) n:205	Helicobacter (-) n:136	p-value
Mean age	46,39 ± 14,28	50,45 ± 17,55	Insignificant
Sex (F/M)	145/60	97/39	Insignificant
Neutrophil	5,19 ± 0,64	3,75 ± 0,83	P<0.0001
Lymphocyte	1,94 ± 0,51	2,40 ± 0,84	P<0.0001
Neutrophil-to-Lymphocyte	2,85 ± 0,79	1,69 ± 0,44	P<0.0001

H. pylori eradication was accomplished in 100 (48.7%) of the patients, whereas the stool antigen test was positive in 105 (51.3%) of the patients. The mean age of the patients who were eradicated was 50,45±17,55 years, while the mean age of the patients who could not be eradicated was 46,38±14,28 years, with no statistically significant difference in terms of mean age or sex ($P < 0.0001$). However, there was a statistically significant

difference in neutrophil counts ($P < 0.0001$), lymphocyte counts ($P < 0.0001$), and neutrophil-to-lymphocyte ratio ($P < 0.0001$). (Table 2)(Figure 2). The sensitivity and specificity in identifying Helicobacter pylori eradication were determined to be 90.5% and 85%, respectively when the cutoff value for the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio was set at 2.058 (Table 3).

Table 2. Patients recovering and not recovering following a two-week treatment

	Recovering patients n=100	Non-recovering patients n=105	P-value
Mean age	50,45 ± 17,55	46,38 ± 14,28	0,071 (Insignificant)
Male/Female	70/30	75/30	Insignificant
Mean neutrophil count/mm³	3,75 ± 0,83	5,19 ± 0,64	<0.0001
Mean lymphocyte count/mm³	2,40 ± 0,84	1,94 ± 0,51	<0.0001
Mean neutrophil-to-lymphocyte ratio	1,69 ± 0,44	2,85 ± 0,79	<0.0001

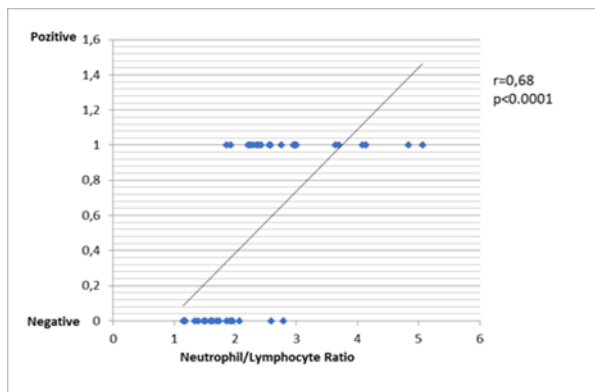


Figure 2. Relationship between helicobacter positivity and neutrophil-to-lymphocyte ratio after three weeks

3.2. Discussion

H. pylori infection is associated with severe gastrointestinal diseases such as peptic ulcer (15%), ulcer complications (2 -10%), gastric cancer (1-3%), and B-cell lymphoma, the primary gastric lymphoma at the rate of 0.1% [11]. It has been demonstrated in the literature that indicators such as sedimentation, fibrinogen, acute phase reactants, and CRP are elevated in *H. pylori*-positive patients due to the presence of a systemic inflammatory response [12]. The aim of our study was to determine if there were any changes in the hemogram test, which is a basic blood test, of *H. pylori*, the most prevalent infectious agent in the world and a known carcinogen. Furthermore, NLR is a number obtained by dividing the absolute neutrophil count by the absolute lymphocyte count, and research has shown that it is a sensitive indicator that can reveal the systemic response [9,13]. As a result of our study, we discovered a statistically significant difference in NLR between the groups who received *H. Pylori* eradication and those who did not after the treatment of the patients administered with pylori eradication ($P<0.0001$).

Epidemiological studies have revealed that *H. Pylori* prevalence is directly connected to occupational health, lifestyle, and socioeconomic status and that it differs among nations and within the different regions of the same community. In fact, *H. Pylori* was shown to be present in 78.4% of industrial workers and 64.3% of other workers in a study conducted in the United Arab Emirates [14]. The prevalence of *H. Pylori* infection in asymptomatic patients was investigated in a study conducted in Tunisia in 2000, and the frequency of *H. Pylori* was found to be 82.7% [15].

In a study conducted in Sivas, *Helicobacter* infection (+) was found in 70.1% of the cases [16]. The prevalence of *H. pylori* was found to be 50.8% in a regional evaluation conducted by Cerrahpaşa Medical Faculty Family Medicine Department [17]. In our study, we found the frequency of *H. Pylori* to be 60.1% in the Pendik district. Additionally, we discovered that the Neutrophil count and NLR were statistically significantly higher in *H.*

Pylori-positive patients. Along with being an indicator of an inflammatory response, there are studies demonstrating NLR connection with *Helicobacter Pylori* positivity. Farah et al. revealed the correlation between *H. Pylori* positivity and NLR in their study. They also highlighted that the severity of gastritis may be related to NLR and stated that NLR is statistically significantly high ($p=0,007$) in patients with grade 4 symptomatic gastritis [18]. We did not evaluate the statistical correlation between the severity of gastritis or gastritis-related symptoms and NLR in our study. However, Patients who were *H. Pylori* positive were given a 2-week eradication therapy (60 mg lansoprazole, 1000 mg clarithromycin, and 2000 mg amoxicillin) as recommended by Thai consensus. An *H. pylori* stool antigen test was conducted in all individuals four weeks following the treatment to evaluate *H. pylori* eradication. Simultaneously, neutrophil counts, lymphocyte counts, and NLR were evaluated using the patients' hemograms. At this point, we believe we have obtained two significant results in the statistical analysis of our study. First of all, we discovered a statistically significant difference in NLR between the groups who received *H. Pylori* eradication and those who did not after the treatment of the patients administered with pylori eradication ($P<0.0001$). Murat et al. found NLR in *HP* + patients to be statistically significantly higher in their study. They also stated that it can also be utilized in the follow-up of treatment in patients receiving eradication therapy [10]. There are other studies in the literature indicating the relationship between *H. pylori* infection and NLR [18]. Distinctively in our study, when the cutoff value of the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio was set at 2.058, the sensitivity and specificity in identifying *Helicobacter pylori* eradication were determined to be 90.5% and 85%, respectively. (Table 3). Culture is widely regarded as the gold standard for detecting *H. pylori*. It is not an appropriate procedure for follow-up since it necessitates endoscopy and biopsy. Aktepe et al. recognized histology as the gold standard and reported that the culture method had a sensitivity and specificity rate of 61% and 91%, respectively [19]. When Kalem et al. used the culture method as the gold standard, they discovered the urease test and histological examination method to have a sensitivity and specificity of 97.5% and 20.7%, 72.5%, and 100%, respectively [20]. Although culture is alone is considered as the gold standard method for diagnosing *H. pylori*, it is recommended to use more than one method, such as urease test and/or histology and/or stool antigen tests and/or molecular methods, in conjunction with culture to increase the accuracy of the diagnosis. As a result, we believe that NLR can be used as a simple, inexpensive, and easily accessible parameter in the evaluation of *H. pylori* eradication, not alone, but in conjunction with other methods, for follow-up purposes, and that more comprehensive studies on the subject are required in this regard.

Table 3. Sensitivity and specificity of the neutrophil-to-lymphocyte ratio when the cutoff value was set at $\leq 2,058$

	Non-recovering patients	Recovering patients	Total
N-to-L ratio >2,058	95	15	110
N-to-L ratio $\leq 2,058$	10	85	95
	105	100	205

Secondly, we discovered that *H. Pylori* turned negative in 48.7% (n=100) of the patients to whom we administered eradication therapy, while eradication therapy failed in 51.3 % (n=105). Antibiotic resistance has arisen as a major issue in recent years. According to a study conducted in Thailand, *H. pylori* eradication with standard triple therapy was ineffective (<80%) due to increasing antibiotic resistance [21]. It is underlined that more effective regimens are required to enhance the treatment of this significant bacterium [22]. Demir et al. reported a 58.6% *H. pylori* eradication rate in a study conducted in our country [23]. Kadayıfçı et al. reported an 84% success rate with lansoprazole + amoxicillin + clarithromycin in a meta-analysis they conducted in our country in 1997, and now this rate is observed to have decreased significantly [24]. The success rate of eradication therapy was found to be as low as 48.7% in our study. It has been observed that a triple therapy of 60 mg lansoprazole, 1000 mg clarithromycin, and 2000 mg amoxicillin alone does not offer enough eradication, particularly in our country's circumstances. Despite the fact that there are several studies in the literature demonstrating the efficacy of these treatments, we believe that additional treatment modalities such as probiotics and bismuth should be investigated in addition to anti-biotherapy [25,26].

4. Conclusion

A complete blood count is a low-cost, easily accessible test that may be conducted at any medical facility. In our study, the neutrophil-to-lymphocyte ratio was shown to be greater in HP (+) cases based on the parameters observed in the total blood count. We believe that this measure might be used to monitor patients during and after therapy, but additional research with larger sample sizes is needed to assess changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio as a follow-up indicator following successful HP eradication therapy. Furthermore, we would like to point out that antibiotic resistance may be a significant issue in the eradication of HP (+) patients, and that extensive and prospective studies are required in this respect.

References

- Narayanan, M, Reddy, K.M, Marsicano, E. Peptic Ulcer Disease And Helicobacter Pylori Infection, *Missouri Medicine*, 2018, 115(3), 219-24.
- Malfertheiner, P, Selgrad, M, Bornschein, J, Helicobacter Pylori: Clinical Management. *Current Opinion In Gastroenterology*, 2012, 28(6), 608-14.
- Prell, C, Osterrieder, S, Lottspeich, C et al., Improved Performance Of A Rapid Office-Based Stool Test For Detection Of Helicobacter Pylori In Children Before And After Therapy, *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47(16), 3980-84.
- Ataseven, H, Demir, A, Keçeci, M, Peptik Ülsere Bağlı Üst Gastrointestinal Kanamalı Olgularda Helicobacter Pylori

Eradikasyonunun Fekal Antijen Testi İle Tespiti, *Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 18(3), 199-204.

- P, Chey, W.D, Murthy, U, Toskes, P, Carpenter, S et al., The 13c-Urea Blood Test Accurately Detects H.Pylori Infection: A United States, Multicenter Trial *American Journal of Gastroenterology*, 1999, 94(6), 1522-5.
- Evansdg, Evans, D.J, Lampert, H.C, Graham, D.Y, Restriction Fragment Length Polymorphism İn The Adhesin Gene Hpa A Of H.Pylori, *American Journal Of Gastroenterology*, 1995, 90(12), 1282-8.
- Suppiah, A, Malde, D, Arab, T, Hamed, M, Allgar, V, Smith, A.M, et al., The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis: identification of an optimal NLR, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2013, 17(4), 675-681.
- Akalın, Ç, The Evaluation Of Neutrophil To Lymphocyte Ratio And Platelet To Lymphocyte Ratio İn Anorectal Abscess, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2020, 26(6), 887-892.
- Ferhatoğlu, M, Şenol, K, Kartal, A, Kivılcım, T, Filiz, A, Helicobacter Pylori Eradikasyonu Takibinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Önemi, *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2019, 52(1), 38-42.
- Dixon, M.F, Genta, R.M, Yardley, J.H, Correa, P, Classification and grading of gastritis, Theupdated Sydney System, International Workshop on the Histopathology of Gastritis, *American Journal of Surgical Pathology*, 1996, 20(10), 1161-1181.
- Makola, D, Peura, D.A, Crowe, S.E, Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases, *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2007, 41(6), 548-558.
- Jackson, L, Britton, J, Lewis, S.A, Mckeever, T.M, Atherton, J, Fullerton, D, Fogarty, A.W, A Population-Based Epidemiologic Study of Helicobacter Pylori Infection and its Association with Systemic İnflammation, *Helicobacter*, 2009, 14(5), 108-113.
- Destek, S, Yabacı, A, Abik, Y.N, Gül, V.O, Değer, K.C, Predictive and prognostic value of L-lactate, D-dimer, leukocyte, C-reactive protein andneutrophil/lymphocyteratio in patients with acute mesenteric ischemia, *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 2020, 26(1), 86-94.
- Bener, A, Uduman, S.A, Ameen, A, Alwash, R, Pahsa, M.A, Usmani, M.A, Al-Naili, S.R, Amiri, K.M, Prevalance of Helicobacter pylori infection among low socioeconomic workers, *Journal of Communicable Diseases*, 2002, 34(3), 179-184.
- Ben Ammar, A, Cheikh, I, Kchaou, M, Chouaib, Querghi, H, Chaabo, A, Prevalance of Helicobacter pylori infection in normal or asymptomatic patients, *La Tunisie Medicale*, 2003, 81(3), 200-204.
- Alim, A, Ataş, A, Güneş, T, Ataş, M, Yıldırım, M, Öztekin, A, Yıldızbaş, H, Sivas İl Merkezinde Semptomatik ve Asemptomatik Yetişkin Bireylerde Helicobacter Pylori Seroprevalansı, *Cumhuriyet Medical Journal*, 2004, 26(2), 75-80.
- Turfaner, N, Süt, N, Kapmaz, A, Sipahioğlu, F, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Check-Up Polikliniği'ne Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı ve Bunu Etkileyen Faktörler, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2006, 37(1), 1 – 4.
- Farah, R, Khamisy-Farah, R, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014, 28(3), 219 23.
- Aktepe, O.C, Ciftci, I.H, Safak, B, Uslan, I, Dilek, F.H, Five methods for detection of Helicobacter pylori in theTurkish population, *World Journal of Gastroenterology*, 2011, 17(47), 5172-6.
- Kalem, F, Ozdemir, M, Baysal, B, Investigation of the Presence of Helicobacter Pylori by Different Methods in Patients with Dyspeptic Complaints, *Mikrobiyoloji Bulteni*, 2010, 44(1), 29-34.
- Chotivitayatarakorn, P, Mahachai, V, Vilaichone, R.K, Effectiveness of 7-day and 14-day Moxifloxacin- Dxlansoprazole based triple therapy and probiotic supplement for Helicobacter pylori eradication in Thai patients with non-ulcer dyspepsia: A double- blind randomized placebo-controlled study, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2017, 18(10), 2839-43.
- Mahachai, V, Sirimontaporn, N, Tumwasorn, S, et al., Sequential therapy in clarithromycin- sensitive and -resistant Helicobacter pylori

- based on polymerase chain reaction molecular test, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 26(5), 825-8.
23. Demir, M, Ataseven, H. The effects of sequential treatment as a first-line therapy for Helicobacter pylori eradication, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2011, 41(3), 427-433.
 24. Kadayıfçı, A, Büyükhatipoğlu, Savaş, C, Şimşek, İ, Eradication of Helicobacter Pylori With Triple Therapy: An Epidemiologic Analysis Of Trends İn Turkey Over 10 Years, *Clinical Therapeutics*, 2006, 28(11), 1960-6.
 25. Çekin, A.H, Şahintürk, Y, Akbay Harmandar, F, Uyar, S, Yolcular B.O, Çekin, Y, *Turkish Journal of Gastroenterology*, 2017, 28(1), 3-11.
 26. Poonyam, P, Chotivitayatarakorn, P, Vilaichone, R.K, High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2019, 1, 20(9), 2859-64.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 208-215

Comparison of Minimal Extracorporeal Circulation and Conventional Circulatory Systems in Patients with Cardiac Surgery

Kalp Cerrahisi Olan Hastalarda Minimal Ekstrakorporeal Dolaşım ve Konvansiyonel Dolaşım Sistemlerinin Karşılaştırılması

Gönül Erkan^{1*}, Mehmet Ali Yürük¹

¹Sağlık Bilimleri Fakültesi Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Uygulama Hastanesi, Trabzon, Türkiye.

e-mail: gonul_erkant@hotmail.com, dryuruk@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-2028-4288

ORCID: 0000-0002-6066-0655

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Gönül Erkan

Gönderim Tarihi / Received: 06.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 19.11.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1020098

Öz

Giriş ve Amaç: Kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve hemodilüsyon; morbitide ve mortalite üzerinde önemli birer etkindir. Bu sorunu azaltmaya yönelik ekstrakorporeal dolaşım sistemleri modifiye edilmiş ve minimal ekstrakorporeal dolaşım sistemi (MECC) olarak adlandırılmıştır. Çalışmamızda izole koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi geçiren hastalarda; MECC ile konvansiyonel ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanımını karşılaştırarak sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma kliniğimizde 1 Eylül 2013 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında izole KABG cerrahisi yapılan hastalar üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastalar; MECC ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılanlar (Grup 1) ve konvansiyonel ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılanlar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışma MECC kullanılan 71 hasta (Grup 1), konvansiyonel ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan 69 hasta (Grup 2) olmak üzere toplam 140 hasta üzerinde yapıldı. MECC kullanılan grubun daha ileri yaşlı, kronik obstruktif akciğer hastalığının, ASA ve New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıflama değerinin daha yüksek olduğu saptandı, $p < 0.05$. Konvansiyonel ekstrakorporeal dolaşım sistemi kullanılan hastalarda aktive pıhtılaşma zamanı, priming solüsyonu, eritrosit transfüzyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu değerlerinin daha yüksektir, $p < 0.05$. Postoperatif veriler için yapılan karşılaştırmada grup 1'in hemotokrit değerinin yüksek, drenajın daha az ve kreatinin değerinin düşük ve entübasyon ile yoğun bakımda yatış süresinin daha kısa olduğu ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı $p < 0.05$.

Sonuç: MECC sisteminin konvansiyonel sistem gibi güvenli ve kullanışlı bir ekstrakorporeal dolaşım sistemi olduğunu belirtebiliriz. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve prospektif çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass, Minimal Ekstrakorporeal Dolaşım Sistemi.

Abstract

Objective: Systemic inflammatory response syndrome and hemodilution during cardiopulmonary bypass are important factors in morbidity and mortality. Extracorporeal circulatory systems were modified to reduce this problem and the minimal extracorporeal circulatory system (MECC) was developed. Our study aimed to compare the MECC and conventional extracorporeal circulatory systems in patients who underwent isolated coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively on patients who underwent isolated CABG surgery in our clinic between September 1, 2013-December 31, 2018. The patients were divided into those in whom the MECC system (Group 1) and the conventional extracorporeal circulatory system (Group 2) were used.

Results: The study was performed on a total of 140 CABG patients, 71 of which were performed with MECC (Group 1) and 69, with the conventional extracorporeal circulatory system (Group 2). Group 1 had higher mean age, ASA, and New York Heart Association values, and an increased rate of chronic obstructive pulmonary disease ($p < 0.05$ for

all). The activated clotting time, priming solution use, as well as the amounts of erythrocyte and fresh frozen plasma transfusion were higher in patients in whom the conventional extracorporeal circulatory system was used ($p < 0.05$ for all). Postoperatively, the hematocrit value of Group 1 was higher, they had less drainage, and the creatinine value, and the length of intubated stay in the intensive care unit were shorter compared to Group 2 ($p < 0.05$ for all).

Conclusion: Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, minimal extracorporeal circulatory system

Keywords: Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, minimal extracorporeal circulatory system.

1. Introduction

Cardiopulmonary bypass (CPB) is defined as the extracorporeal maintenance of the heart's pumping function and the respiratory functions of the lungs for a certain time during cardiac surgery. In this process, the blood of the patient is collected in the reservoir of the heart-lung machine. After being oxygenated and filtered, this blood is returned to the patient. In addition, a bloodless surgical field is provided, which allows for surgical procedures [1]. Inflammatory mediators emerging in the body as a result of the contact of blood with non-epithelialized surfaces in CPB cause systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [2, 3]. SIRS is one of the mechanisms that reveal the undesirable effects of CBP in open heart surgery patients. There have been developments in the historical process to reduce this syndrome, an important one regarding various filtration methods [2-5]. Among them are the use of anti-inflammatory pharmacological agents in the fight against SIRS and increasing the biological compatibility of the extracorporeal systems. In recent years, CPB systems have been modified as a result of studies to reduce the inflammatory response. The CPB circuit called MECC is an example of this modified system [6, 7]. It reduces the inflammatory response by minimizing the contact of blood with foreign surfaces and air and increasing the biocompatibility of the components that make up the circuit [6-8]. This system consists of a centrifugal pump, a diffuse membrane oxygenator, and a heparin-lined vacuum line, onto which heparin can be added as needed [6]. The venous reservoir found in the conventional CPB system is not found in this circuit [6,8]. This allows a reduction in the prime solution used, hence reducing hemodilution. Hemodilution is also one of the important problems in cardiac surgery and has negative effects on postoperative outcomes [5, 9].

In our study, we aimed to compare the results of our patients who underwent isolated coronary artery bypass graft (CABG) surgery with the minimal extracorporeal circulatory system and the conventional extracorporeal circulation system and contribute to the literature by sharing the results.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Patient Selection

The study was performed retrospectively on patients who underwent isolated CABG surgery in our clinic between September 1, 2013-December 31, 2018. Before the study, local ethics committee approval was obtained (Kanuni Training and Research Hospital, Health Sciences University Ethics Committee of Clinical Research, 2019/41) and the study was conducted per the Helsinki

declaration. The patients were divided into two groups as those in whom the MECC system (Group 1) and the conventional extracorporeal circulatory system (Group 2) were used. The data of the patients were analyzed retrospectively from the patient files and the hospital automation system. Preoperative demographic data, comorbidities, American Society of Anesthesiologists (ASA), European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EUROSCORE), New York Heart Association (NHYA), Canadian Cardiovascular Society (CCS) scores were determined. Intraoperative findings included extracorporeal circulation system used, operation time, amount of priming solution used, activated clotting time (ACT), CBP and aortic cross-clamp time, number of anastomoses performed, amount of blood and blood products transfused, and inotropic infusion support. Postoperative data comprised duration of intubation and stay in the intensive care unit, complications, and mortality. In addition, the groups were investigated and compared in terms of preoperative and postoperative (24th hour) hematocrit, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine values.

2.2. The exclusion criteria:

The following patients were excluded from the study:

- Those under the age of eighteen years
- Those undergoing emergency or redo surgery
- Cases who underwent open heart surgery other than CABG
- Those with renal and hepatic insufficiency
- Those with a EUROSCORE of over 7
- Patients with preoperative inotropic drug use or intra-aortic balloon support
- Patients who underwent additional surgery due to intraoperative complications such as aortic dissection, artery-vein injury, or heart injury.

2.3. Routine anesthesia procedure

The routine anesthesia protocol was followed. After preoperative examinations and preparations, the patients were taken to the operating room. Intravenous vascular access was established, and the patients were sedated with 0.05 mg/kg midazolam. Patient monitoring included SpO₂ monitoring with pulse oximetry, D2 and V5 lead monitoring with electrocardiography, invasive systemic arterial pressure monitoring from the radial artery on the nondominant side, and esophageal temperature probes. For induction, sodium thiopental (4-6 mg/kg) (Pental Sodium, Ibrahim Etem Pharmaceuticals, Turkey), midazolam (0.1 mg/kg) (Sedazolam, Monemfarma Pharmaceuticals, Turkey), fentanyl (3-15 µg/kg)

(Talinate, Ibrahim Etem Pharmaceuticals, Turkey), and rocuronium (0.6 mg/kg) (Myocron, Vem Pharmaceuticals, Turkey) were administered. After anesthesia induction, endotracheal intubation was performed, and the patients were ventilated with a tidal volume of 8-10 ml/kg, a FiO₂ of 0.5, a frequency of 10-12/minute and a PEEP of 5 cmH₂O. Central venous pressure (CVP) was monitored with the help of a catheter directed to the right atrium from the internal jugular vein using the Seldinger technique, and urine output, with a Foley urinary catheter. Anesthesia was maintained with 0.1-0.3 mg/kg rocuronium, 0.02 mg/kg midazolam, and analgesic doses of fentanyl. Sevoflurane (Sevorane, Abbott, Turkey) was administered as an inhalation anesthetic, with a minimum alveolar concentration (MAC) between 0.5 and 2, depending on the hemodynamic status of the patient. The perioperative hemodynamic findings of the patients and the drugs administered were recorded in the anesthesia follow-up chart. At the end of the operation, the patients were transferred to the intensive care unit, intubated.

2.5. Routine cardiopulmonary bypass procedure and surgical technique

Perfusion during cardiopulmonary bypass was provided with a centrifugal pump (Maquet Jostra AG Group, Germany) in Group 1, and a roller pump (Terumo Medical Corporation, Germany) in Group 2. A heparin-coated membrane oxygenator (Quadrox-i Adult, Jostra AG, Germany) was used in Group 1, while a hollow-fiber membrane oxygenator (Quadrox7100, MaquetJostra AG Group, Germany) and an arterial filter (integrated) were used in Group 2. In Group 1, the prime volume was between 450-600 ml, while it was 1000-1500 ml in Group 2. Cardiopulmonary bypass with non-pulsatile flow was performed in both groups.

All operations were performed with a standard median sternotomy. After the pericardium was opened and suspended, 100-150 U/kg and 300U/kg heparin sodium (Koparin vial, Koçak Pharmaceuticals, Turkey) were administered in Groups 1 and 2, respectively, with ACTs of 250-300 seconds in Group 1 and >400 seconds in Group 2 during cardiopulmonary bypass. If necessary, an additional dose of heparin was administered. Arterial flow to the patient was provided by an aortic cannula placed in the ascending aorta, and venous return was provided by a venous cannula placed in the right atrium. After placing the cannula for cardioplegia and a vent in the ascending aorta, cardiopulmonary bypass was initiated. A cross-clamp was placed on the ascending aorta. Postoperatively, the heart rhythm was returned to normal sinus with the removal of the cross-clamp, either spontaneously or with the help of defibrillation. Cardiopulmonary bypass was terminated when the esophageal temperature reached 37 degrees and cardiac data were at optimal levels. Heparin neutralization was performed with protamine (promin, Vem Pharmaceuticals, Turkey) at a dose of 100-150 U/kg in

Group 1 and 300-350 U/kg in Group 2. Following hemostasis, mediastinal and thorax drains were placed, the sternum was closed with a steel wire, the subcutaneous tissue and the skin were closed with vicryl sutures, and the operation was terminated. At the end of the operation, the intubated patient was monitored and transferred to the intensive care unit. When hemodynamic parameters were stable, the patient was extubated by weaning.

2.6. Statistical methods

IBM SPSS 25 program was used in the analysis of the data. For group comparisons, continuous variables were analyzed with the independent sample t-test, and frequency data were analyzed with the Chi-square test.

3. Results and Discussion

3.1. Results

The study was conducted on a total of 140 patients, 71 patients using the MECC (Group 1) and 69 patients using the conventional extracorporeal circulatory systems (Group 2). The demographic and preoperative risk factors of the patients are compared in Table 1. The groups did not differ significantly in terms of gender, height, weight, EUROSCORE, CCS, and rates of hypertension, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease ($p>0.05$ for all) (Table 1). On the other hand, the mean age, ASA and NHYA scores and rates of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) were higher in patients in whom MECC was used, while the mean ejection fraction (EF) was lower compared to those in which the conventional extracorporeal circulatory system was used ($p<0.05$ for all) (Table 1).

The intraoperative findings of the patient groups are compared in Table 2. The two groups were similar in terms of operation, CPB, and aortic cross-clamp time, the number of grafts, and inotropic infusion therapy ($p>0.05$ for all). The ACT duration, the amounts of priming solution, erythrocyte transfusion, and fresh frozen plasma transfusion were higher in the patient group in which the conventional extracorporeal circulatory system was used ($p<0.05$ for all).

Table 3 shows the comparison of the preoperative and postoperative biochemical values of the patient groups. The ALT (preoperative and postoperative), AST (preoperative and postoperative), postoperative BUN, and postoperative creatinine values were similar between the two groups ($p>0.05$). The preoperative hematocrit value of the patient group in which the MECC system was used was significantly lower, while the postoperative hematocrit value was significantly higher compared to the conventional extracorporeal circulatory system group ($p<0.05$). Preoperative BUN and creatinine values of the patients in which the MECC system was used were significantly higher than the conventional extracorporeal circulatory system group ($p<0.05$).

Table 1. A comparison of demographical data and preoperative risk factors

	Group 1 (MECC) (n=71)	Group 2 (Conventional) (n=69)	P
Age (mean ± SD)	68.41 (± 10,52)	61.98 ± 8.73	,000*
Female n (%)	11(15.49 %)	8(11.59 %)	,500
Male n (%)	60(84.51 %)	61(88.41 %)	
Height (cm) (mean ± SD)	167.18±7.76	168.01±6.61	,497
Weight (kg) (mean ± SD)	78.79±10.16	79.54±9.81	,659
ASA (mean ± SD)	3.48±0.50	3.25±0.43	,004*
CCS (mean ± SD)	2.94±0.71	2.77±0.59	,118
NHYA (mean ± SD)	2.93±0.74	2.71±0.54	,045*
EUROSCORE (mean ± SD)	4.61±1.73	3.94±1.92	,064
EF (mean ± SD)	49.41±9.23	54.27±9.48	,003*
Hypertension n (%)	57(80.28 %)	53(76.81%)	,703
Diabetes Mellitus n (%)	31(43.66 %)	28(40.58 %)	,712
Cerebrovascular Disease n (%)	8(11.27 %)	5(7.25 %)	,412
COPD n (%)	29(40.84 %)	10(14.49 %)	,001*
Peripheral Artery Disease n (%)	4(5.79%)	11(15.49 %)	,064

P<0.05: Significance Level, SD: Standard Deviation, ASA: American Society of Anesthesiologists, CCS: Canadian Cardiovascular Society
 NYHA: New York Heart Association, EUROSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EF: Ejection fraction, COPD:
 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Table 2. Comparison of intraoperative findings

	Group 1 (MECC) (n=71)	Group 2 (Conventional) (n=69)	P
Operation duration (min) (mean ± SD)	206.96±12.75	207.22±12.15	,553
Cardiopulmonary bypass duration (min) (mean ± SD)	95.16±32.27	98.74±32.01	,512
Aorta cross-clamp duration (min) (mean ± SD)	61.77±20.12	67.68±19.02	,066
Number of anastomoses (Graft) (mean ± SD)	3.14±0.81	3.29±0.71	,251
ACT (s) (mean ± SD)	287.31±20.78	486.35±60.26	,000*
Priming solution (ml) (mean ± SD)	507.03±30.81	1150.43±98.61	,000*
Inotrope Infusion therapy, n (%)	31 (%43.66)	35 (%50.72)	,403
Erythrocyte transfusion (unit) (mean ± SD)	1.03±1.09	1.88±1.51	,000*
FFP transfusion (unit) (mean ± SD)	1.08±0.91	1.64±1.01	,001*

P<0.05: Significance Level, SD: Standard Deviation, ACT: Activated Coagulation Time, FFP: Fresh Frozen Plasma

Table 3. Comparison of laboratory parameters

		Group 1 (MECC) (n=71)	Group 2 (Conventional) (n=69)	P
Hematocrit (%) (mean ± SD)	Preoperative	37.11±3.27	38.61±4.36	,023*
	Postoperative (24 th hour)	31.94±3.12	28.17±2.15	,000*
ALT (IU/L) (mean ± SD)	Preoperative	22.61±13.43	21.87±11.65	,730
	Postoperative (24 th hour)	23.46±12.02	26.19±12.48	,191
AST (IU/L) (mean ± SD)	Preoperative	32.55±14.42	31.56±14.94	,692
	Postoperative (24 th hour)	37.82±13.63	41.87±17.96	,134
BUN (mg/dl) (mean ± SD)	Preoperative	40.62±11.42	35.07±11.89	,006*
	Postoperative (24 th hour)	42.46±12.59	45.72±12.16	,122
Creatinine (mg/dl) (mean ± SD)	Preoperative	1.04±0.34	0.93±0.31	,046*
	Postoperative (24 th hour)	1.07±0.37	1.16±0.35	,159

P<0.05:Significance Level, SD:Standard Deviation, ALT:Alanine Aminotransferase, AST:Aspartate Aminotransferase, BUN: Blood Urea Nitrogen

Postoperative findings and complications of the patient groups are compared in Table 4. There was no significant difference between the two groups in terms of CPAP requirement, arrhythmia, neurological complications, pneumonia, bleeding revision, and mortality ($p>0.05$ for

all). On the other hand, the time until extubation, and intensive care unit stay were significantly shorter and drainage amounts of the patients in the MECC group were significantly lower than those in the conventional extracorporeal circulation system group ($p<0.05$ for all).

Table 4. Comparison of the groups' postoperative findings and complications

	Group 1 (MECC) (n=71)	Group 2 (Conventional) (n=69)	P
Duration of intubation (hours) (mean ± SD)	7.69 ±4.71	10.19±5.72	,005*
Intensive care stay (hours) (mean ± SD)	25.15±6.42	42.07±7.36	,000*
Drainage (ml) (mean ± SD)	480.28±217.37	898.55±415.06	,000*
Re-intubation / CPAP requirement, n (%)	3(4.22 %)	3(4.35 %)	,971
Arrhythmia n (%)	19(26.76 %)	25(36.23 %)	,227
Neurological complications n (%)	1 (1.41%)	2(2.89 %)	,543
Pneumonia, n (%)	4(5.63 %)	5(7.25%)	,697
Revision due to hemorrhage, n (%)	3(4.22 %)	5(7.25 %)	,441
Mortality, n (%)	2(2.82 %)	2(2.89 %)	,977

P <0.05= Significance level. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

3.2. Discussion

CBP is an important element of coronary artery bypass graft surgery; however, off-pump CABG operations are also performed without the use of CPB, and studies comparing the operations performed with these two methods are found in the literature [10]. The MECC system has emerged as a result of novel research. It is stated that it can be an alternative to conventional extracorporeal circulation system and off-pump coronary revascularization [11]. Assad H. et al. compared the results of CABG operations performed with the MECC and the conventional extracorporeal circulatory systems in 244 high-risk patients and reported that the MECC system is a safe alternative for CABG surgery, especially in high-risk patients [8].

In our study, the patients in the MECC group were older and had significantly higher ASA and NHYA scores ($p < 0.05$ for both) and insignificantly higher EUROSCORE and CCS scores ($p > 0.05$ for both) compared to the patients in the conventional extracorporeal circulatory system group (Table 1). The number of patients with COPD was also higher in the MECC group ($p < 0.05$), while the mean ejection fraction of the patients was lower ($p < 0.05$) (Table 1). These results show that being high-risk is an important parameter in the preference of the MECC system in our center. The mean CPB and aortic cross-clamp time were similar between the two groups ($p > 0.05$) (Table 2), which may be due to the absence of a significant difference between the number of bypass grafts ($p > 0.05$) (Table 2). In a prospective study evaluating the hemodynamics and regional tissue perfusion with the MECC system, MECC and conventional CPB circuits were compared for mean arterial pressure, systemic vascular resistance, and vasoactive drug needs among 40 patients undergoing coronary bypass surgery [12]. The mean arterial pressure was significantly higher, and norepinephrine use was lower in the MECC [12]. In our study, the use of inotropic infusions was insignificantly lower in the MECC group ($p > 0.05$) (Table 2).

Clinicians working in the field of open heart surgery sought solutions to reduce the rate of blood transfusion [13], which reduces long-term survival rates [14,15]. The MECC system was developed based on this research since it allows lower prime volumes [16]. In their study, Ohata et al. evaluated the hematocrit values during and after CPB and showed a significant elevation in the MECC group [17]. Another study found that postoperative hematocrit values were high and the need for transfusion was significantly reduced in patients in whom the MECC system was used [18].

In our study, the amount of prime solution and the need for erythrocyte and FFP transfusion were significantly higher in the conventional CPB group than in the MECC group ($p < 0.05$ for all) (Table 2). In addition, we think that significantly lower ACT values (Table 2) reduce the

need for transfusion due to the low amount of heparin used. The hematocrit value was also significantly higher in the MECC group ($p < 0.05$) (Table 3).

The systemic inflammatory response resulting from the contact of blood with non-endothelial surfaces after cardiopulmonary bypass can cause severe multiorgan dysfunction that can result in mortality [19]. Studies are reporting that anemia due to hemodilution also causes organ dysfunction [20-21]. Remadi et al. prospectively compared 100 patients who underwent aortic valve replacement in 2004 using the conventional CPB and the MECC systems and found that renal functions were better, and the rate of neurological adverse events was lower in the MECC group postoperatively [22]. In a prospective randomized study of 400 patients comparing the MECC system with the conventional CPB extracorporeal system, urea and creatine were significantly higher in patients in which the conventional CPB extracorporeal system was used [23]. Liebold et al. compared the liver perfusions of 40 CABG patients who were prospectively operated on with the standard and the MECC systems in 2004 and found that liver perfusion was higher in the MECC group postoperatively [24]. In their study in which they compared the conventional extracorporeal system and the MECC system in CABG operations, Immer et al. showed a lower incidence of AF and a faster recovery, hence stating that MECC was a safe perfusion method for CABG, similar to off-pump and conventional CPB [25].

Aminotransferases (ALT and AST) are found in the hepatocytes and elevated in liver injury [26]. In our study, we evaluated liver functions with preoperative and postoperative ALT and AST results. Although the preoperative ALT and AST values were insignificantly higher in the MECC group, they were postoperatively insignificantly higher among patients in which the conventional extracorporeal system was used, as was the case with creatinine value ($p > 0.05$) (Table 3). We also found that in the MECC group, although the preoperative BUN value was significantly higher ($p < 0.05$), it was insignificantly lower postoperatively (Table 3). Arrhythmia and neurologic complication rates were insignificantly lower, and the drainage amount and the need for revision due to hemorrhage were significantly lower in the MECC group (Table 4). We think that lower heparin dose, shorter ACT value, and factors such as hemodilution are effective in this result.

Intubation and intensive care unit length of stay were also investigated in studies [25, 27]. Immer et al. prospectively compared patients in which the conventional and MECC systems were used and found that the duration of intubation and intensive care unit stay were significantly shorter in the MECC group [25]. A different study reported no difference between the two groups regarding these two parameters [27]. COPD is a common comorbid disease in patients undergoing

coronary artery bypass graft surgery [28]. In our study, COPD was more common in the MECC group. Despite this, ventilation and intensive care hospitalization times were found to be shorter ($p < 0.05$) (Table 4). No significant difference was found in terms of mortality rates; however, studies are reporting lower mortality rates in those operated on with the MECC system than in those in whom standard CPB was used [23].

The single-center, retrospective nature of our study and the low number of patients were the two main limitations of our study.

4. Conclusion

We can report that the MECC system is a safe and useful extracorporeal circulatory system. Relatively low-risk patients with normal preoperative ejection fractions, EUROSCORE values below 7, and normal kidney and liver functions were included in our study. Considering that mortality and morbidity rates may be lower in these patients, we think that more valuable results can be obtained with multicenter prospective studies with a larger number of high-risk patients.

References

- Demirkılıç, U, editör. (2008), Ekstrakorporal Dolaşım 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayınevi.
- Journois, D, Israel-Biet, D, Pouard, P, Rolland, B, Silvester, W, Vouhé P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children, *Anesthesiology*, 1996, 85(5), 965-76.
- Wang, M.J, Chiu, I.S, Hsu, C.M, Wang, C.M, Lin, P.L, Chang, CI, et al., Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations, *Annals of Thoracic Surgery*, 1996, 61(2), 651-6.
- Boodhwani, M, Hamilton, A, Varennes, B, Mesana, T, Wells, G.A, Nathan, H, et al., A multicenter randomized controlled trial to assess the feasibility of testing modified ultrafiltration as a blood conservation technology in cardiac surgery, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2010, 139(3), 701-6.
- Ozyaprak, B, Kahraman, N, Our ultrafiltration experience in open heart surgery patients with chronic renal failure, *Annals of Clinical Analytic Medicine*, 2020, 11 (Suppl 2), 105-109.
- Vohra, H.A, Whistance, R, Modi, A, Ohri, S.K, The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature, *Mediators Inflammation*, 2009, 707042. doi: 10.1155/2009/707042.
- Kofidis, T, Baraki, H, Singh, H, Kamiya, H, Winterhalter, M, Didilis, V, et al., The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage, *Perfusion*, 2008, 23(3), 147-51.
- Haneya, A, Philipp, A, Schmid, C, Diez, C, Kobuch, R, Hirt, S, et al., Minimised versus conventional cardiopulmonary bypass: outcome of high-risk patients, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2009, 36(5), 844-8.
- Ozyaprak, B, Kahraman, N, The effect of hypoalbuminemia on postoperative mortality and morbidity in open heart surgery, *International Journal of Clinical Experimental Medicine*, 2020, 13(3), 1704-1711.
- Parolari, A, Alamanni, F, Polvani, G, Agrifoglio, M, Chen, Y.B, Kassem, S, et al., Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing Off-Pump With On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Patency, *Annals of Thoracic Surgery*, 2005, 80, 2121-5.
- Puehler, T, Haneya, A, Philipp, A, Wiebe, K, Keyser, A, Rupperecht, L, et al., Minimal Extracorporeal Circulation: An Alternative for On-Pump and Off-Pump Coronary Revascularization, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2009, 87-3, 766-772.
- Bauer, A, Diez, C, Schubel, J, El-Shouki, N, Metz, D, Eberle, T, et al., Evaluation of Hemodynamic and Regional Tissue Perfusion Effects of Minimized Extracorporeal Circulation (MECC®), *The Journal of extra-corporeal technology*, 2010, 42(1), 30.
- Kara, K.A, Öntaş, H. Tranexamic Acid, a Low-cost and Practical Hemostatic Agent Against Diffuse Microvascular Bleeding Due to Coagulopathy in Heart Surgery, *E-Journal of Cardiovascular Medicine*, 2019, 7(1), 16-21.
- Engoren, M.C, Habib, R.H, Zacharias, A, Schwann, T.A, Riordan, C.J, Durham, S.J, Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation, *Annals of Thoracic Surgery*, 2002, 74, 1180-6.
- Kuduvalli, M, Oo, A.Y, Newall, N, Grayson, A.D, Jackson, M, Desmond, M.J, et al. Effect of peri-operativered blood cell transfusion on 30- day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery, *European journal of Cardiothoracic Surgery*, 2005, 27, 592-8.
- Remadi, J.P, Marticho, P, Butoi, I, Rakotoarivelo, Z, Trojette, F, Benamar, A, et al., Clinical experience with the mini- extracorporeal circulation system: an evolution or a revolution? *Annals of Thoracic Surgery*, 2004, 77(6), 2172-5.
- Ohata, T, Mitsuno, M, Yamamura, M, Tanaka, H, Kobayashi, Y, Ryomoto, M, et al., Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary artery bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution, *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 2008, 54(2), 207-9.
- Gerritsen, W.B, vanBoven, W.J, Wesselink, R.M, Smelt, M, Morshuis, W.J, vanDongen, H.P, et al., Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation, *Transfusion Medicine*, 2006, 16, 329-34.
- Cremer, J, Martin, M, Redl, H, Bahrami, S, Abraham, C, Graeter, T, et al., Systemic inflammatory response syndrome after cardiac

- operations, *Annals of Thoracic Surgery*, 1996 61(6), 1714-20.
20. Habib, R.H, Zacharias, A, Schwann, T.A, Riordan, C.J, Durham, S.J, Shah, A, Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2003, 125(6), 1438-50.
 21. Fang, W.C, Helm, R.E, Krieger, K.H, Rosengart, T.K, DuBois, W.J, Sason, C, et al., Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery, *Circulation*, 1997, 96(9 Suppl), II-194-9.
 22. Remadi, J, Rakotoarivello, Z, Marticho, P, Trojette, F, Benamar, A, Poulain, H, et al., Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial, *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2004, 128(3), 436-41.
 23. Remadi, J.P, Rakotoarivello, Z, Marticho, P, Benamar, A, Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini- extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass, *American Heart Journal*, 2006, 151(1), 198.
 24. Liebold, A, Wiesenack, C, Prasser, C, Philipp, A, Jagiello, M, Birnbaum, D. Standard or mini-CPB? Impact on organ perfusion, *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 2004, 52;1-62.
 25. Immer, F.F, Ackermann, A, Gyax, E, Stalder, M, Englberger, L, Eckstein, F.S, et al., Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2007, 84(5), 1515-21.
 26. Ersoy, O, Karaciğer Enzim Yükleliğinin Değerlendirilmesi, *Ankara Medical Journal*, 2012, 12(3), 129-135.
 27. Wiesenack, C, Liebold, A, Philipp, A, Ritzka, M, Koppenberg, J, Birnbaum, DE, et al., Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome, *Artificial Organs*, 2004, 28(12), 1082-8.
 28. Badak, T.O, İşkesen, A.İ, Koroner Arter Cerrahisinin Solunum Fonksiyonlarına Etkilerinin Solunum Fonksiyon Testi ile Değerlendirilmesi, *CBU-SBED*, 2021, 8(2): 331-336.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 216-221

Huzurevlerinde Yaşayan Bireyler Aile Hekimliği Uygulaması Hakkında Ne Kadar Bilgi Sahibi?

How Much Knowledge Do Individuals Living in Nursing Homes Have About Family Medicine Practice?

Fatih Özcan¹, Hüseyin Elbi¹, Saniye Seda Sevim²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Nazilli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü Yaşlı Bakımı Programı, Aydın, Türkiye

e-mail: fatihozcan41@gmail.com hsynelbi1@hotmail.com s.sevim@adu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9380-5227

ORCID: 0000-0002-0469-7322

ORCID: 0000-0002-3868-1812

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatih Özcan

Gönderim Tarihi / Received:08.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 23.11.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1020642

Öz

Giriş ve Amaç: Aile hekimliği uygulaması bireylere ve ailelerine sürekli ve çok yönlü sağlık hizmeti sunmayı amaçlamaktadır. Bazı yaşlı bireyler için huzurevleri barınma ihtiyacı için bir seçenek olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Bu çalışmada Manisa merkez ilçelerinde bulunan huzurevi sakinlerinin, ülkemizdeki aile hekimliği uygulaması hakkındaki farkındalıklarının ve bu uygulamadan ne kadar hizmet alabildiklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Araştırma Manisa ili merkez ilçelerinde iki farklı huzurevinde yaşamakta olan sakinler arasında yapılmıştır. Çalışmaya 81 birey dahil edilmiştir. Demografik bilgiler ile katılımcıların aile hekimliği uygulaması ile ilgili farkındalıkları, Aile Hekimliğine kayıtlı olup olmadıkları ve aile hekimliği uygulamasından nasıl yararlandıkları gibi soruları içeren bir anket uygulanmıştır. Verilerin analizi için SPSS 15.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $75,8 \pm 9,20$ (58 – 94)'dir. Katılımcıların %70,4'ünün aile hekimliği uygulamasından haberdar olduğu görülmüştür. Bununla birlikte katılımcılar, %64,2'sinin bir aile hekimine kayıtlı durumda olduklarını belirtmiştir. Katılımcıların %37,0'ı ilk olarak devlet hastanesine, %35,8 i üniversite hastanesine, %19,8 i aile hekimliğine ve %7,4 ü özel hastaneye başvuru yapmaktadır.

Sonuç: Ülke çapında yaygın örgütlenmeye sahip aile sağlığı merkezlerinin yaşlı nüfus gruplarına vereceği sağlık hizmetlerinin niteliği, yaşlı nüfus topluluğu açısından büyük önem taşımaktadır. Kolay erişilebilir ve yaygın dağılımı olan aile hekimliği uygulamasının, başta huzurevlerinde yaşayan, ileri yaş nüfus grubuna tanıtılması sağlanmalıdır. Bu yönde atılacak adımların, en azından huzurevlerinde kalan yaşlı popülasyonun birinci basamak sağlık hizmetlerine erişimi açısından olumlu bir katkısı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Aile Hekimliği Uygulaması, Huzurevleri, Yaşlı nüfus.

Abstract

Objective: The family medicine practice aims to provide continuous and versatile health services to individuals and their families. For some elderly individuals, nursing homes remain on the agenda as an option for their need for shelter. In this study, it was aimed to determine the awareness of nursing home residents in the central districts of Manisa about the family medicine practice in our country and how much service they can receive from this practice.

Materials and Methods: The research is of descriptive cross-sectional type. The research was conducted among residents living in two different nursing homes in the central districts of Manisa. 81 individuals were included in the study. A questionnaire including demographic information and questions such as the awareness of the participants

about the family medicine practice, whether they are registered in the practice and how they benefit from the family medicine practice was applied. SPSS 15.0 program was used for data analysis.

Results: The mean age of the participants was 75.8 ± 9.2 (58 – 94). It was observed that 70.4% of the participants were aware of the family medicine practice. However, the participants stated that 64.2% of them were registered with a family doctor. 37.0% of the participants first applied to a state hospital, 35.8% to a university hospital, 19.8% to family medicine and 7.4% to a private hospital.

Conclusion: The quality of health services to be provided to elderly population groups by family health centers with widespread organization throughout the country is of great importance for the elderly population. Family medicine practice, which is easily accessible and widely distributed, should be introduced to the elderly population, especially those living in nursing homes. It is thought that the steps to be taken in this direction will have a positive contribution to the access of the elderly population living in nursing homes to primary health care services.

Key words: Nursing homes, elderly population, family medicine practice

1. Giriş

Dünya genelinde sağlık hizmeti sunumunda birinci basamak sağlık hizmetleri en önemli basamağı oluşturmaktadır [1]. Aile hekimleri birinci basamağı sağlık hizmetinin sunumunda en önde yer almaktadır [2]. Dünya Sağlık Örgütü aile hekimini “kendisine bağlı topluma yaş cinsiyet ve hastalık ayrımı yapmadan, biyo-psiko-sosyal olarak bütüncül bakabilen ve birinci basamak sağlık hizmetini veren hekim” olarak tanımlamaktadır [3].

Aile hekimliği uygulaması bireylere ve ailelerine sürekli ve çok yönlü sağlık hizmeti sunmayı amaçlamaktadır. Böylece aile hekimi hem bireysel hem de toplumsal olarak koruyucu sağlık uygulamaları, sağlık sorunları, sağlık ile ilgili eğitim çalışmaları, hastalıklardan korunma yöntemleri ve sağlık danışmanlığı gibi birçok hizmet sunumundan sorumludur. Burada aile hekimliği uygulaması açısından önemli planlamalardan biri kolay ulaşılabilir olmaktır. Bu sayede hizmet verilen toplum her yönüyle tanınabilir ve biyo-psiko-sosyal süreçler daha yakından izlenebilir [4,5]. Aile hekimliği uygulaması 2005 yılında Düzce ilinde pilot uygulama olarak başlatılmış; 2006 yılında 6 il, 2007 yılında 7, 2008 yılında 17 il, 2009 yılında 4, 2010 yılında 46 il olmak üzere hizmet ihtiyacına yönelik il değerlendirmeleri yapılarak 2010 yılı sonu itibari ile ülke genelinde tümüyle aile hekimliği uygulamasına geçilmiştir [6].

Toplumda her yaşta birey il Sağlık Müdürlüklerince bir aile hekimi atanmış olup kişiler diledikleri takdirde 3 ay sonra aile hekimlerini değiştirebilme hakkına sahip oldular. Bireylerin sürekli başvurabileceği, doğumdan ölüme kadar kişiyi takip eden belli bir aile hekimlerinin olmasının; hem sağlık hizmetinden yararlanan bireylere memnuniyet ve güven vermesi, hem de birçok kronik hastalığın önlenmesinde kolaylık sağlayacağı öngörülmüştür.

Giderek artan yaşlı nüfus tüm dünyada olduğu gibi bizde de beraberinde işlevsel çözümlerin bulunması gereken yeni sorunlar doğurmaktadır. Bu kapsamda dikkat çeken başlıklar arasında bağımlı ve kırılğan yaşlı nüfus oranının da artmasıdır [7,8]. Bu popülasyonda birinci basamak sağlık hizmeti sunumunun tekrar değerlendirilmesi ve toplumsal tabanda yaygın olacak şekilde yeni düzenlemeler yapılması ihtiyacı dikkat çekmektedir [9].

Türkiye’de 65 yaş ve üzeri nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2015 yılında %8,2 iken, 2020 yılında %9,5’e yükselmiştir [10]. Manisa’da ise 65 yaş ve üzeri nüfus oranı %10,42’dir [11]. Bu oran Türkiye ortalamasının üzerindedir. Yakın aile çevresiyle birlikte yaşama imkanı olmayan veya bunu tercih etmeyen yaşlı bireyler için huzurevleri barınma ihtiyacı için bir seçenek olarak gündemdeki yerini korumaktadır.

Bu araştırmada Manisa merkez ilçelerinde bulunan huzurevi sakinlerinin, ülkemizdeki aile hekimliği uygulaması hakkındaki farkındalıklarının ve bu uygulamadan nasıl ya da ne kadar hizmet alabildiklerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Araştırma tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Araştırma Manisa ili merkez ilçelerinde Kasım-Aralık 2017 tarihleri arasında yapılmıştır.

2.1. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Manisa merkez ilçelerinde bulunan iki huzurevi bulunmaktadır. Araştırmanın evrenini, Manisa Büyükşehir Belediyesi İsmail Muammer Cider Huzurevi ve Özel Manisa Vakıf Huzurevi’nde yaşayan 58 yaş ve üzeri toplam 95 huzurevi sakini oluşturmuştur. Araştırmada tüm sakinlere ulaşılması hedeflenmiştir, ancak bilişsel fonksiyonlarında eksiklik olan ve gönüllü olmayan 14 birey araştırma dışında tutulmuştur.

2.2. Veri toplama

Bu araştırma katılımcılarla yüzyüze anket uygulaması yapılarak yürütülmüştür. Araştırmada uygulanan anket araştırmacılar tarafından literatür taramaları sonucuna göre oluşturulmuştur. Demografik bilgiler ile katılımcıların aile hekimliği sistemi ile ilgili farkındalıkları, Aile Hekimliğine kayıtlı olup olmadıkları ve aile hekimliği uygulamasından nasıl yararlandıkları gibi soruların da bulunduğu ankette toplam 12 soru yer almaktadır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup kabul eden gönüllü katılımcılara bu anket uygulanarak araştırma tamamlanmıştır.

Verilerin analizi ve değerlendirme teknikleri Çalışmadan elde edilen verilerden tanımlayıcı bulgular sayı ve yüzde değerleri ile gruplandırılmış ve analizleri için Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizi için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır.

2.3. Etik İşlemler

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 22/11/2017 tarih ve 20478486 no'lu karar ile araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca daha sonra çalışmanın yürütüldüğü her iki huzurevi yönetiminden de araştırma izin onayı alınmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Yapılan araştırma sonucuna göre katılımcıların %72,8'ini erkekler oluşturmaktadır. Katılımcıların yaşlarına bakıldığında, yaş ortalaması $75,8 \pm 9,20$ 'dir (min:58 – maks: 94). Katılımcıların %11,1'i evli, %42,0'ı dul, %30,9'u boşanmış, %13,6'sı bekâr ve %2,5'i eşiyile ayrı yaşamaktadır. Katılımcıların eğitim durumlarına bakıldığında, %6,2'si okuryazar değil, %12,3'ü okuryazar, %45,7'si ilkokul, %8,6'sı ortaokul, %14,8'i lise ve %12,3'ü üniversite mezunudur (Tablo 1).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları

DEĞİŞKENLER	SAYI	%
Cinsiyet		
Erkek	59	72,8
Kadın	22	27,2
Medeni Durum		
Evli	9	11,1
Dul	34	42,0
Boşanmış	25	30,9
Bekar	11	13,6
Ayrı Yaşıyor	2	2,5
Eğitim		
Okur Yazar Değil	5	6,2
Okur Yazar	10	12,3
İlkokul	37	45,7
Ortaokul	7	8,6
Lise	12	14,8
Üniversite	10	12,3
Toplam	81	100,0

Katılımcıların aile hekimliği uygulamasından haberdar olma durumlarına bakıldığında %70,4'ünün uygulamadan haberdar olduğu görülmüştür. Bununla birlikte katılımcıların %64,2'si bir aile hekimine kayıtlı (n:52) durumda olduklarını belirtmiştir. Aile hekimine kaydı bulunmadığını belirten katılımcıların %29,6'sının kaydolmayı düşünmediklerini ifade etmişlerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların Aile Hekimliği Uygulamasından Haberdarlık ve Kayıt Dağılımları

DEĞİŞKENLER	SAYI	%
Aile Hekimliği Uygulamasından Haberdar Olma		
Evli	57	70,4
Hayır	24	29,6
Bir Aile Hekimine Kayıt		
Evli	52	64,2
Hayır	29	35,8
Kayıt Olmayı Düşünme		
Evli	5	6,2
Hayır	24	29,6

Aile hekimliği uygulamasından haberdar olma açısından huzurevi tipi, cinsiyet ve eğitim durumu açısından anlamlı bir farklılık olmasa da, bir aile hekimine kayıtlı olup olmadığını bilme açısından belediye huzurevinde yaşayanlar ve erkekler anlamlı olarak farklılık göstermiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Sosyodemografik Değişkenler İle Aile Hekimliği Uygulamasından Haberdar Olma Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

	Evli %	Hayır %	P
Aile hekimliği Uygulamasından haberdar olma			
Huzurevi tipi			
Belediye Huzurevi	78,8	21,2	0,169
Vakıf Huzurevi	64,6	35,4	
Cinsiyet			
Erkek	71,2	28,8	0,792
Kadın	68,2	31,8	
Eğitim			
İlkokul ve öncesi	65,4	34,6	0,188
Ortaokul ve ileri	79,3	20,7	
Bir aile hekimine kayıtlı olma durumu			
Huzurevi tipi			
Belediye Huzurevi	81,8	18,2	0,006
Vakıf Huzurevi	52,1	47,9	
Cinsiyet			
Erkek	71,2	28,8	0,032
Kadın	45,5	54,5	
Eğitim			
İlkokul ve öncesi	65,4	34,6	0,765
Ortaokul ve ileri	62,1	37,9	

Araştırmaya katılanların kayıtlı oldukları aile hekimine ne sıklıkta başvurdukları Tablo 4'te verilmiştir. Bu tabloya göre katılımcıların %17,3'ü ayda bir kere, %17,3 ü iki ile 6 ay arası bir kere, %12,3 ü bir yıldan daha seyrek, %11,1'i altı ay ile bir yıl arası başvurmakta olduğu verilmiştir. Katılımcıların %30,9 u muayene olmak, %32,1 i ilaç yazdırmak, %1,2 si sağlık raporu almak için aile hekimlerine başvurduklarını belirtmiştir. Katılımcıların %43,2 sinin aile hekimlerinden çok memnun olduklarını, %17,3'ü oldukça memnun olduklarını belirtmiştir.

Tablo 4. Katılımcıların Aile Hekimine Başvuru Sıklığı, Başvuru Nedeni ve Memnuniyet Dağılımları

DEĞİŞKENLER	SAYI	%
Aile Hekimine Başvuru Sıklığı		
Haftada Bir	1	1,2
Ayda 2	3	3,7
Ayda 1	14	17,3
2-6 Ay Arası Bir Kez	14	17,3
6 ay-1 Yıl	9	11,1
1 Yıldan Daha Seyrek	10	12,3
Hiç	1	1,2
Yanıt yok	29	35,8
Aile Hekimine Başvuru Nedeni		
Muayene Reçete	25	30,9
İlaç Yazdırma	26	32,1
Farklı Sağlık Raporu Alınması	1	1,2
Yanıt yok	29	35,8
Aile Hekiminden Memnuniyet		
Kararsızım	3	3,7
Oldukça Memnun	14	17,3
Çok Memnun	35	43,2
Yanıt yok	29	35,8
Toplam	81	100,0

Tablo 5'te katılımcıların sağlık sorunu yaşadıklarında ilk başvuru yaptıkları sağlık merkezi bilgileri verilmiştir. Bu tabloya göre katılımcıların %37,0'ı ilk olarak devlet hastanesine, %35,8 i üniversite hastanesine, %19,8 i aile hekimliğine ve %7,4 ü özel hastaneye başvuru yapmaktadır.

Tablo 5. Katılımcıların İlk Başvuru Yeri

İlk Başvuru	SAYI	%
Aile hekimine	16	19,8
Devlet hastanesine	30	37,0
Özel hastaneye	6	7,4
Üniversite hastanesine	29	35,8
Toplam	81	100,0

3.2.Tartışma

Dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi Türkiye nüfusu da hızlı bir şekilde yaşlanmaktadır. Yaş alan bireyler, yıllar içinde kendilerinin bakımını sağlayacak yakınlarını yitirince yaşamlarının kalan süresini bir huzurevinde geçirmeyi tercih edebilmektedir. Yaşlıların bakımının idamesi açısından başka çözümler ve seçenekler olsa da bir huzurevinde kalmak ilk akla gelen tercihlerden birisi olarak öne çıkmaktadır [12]. Huzurevlerinde verilen sağlık hizmetleri, sakinlerin sağlık sorunlarıyla ilgili kaygılarını karşılayabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Buradaki yaşlılarda hem kronik hastalıklarının hem de yaşadıkları ortamın tetiklediği duyu durum değişiklikleri daha sık görülmektedir [9,12]. Türkiye'de resmi ve özel huzurevlerinde kalan yaşlıların sayısı 28.433'tür [11]. Bu rakam göz önüne alındığında huzurevinde yaşayalar için daha sağlıklı bir yaşam düşünüldüğünde sahada çok geniş bir dağılıma sahip olan aile hekimliği uygulamasındaki çalışanların bu konuda olumlu katkıları olacağı göz ardı edilmemelidir.

Araştırmamızda, huzurevi sakinlerinin sağlık hizmeti almak istediklerinde ilk başvuru yeri %19,8 oranında aile hekimlerine olurken, ikinci veya üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvuru oranı %80,2 olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, huzurevi sakinlerinin aile hekimliği uygulamasını iyi tanımamaları nedeniyle olabileceği gibi, başvuran popülasyonun daha çok kronik hastalıkları olduğu için daha önceden hastanelerde başlamış olan takip ve tedavilerini devam ettirmek istemiş olabilirler. Karakuş ve ark. yaptıkları çalışmada gösterdikleri gibi artan yaş ile kronik hastalıkların takibinde acil servis başvurularının da artmasından kaynaklı hizmet alım yelpazesinde değişiklik olmuş olabilir [13]. Ayrıca yaşlıların sağlık kurumu seçimini etkileyen en önemli faktörlerden birisi de kolay ulaşım [14]. Araştırmaya dahil edilen her iki huzurevinin 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşlarına

yakın olması kurum seçiminde ulaşım kolaylığı faktörünün ön planda olduğu değerlendirilmesine neden olmuştur [15].

açısından belediye huzurevinde yaşayanların ve erkeklerin anlamlı olarak daha fazla olmasının nedeni, bu huzurevinde kalan yaşlı bireylerin ekonomik gelir açısından Vakıf Huzurevinde kalan bireylere göre daha geride olmaları olabilir. Aynı zamanda Yiğitbaş ve Genç'in yaptıkları çalışmada da gösterdikleri yaşlılar bir aile hekimine kayıtlı olsa bile (%75,5) son bir yılda bu kişilerin %38,8'i aile hekimine başvuruda bulunduğu görülmüştür [16]. Vakıf huzurevine yakın bir bölgede aile hekimliği biriminin olmaması da iki huzurevi arasında çıkan farklılığa da neden olmuş olabilir. Durmuş ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise araştırma grubunun aile hekimliği uygulamasından memnuniyet durumu %71,5 olarak belirtilmiş, en yüksek memnuniyet düzeyi %83,7 ile ≥65 yaş grubunda bulunmuştur [17].

Bizim çalışmamızda ise, aile hekiminden memnuniyeti; %17,3 oranında oldukça memnun, %43,2 oranında çok memnun olduklarını ifade etmişlerdir. Buna rağmen toplamda %60,5'lik memnuniyet oranı diğer çalışmalarda bulunan oranlardan düşüktür. Hekim memnuniyeti hakkında yapılan bir birinci basamak çalışmasında, güveni etkileyen en önemli başlıklardan bir tanesinin kurumsal yapı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada üniversite hastaneleri kurumsal yapıları göz önüne alınarak hekime güvenin en yüksek olarak görüldüğü sağlık kuruluşları olarak saptanmıştır [14]. Araştırmamızda da çıkan sonuç göz önüne alındığında aile hekimliği uygulamasının kurumsal yapısının güçlendirilmesinin hekime duyulan güveni de artıracığı düşüncesindeyiz.

Araştırmamızın kısıtlılıkları:

1. Çalışmanın sadece il merkezinde bulunan iki huzurevinde kalan dinç yaşlıları kapsaması, Manisa'nın diğer ilçelerindeki huzurevlerinin dahil edilememiş olması.
2. Huzurevlerinde yaşayan bireylerin sağlık kuruluşu başvurularında, huzurevi personelinin de rolü ve etkisi mevcut olup personelin etkisinin çalışmamızda ölçülmemiş olması araştırmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

4.Sonuç

Yaşlı nüfusa sunulan sağlık hizmetleri ve yaşlı nüfusun sorunları aile hekimliğinin başlıca görevleri arasında yer almaktadır. Ülke çapında yaygın örgütlenmeye sahip aile sağlığı merkezlerinin yaşlı nüfus gruplarına vereceği sağlık hizmetlerinin niteliği, yaşlı nüfus topluluğu açısından büyük önem taşımaktadır. Sağlık otoritelerince bu konuda eksik olan yasal düzenlemelerin hayata geçirilmesi gerekmektedir. Öte yandan, kendileri için kolay erişilebilir ve yaygın dağılımı olan aile hekimliği uygulamasının, başta huzurevlerinde yaşayan, ileri yaş nüfus grubuna tanıtılması sağlanmalıdır. Bu yönde atılacak adımların, en azından huzurevlerinde kalan yaşlı popülasyonun

Bir aile hekimine kayıtlı olup olmadığını bilme

birinci basamak sağlık hizmetlerine erişimi açısından olumlu bir katkısı olacağı düşünülmektedir.

5.Teşekkür ve Bilgilendirme

Manisa Büyükşehir Belediyesi İsmail Muammer Cider Huzurevi ve Özel Manisa Vakıf Huzurevinin yöneticilerine ve bu huzurevlerinin değerli sakinlerine içten teşekkürlerimizi ifade etmek isteriz.

Referanslar

1. İlgün, G, Şahin, B, Aile hekimliği çalışanlarının aile hekimliği uygulaması hakkındaki görüşlerinin incelenmesi, *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 2016, 19(2), 115-130.
2. Fredericks, E, Short Report: How family physicians can support discussions about menstrual issues, *Canadian Family Physician*, 2014, 60(3), 194-196.
3. Kantarcı, Y, Aile Hekimliği Uygulamasının Hasta Sağlığı Üzerine Etkisi: Nırdağı Aile Sağlığı Merkezi Örneği, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2015.
4. Aydın, A, Atadağ, Y, Kaya, D, Köşker, H.D, Başak, F, Uçak, S, Aile hekimliği uygulamasının bir eğitim ve araştırma hastanesine ayaktan hasta başvurularındaki etkisi, *Archives of Clinical and Experimental Medicine*, 2017, 2(3),74-78.
5. Çetinkaya, F, Baykan, Z, Naçar, M, Yetişkinlerin aile hekimliği uygulaması ile ilgili düşünceleri ve aile hekimlerine başvuru durumu, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2013, 12(4),417-424.
6. Türkiye'de aile hekimliği. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aile Hekimliği Dairesi Başkanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/ailehekimligi/t%C3%BCrkiye-de-aile-hekimli%C4%9Fi.html> (accessed 16.11.2021)
7. Kurt, G, Beyaztaş, F.Y, Erkol, Z, Yaşlıların sorunları ve yaşam memnuniyeti, *Adli Tıp Dergisi / Turkish Journal of Forensic Medicine*, 2010, 24(2), 32-39.
8. Softa, H.K, Karaahmetoğlu, G.U, Erdoğan, O, Yavuz, S, Yaşlılarda yaşam doyumunu etkileyen bazı faktörlerin incelenmesi. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 2015, (1), 12-21.
9. Wensing, M, Vedsted, P, Kersnik, J, Peersman, W, Klingenberg, A, Heamshaw, H, et al., Patient satisfaction with availability of general practice: an international comparison, *International Journal for Quality in Health Care*, 2002, 14(2),111-118.
10. Türkiye İstatistik Kurumu İstatistiklerle Yaşlılar, 2020, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Elderly-Statistics-2020-37227#:~:text=Ya%C5%9Fli%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,9%2C5'e%20y%C3%BCkseldi> (accessed 06.11.2021).
11. Karakuş, E, Türkiye'de yaşlılara yönelik hizmetler, kurumsal yaşlı bakımı ve kurumsal yaşlı bakımında illerin durumu, T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Ankara, 2018.
12. Ardahan, M, Yaşlılık ve Huzurevi, *Aile ve Toplum*, 2010, 20(5), 25-32.
13. Karakuş A, Yengil E, Arıca S, Zeren, C, Çevik, C, Erden, E.Ş, Huzurevi sakinlerinin acil hastalıklarının geriye dönük değerlendirilmesi, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2012, 3(3),16-22.
14. Kulaç, E, Şemin, S, Bilgin, A.C, Bir sağlık ocağı bölgesinde yaşlıların kullandığı sağlık kurumları ve etkileyen etmenler, *S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2011, 2(1), 1-7.
15. Öztürk, A, Naçar, M, Aslan, A, Gün, İ, Çetinkaya, F, Kayseri Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesi'nde yaşlıların sağlık hizmetlerinden yararlanma durumu, *Turkish Journal of Geriatrics* 2002, 5(4), 138-143.
16. Yiğitbaş, Ç, Genç, F, Yaşlıların sağlık hizmeti sunan kurum ve kişileri seçimlerine ilişkin davranış özellikleri, *Sağlık ve Toplum* 2020, 20(3), 49-58.
17. Durmuş, H, Timur, A, Yıldız S, Çetinkaya, F, Erciyes Üniversitesi hastanesi polikliniklerine başvuran hastaların aile hekimliği uygulamasından memnuniyet durumu, *Türk Aile Hekimleri Dergisi*, 2018, 22 (1), 2-11.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 222-227

A23187 Tamoksifene Dirençli Meme Kanseri Hücrelerinin Tamoksifen Duyarlılığını Geliştirebilir

A23187 May Improve Tamoxifen Sensitivity of Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells

Yalçın Erzurumlu^{*1}, Deniz Çataklı²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

e-mail: yalcinerzurumlu@sdu.edu.tr denizcatakli@sdu.edu.tr
ORCID: 0000-0001-6835-4436
ORCID: 0000-0001-7327-5396

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yalçın Erzurumlu

Gönderim Tarihi / Received: 14.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1023372

Öz

Giriş ve Amaç: Tamoksifen, ER α -pozitif meme kanserinin tedavisinde en yaygın kullanılan terapötik bir ajandır. Ancak hastaların büyük bir kısmında tamoksifen'e karşı direnç kazanımının oluşması; terapötik etkinliği sınırlamakta ve hastalarda sağ kalım oranını azaltmaktadır. Hücre hareketliliği, gen ifadesi regülasyonu gibi çok sayıda kritik rolü olan Ca^{+2} sinyal mekanizması karsinogenez ile ilişkili proliferasyon, migrasyon, anjiyogenez ve ilaç direnci gelişimi gibi süreçler üzerinde önemli rollere sahiptir. Çalışmalarımızda yüksek oranda Ca^{+2} seçiciliği olan ve endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} çıkışına aracılık eden kalsiyum iyonofor A23187 (kalsimisin)'nin tamoksifene dirençli meme kanseri hücrelerinde proliferasyon ve tamoksifen direnci üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: A23187 veya Tamoksifen ile A23187 kombine uygulamasının Tamoksifene dirençli meme kanseri hücreleri MCF-7/TAMR-1'de hücre proliferasyonu üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla WST-1 temelli hücre proliferasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca mikroskopik incelemeler yapılarak fotoğraflanmıştır.

Bulgular: A23187'nin MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. A23187 ile tamoksifen'in kombine uygulaması ile hücrelerdeki tamoksifen direncini sınırlandırarak sinerjistik olarak hücrelerin proliferatif kapasitesini sınırladığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, A23187 aracılı kalsiyum sinyalinin modülasyonunun meme kanseri hücrelerinde tamoksifen duyarlılığının ilerletilmesinde umut verici bir yaklaşım olabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: A23187, Kalsiyum sinyalizasyonu, Meme kanseri, Tamoksifen.

Abstract

Objective: Tamoxifen is the most widely used therapeutic agent for the treatment of ER α -positive breast cancer. However, the development of resistance to tamoxifen in the majority of patients limits the therapeutic efficacy of tamoxifen and reduces the survival rate of patients. Ca^{+2} signaling mechanism, which has many critical roles including cell motility and gene expression regulation, has important roles in processes such as proliferation, migration, angiogenesis, and drug resistance development related to carcinogenesis. In this study, we aimed to investigate the effect of Calcium ionophore A23187 (calcimicin), which has high Ca^{+2} selectivity and mediates Ca^{+2} output from the endoplasmic reticulum, on proliferation and tamoxifen resistance in tamoxifen-resistant breast cancer cells.

Materials and Methods: WST-1-based cell proliferation analyzes were performed to evaluate the effect of A23187 or Tamoxifen and A23187 combined treatment on cell proliferation in Tamoxifen-resistant breast cancer cells MCF-7/TAMR-1. In addition, microscopic examinations were performed and photographed.

Results: A21387 has an antiproliferative effect on MCF-7/TAMR-1 cells. Moreover, a combined treatment of A21387 and tamoxifen synergistically reduced the proliferative capacity of cells in a dose-dependent manner by limiting tamoxifen resistance.

Conclusion: Our findings suggest that modulation of calcium signaling by A21387 may be a promising approach to improve tamoxifen sensitivity in breast cancer cells.

Keywords: A21387, Breast cancer, Calcium signaling, Tamoxifen.

1. Giriş

Günümüzde farklı kanser tiplerine yönelik çok sayıda tedavi yaklaşımı geliştirilmiş olmasına karşı halen daha efektif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla cerrahi girişim ve özellikle hormon bağımlı kanser türlerinde endokrin tedavi yaklaşımları sıklıkla kullanılmaktadır. Meme kanseri bu stratejilerin kullanıldığı kanser türleri arasında yer almaktadır. Meme kanseri günümüzde kadınlarda en sık tanı konulan ve kanser bağlı en yaygın ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya çapında her 4 kadından 1'inde meme kanseri görülmektedir. Kadınlara kıyasla erkeklerde nadir olarak bu kansere ait bulgulara rastlanmaktadır [1]. Meme kanseri, farklı prediktif ve tanısal belirteçlerle tanımlanabilen alt tiplerden oluşan heterojen bir patolojik durumdur [2]. Östrojen reseptör α (ER α), Progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü (Her2) rutin olarak gözlemlenen biyobelirteçleri oluşturmaktadır. Meme kanserinin büyük bir kısmını ER α /PR pozitif alt tipi ile bilinen hormon reseptör pozitif (HR(+)) oluştururken, Her-2 pozitif ve üçlü negatif (ER α - , PR- ve Her-2) alt tipleri de bulunmaktadır [3]. ER α - ve Her2- hedefli tedaviler, kemoterapi, cerrahi ve radyasyon standart tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır [4].

Endokrin tedavisi (ET) ER α -pozitif olan meme kanseri türlerinde standart olarak uygulanmaktadır. ET'de östrojen-bağımlı ER α aktivitesini engellemek amacıyla kullanılan tedavi yaklaşımlarından birini ER α proteinine bağlanmak için östrojen ile yarışan anti-östrojenler oluşturur [5,6]. Bu gruptan yaygın olarak kullanılan Selektif ER α modulatorleri (SERMs)'dir. [7].

Tamoksifen (TAM), östrojenin östrojen reseptörüne bağlanmasını engelleyerek hücre proliferasyonunun ve sağkalımın inhibisyonuna neden olan ve ER α (+) meme kanserinde yaygın olarak reçete edilen SERM grubuna ait adjuvan ilaçlardan biridir [8]. Her ne kadar meme kanseri hastalarında kullanılan TAM; tedavide büyük başarı sağlasa da, HR(+) meme kanseri hastalarının yaklaşık %30-%50'sinde intrinsik veya kazanılmış farmakolojik direnç gelişimi TAM'ın terapötik etkinliği için kritik ve sınırlayıcı bir faktör oluşturmaktadır [9,10]. Bu nedenle TAM etkinliğini arttırabilecek alternatif yaklaşımların geliştirilmesine ve sinerjistik uygulamaya elverişli moleküllerin test edilmesine yönelik ihtiyaç devam etmektedir.

Organizmada kritik rolleri olan kalsiyum iyonları (Ca²⁺)'na bağlı sinyal mekanizması, gen ifadesinin regülasyonu, hücre proliferasyonu, hücre göçü, apoptotik hücre ölümü, fertilizasyon ve sinir iletimi gibi önemli hücresel süreçleri kontrol etmektedir [11-14]. Hücrelerdeki anormal Ca²⁺ sinyali; metabolik,

otoimmün bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı patolojilerin gelişimine sebep olabilmektedir [15,16]. Bunların yanısıra, Ca²⁺-bağımlı sinyal mekanizması tümör oluşumunu ve karsinogenez sürecini destekleyen proliferasyon, migrasyon, anjiyogenez ve apoptozdan kaçınma gibi süreçlerin regülasyonunda kritik öneme sahiptir [17,18]. Son yıllarda meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarda, proliferasyon, metastaz, hücre ölümü ve ilaç direncinin kontrolünde rolü olan spesifik Ca²⁺ sinyal mekanizması düzenleyicileri ele alınmıştır [19]. Buna bağlı olarak, farklı moleküler ajanlar meme kanseri tedavisi için olası terapötik hedefler olarak gösterilmiştir [20,21].

Kalsiyum iyonofor A21387 (kalsimisin) Ca²⁺ iyonları için yüksek düzeyde seçiciliğe sahiptir. A21387 Ca²⁺ iyonlarının hücre membranını geçmesini sağlayan karboksilik asit iyonoforudur ve endoplazmik retikulum (ER) lümeninden Ca²⁺ çıkışına aracılık eder [22]. Bu nedenle hücre içi Ca²⁺ düzeylerinin artırılması için oldukça kullanışlı bir ajandır [23]. A21387'nin hücre aktivasyonu, farklılaşma ve proliferasyon süreçlerini düzenlediği gösterilmiştir [24].

Hasewaga ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmalarda A21387, TAM'ın deri skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde yapmış olduğu intrasellüler Ca²⁺ konsantrasyonundaki artışı destekleyerek bu hücrelerde proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir [24]. Bununla birlikte TAM'ın glioma ve meme kanseri hücrelerinde hücre içi Ca²⁺ düzeylerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir [25].

Bu bulgulardan hareketle çalışmamızda TAM dirençli meme kanseri hücreleri MCF-7/TAMR-1'de A21387 uygulamasına bağlı olarak Ca²⁺ sinyal mekanizması aracılığıyla TAM duyarlılığı üzerindeki etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonuçlarımız TAM ile A21387 kombine uygulamasının sinerjistik olarak etki göstererek MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin TAM duyarlılığını geliştirdiğini ve bu yolla proliferatif özelliklerini büyük oranda sınırlandırdığı göstermiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1 Hücre Kültürü:

Çalışmalarda American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edilmiş TAM dirençli MCF-7/TAMR-1 insan meme kanseri hücreleri %10 FBS içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besi yeri ile konvansiyonel hücre kültürü şartlarında (37 °C'de %5 CO₂) kültüre edildi. Kültürasyon işlemlerinde MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin direnç özelliklerinin devamlılığı için büyüme ortamına 1 μ M TAM ilave edilerek kültür işlemlerine devam edilmiştir.

2.2 Proliferasyon tahlili: Çalışmalarda kullanılan TAM (Sigma Aldrich) ve A21387 (Santa Cruz Biotechnology)

ile çözülerek 1000 kat konsantre stok (1000x) olarak hazırlandı. TAM (2.5, 5 μ M) ve A23187 (1, 2.5, 5, 10 μ M) hücelere 48 saat süre uygulandı. Kontrol uygulaması olarak hücelere eş hacimde çözücü uygulaması gerçekleştirildi. Çözücü olarak ultra saf su kullanıldı. MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin hücre proliferasyon oranları WST-1 hücre proliferasyon reaktifi (Takara) kullanılarak üreticinin önerdiği protokol kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir örnek 3 teknik tekrar halinde değerlendirildi. Çalışmalar 3 biyolojik tekrar şeklinde gerçekleştirildi. 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarına 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde MCF-7/TAMR-1 ekimi yapıldı. Hücre ekim işlemini takiben geçen 24 saat sonrasında ajanlar hücelere 48 saat süre ile uygulandı. Kombine uygulamalarda hücelere öncelikli olarak TAM ve 1 saat sonrasında A23187 uygulaması gerçekleştirildi. Takiben geçen 48. saatte her bir örneğe 20 μ l WST-1 ajanı eklendi ve 4 saat süre ile konvansiyonel kültür şartlarında inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. Takiben mikropilaka okuyucuda (BioTek, Epoch 2)'da 450nm dalga boyunda absorpsan okumaları gerçekleştirildi.

2.3 Mikroskopik inceleme: MCF-7/TAMR-1 hücrelerindeki morfolojik değişikliklerin incelenmesi amacıyla 4x objektif büyütmesinde ters faz kontrast ışık mikroskopunda fotoğraflama işlemi gerçekleştirilmiştir (Olympus CKX41). Fotoğraflama işlemlerinde kullanılan büyütme skalası 500 μ m'dir.

2.4 İstatistiksel analiz: Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı GraphPad Prism 5 yazılımı kullanılarak minimum %95 güven aralığı ile Student t testi ile belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

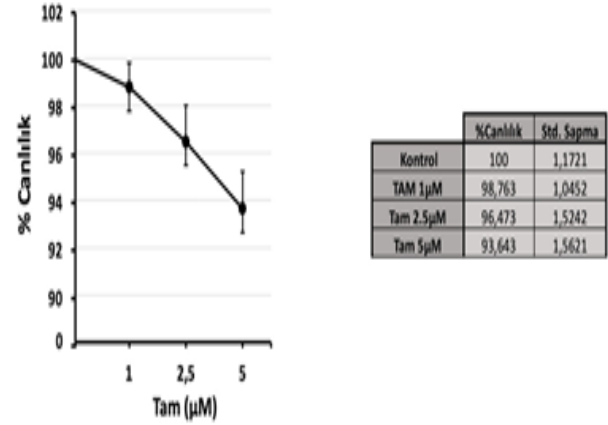
3.1 Bulgular

3.1.1 MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin TAM direncinin doğrulanması

MCF-7/TAMR-1 hücreleri uzun süreli olarak TAM mazurietisi sonrasında elde edilen TAM'a karşı direnç kazanmış meme kanseri hücreleridir [26]. Çalışmalarımızda MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin TAM direncini doğrulamak üzere 1, 2.5 ve 5 μ M dozlarında TAM uygulaması gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna eş hacimde TAM çözücüsü uygulanmıştır. TAM'ın MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferatif yeteneği üzerindeki etkileri WST-1 temelli hücre proliferasyon testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız beklendiği gibi TAM uygulamasına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferasyon yeteneğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişime neden olmadığı saptanmıştır (Şekil 1).

3.1.2 Kalsiyum iyonofor A23187 doz bağımlı olarak MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferatif özellikleri sınırlanmaktadır

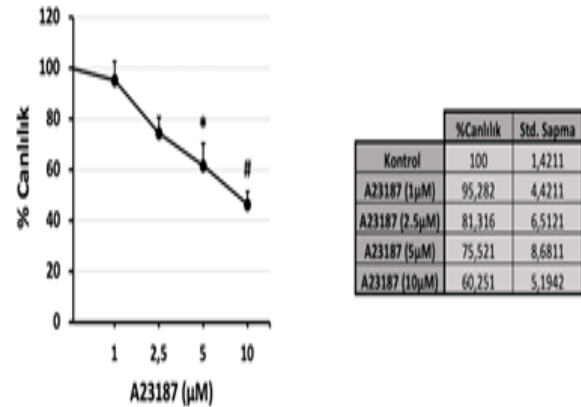
MCF-7/TAMR-1 hücelere 48 saat süre ile 1, 2.5, 5 ve 10 μ M A23187 uygulaması gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1: TAM uygulamasının MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi. MCF-7/TAMR-1 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kaplarına 10.000 hücre/kuyucuk konsantrasyonunda ekimi gerçekleştirildi. 24 sonra hücelere 1, 2.5 ve 5 μ M konsantrasyonunda tamoksifen uygulaması yapılarak 48 süre ile inkübe edildi. Süre sonunda WST-1 temelli hücre proliferasyon tayini gerçekleştirildi. Kontrol uygulaması olarak eş hacimde ajanların çözücü uygulandı. (* $p < 0.05$, # $p < 0.001$)

Kontrol uygulaması olarak eş hacimde çözücü uygulaması gerçekleştirilmiştir.

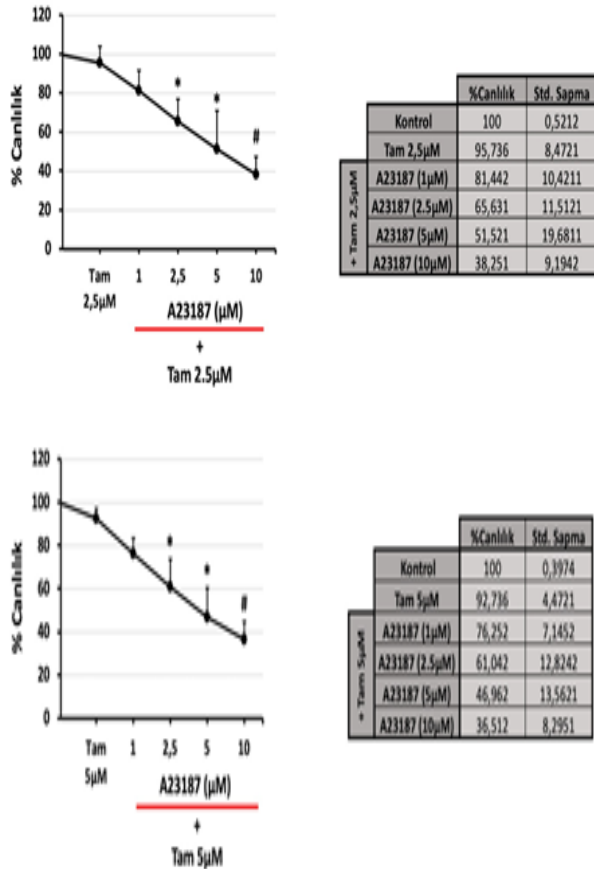
A23187'nin MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerindeki olası anti-proliferatif özelliklerini değerlendirmek üzere hücre proliferasyonundaki değişimler ölçülmüştür. Sonuçlarımız doğrultusunda, A23187 doz bağımlı olarak MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferasyon özelliklerini sınırlandırdığı belirlenmiştir. 5 ve 10 μ M A23187 uygulamaları istatistiksel olarak (sırasıyla * $p < 0.05$, # $p < 0.001$) anlamlı düzeyde MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferasyon özelliğini sınırlandırmıştır (Şekil 2).



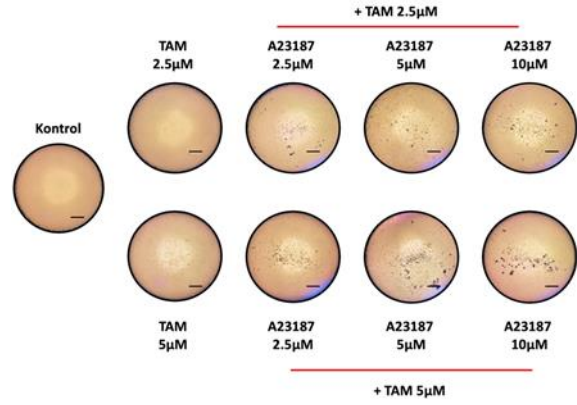
Şekil 2: A23187'nin MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferatif yeteneği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. MCF-7/TAMR-1 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kaplarına 10.000 hücre/kuyucuk konsantrasyonunda ekimi gerçekleştirildi. 24 sonra hücelere 1, 2.5, 5 ve 10 μ M konsantrasyonunda A23187 uygulaması yapılarak 48 süre ile inkübe edildi. Süre sonunda WST-1 temelli hücre proliferasyon tayini gerçekleştirildi. Kontrol uygulaması olarak eş hacimde ajanların çözücü uygulandı. (* $p < 0.05$, # $p < 0.001$)

3.1.3 MCF-7/TAMR-1 hücrelerine kalsiyum iyonofor A23187 ve Tamoksifen kombine uygulaması TAM duyarlılığını geliştirmektedir

MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin TAM karşı kazanmış olduğu direncin zayıflatılması amacıyla anti-proliferatif özelliğini göstermiş olduğumuz kalsiyum iyonoforu A23187'nin TAM ile kombine uygulamasının hücreleri üzerindeki etkileri hücre proliferasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu amaçla hücreler 48 saat süre ile 1, 2.5, 5 ve 10 μM A23187 uygulaması ile 2.5 veya 5 μM TAM kombine uygulamasına maruz bırakılmıştır. Kontrol uygulaması olarak 2.5 veya 5 μM TAM ve eş hacimde çözücü uygulaması gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarımız 2.5 μM TAM ile değişen dozlardaki A23187 eş uygulamasının sinerjistik olarak MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin tamoksifen duyarlılığını geliştirdiğini göstermiştir (Şekil 3a). Benzer sonuçlar 5 μM TAM ile değişen dozlardaki A23187 eş uygulaması sonuçlarından da elde edilmiştir (Şekil 3b). Yürütülen mikroskobik incelemelerde proliferasyon tahlili ile tutarlı olarak hücrelerde apoptotik hücre bulguları saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 3: A23187 ve TAM eş uygulamasının MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif özelliklerinin incelenmesi. MCF-7/TAMR-1 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kaplarına 10.000 hücre/kuyucuk konsantrasyonunda ekimi gerçekleştirildi. 24 sonra hücrelere 2.5 (Şekil 3a) veya 5 μM (Şekil 3b) TAM ve 1, 2.5, 5 ve 10 μM konsantrasyonunda A23187 eş uygulaması gerçekleştirildi. 48 saatin sonunda WST-1 temelli hücre proliferasyon tayini gerçekleştirildi. Kontrol uygulaması olarak eş hacimde ajanların çözücü uygulandı. (* $p < 0.05$, # $p < 0.001$)



Şekil 4: A23187 ve TAM eş uygulamasının MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif özelliklerinin mikroskobik incelenmesi. MCF-7/TAMR-1 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kaplarına 10.000 hücre/kuyucuk konsantrasyonunda ekimi gerçekleştirildi. 24 sonra hücrelere 2.5 veya 5 μM TAM ve 2.5, 5 ve 10 μM konsantrasyonunda A23187 eş uygulaması gerçekleştirildi. 48 saatin sonunda mikroskobik incelemeler gerçekleştirilerek fotoğraflanmıştır. Kontrol uygulaması olarak eş hacimde ajanların çözücü uygulandı. (Skala 500 μm)

3.2 Tartışma

TAM, meme tümör dokularına erişebilirliği oldukça iyi olduğundan, meme kanseri tedavisinde sık kullanılan SERM grubuna ait etkili bir tedavi seçeneğidir [8]. Ancak meme kanseri hücrelerinin TAM'a karşı direnç geliştirmesi hastalara sunulan bu etkili terapötik süreci sınırlandırmaktadır. Bu durum TAM direnci gelişen meme kanseri hastalarında sağ kalım oranlarının büyük oranda azaldığı gözlenmektedir. Bu nedenle meme kanserine karşı geliştirilecek etkili tedavi yaklaşımlarına süren ihtiyaç devam etmektedir.

TAM'a karşı gelişen direncin önüne geçilmesinde *in vitro* da farklı moleküler odakları hedef alan özgül moleküllerin TAM ile kombinasyonundan faydalanılmaktadır [27]. Çalışmalarımızda bu amaçla bir kalsiyum iyonoforu olan A23187 ile TAM kombinasyonu aracılı olarak TAM'a dirençli MCF-7/TAMR-1 hücrelerinde TAM duyarlılığı üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik çalışmalar sürdürülmüştür.

A23187 *Streptomyces chartreuses'* den izole edilen izole edilen hidrofobik bir moleküldür. A23187 seçici olarak Ca^{+2} iyonlarına bağlanarak lipit çift tabakasının hidrofobik iç kısmına nüfuz etmesini sağlayarak Ca^{+2} 'nin hücresel geçirgenliğini arttırmaktadır [28–30].

Hücre düzeyindeki Ca^{+2} düzeyleri mitokondriyal ve ER aracılı olarak koordine edilmektedir [31]. Bu süreç fizyolojik dengenin korunması için gerekli olmakla birlikte Ca^{+2} akışındaki değişimlerin çok sayıda patofizyolojik süreç ile güçlü şekilde ilişkilidir [32]. Stres koşulları altında ER'de depolanan Ca^{+2} 'nin mitokondriye yer değiştirmesi otofajik regülasyon, hücre döngüsü ve proliferasyon, metastaz ve invazyon, hücre yaşlanma ve hücre ölümü ile ilişkili olduğu bilinmektedir [33].

Hücre içi Ca^{+2} düzeyleri ile mitokondriyal dinamiklerdeki fonksiyonel bozulmanın demans, epilepsi, Alzheimer ve Parkinson, kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, retinitis pigmentosa, diyabet ve kanser gibi çok sayıda patogenez süreç ile ilişkilidir [34]. Doksorubisin dirençli

meme kanseri hücre hattı olan MCF-7/DOX ile sürdürülen çalışmalarda A23187'nin doz bağımlı olarak apoptotik hücre ölümünü indüklediği rapor edilmiştir [35]. Özellikle ilaç direnci geliştiren meme kanseri hücrelerinde sitozolik serbest Ca^{+2} düzeylerinin ilaç direnci gelişmesi ile doğrudan ilişkili olduğu önerilmiştir [35,36]. Çalışmalarımızdan elde edilen bulgular TAM dirençli MCF-7/TAMR-1 hücrelerine A23187 uygulamasına bağlı olarak hücrelerin proliferasyon oranlarında uygulama dozuna bağlı olarak azalma meydana geldiği belirlenmiştir (Şekil 2). Benzer şekilde A23187'nin TAM ile farklı dozlardaki eş uygulaması MCF-7/TAMR-1 hücrelerinin proliferatif özellikleri kontrol ve yalnızca TAM uygulanan gruplara kıyasla büyük oranda sınırlandırmıştır (Şekil 3a, 3b). Çalışmalarımız takibinde gerçekleştirilen mikroskopik gözlemlerde MCF-7/TAMR-1 hücrelerinde A23187 uygulama dozuna bağlı olarak TAM kombinasyonu ile birlikte apoptotik hücre ölümünü işaret eden bulgular gözlenmiştir (Şekil 4). Bulgularımız MCF-7/TAMR-1 hücrelerine A23187 uygulaması sonrasında hücre içi Ca^{+2} düzeylerinde meydana gelen değişime bağlı olarak hücrelerde indüklenen apoptotik süreç ile ilişkili olarak hücre proliferasyonunda azalma olduğunu önermektedir. TAM'ın glioma ve meme kanseri hücrelerinde hücre içi Ca^{+2} düzeylerinde artışa neden olarak hücre proliferasyonunu azalttığı ve apoptotik hücre ölümünü indüklediği rapor edilmiştir [25]. TAM ile A23187 eş uygulamasına ilişkin sürdürdüğümüz çalışmalarda bulgularımız; TAM dirençli MCF-7/TAMR-1 hücrelerinde A23187 aracılı olarak artan hücre içi Ca^{+2} düzeylerine TAM'ın katkıda bulunduğu ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonunun daha güçlü bir düzeyde baskılandığını düşündürmektedir. Ancak bu yaklaşımın doğrulanması için hücre içi Ca^{+2} düzeylerinin ölçülerek Ca^{+2} sinyalizasyonu ile ilişkili protein düzeylerindeki değişimlerin karakterize edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Toplu olarak sonuçlarımız TAM'a dirençli meme kanseri hücrelerinde kalsiyum iyonoforu A23187 aracılı olarak hücre içi Ca^{+2} sinyalizasyonunun modülasyonunun ve TAM ile eş uygulamaya bağlı olarak hücrelerdeki TAM duyarlılığının artırılmasında Ca^{+2} sinyalizasyonunun destek verdiğini önermektedir.

4. Sonuç

TAM meme kanseri tedavisinde sıklıkla başvuru olan endokrin tedavi yaklaşımında hastalarda oral yolla kullanılan seçici östrojen reseptörü modülatörüdür. Her ne kadar TAM'ın meme kanseri hücreleri üzerindeki etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olsa da meme kanseri hücrelerinin reseptör ifade profillerinde gözlemlenen değişimler veya diğer nedenlerle kazanılmış farmakolojik direnç gelişimi tedaviyi büyük oranda sınırlandırmaktadır [9,10]. Bu nedenle TAM duyarlılığını geliştirecek yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalarımızda bir kalsiyum iyonoforu olan A23187'nin TAM direnci sergileyen MCF-7/TAMR-1 hücreleri üzerinde anti-proliferatif özelliklere sahip olduğu ve TAM duyarlılığını geliştirerek meme

kanseri hücrelerinin proliferatif özelliklerini büyük oranda sınırlandırdığı belirlenmiştir. Bulgularımız A23187 ve diğer hücresel kalsiyum regülasyonu üzerinde etkinliğe sahip biyomoleküllerin meme kanseri hücrelerindeki TAM direncinin aşılmasına yönelik umut vaat ettiğini önermektedir.

5. Teşekkürler ve Bilgilendirme

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen TSG-2021-8302 numaralı projemiz kapsamındaki bütçeden faydalanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm yazarlar çalışmalarımızda herhangi bir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedir.

Referanslar

1. Torre, LA, Bray, F, Siegel, R.L, Ferlay, J, Lortet-Tieulent, J, Jemal, A, Global cancer statistics, 2012, *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015, 65(2), 87-108.
2. Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Senkus, E. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). 2020.
3. Prat, A, Perou, C.M, Deconstructing the molecular portraits of breast cancer, *Molecular oncology*, 2011, 5(1), 5-23.
4. Harbeck, N, Gnant, M. Breast cancer, *The Lancet*, 2017, p. 1134-50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31891-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31891-8)
5. Santen, R.J, Brodie, H, Simpson, E.R, Siiteri, P.K, Brodie, A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target, *Endocrine reviews*, 2009, 30(4), 343-375.
6. Dixon, J.M. Endocrine resistance in breast cancer, *New Journal of Science*, 2014, 2014.
7. Liu, S, Han, S.J, Smith, C.L, Cooperative activation of gene expression by agonists and antagonists mediated by estrogen receptor heterolog dimer complexes, *Molecular pharmacology*, 2013, 83(5), 1066-1077.
8. An, K.C, Selective estrogen receptor modulators, *Asian Spine Journal*, 2016, 10(4), 787.
9. Osborne, C.K, Schiff, R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer, *Annual review of medicine*, 2011, 62, 233-247.
10. Abdel-Hafiz, H.A, Epigenetic mechanisms of tamoxifen resistance in luminal breast cancer, *Diseases*, 2017, 5(3), 16.
11. Bagur, R, Hajnóczky, G, Intracellular Ca^{2+} sensing: its role in calcium homeostasis and signaling, *Molecular cell*, 2017, 66(6), 780-788.
12. Berridge, M.J, Lipp, P, Bootman, M.D, The versatility and universality of calcium signalling, *Nature reviews Molecular cell biology*, 2000, 1(1), 11-21.
13. Wakai, T, Vanderheyden, V, Fissore, R.A, Ca^{2+} signaling during mammalian fertilization: requirements, players, and adaptations, *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2011, 3(4), a006767.
14. Hagenston, A.M, Bading, H. Calcium signaling in synapse-to-nucleus communication, *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2011, 3(11), a004564.
15. Bezprozvanny, I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases, *Trends in molecular medicine*, 2009, 15(3), 89-100.
16. Jayakumar, S, Hasan, G. Neuronal calcium signaling in metabolic regulation and adaptation to nutrient stress, *Frontiers in neural circuits*, 2018, 12, 25.
17. Varghese, E, Samuel, S.M, Sadiq, Z, Kubatka, P, Liskova, A, Benacka, J, et al. Anti-cancer agents in proliferation and cell death: the calcium connection, *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(12), 3017.
18. Marchi, S, Giorgi, C, Galluzzi, L, Pinton, P. Ca^{2+} fluxes and cancer, *Molecular cell*, 2020, 78(6), 1055-1069.
19. So, C.L, Saunus, J.M, Roberts-Thomson, S.J, Monteith, G.R, Calcium signalling and breast cancer. In: *Seminars in Cell & Developmental Biology*, Academic Press, 2019. p. 74-83.
20. Roberts-Thomson, S.J, Chalmers, S.B, Monteith, G.R, The calcium-signaling toolkit in cancer: remodeling and targeting, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2019, 11(8), a035204.
21. Saldías, M.P, Maureira, D, Orellana-Serradell, O, Silva, I, Lavanderos, B, Cruz, P, et al. TRP channels interactome as a novel therapeutic target in breast cancer, *Frontiers in oncology*, 2021, 1321.

22. White, C.D, Sacks, D.B, Regulation of MAP kinase signaling by calcium, In: *MAP Kinase Signaling Protocols*, Humana Press, Totowa, N.J, 2010. p. 151-165.
23. Aitken, R.J, Paterson, M, Fisher, H, Buckingham, D.W, van Duin, M, Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function, *Journal of Cell Science*, 1995, 108(5), 2017-2025.
24. Hasegawa, G, Akatsuka, K, Nakashima, Y, Yokoe, Y, Higo, N, Shimonaka, M. Tamoxifen inhibits the proliferation of non-melanoma skin cancer cells by increasing intracellular calcium concentration, *International journal of oncology*, 2018, 53(5), 2157-2166.
25. Zhang, W, Couldwell, W.T, Song, H, Takano, T, Lin, J.H, Nedergaard, M, Tamoxifen-induced enhancement of calcium signaling in glioma and MCF-7 breast cancer cells, *Cancer Research*, 2000, 60(19), 5395-5400.
26. Madsen, M.W, Reiter, B.E, Lykkesfeldt, A.E, Differential expression of estrogen receptor mRNA splice variants in the tamoxifen resistant human breast cancer cell line, MCF-7/TAMR-1 compared to the parental MCF-7 cell line, *Molecular and cellular endocrinology*, 1995, 109(2), 197-207.
27. Jiang, Q, Zheng, S, Wang, G, Development of new estrogen receptor-targeting therapeutic agents for tamoxifen-resistant breast cancer, *Future medicinal chemistry*, 2013, 5(9), 1023-1035.
28. Reed, P.W, Lardy, H.A, A23187: a divalent cation ionophore, *Journal of Biological Chemistry*, 1972, 247(21), 6970-6977.
29. Zmijewski, MJ, Wong, R, Paschal, J.W, Dorman, D.E, The biosynthesis of antibiotic A23187, *Tetrahedron*, 1983, 39(8), 1255-1263.
30. Chaney, M.O, Demarco, P.V, Jones, N.D, Occolowitz, J.L, Structure of A23187, a divalent cation ionophore, *Journal of the American Chemical Society*, 1974, 96(6), 1932-1933.
31. Verma, M, Wills, Z, Chu, C.T, Excitatory Dendritic Mitochondrial Calcium Toxicity: Implications for Parkinson's and Other Neurodegenerative Diseases, *Frontiers in neuroscience*, 2018, 523.
32. Brookes, P.S, Yoon, Y, Robotham, J.L, Anders, M.W, Sheu, S.S, Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle, *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2004.
33. Ivanova, H, Kerkhofs, M, La, Rovere, R.M, Bultynck, G, Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Ca²⁺ Fluxes Underlying Cancer Cell Survival, *Frontiers in oncology*, 2017, 7,70.
34. de Castro, I.P, Martins, L.M, Tufi, R, Mitochondrial quality control and neurological disease: an emerging connection, *Expert reviews in molecular medicine*, 2010, 12.
35. Chen, J.S.K, Konopleva, M, Andreeff, M, Multani, A.S, Pathak, S, Mehta, K, Drug-resistant breast carcinoma (MCF-7) cells are paradoxically sensitive to apoptosis, *Journal of cellular physiology*, 2004, 200(2), 223-234.
36. Chen, J.S.K, Agarwal, N, Mehta, K, Multidrug-resistant MCF-7 breast cancer cells contain deficient intracellular calcium pools, *Breast cancer research and treatment*, 2002, 71(3), 237-247.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(2): 228-233

Association Between Cardiac Remodeling and the Index of Cardiac Electrophysiologic Balance

Kardiyak Yeniden Şekillenme ile Kardiyο-Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki

Mustafa Duran¹, Zafer Büyükterzi¹, Mehmet Burak Özen²

¹Konya Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Konya, Türkiye

²Manisa Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Manisa, Türkiye

e-mail: drmustafaduran44@gmail.com, buyukterzizafer@hotmail.com, mehmetburakozen@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5937-235X

ORCID: 0000-0001-9391-049X

ORCID: 0000-0002-9499-3466

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Duran

Gönderim Tarihi / Received: 18.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 03.06.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1025493

Öz

Giriş ve Amaç: Miyokart enfarktüsüne yanıt olarak ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler, kardiyak yeniden şekillenme ile sonuçlanır. Tedavi edilmediği takdirde bu patolojik süreç, ventriküler fonksiyonun bozulmasına ve malign ventriküler aritmilerin gelişmesine neden olur. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan EKG tabanlı kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksinin çeşitli kardiyak durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, miyokart enfarktüsü sonrası gelişen kardiyak yeniden şekillenme ile kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Ocak 2020 ile Ocak 2021 arasında hastanemize akut miyokart enfarktüsü ile başvuran ve başarılı perkütan koroner girişim uygulanan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Kardiyak yeniden şekillenmenin değerlendirilmesi amacıyla; sol ventrikül (SV) kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK), tedavi başlamadan önce ve işlemten altı ay sonra kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksi parametreleri (QT/QRS, QTc/QRS) ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza göre, altı aylık takip sonunda QT/QRS ve QTc/QRS değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (4.73 ± 0.60 vs 4.62 ± 0.55 & 4.93 ± 0.59 vs 4.78 ± 0.55 , sırasıyla $p < 0.001$). Başlangıç değerlerine kıyasla SV kütle ve SVKİ değerlerinde anlamlı düşüşler tespit edildi (208.85 ± 40.30 g vs 198.15 ± 37.18 g & 108.21 ± 19.84 g/m² vs 103.49 ± 19.58 g/m², sırasıyla $p < 0.001$). Hem SV kütle hem de SVKİ, kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksi parametreleri ile anlamlı bir korelasyona sahipti ($p < 0,001$).

Sonuç: Sonuçlarımız, kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksi parametrelerinin kardiyak yeniden şekillenmeyi öngörme açısından potansiyel olarak yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyο-elektrofizyolojik denge indeksi, kardiyak yeniden şekillenme, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi.

Abstract

Objective: Pathophysiological changes in response to myocardial infarction (MI) result in cardiac remodeling. Left untreated this pathologic process contributes to impairment of ventricular function and development of malignant ventricular arrhythmias. Recently introduced ECG-based marker index of cardio-electrophysiological balance (iCEB) has been shown to be associated with various cardiac conditions. Herein, we aimed to investigate the association between the iCEB and cardiac remodeling in post-MI patients.

Materials and Methods: Patients aged ≥ 18 years presenting with acute MI who underwent successful percutaneous coronary intervention between January 2020 and January 2021 were recruited. Regarding the assessment of cardiac remodeling, left ventricular (LV) mass, LV mass index (LVMI), and relative wall thickness (RWT) were measured

before the start of treatment and six months after the procedure along with the QT/QRS ratio (iCEB), and QTC/QRS ratio (iCEBc).

Results: According to our study, estimated QT/QRS (iECB) and QTc/QRS (iECBc) ratios were found to be significantly lower at six-month follow-up compared to baseline values (4.73 ± 0.60 vs 4.62 ± 0.55 & 4.93 ± 0.59 vs 4.78 ± 0.55 , $p < 0.001$ respectively). There were significant reductions of estimated LV mass and LVMI at six-month follow-up compared to baseline values (208.85 ± 40.30 g vs 198.15 ± 37.18 g & 108.21 ± 19.84 g/m² vs 103.49 ± 19.58 g/m², $p < 0.001$ respectively). Both LVM and LVMI had a significant correlation with iCEB and iCEBc ($p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest that iCEB may potentially be a useful marker in terms of predicting cardiac remodeling.

Keywords: Cardiac remodeling, index of cardio-electrophysiological balance, left ventricular mass, left ventricular mass index,

1. Introduction

Myocardial infarction (MI) has unfavorable effects on the structural and functional properties of the myocardium. Due to the limited regenerative capacity of cardiomyocytes, MI survivors usually present with poor ventricular performance, defined as cardiac remodeling. This condition is commonly associated with heart failure and ventricular arrhythmias [1]. Therefore, several therapeutic interventions including, pharmacological approaches, percutaneous coronary intervention (PCI), and open surgery have been implemented to slow or reverse cardiac remodeling and reduce the risk of ventricular arrhythmias [2-4].

Recently a novel noninvasive marker which reflects the balance between cardiac depolarization and repolarization has been introduced. Index of cardio-electrophysiological balance (iCEB), measured as QT interval divided by QRS duration, serve as an ECG-based derivative of cardiac wavelength and is associated with malignant ventricular arrhythmias [5,6]. However, there is a paucity of data in the literature regarding the association between the iCEB and cardiac remodeling.

In this study, we aimed to investigate the association between the iCEB and cardiac remodeling in post-MI patients.

2. Material and Method

2.1 Study design and population

In this study, patients aged ≥ 18 years presenting with acute MI who underwent successful PCI between January 2020 and January 2021 were recruited. Diagnosis of acute MI was defined based on criteria by the European Society of Cardiology [7]. Patients with prior history of congestive heart failure, atrial fibrillation (AF), permanent cardiac pacemaker implantation, sick sinus syndrome, any kind of bundle branch blocks, pre-excitation syndromes, or atrioventricular blocks were excluded. Patients who were on medications known to affect cardiac conduction and those nonadherent to their medical treatment following the procedure were also excluded. All subjects were evaluated before the start of treatment and six months after the successful PCI. Patients' demographics, medical history, anthropometric measurements, medications, electrocardiographic and echocardiographic measurements were recorded. Informed consent was obtained from all patients in accordance with ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki protocol and approved by the

Ethics Committee of Konya State Hospital (approval number: 11-22, date: 11.11.2021).

2.2 Coronary angiograms

PCI procedures were performed through the femoral or radial artery using 6 Fr or 7 Fr sheaths. All patients were treated with dual antiplatelet therapy including aspirin (162–325-mg), and clopidogrel (600 mg) loading dose, or ticagrelor (180 mg) loading dose prior to the procedure. Aspirin was continued indefinitely and clopidogrel or ticagrelor was recommended for 12 months. Other medications, including inhibitor of the angiotensin-converting enzyme (ACE) or angiotensin II type 1 receptor blocker (ARB), beta-blockers, nitrates, and statins were prescribed according to standardized protocols. Adjunctive pharmacotherapies, the type of stent, use of pre-dilatation, and post-dilatation were at the discretion of the interventional cardiologist. Epicardial coronary blood flow was quantified visually using the Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI) flow grade classification [8]. Procedural success was defined as residual stenosis $< 20\%$ and TIMI flow grade 3.

2.3 Echocardiographic evaluation

During the echocardiographic examination parasternal long-axis, short-axis, and apical 4-chamber and 2-chamber images were obtained and evaluated using M-mode, 2-D, continuous wave Doppler, pulse wave Doppler, and tissue Doppler methods according to American Echocardiography Society criteria [9]. M-mode and standard 2-dimensional (2D) echocardiographic evaluation were performed on all patients with TTE using Vivid S5 (GE Healthcare, Horten, Norway) 1-3 MHz transducer. All measurements were performed by a cardiologist who was blind to the patient data and study protocol and verified by a second physician to avoid errors in measurements.

With respect to evaluating cardiac remodeling, we used novel echocardiographic parameters including, left ventricular (LV) mass, LV mass index (LVMI), and relative wall thickness (RWT). In our study, the Devereux equation; $LV\ mass = 0.8 \times [1.04 \times (interventricular\ septal\ thickness + left\ ventricular\ end-diastolic\ diameter + posterior\ wall\ thickness)^3 - (left\ ventricular\ end-diastolic\ diameter)^3] + 0.6$ (g), was used to calculate left ventricular mass, [10]. LVMI was calculated by dividing an individual's LV mass by body surface area ($body\ weight^{0.425} \times height^{0.725} \times 0.007184$), [11]. RWT was also calculated by using the formula; $2 \times$

(posterior wall thickness/left ventricular end-diastolic diameter).

2.4 ECG interpretation

The standardization and interpretation of the ECG parameters were performed according to the guidelines of the American Heart Association and the Heart Rhythm Society [12]. The 12-lead ECGs were recorded at a gain of 10mm/mV and a paper speed of 25mm/s (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) at rest in the supine position. All of the ECG recordings were sent to a digital platform to decrease the margin of error during evaluation and then a software (Adobe Photoshop) was used for magnification. An appropriate ECG was defined as at least 10 analyzable leads for the required measurements. Otherwise, the ECG was considered to be inadequate. Standard ECG parameters including heart rate (b.p.m.), P wave, QRS interval (ms), QT interval (ms), corrected QT (QT_c) interval (ms), QT/QRS ratio (iCEB), and QT_c/QRS ratio (iCEB_c) were analyzed. ECG measurements were performed by a cardiologist who was blind to the patient data and verified by a second physician to avoid errors in measurements. An average value of three readings was calculated for each lead. QT interval was measured from the onset of the QRS complex to the point at which the tangent of the maximal downslope of the descending limb of the T wave crossed the isoelectric baseline and was corrected for heart rate with the Bazett formula: $cQT = QT \sqrt{(R-R \text{ interval})}$. QT_c difference (V1-V6) was measured by subtracting the QT_c in lead V6 from that in lead V1 and these intervals should be validated as the mean value from at least 3 to 5 cardiac cycles [13]. Finally, the iCEB and iCEB_c were calculated from these measurements. Intraobserver and interobserver coefficients of variation (SD of differences between two observations divided by the mean value and expressed as percent) were found to be 1.0% and 1.6% respectively.

2.5. Statistical analysis

Data were analyzed with the SPSS software version 21.0 for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp, USA). In this study, data are expressed as mean±SD for continuous variables and as counts and percentages for categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov's and Shapiro-Wilk test was used to evaluate the distribution of continuous variables. The χ^2 test and Fisher's exact test were used to analyze categorical variables. Student's t-test was used for continuous variables with normal distribution and the values were presented as mean ± SD. Comparison of intergroup continuous variables without normal distribution was analyzed using Mann-Whitney U-test. Relationships between continuous variables were calculated by using Spearman's rank correlation coefficient. In all analyses, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

Of the 813 patients initially screened, 136 patients (66.9% men; mean age: 63.24±7.96 years) were enrolled. The patient characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Comparison of baseline and sixth-month follow-up clinical and laboratory findings of patients

Variables			
Age		63.24±7.96	
Sex, n (%)	Female	45	(33.09)
	Male	91	(66.91)
Smoking history, n (%)		85	(62.50)
DM, n (%)		54	(39.70)
HT, n (%)		81	(59.55)
Prior CAD, n (%)		69	(50.74)
COPD, n (%)		36	(26.45)
	Baseline	6th month follow up	p-value
BMI, k/m ²	28.26±3.93	28.28±3.88	0.834
Total Cholesterol (mg/dL)	221.06±42.92	207.49±15.26	0.066
HDL (mg/dL)	33.63±12.92	38.26±10.32	0.052
LDL (mg/dL)	160.55±42.48	131.54±42.42	0.006
Triglyceride (mg/dL)	211.87±91.17	183.61±95.35	0.078
Glucose (mg/dL)	157.17±56.44	133.07±64.25	0.015
HbA1c (%)	7.18±1.68	6.88±1.08	0.009
Uric acid (mg/dL)	5.87±1.22	5.01±1.68	0.002
Creatinine (mg/dL)	0.91±0.23	1.05±0.36	0.001
eGFR (CKD-EPI)	99.73±23.46	82.57±27.71	0.001
WBC (10 ³ /mm ³)	9.23±1.69	8.19±2.64	0.052
Hemoglobin (g/dL)	13.58±1.60	13.66±1.74	0.701
Platelet (10 ³ /mm ³)	242.97±68.21	257.34±66.47	0.079
Neutrophil (10 ³ /mm ³)	6.18±1.33	5.54±1.39	0.001
Lymphocyte (10 ³ /mm ³)	2.26±0.65	2.25±1.74	0.966

DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, CAD: coronary artery disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, BMI: body mass index, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell

Follow-up outcomes of electrocardiographic measurements are presented in Table 2. According to our study, there were significant improvements in calculated QRS, QT, and QT_c intervals ($p < 0.05$). In addition, estimated QT/QRS (iECB) and QT_c/QRS (iECB_c) ratios were found to be significantly lower at six-month follow-up compared to baseline values (4.73±0.60 vs 4.62±0.55 & 4.93±0.59 vs 4.78±0.55, $p < 0.001$ respectively). Baseline and follow-up echocardiographic measurements are presented in Table 3.

Table 2. Comparison of baseline and sixth-month follow-up electrocardiographic findings of patients

	Baseline	6 th month follow-up	p-value
Heart rate, ms	69.22±8.68	68.12±4.98	0.051
P wave, ms	79.12±5.54	77.52±4.24	0.058
QRS, ms	98.06±13.03	96.13±12.27	0.006
QT, ms	459±49.17	440±53.91	0.001
QTc, ms	478.91±50.40	456.38±53.99	0.004
Tpe, ms	90.56±9.05	87.21±10.01	0.001
Tpe/QT	0.197±0.01	0.199±0.02	0.228
Tpe/QTc	0.189±0.01	0.191±0.02	0.008
iCEB	4.73±0.600	4.62±0.552	<0.001
iCEBc	4.93±0.593	4.78±0.558	<0.001

iCEB: index of cardiac electrophysiological balance, iCEBc: corrected index of cardiac electrophysiological balance, ms: millisecond

Table 3. Comparison of baseline and sixth-month follow-up echocardiographic findings of patients

	Baseline	6 th month follow-up	p-value
LVEF, %	47.74±11.17	53.9±8.55	0.001
LVEDD, mm	51.05±4.22	50.61±4.44	0.058
LVESD, mm	30.03±5.88	33.07±6.17	0.026
LA, mm	38.69±4.26	36.75±4.39	0.001
RA, mm	33.24±3.22	32.19±2.76	0.004
IVS, mm	90.56±9.05	85.21±10.01	0.001
PW, mm	100.3±1.36	98.68±1.14	0.058
LV mass, g	208.85±40.30	198.15±37.18	<0.001
LVMI, g/m ²	108.21±19.84	103.49±19.58	<0.001
RWT	0.428±0.069	0.421±0.042	0.008

LVEF: left ventricular ejection fraction, LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: left ventricular end-systolic diameter, LA: left atrium, RA: right atrium, IVS: interventricular septum, PW: posterior wall, LVMI: left ventricular mass index, RWT: relative wall thickness

According to our study, there were significant improvements in terms of changes in left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic (LVESD), left atrial (LA), right atrial (RA) diameter, and interventricular septum (IVS) thickness ($p<0.05$). Regarding echocardiographic indices of cardiac remodeling, there were significant reductions of estimated LV mass and LVMI at six-month follow-up compared to baseline values (208.85±40.30 g vs 198.15±37.18 g & 108.21±19.84 g/m² vs 103.49±19.58 g/m², $p<0.001$ respectively). This trend was also observed in RWT (0.428±0.069 vs 0.421±0.042, $p=0.008$).

Spearman's rank correlation coefficient analysis for LVM and LVMI showed that both LVM and LVMI had a significant inverse correlation with LVEF, iCEB, and iCEBc ($p<0.001$ for both comparisons); and a positive correlation with serum creatinine and eGFR ($p<0.05$ for both comparisons) (Table 4).

Table 4. Correlation of laboratory, electrocardiographic, and echocardiographic parameters with LV mass and LVMI in the entire study population

	LV Mass, g	LVMI, g/m ²
Creatinine (mg/dL)	0.232*	0.236*
eGFR (CKD-EPI)	0.279*	0.283*
QT, ms	-0.295*	0.124
QTc, ms	-0.269*	0.095
Tpe, ms	0.034	0.028
iCEB	-0.412**	-0.503**
iCEBc	-0.523**	-0.582**
LVEF, %	-0.443**	-0.511**
RA, mm	-0.029	0.188
LA, mm	-0.389*	-0.409**

* $p<0.05$, ** $p<0.001$; Spearman's rank correlation

3.2. Discussion

In the present study, we investigated the association between the iCEB and cardiac remodeling in post-MI patients by using echocardiographic indices of cardiac remodeling. Our results indicate that improvement in iCEB is strongly associated with reverse cardiac remodeling.

It has been well established that pathophysiological changes in response to myocardial injury result in cardiac remodeling as well as development of adverse cardiac events [14]. Among the various known factors, MI is the most common etiologic factor associated with cardiac remodeling. Myocardial injury secondary to MI results in structural and functional changes in the infarcted area [15,16]. In response to myocardial injury following MI, cellular and molecular alterations occurring in the infarcted area begin rapidly and continue to proceed depending on the severity of the disease and associated factors. Left untreated this pathologic process contributes to impairment of ventricular function and development of malignant ventricular arrhythmias. Besides, ventricular dysfunction complicating MI significantly increases the risk of death [17-20]. Therefore, a better understanding of the predictors of cardiac remodeling in post-MI patients and administrating treatment modalities that are proven to improve this pathological condition is mandatory.

In this study, we used a novel ECG-based marker, index of cardio-electrophysiological balance (iCEB), not only for observing the impact of MI on ventricular functions but for evaluating the effects of applied therapeutic approaches on cardiac remodeling following MI. With respect to assessing ventricular functions and cardiac remodeling, we preferred echocardiographic indices of

cardiac remodeling including LV mass, LVMI, and RWT. Among the well-known parameters for determining cardiac remodeling, these echocardiographic indices give the most precise results and have been extensively validated in clinical practice. In addition, these geometrical indices are strongly associated with adverse cardiac events in various clinical conditions [21,22]. However, alterations in cardiac wavelength resulting from myocardial injury and its relation to geometrical indices of cardiac remodeling have yet to be determined.

According to our study, there was an absolute reduction in echocardiographic indices of cardiac remodeling in post-MI patients who underwent successful PCI accompanied by optimal medical treatment, and this reduction was strongly associated with improvements in calculated iCEB and iCEBc values. Despite the calculated several parameters, both iCEB and iCEBc showed the most significant correlation between the LVM and LVMI ($p < 0.001$ for both comparisons). The iCEB is an ECG-based parameter that is equal to the cardiac wavelength λ ($\lambda = \text{effective refractory period (ERP)} \times \text{conduction velocity}$). Recent studies have shown that this parameter provides a more reliable prediction of cardiac proarrhythmic risk compared to other ECG parameters including Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc. High iCEB values are associated with TdP, whereas low values are associated with non-TdP mediated VT/VF. According to those studies, there was a strong association between increased values of iCEB and the development of malignant ventricular arrhythmias following the administration of dofetilide, an IKr blocker. In addition, iCEB and iCEBc were significantly increased in genotype-positive congenital long QT syndrome (LQTS) patients [5,6]. Apart from those studies, estimated iCEB and iCEBc ratios were found to be higher in patients with acute myocarditis compared to healthy control subjects which speculated as the underlying mechanism of increased frequency of ventricular arrhythmias in this patient population [23]. This relation was also observed in high risk patients with pulmonary embolism. According to a study conducted by Alsancak et al. hemodynamically unstable patients with pulmonary embolism who underwent thrombolytic therapy showed higher values of Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio compared with healthy control participants. They also observed a significant reduction in calculated iCEB and iCEBc values following thrombolytic therapy in this patient population. Considering the strong association between the impaired right ventricular functions and proarrhythmogenic status in patients with pulmonary embolism, they speculated that improvements in iCEB and iCEBc may predict reverse right ventricular remodeling in high risk patients following thrombolytic therapy [24].

Results of our study are compatible with the outcomes of previous studies that showed the strong association between the iCEB and increased risk of ventricular arrhythmias. Considering the strong link between cardiac remodeling and the development of ventricular

arrhythmias, our study also confirmed that reverse cardiac remodeling is associated with decreased risk of ventricular arrhythmias.

Limitations

The major limitation of this study is participants were observed over a relatively short period. Randomized trials with long-term follow-up can provide more detailed information about the association between the iCEB and cardiac remodeling. It is also a relatively small, single-center study. In addition, we did not subgroup patients into STEMI and NSTEMI and did not interpret the available parameters according to these subgroups. Finally, the determination of LV mass, LVMI, and RWT were limited by the availability and interpretability of conventional echocardiographic measurements. Assessment of those parameters by cardiac magnetic resonance imaging (MRI) or computerized tomography (CT) will provide more accurate results.

4. Conclusion

The present study highlights that successful revascularization accompanied by optimal medical treatment has favorable effects on LV geometry and iCEB. Our results suggest that iCEB may potentially be a useful marker in terms of predicting cardiac remodeling.

References

1. Cohn, J.N, Ferrari R, Sharpe N, Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling, Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling, *Journal of the American College of Cardiology*, 2000, 35, 569-582.
2. Sacks, C.A, Jarcho, J.A, Curfman, G.D, Paradigm shifts in heart-failure therapy a timeline, *New England Journal of Medicine*, 2014, 71, 989-991.
3. Behfar, A, Crespo-Diaz, R, Terzic, A, Gersh, B.J, Cell therapy for cardiac repair lessons from clinical trials, *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 11, 232-246.
4. Yücel, H, Şenarşlan, D.A, Relationship Between Progression of Atherosclerosis and Hematological Parameters in Patients with Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgery, *Celal Bayar Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 7(1), 29-34.
5. Lu, H.R, Yan, G.X, Gallacher, D.J, A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)-plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: Beyond QT-prolongation and torsades de pointes (TdPs), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2013, 68, 250-259.
6. Robyns, T, Lu, H.R, Gallacher, D.J, Garweg, C, Ector, J, Williams, R et al, Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a new biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2016, 21, 294-304.
7. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, M.J, Ducci, C.B, Bueno, H, et al, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2018, 39, 119-77.
8. Gibson, C.M, Schomig, A, Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion, *Circulation*, 2004, 109, 3096-3105.
9. Quinones, M.A, Otto, C.M, Stoddard, M, Waggoner, A, Zoghbi, W.A, Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography, Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the

- Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2002, 15, 167–84.
10. Devereux, R.B, Alonso, D.R, Lutas, E.M, Gottlieb, G.J, Campo, E, Sachs, I, et al., Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings, *Journal of the American College of Cardiology*, 1986, 57, 450–458.
 11. Verbraecken, J, Van de Heyning, P, De Backer, W, Van Gaal, L, Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults, A comparison study, *Metabolism*, 2006, 55, 515-24.
 12. Kligfield, P, Gettes, S.L, Bailey, J.J, Childers R, Deal, B.J, Hancock, W, et al., Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram, *Circulation*, 2007, 115, 1306–1324.
 13. Goldenberg, I, Moss, A.J, Zareba, W, QT interval: how to measure it and what is “normal”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2006, 17, 333–6.
 14. Azevedo, P.S, Polegato, B.F, Minicucci, M.F, Paiva, S.A.R, Zornof, L.A.M, Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2016, 106, 62–69.
 15. Anand, I.S, Florea, V.G, Solomon, S.D, Konstam, M.A, Udelson, J.E, Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials, *Journal of Cardiac Failure*, 2002, 8, S452-64.
 16. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J, Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2009, 92, 157-64.
 17. Expert Group on Biomarkers. Biomarkers in cardiology--part 1--in heart failure and specific cardiomyopathies, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014, 103, 451-9.
 18. Heusch, G, Libby P, Gersh, B, Yellon, D, Böhm, M, Lopaschuk, G, et al., Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure, *The Lancet*, 2014, 383, 1933-43.
 19. Liu L, Eisen, H.J, Epidemiology of heart failure and scope of the problem, *Cardiology Clinics*, 2014, 32, 1-8.
 20. Pimentel, M, Zimmerman, L.I, Rohde, L.E, Stratification of the risk of sudden death in nonischemic heart failure, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014, 103, 348-57.
 21. Hernández, D, Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: New approach to a deadly disorder, *Nephrology Dialysis Transplant*, 2004, 19, 1682–86.
 22. Verma, A, Meris, A, Skali, H, Ghali, J.K, Arnold, J.M, Bourgoun, M, et al, Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarctiOn) Echocardiographic Study, *Journal American College of Cardiology: Cardiovasc Imaging*, 2008, 1, 582-91.
 23. Yumurtacı, O, Kurt, C, Ucar, M.F, Cihan, O, Usefulness Of Electrocardiographic Markers To Predict Ventricular Arrhythmias In Acute Myocarditis Patients, *Turkish Medical Student Journal*, 2017, 4, 6-10.
 24. Alsancak, Y, Sahin, A.T, Gurbuz, A.S, Sertdemir, A.L, Icli, A, Akilli H, et al., Index of cardiac-electrophysiological balance and the effects of thrombolytic therapy on the electrocardiogram of patients with pulmonary embolism, *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, 2020, 66, 1657-1665.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 234-238

COVID-19 Dönemine Ait Mavi Kod Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation Of Code Blue Application Results For The COVID-19 Period

Tarık Kaçar¹, Alper Tunga Demiraslan², İsmet Topçu¹, Gönül Tezcan Keleş^{1*}

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

²Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa, Türkiye.

e-mail: kacartarik52@gmail.com, dmraslan@yahoo.com , topcuismet@yahoo.com , gtezkeles@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-2757-7638

ORCID: 0000-0003-4621-0516

ORCID: 0000-0002-2783-2865

ORCID: 0000-0002-6879-5124

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gönül Tezcan Keleş

Gönderim Tarihi / Received:26.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 07.04.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1028674

Öz

Giriş ve Amaç: Mavi Kod, hastanelerde yaşanabilecek ani dolaşım ve solunum durmasında, hastanın en kısa sürede resüsite edilmesini sağlamaya yönelik kullanılan acil durum hastane kodudur. Mavi kod ekibi hastanede kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) konusunda deneyimli ve eğitilmiş uzman hekim ve hemşirelerden oluşan kalbi yeniden canlandırma müdahale ekibidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Mart 2020- Eylül 2021 tarihleri arasında mavi kod çağrısı verilen hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. Bu süreçte 58 olgu için mavi kod çağrısı verildi, yaş ortalaması 54.78±21.7 yıl olarak bulunmuştur. Pandemi servisleri mavi kod çağrısı verilen birimler arasında üst sıralarda yer almaktadır.

Bulgular: Mavi kodlarda uygulanan KPR sonucu 7 hasta (%53) eksitus kabul edilirken, 6 hastada (%47) ritim sağlandıktan sonra yoğun bakım ünitesine nakli sağlanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; en kısa sürede ve eğitilmiş ve tecrübeli bir ekiple uygulanan KPR, insan hayatına gösterilen önem ve saygı, yasal sorumluluk ve kaliteli sağlık hizmeti sunumu açısından isabetli ve vazgeçilmez bir standarttır.

Anahtar Kelimeler: Hasta Güvenliği, Kalite, Mavi Kod.

Abstract

Objective: Code Blue is the emergency hospital code to ensure that the patient is resuscitated as soon as possible in case of sudden circulatory and respiratory arrest in hospitals. Code Blue team is the intervention team consisting of experienced and trained physicians and nurses in (cardiopulmonary resuscitation (CPR) at the hospital.

Materials and Methods: In the study, the data of patients who were given Code Blue call between March 2020 and September 2021 were analyzed retrospectively.

Results: Code blue call was given to 58 cases in this process, the mean age was found to be 54.78±21.7 years. Pandemic services are at the top of the units that given the blue code call. As a result of CPR applied in blue codes, 7 patients (53%) were accepted as dead, and 6 patients (47%) were transferred to the intensive care unit after rhythm was restored.

Conclusion: As a result; CPR, which is applied in the shortest time and with a trained and experienced team, is an indispensable standard in terms of the importance and respect shown to human life, legal responsibility and quality health care delivery.

Keywords: Code Blue, Quality, Patient Safety

1. Giriş

Mavi Kod (MK), hastanelerde yaşanabilecek ani dolaşım ve solunum durması halinde hastaya en kısa sürede müdahale edilmesini sağlamaya yönelik acil durum hastane kodudur. Kardiyak arrest, dünya çapında hastane içi morbidite ve mortalitede önemli bir yer tutmaktadır

[1]. Hastane içi acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyan herkese en kısa sürede müdahale edilmesi hayati önem taşımaktadır. Mavi kod ekibi hastanede kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) konusunda deneyimli ve eğitilmiş uzman hekim ve hemşirelerden oluşan müdahale ekibidir. Genellikle hastane içi oluşturulan bir çağrı sistemi aracılığıyla sağlık çalışanı tarafından verilen mavi kod ile belirlenmiş mavi kod ekibinin olay yerine en kısa sürede ulaşarak, acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyan kişiye gerekli temel yaşam desteğinin verilmesi hedeflenmektedir. Mavi kod uygulaması ilk olarak ABD’de Kansas Bethany Tıp merkezinde kullanılmaya başlanmıştır [2]. Ülkemizde ise profesyonel anlamda yaygın olarak kullanılması 2008 yılında yürürlüğe giren “Sağlıkta Performans ve Kalite Yönergesi Hizmet Kalite Standartları” ile başlamış, 2009 yılında Sağlık Bakanlığı’nca yapılan resmi bir tebliğ ve 2011 yılında yayınlanan Hasta ve Çalışan Güvenliği Yönetmeliği’ne göre hastanelerde uygulanması zorunlu hale getirilmiştir [3]. Sağlık Bakanlığı’nca ulusal terminolojinin gelişimi ve uygulamanın genelleşmesi için “2222” numaralı telefon ile çağrı sisteminin kullanılması uygun görülmüştür. Uygulama sürecinde yaşam riski açısından birçok unsur ve detay olduğundan süreçte oluşabilecek hata ve gecikmeler hasta güvenliği yönünden ciddi risk teşkil etmektedir [4]. Bu çalışmada Mart 2020- Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizdeki mavi kod çağrısı verilen olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve mavi kod anons sisteminin pandemi dönemindeki 18 aylık çalışma ve işleyiş sürecinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metod

Çalışma MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi’nde Mart 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında verilen tüm mavi kod çağrılarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. MCBÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-85252386-050.04.04-178251 sayılı etik kurul kararı ve hastane başhekimliğinin mavi kod kayıt evraklarını kullanma izni onayı ile yapılmıştır. Hastanemizdeki mavi kod uygulaması çağrı sistemi Mart 2020 tarihi itibarıyla 2222 numaralı anons aktivasyonu şeklinde olmakta ve pager cihazı aracılığıyla ekibe anons ulaştırılmaktadır. Hastane pager cihazının 2222 numaralı mavi kod anons sisteminin pandemi dönemindeki 18 aylık çalışma ve işleyiş sürecinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada hastaneye ait standart mavi kod formu üzerinde yer alan hasta adı soyadı, yaş, cinsiyet, tarih,

mavi kodun verilme saati, mavi kodun verildiği birim, mavi kod ekibinin olay yerine ulaşma saati, uygunsuz çağrı durumu, KPR uygulaması yapıp yapılmadığı, mavi kod sonucunda hastanın durumu bilgileri incelemeye alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, çağrının verildiği saat, çağrı yapan birim, ekibin olay yerine ulaşma süresi, çağrının uygunsuz çağrı olup olmama durumu araştırıldı. Mavi kod bildirim formlarından elde edilen bilgiler; olayın tarihi ve saati, hastanın yaşı, cinsiyeti, çağrının verildiği birim, çağrının verildiği saat, ekibin olay yerine ulaşma zamanı, KPR uygulanmışsa başlama ve sonlandırma zamanı gibi verileri içermektedir. Verilen mavi kodlarda uygunsuz olarak değerlendirilen çağrılar da olası nedenlerin araştırılması amacıyla çalışmadan çıkarılmamıştır. İstatistiksel analiz için; veriler Microsoft Excel dosyasına kaydedilmiş olup SPSS (Statistical Package for Social Science) 23.0 paket programında analiz edilerek istatistikler tanımlayıcı istatistik olarak belirlenmiştir. Sıklık gösteren veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile gösterildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Bu çalışmada Mart 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında retrospektif incelemeyle toplam 58 adet “mavi kod” anonsu ile karşılaşıldı. Çağrı verilen mavi kodların yaş ortalaması 54.78±21,7 yıl olarak belirlendi. Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde ise en düşük yaş 16, en yüksek yaş 98 olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 55.68±21,83 iken, kadınların yaş ortalaması 53.83±22,15 olarak bulunmuştur. Kayıt altına alınan verilere dayanarak hastaların cinsiyetlerine göre sayıları 29 kadın hasta (%50) ve 29 erkek hasta (%50) olarak eşit sayı bulundu. Demografik veriler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Olgular	Kadın	Erkek
Sayı (n) (%)	29 (%50)	29 (%50)
Yaş ortalaması (yıl)	53.83±22.15	55.68±21.83

Verilen mavi kodların 44’ünün (%76) uygunsuz mavi kod, 14’ünün (%24) gerçek mavi kod olduğu tespit edilmiştir. Mavi kod sistemine ulaşan çağrılarının 9’u polikliniklerden (%15,5), 8’i dahiliye ve 1. basamak dahiliye yoğun bakım ünitesinden (%13,7) , 7’si (%12) onkoloji servisi ve 7’si (%12) pandemi servislerinden, 6 tanesi diyaliz ünitesinden (%10), 5 tanesi manyetik rezonans (MR)-bilgisayarlı tomografi (BT)-girişimsel radyoloji birimlerinden (%8,6), 3 tanesi pediatrikten (%5,1), 2 tanesi nöroloji ünitesinden, ortopedi ve kan alma biriminden (%3,4), birer tane de radyasyon onkolojisi, beyin cerrahi servisi, patoloji, nükleer tıp, üroloji, göğüs

Tablo 2. Mavi kod çağrısı yapan birimler ve sayıları

Poliklinikler	9 (%15,5)	Ortopedi	2 (%3,4)
Dahiliye-Dahiliye Y.B.Ü.	8 (%13,7)	Radyasyon Onkolojisi	1 (%1,7)
Onkoloji	7 (%12)	Nöroşirurji	1 (%1,7)
Pandemi Servisleri	7 (%12)	Patoloji	1 (%1,7)
Diyaliz Ünitesi	6 (%10)	Nükleer Tıp	1 (%1,7)
Radyoloji (MR-BT-Girişimsel Radyoloji)	5 (%8,6)	Üroloji	1 (%1,7)
Pediyatri	3 (%5,1)	Göğüs-Kalp Damar Cerrahi	1 (%1,7)
Nöroloji-İnme Ünitesi	2 (%3,4)	Göğüs Hastalıkları	1 (%1,7)
Laboratuvar- Kan alma	2 (%3,4)		

hastalıkları ve göğüs-kalp damar cerrahi kliniğinden (%1,7) verilmiştir (Tablo 2).

Mavi kod çağrısının başlatılması ile mavi kod ekibinin olay yerine ulaşması ve mavi kod çağrısının sonlandırılması arasında geçen zaman, ekibin olay yerine ulaşım süresi olarak değerlendirildi. Mavi kod çağrısı başlatıldıktan sonra mavi kod ekibinin olay yerine ulaşma süresi 0-3 dakika, 3-5 dakika ve 5 dakikadan fazla olmak üzere 3 grupta incelendi. 33 mavi kod çağrısında (%56,8) mavi kod ekipleri olay yerine 0-3 dakika arasında ulaşırken, 23 çağrıda (%39,6) ekip olay yerine 3-5 dakikada ulaşmıştır. Yalnızca 2 mavi kod çağrısında (%3,4) ekipler 5 dakikadan uzun sürede olay yerine ulaştığı tespit edilmiştir. Ortalama ulaşım zamanı 4.2 dakikadır (Tablo 3).

Tablo 3. Mavi Kod Ekibinin Olay Yerine Ulaşma Süresi

Süre	Sayı
0-3 Dakika	33 (%56,8)
3-5 Dakika	23 (%39,6)
>5 Dakika	2 (%3,4)

Mavi kod çağrısının başlatılma zamanları olarak mesai içi (08:00-16:00) ve mesai dışı (16:00-08:00) olarak 2 grupta incelendi. Toplam 37 çağrı (%63) mesai içinde, 21 çağrı (%37) mesai dışında başlatılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Mavi kod çağrısının başlatılma zamanları

Mesai içi (08:00-16:00)	%63 (n=37)
Mesai dışı (16:00-08:00)	%37 (n=21)

Gerçek anlamda mavi kod çağrı kriterine uyan 14 adet çağrıda uygulanan KPR sonucu 8 hasta (%57) eksitus, 6 hasta (%43) spontan dolaşım geri döndürüldükten sonra yoğun bakım ünitesine nakli sağlanmıştır.

3.2. Tartışma

Hastanelerde mavi kod uygulamasının hasta güvenliği ve yaşam riski açısından önemli bir standart olduğu bilinmektedir. Türkiye genelinde çeşitli hastanelerden 180 kişinin katıldığı bir anket çalışmasına göre, hastanelerin %97,6'sında hastane içi arretler için mavi kod (2222) sistemi mevcuttur. Ancak bu sistemin %71,9 oranında aktiflendiği belirlenmiştir [5]. Mavi kod hastanelerin kaliteli sağlık hizmeti sunumunda önemli bir ölçüttür [6]. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmanın sonucuna göre hastane içi arret gelişmesi halinde "2222" numara aranarak çağrı ve arama yapılan yerin bilgisi tüm mavi kod ekip üyelerinin çağrı cihazına iletildiği bildirilmiştir [7].

Mavi kod çağrısının başlatılması ile ekibin olay yerine ulaşma süresi arasında geçen süre önemlidir. Cooper'ın yapmış olduğu çalışmada 3 dakikadan önce resüsitasyonu başlayan hastalarda resüsitasyon başarısı %44,5 olarak bulunurken 3 dakikayı aşan sürelerde bu oran %19,5'e düştüğü belirtilmiştir [8]. Özü Türk ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada mavi kod çağrısına ortalama ulaşma süresi 1:10 dakika, Koltka ve ark. tarafından 2008'de yapılan çalışmada ortalama ulaşma süresi 4:02 dakika, Canural ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada ortalama ulaşma süresi 8 dakika, Bal ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada ortalama ulaşma süresi 2:17 dakika, Mehel ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada ortalama ulaşım süresi 1:34 dakika olarak bulunmuştur [4,6,9,10,11]. Bizim çalışmamızda, mavi kod çağrısında %56,8 oranında mavi kod ekipleri olay yerine 0-3 dakika arasında ulaşırken, mavi kod ekibinin tüm hastalara ulaşım süresi 4:02 dakika olması nedeniyle, hedeflenen 0-3 dakika standartı açısından başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Hastane içinde başlanan bu yeni çağrı sistemine adaptasyon süreci ve kullanıcıların aksaklıklara çözüm bulmak için bulduğu farklı yöntemlerin yaşanması bu başarısızlığın nedenlerinden sayılabilir. Zaman içerisinde yeni sistemin iyileştirilmesi, kurum içi eğitimlerin yaygınlaştırılması ve kullanıcıların zamanla uygulamayı benimsemesi ile hedeflenen sürelerle başarıyla ulaşılabileceği öngörülmektedir.

İleri yaş ile hayatta kalma oranının azalması literatürdeki birçok çalışmada gösterilmiştir [12]. Farklı çalışmalarda 80 yaş ve üzeri hastalarda genç olanlara göre anlamlı derecede daha düşük sağ kalım oranı bulunmuştur [13,14]. Bizim çalışmamızda da en yüksek yaşın 98 olduğu belirlendi.

Mavi kodların %47'sinde (6 hasta) hastaların ileri yaşam desteği ile spontan dolaşımı döndürüldükten sonra yoğun bakım ünitelerine transfer edilmiş olması tek başına mavi kod uygulamasının başarısını gösterir. Kardiyak arrest sonrası sağ kalım, hastanın erken tanınması, erken müdahale edilmesi ve ileri yaşam desteğinin en erken süreçte sağlanması ile yakından ilişkilidir. Geçtiğimiz yıllarda kardiyak arrest sonrası sağ kalımda belirgin bir artış görülmüştür [15]. Ancak hastanın müdahale sonrası takibinde yaşanan zorluklar ve kayıtların tutulmasında yaşanan eksiklikler uzun dönemdeki sonuçlar hakkında yeterli veri elde edilmesinin önündeki en büyük engeldir.

Çalışmamızda mavi kod çağrısının en çok yapıldığı yer poliklinikler olmuştur. Bu da hastanemiz için mesai saatleri içerisindeki mavi kod organizasyonunun sanılanın aksine en az mesai saatleri dışındaki mavi kod organizasyonu kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Murat ve ark. çalışmasında mavi kod çağrısının en çok yapıldığı zaman dilimi 22:00-23:00 saatleri olduğu belirlenmiştir [16]. Klinik branşlar arasında ise en çok dahiliye kliniğinden mavi kod çağrısı başlatıldığı tespit edilmiştir. Bu da özellikle yaşlı popülasyonda hastaneye yatış endikasyonu konan ve yatırılarak takip edilen hastaların diğer kliniklere göre çok daha riskli sınıfta olduğunu düşündürmektedir.

COVID-19 pandemisi 2020 mart ayında ülkemizde başladı. Bu süreçte pandemi servislerinden 7 hasta için mavi kod çağrısı başlatılması ile üst sıralardadır. COVID-19 pandemisi, tüm dünyada yıkıcı sonuçlara yol açan pnömoni vakaları ile solunum yetmezliğine yol açmaktadır. Bu hastalarda gerçekleşebilen solunumsal veya kardiyak arrest tabloları ile verilen mavi kodlar da bizim çalışmamızda olduğu gibi paraleldir. Tüm bunlar COVID-19 pnömonisinin yıkıcılığını tekrar gözler önüne sermiştir.

Özellikle diyaliz ve gününbirlik radyografik işlemler (MR-BT) için hastaneye başvuran 5 hastada mavi kod çağrısı başlatılmış olması dikkat çekmektedir. Gününbirlik işlemler için yatış verilen birimler açısından da bu durum dikkate değer olarak bulunmuştur. Mavi kod organizasyonunda bu gibi yerlerde çalışan sağlık çalışanlarının gerekli eğitimleri alması gerektiği ve gerekli bilince sahip olmaları gerekliliği vurgulanmıştır.

Mavi kod uygulamalarının araştırıldığı birçok çalışmada bu çağrılarının büyük çoğunluğunun arrest dışı çağrılarının oluşturduğu belirlenmiştir [7,12] Çalışmamızda verilen 58 mavi kodun 44'ü (%76) uygunsuz mavi kod olarak tespit edilmiştir. Sonradan uygunsuz olduğu tespit edilen bu formlar çalışmadan çıkarılmamış ve değerlendirilmeye alınmıştır. Malatya Devlet Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada yanlış çağrı

oranı %10, Arnavutköy Devlet Hastanesi'nde yanlış çağrı oranı %18 ve Çarşamba Devlet Hastanesi'nde yanlış çağrı oranı %4 olarak bildirilmiştir [9]. Çalışmamızdaki uygunsuz mavi kod olarak belirlenen çağrılarının oranı literatürün çok üzerinde saptanmıştır. Bunun nedenleri arasında, 2222 kod aktivasyonlu mavi kod pager sisteminin hastanede yeni aktiflenmiş olması ve hastanede çalışan ekibin bu konudaki deneyim eksikliği olduğunu düşünmekteyiz.

Mavi kod uygulamasında çağrının eğitimsiz ve bilinçsiz kişiler tarafından başlatılması, teknik sorunlar ve hastanenin altyapısındaki bazı eksiklikler nedeniyle uygunsuz çağrılara sık rastlanmaktadır. Bu sistemin ideal şekilde çalışması ve kritik hastalara en erken sürede müdahale edilmesi amacıyla uygunsuz çağrı sayısını azaltmak çok önemlidir. Hastanelerde yıl içinde önceden belirlenmiş zamanlarda konu hakkında yeterliliği olan eğitimciler tarafından eğitim programı düzenlenmesi ve uygulanması ile yukarıda bahsedilen uygunsuz mavi kod çağrılarının azaltılabileceği düşünülmektedir [17]. Hastanemizde süreç içerisinde yaşanan aksaklıklar ve geribildirimler sonucu eğitim planı oluşturulmuş ve uygulanmıştır. İlerleyen çalışmalarda elde edilecek verilerin, bu çalışmamızda gözler önüne serdiğimiz verilerin, hastane içi eğitimlerin uygulanması ve mavi kod organizasyonunun yıllar içinde edindiği tecrübeler ile yerini alacağını öngörmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; dahil edilen hasta sayısının az olması ve formların ideal şekilde mavi kod uygulayıcıları tarafından doldurulmamış olmasıdır.

Bu çalışma verilerinin ışığı altında;

Kurum içi mavi koda ulaşma süresi 4:20 dakika olarak bulunmuş olup bu sürenin önerilen süre olan 3 dakika altına çekilmesi için gerekli ekip organizasyonunun düzenlenmesi gerekmektedir.

Mavi Kod ekiplerinin olay esnasında yapılanları eksiksiz bir şekilde kayıt altına alması ileri çalışmalar ve kalite standartları açısından önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

Çalışmada çok yüksek oranda uygunsuz mavi kod verildiği gösterilmiş olup kurum içi eğitimler ile bu oranın azaltılması gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

Mavi kod sonucu KPR yapılan olguların %47'sinde hastaların KPR'ye yanıt verdikleri ve yoğun bakım ünitelerine transfer edilmeleri mavi kodun önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çağrılarının en çok polikliniklerden ve en çok mesai içi saatlerde verilmiş olması bizlere mavi kod hizmetinin 7/24 gerekliliğini ve ekiplerin organizasyonunun kesintisiz olarak devam etmesi gerektiğini göstermektedir.

Mavi Kod görevlileri için de belirli aralıklarla eğitim ve sertifikasyon programı düzenlenmesi ve KPR konusunda yetkin kişilerce mavi kodlara müdahale edilmesi gerekmektedir.

4. Sonuç

Mavi kod verileri hastanelerin kalite değerlendirilmesinde bir standart halini almıştır. Sonuç olarak; mavi kod organizasyonu, hastane içerisinde ileri yaşam desteğine ihtiyaç duyan hastaların sağ kalımı için son derece kritik öneme sahiptir. En kısa sürede ve eğitilmiş ve tecrübeli bir ekiple uygulanan KPR, insan hayatına gösterilen önem ve saygı, yasal sorumluluk ve kaliteli sağlık hizmeti sunumu açısından önemli ve vazgeçilmez bir standarttır [12].

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Etik Kurul Onayı: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-85252386-050.04.04-178251 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Referanslar

1. Adamski, J, Nowakowski, P, Goryński P, Onichimowski, D, Weigl, W, Incidence of in-hospital cardiac arrest in Poland, *Anaesthesiol Intensive Therapy*, 2016, 48(5), 288-93.
2. https://tr.wikipedia.org/wiki/Hastane_acil_kod_sistemleri Erişim Tarihi: 23.03.2022.
3. Resmi Gazete (2011), Sağlık Bakanlığı, Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik, R.G: 06/04/2011, sayı:27897.
4. Koltka, N, Çelik, M, Yalman, A, Süren, M, Öztekin, F, Kardiyopulmoner Resusitasyonun Başarısına Etkisi olan Faktörler, *Türk Anestesi Reanimasyon Derneği Dergisi*, 2008, 36 (6), 366-72.
5. Tezcan-Keleş, G, Özbilgin, Ş, Uğur, L, Birbiçer, H, Akın, Ş, Kuvaki-Balkan, B, et al., Evaluation of Cardiopulmonary Resuscitation Conditions in Turkey: Current Status of Code Blue, *Türk Journal of Anaesthesiology Reanimation*. 2021, 49, 30-36.
6. Mehel D, Şen, M, Sakarya, Ö, Dinç, S, Hasta ve çalışan güvenliğinde mavi kod uygulaması, II. uluslararası sağlıkta performans ve kalite kongresi bildirileri kitabı. sağlık bakanlığı, Ankara, 2010, 772, 614-6.
7. Topel, A, İskit, A.T, Hacettepe Üniversitesi Sıhhiye Yerleşkesinde Kardiyopulmoner Arreste Yönelik Oluşturulan Mavi Kod Uygulamasının Süreç ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Epidemiyoloji Programı, Yüksek lisans tezi. 2016.
8. Cooper, S.C.J, Predicting survival, in-hospital cardiac arrests: resuscitation survival variables and training effectiveness, *Resuscitation*, 1997, 35, 17-22.
9. Özüttürk, B, Muhammedoğlu, N, Dal, E, Çalışkan, B, Evaluation of Code Blue Implementation Outcomes, *Medical Bulletin Haseki*, 2015,53,204-208.
10. Bal, A, Memiş, R, Kılıç, H, Çalış, A, Yıldız, A, Yılmaz, H, Meneşe, S, Mavi Kod Bildirimlerinin Değerlendirmesi, II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildiriler Kitabı, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2010, 772(2), 608-13.
11. Canural, R, Gökalp, N, Yıldırım, K, Şahin, M, Korkmaz, A, Şahin, N, Çınar, F, Sağlık Hizmetlerinde Hasta Güvenliği: Mavi Kod Uygulaması Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildirileri Kitabı, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2009, 772(2), 525-40.
12. Hillman, K, Chen, J, Cretikos, M, Bellomo, R, Brown, D, Doig, G, et al., Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial, *Lancet*, 2005, 365(9477), 2091-2097.
13. Schwenzler, K.J, Smith, W.T, Durbin, C.J, Selective application of cardiopulmonary resuscitation improves survival rates, *Anesthesiology Analgesia*, 1993, 76, 478-484.
14. Paniagua, D, Lopez-Jimenez, F, Lon-Dono, J.C, Mangione, C.M, Fleischmann, K, Lamas, G, Outcome and cost-effectiveness of cardiopulmonary resuscitation after in-hospital cardiac arrest in octogenarians, *Cardiology*, 2002, (1), 6-11.
15. Tezcan Keleş, G, Kumcu, O, Covid-19 Hastalarında Temel ve İleri Yaşam Desteği Algoritmaları, CBU-SBED, 2020, 7(2), 235-242.
16. Murat, E, Toprak, S, Doğan, D.B, Mordoğan, F, Hasta Güvenliğinde Mavi Kod Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi, *Medical Science*, 2014, 3(1), 1002-12.
17. Günay, İ, Mert, M, Kardiyopulmoner Resüsitasyon Organizasyonu. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(2): 239-242

Saturasyon – Tırnak Cilasası ve İki Farklı Cihaz

Saturation – Nail Polish and Two Different Devices

Ekim Sağlam Gürmen¹ *, Cumhuriyet Murat Tulay²

¹ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı Manisa, Türkiye

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı Manisa Türkiye

e-mail: ekimdr@hotmail.com cumhurtulay@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8672-6181

ORCID: 0000-0001-8593-9233

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ekim Sağlam Gürmen

Gönderim Tarihi / Received: 29.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 07.12.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.1029886

Öz

Giriş ve Amaç: Non-invaziv yöntemle parmakta oksijen saturasyonu takibi, acil servis ve peroperatif dönemde yapılması gereken önemli bir hasta takip yöntemidir. Tırnak cilasının mevcut olması genellikle istenmeyen bir durumdur. Bu çalışma, tırnak cilasının periferik oksijen saturasyonu ve perfüzyon indeksi üzerindeki etkisi değerlendirmek üzere planlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma 3. Basamak Üniversite Hastanesi Acil servisinde sigara içmeyen, 18 yaş ve üzeri olan 80 sağlıklı gönüllü üzerinde prospektif olarak yapıldı. Oksijen saturasyonunu en çok etkileyen, spektrofotometre absorbansı en büyük farkı gösteren koyu mavi tırnak cilası sürülerek parmak probe ve perfüzyon indeksi cihazındaki oksijen saturasyon değeri ve perfüzyon indeksi değeri ölçülüp kaydedildi.

Bulgular: Probe ile bakılan ojesiz grubun ortalama SPO2 düzeyi, oje grubundan ortalama 1,48 birim yüksekti. PI ile bakılan SPO2 düzeyi 1,18 birim daha yüksek saptandı. Ojesiz grubun ortalama PI düzeyi, oje grubundan ortalama 0,51 birim daha düşük olarak saptandı (p<0,01).

Sonuç: Parmak prob ve perfüzyon indeksi cihazları ile yapılan saturasyon ölçümlerinde, iki cihazın birbirine üstün olmadığı; ancak ojesiz yapılan saturasyon ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Oje, Oksijen Saturasyonu, Perfüzyon İndeksi, Prob

Abstract

Objective: Finger oxygen saturation monitoring with a non-invasive method is an important patient follow-up method that should be performed in the emergency room and peroperative period. The presence of nail polish is generally undesirable. This study was planned to evaluate the effect of nail polish on peripheral oxygen saturation and perfusion index.

Materials and Methods: This study was conducted prospectively on 80 non-smoking healthy volunteers, aged 18 years and over in the 3rd Level University Hospital Emergency Department. Oxygen saturation value and perfusion index value in finger probe and perfusion index device were measured and recorded by applying dark blue nail polish, which affects oxygen saturation the most and shows the greatest difference in spectrophotometer absorbance.

Results: The mean SPO2 level of the nail polish-free group with the probe was 1.48 units higher than the nail polish group. SPO2 level measured with PI was 1.18 units higher. The mean PI level of the nail polish-free group was 0.51 units lower than the group with nail polish. (p<0.01).

Conclusion: In saturation measurements made with finger probe and perfusion index devices, the two devices were not superior to each other; however, it is seen that statistically significant results were obtained in saturation measurements made without nail polish. It has been determined that nail polish causes the saturation rate to be lower.

Key words: Emergency service; Nail polish; Oxygen saturation; Perfusion Index; Probe.

1. Giriş

Hipoksemi, kandaki oksijen saturasyonunun düşük olma durumudur.

Oksijen saturasyonu (SPO2) acil servise solunum sıkıntısı ile başvuran hastalarda ve kritik hastaların tanı ve tedavisinde yol gösterici önemli bir parametredir.

Parmak ucu problemleri (pulse oksimetre), hastaların oksijen durumunu göstermek için kullanılan etkili klinik araçlardır. Ancak bu aletler oksijen saturasyonunu gösterirken hareket, titreme, vazokonstriksiyon, septik şok, hipotermi, hemoglobinopati, tırnak cilası ve protez tırnak gibi çeşitli durumlardan etkilenme gösterebilirler [1,2]. Son yıllarda doku oksijenlenmesini gösteren periferik perfüzyon indeksi (PI) kullanımının artması ile pulse oksimetre cihazına ait bu kısıtlılıkların önüne geçilmeye çalışılmıştır. Periferik perfüzyon indeksi (PI), kritik hastalarda doku perfüzyonunu göstermede kullanılan non-invaziv, kolay, tekrarlanabilen ve hızlı bir yöntem olması nedeniyle popülerlik kazanmıştır[3]. Yapılan çalışmalarda PI'nin rutin kullanımdaki pulse oksimetrelerle göre daha doğru, daha hızlı ve güvenilir saturasyon göstergesi olduğu ifade edilmektedir [1,4,5].PI uygulanan bölgedeki anlık ve belirli bir zaman aralığına ait dokunun perfüzyon durumunu gösterir. PI değeri, % 0.02(çok zayıf)- % 20 (kuvvetli) arasında değişir [6].

Acil hasta yönetiminde, hastada var olan tırnak cilasının oksijen saturasyon ölçümüne etkisi olup olmadığı birçok klinik çalışmada araştırılmıştır [2]. Tırnak cilasının pulse oksimetre doğruluğunu etkilediğine dair genel bir kanı vardır. Bu yüzden kritik hastaların oksijen saturasyonunu doğru belirlemek için tırnak cilası çıkarma işlemi yapılır [7]. Bu işlem acil servislerde kritik hasta yaklaşımında zorluklara neden olmaktadır.

Biz çalışmamız ile oksijen saturasyonunu non-invaziv olarak gösteren parmak probe ve perfüzyon indeksi cihazı ile ölçüp, tırnak cilasının oksijen saturasyonu ve doku perfüzyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek ve iki cihazın birbirine olabilecek üstünlüklerini değerlendirmek istedik.

2. Materyal ve Metot

Çalışma 3. basamak Üniversite Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran Kasım 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında sigara içmeyen, 18 yaş ve üzeri olan 80 sağlıklı gönüllü üzerinde prospektif olarak yapıldı. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı alındı (Etik Kurul Başkanlığı'nın 24.11.2021 tarih ve 20.478.486/1014 sayılı kararı).

Bilinen vasküler hastalığı olan (Buerger hastalığı, periferik arter hastalığı, vb.), travma nedeniyle başvuran, 18 yaş altı olan, COVID-19 PCR pozitifliği olan hastalar ve sigara kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Parmak ucu saturasyon ölçümü için Microlife parmak tipi pulse oksimetre cihazı, Perfüzyon indeksi ölçümü için non-invaziv

karboksihemoglobin ölçen Masimo Radikal 7 pulse oksimetre cihazı (Masimo Corporation, Irvine, CA) kullanıldı.

Perfüzyon ve pulse oksimetre ölçümleri dominant el orta parmağından, hastanın eli kalp seviyesinde olacak şekilde ve oda sıcaklığında ölçüm yapıldı. İlk olarak tırnak cilası olmadan parmak probe ve perfüzyon indeksi cihazındaki oksijen saturasyon değeri ve perfüzyon indeksi değeri ölçülüp kaydedildi. Sonrasında dominant el orta parmağa literatür taramaları sonrasında oksijen saturasyonunu en çok etkileyen, spektrofotometre absorbansı en büyük farkı gösteren koyu mavi tırnak cilası uygulandı [2]. Tırnak cilasının kurumasını takiben parmak probe ve perfüzyon indeksi cihazındaki oksijen saturasyon değeri ve perfüzyon indeksi değeri ölçülüp kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilerek perfüzyon indeksinin klinik yararı ve tırnak cilasının oksijen saturasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmeye çalışıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Paired sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret test kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 19 ile 50 arasında değişmekte olup ortalaması 31.75±7,48 dir. Erkek ve kadın sayıları %50 (n=40) oranında dağılım göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklere ilişkin bilgiler

	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	19-50	31.75±7.48
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	40	50.0%
Erkek	40	50.0%

İncelemeye alınan 80 olguda SPO2 ölçümleri parmak probe ve Masimo Radikal 7 pulse oksimetre cihazı ile karşılaştırıldı. Probe ile bakılan SPO2 ölçümlerinde ojesiz ve ojeli ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01); Ojesiz grubun ortalama SPO2 düzeyi ojeli gruptan ortalama 1,48 birim daha yüksektir. PI ile

bakılan SPO2 ölçümlerinde de ojesiz ve ojeli ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$); Ojesiz grubun ortalama SPO2 düzeyi ojeli gruptan ortalama 1,18 birim daha yüksektir.

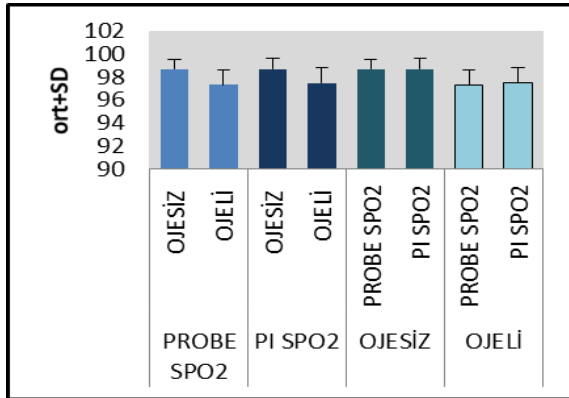
Ojesiz grupta, parmak probe ve PI ile bakılan SPO2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ojeli grupta da, probe ve PI ile bakılan SPO2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2) (Şekil 1).

Tablo 2: İki Grup Arasındaki SPO2 Değerlendirmeleri

		Ort±SS	Median (Min-Max)	p
PROBE SPO2	OJESİZ	98,7±0,8	99,0 (97-100)	0,001**
	OJELİ	97,3±1,3	97,0 (95-100)	
PI SPO2	OJESİZ	98,7±0,9	99,0 (97-100)	0,001**
	OJELİ	97,5±1,3	98,0 (94-100)	
OJESİZ	PROBE SPO2	98,7±0,8	99,0 (97-100)	0,660
	PI SPO2	98,7±0,9	99,0 (97-100)	
OJELİ	PROBE SPO2	97,3±1,3	97,0 (95-100)	0,133
	PI SPO2	97,5±1,3	98,0 (94-100)	

Paired Samplest-Test

** $p<0,01$



Şekil 1. SPO2 ölçümleri dağılımı

Ojesiz ve ojeli tırnakta PI değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Ojesiz grubun ortalama PI düzeyi ojeli gruptan ortalama 0,51 birim daha düşüktür (Tablo 3) (Şekil 2).

Tablo 3. PI ölçümleri değerlendirilmesi

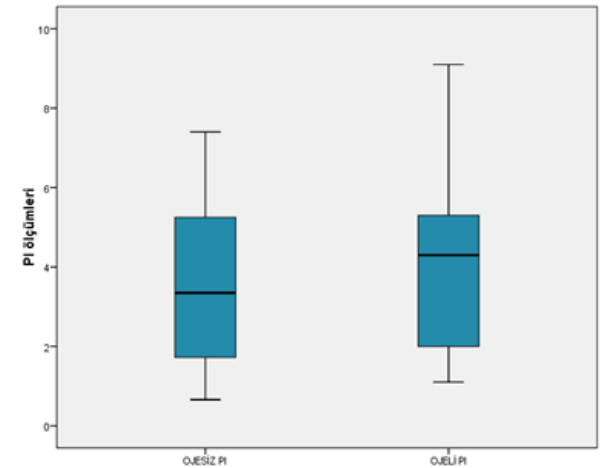
	Ort±SD	Median (Min-p)	Max
OJESİZ PI	3,6±2,0	3,3 (0,7-7,4)	0,002**
OJELİ PI	4,1±2,1	4,3 (1,1-9,1)	

Wilcoxon Signed Rank test

** $p<0,05$

3.2.Tartışma

Kritik hastaların ilk değerlendirmesinde, tedavi ve aciliyet şeklinin belirlenmesinde oksijen saturasyonunun önemi büyüktür. Gerek acil cerrahi ihtiyacı olan gerekse de yaşamsal fonksiyon izlemi için monitarizasyon gereken hastalarda oksijen saturasyonu takibi kullanılır.



Şekil 2. PI ölçümleri dağılımı

Doku oksijenlenmesi ve oksijen saturasyonunu noninvaziv olarak gösteren parmak ucu problemleri (pulse oksimetre) ve PI cihazı hastanın SPO2 değerini takip etmede sıklıkla kullanılan iki cihazdır. Bu iki cihazda noninvaziv, kolay ve hızlı ölçüm

yapabilen cihazlardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile parmak problemlerin hareket, titreme, vazokonstriksiyon, septik şok ve hipotermi gibi çeşitli nedenlerle etkilenmelerinin önüne geçen PI cihazının kullanımının arttığı gösterilmiştir [1,4,5]. Acil servise başvurusunda, acil cerrahi endikasyonu koyulan hastaların operasyon sırası ve sonrası yoğun bakım takibi için tırnaklarında var olan ojenin çıkartılması hastanın parmakta oksijen saturasyon takibi için önerilen bir durumdur. Ojenin, hastanın pulse oksimetre değerini düşüreceğine dair literatürde çalışmalar mevcuttur [8,9]. Bu durumun aksine, ojenin saturasyon sonuçlarını etkilemediğini gösteren literatürde karışık görüş yazıları da mevcuttur [10]. Bizde sağlıklı gönüllüler ile yaptığımız çalışmamızda parmak probe ve PI ile bakılan SPO2 ölçümlerinde ojesiz ve ojeli ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Ancak parmak probe ojesiz grubun ortalama SPO2 düzeyi ojeli gruptan ortalama 1,48 birim daha yüksek olarak saptarken, PI cihazı ojesiz grubun ortalama SPO2 düzeyi ojeli gruptan ortalama 1,18 birim daha yüksek olarak ölçmüştür. Bu da PI cihazının SPO2 düzeyini belirlemede ojenin etkilenmesinin parmak proba göre daha az olduğunu göstermektedir. Buna rağmen ojeli ve ojesiz grupta oksijen saturasyon ölçme üzerine iki cihazın birbirlerine istatistiksel olarak üstünlüğü saptanmamıştır.

Doku oksijenlenmesini bize gösteren PI değerinin ojeli ve ojesiz parmakta istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve ojesiz PI'in 0.51birim düzeyinde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedeninin ojenin tırnak üzerindeki ısıtıcı ya da kimyasal etkisinden olabileceği düşünülmüş ancak bununla ilgili literatürde bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma sağlıklı gönüllülerde ve dış ortam ısı dikkate alınmadan yapılmıştır.

4. Sonuç

Sonuç olarak; parmak prob ve perfüzyon indeksi cihazları ile yapılan saturasyon ölçümlerinde, iki cihazın birbirine üstün olmadığı; ancak ojesiz yapılan saturasyon ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Ojenin, saturasyon oranını daha düşük gösterilmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde yapay tırnak, kalıcı oje uygulamaları ve yaşanan bölgeye göre ele ve tırnağa kına uygulamaları oldukça sıktır. Bu durumlara istinaden tırnak üzerine yapılan uygulamalar ile oksijen saturasyonun etkilenebileceği klinisyenler tarafından dikkate alınmalıdır.

Referans

1. Baquero, H, Alviz, R, Castillo, A, Neira, F, Sola, A, Avoiding hyperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO2 monitors. *Acta Paediatrica*, 2011, 100(4), 515-8.

2. Hinkelbein, J, Genzwuerker, H, V, Sogl, R, Fiedler, F. Effect of nail polish on oxygen saturation determined by pulse oximetry in critically ill patients, *Resuscitation*, 2007,72(1), 82-91.
3. Karaman, K, Sağlam Gürmen, E, The role of peripheral perfusion index in differential diagnosis of cardiac and pulmonary-origin dyspnea in emergency service, *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 2020, 1024907920944050.
4. Levrat, Q, Petitpas, F, Bouche, G, Debaen, B, Mimoz, O. Usefulness of pulse oximetry using the SET technology in critically ill adult patients. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28(7-8),640-4.
5. Lima, A.P, Beelen, P, Bakker, J, Use of a peripheralperfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Critical Care Medicine*, 2002, 30(6), 1210-3.
6. Lima, A, Van Genderen, M.E, Klijn, E, Bakker, J, Van Bommel, J, Peripheral vasoconstriction influences thenar oxygen saturation as measured by near-infrared spectroscopy, *Intensive care medicine*, 2012, 38(4), 606-611.
7. Rodden, A.M, Spicer, L, Diaz, V.A, Steyer, T.E. Doesfingernailpolish affect pulse oximeter readings? *Intensive and Critical Care Nursing Journal*, 2007, 23(1), 51-55.
8. Yönt, G, H, Korhan, E.A, Dizer, B, The effect of nail polish on pulse oximetry readings, *Intensive and Critical Care Nursing Journal*, 2014, 30(2), 111-115.
9. Bucx, M.J, Krijtenburg, P, Perioperative management of nail polish, artificial nails and piercings in The Netherlands: A survey study. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*, 2016, 33(3), 223-224.
10. Yeganehkhah, M, Dadkhahtehrani, T, Bagheri, A, Kachoei, A, Effect of glittered nail polish on pulse oximetry measurements in healthy subjects, *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 2019, 24(1), 25.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 9(2): 243-250

Yaşlı Başlangıçlı Romatoid Artrit, Genç Başlangıçlı Romatoid Artritten Farklı mı?

Is Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis Different From Younger-Onset Rheumatoid Arthritis?

Yunus Durmaz^{1*}, Ilker Ilhanlı², Betül Ustun Cetinkaya³, Ahmet Kıvanc Cengiz⁴

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division of Rheumatology, Karabük Training and Research Hospital, Karabük, Turkey

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Golcuk Necati Celik State Hospital, Kocaeli, Turkey

⁴Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, 19 Mayıs University, Samsun, Turkey

e-mail: durmaz_y@hotmail.com ilkerilhanli@hotmail.com drbetulustun@gmail.com drkcengiz@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1727-0088

ORCID: 0000-0002-7998-8992

ORCID: 0000-0002-8694-5181

ORCID: 0000-0002-4390-7169

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yunus Durmaz

Gönderim Tarihi / Received:08.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 16.12.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.10.34087/cbusbed.10332757

Öz

Giriş ve Amaç: Yaşlı başlangıçlı romatoid artritli (YBRA) hastaları, genç başlangıçlı romatoid artritli (GBRA) hastalar ile sosyodemografik, klinik, radyolojik ve tedavi yanıtları açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: 2010 American College of Rheumatology-Rheumatoid Arthritis (ACR-RA) sınıflama kriterlerini karşılayan 422 romatoid artrit (RA) hastası geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalık semptomlarının başlangıç yaşı ≥ 60 olan hastalar YBRA, < 60 olanlar GBRA olarak kabul edildi. Sosyodemografik özellikler, komorbid hastalıklar, laboratuvar değerleri, eklem tutulum paternleri, eşlik eden eklem dışı bulgular, radyolojik skorlar ve tanı anında 1987 ACR-RA sınıflama kriterlerini karşılayan hasta sayısı belirlendi. Steroid ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (HMEAİ) dozları kaydedildi. HMEAİ tedavisinin başlangıcında ve 3. ayında hastalık aktivite skoru (DAS28-ESR) incelendi.

Bulgular: YBRA sıklığı %8.3 idi. YBRA'lı hastalarda romatoid faktör pozitiflik sıklığı (%82.9), komorbid hastalık sıklığı (%77.1) ve eritrosit sedimentasyon hızı ortalama değeri (62.0 ± 25.21 mm/saat) GBRA'lı hastalardan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %55, %19.9 ve 33.97 ± 19.48) ($p < 0.05$). YBRA'lı hastalar ile GBRA'lı hastalar arasında; başlangıç DAS-28-ESR değerleri, C-reaktif protein ortalama değerleri, SENS medyan değeri, anti-siklik sitriline peptid pozitiflik sıklığı, eklem tutulum patern sıklıkları, 1987 ACR-RA sınıflandırma kriterlerini karşılayan hasta sıklığı ve steroid ile HMEAİ kullanım sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Yine YBRA ve GBRA'lı hastalar arasında tedavinin 3. ayında ölçülen DAS28-ESR değerleri ve kullanılan steroid dozları açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Sonuç: YBRA ve GBRA'lı hastalarda hastalık aktivite skorları ve radyografik skorlar başta olmak üzere birçok klinik ve laboratuvar bulgu arasında farklılık yoktur.

Anahtar kelimeler: Genç Başlangıçlı Romatoid Artrit, Yaşlı Başlangıçlı Romatoid Artrit

Abstract

Objectives: To compare elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) patients with younger-onset rheumatoid arthritis (YORA) patients in terms of sociodemographic, clinical and radiological features, and treatment responses.

Materials and Methods: 422 rheumatoid arthritis (RA) patients were evaluated retrospectively. Patients with the age of onset of disease symptoms ≥ 60 were considered EORA, and those < 60 were considered YORA. Sociodemographic characteristics, co-morbid diseases, laboratory values, joint involvement patterns, accompanying extra-articular findings, Simple Erosion Narrowing radiological scores (SENS) and the number of patients meeting the 1987 American College of Rheumatology-Rheumatoid Arthritis (ACR-RA) classification criteria at the time of diagnosis were evaluated. The doses of steroids and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) were recorded. Disease activity score with erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) at the beginning and 3rd month of DMARDs treatment were recorded.

Results: The frequency of EORA was 8.3%. The frequency of rheumatoid factor positivity (82.9%), co-morbid disease frequency (77.1%) and the mean value of erythrocyte sedimentation rate (62.0 ± 25.21 mm/h) seen in patients with EORA were significantly higher than patients with YORA (55%, 19.9 and 33.97 ± 19.48 , respectively) ($p < 0.05$). There was no significant difference between patients with EORA and patients with YORA in terms of the baseline DAS-28-ESR and C-reactive protein mean values, SENS median value, frequency of positive anti-cyclic citrullinated peptide, joint involvement frequency, frequency of meeting 1987 ACR-RA classification criteria, and frequency of steroid and DMARDs usage ($p > 0.05$). There was no difference between the patients with EORA and YORA in terms of DAS28-ESR values measured at the 3rd month of treatment and steroid doses used ($p > 0.05$).

Conclusion: There is no difference in many clinical and laboratory findings, especially disease activity scores and radiographic scores, in patients with EORA and YORA.

Key words: Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis, Younger-Onset Rheumatoid Arthritis

1. Introduction

Although there are no clinical findings, rheumatoid arthritis (RA) is a disease in which subclinical inflammation continues [1]. The prevalence of RA is known to be between 0.5 and 1% in the United States and northern European countries [2, 3]. Although RA can be diagnosed in all age groups and in all ethnic populations, it has an increasing prevalence with increasing age, and this frequency rises to 2% in the geriatric population [4]. The terminology is unclear; however, patients with RA whose clinical symptoms begin after age 60 or 65 are considered elderly-onset RA (EORA) [5, 6]. As life expectancy increases in developed countries, the number of people ≥ 60 years old is increasing rapidly; this indicates that the number of EORA patients will increase in the future. According to the UK database, the male/female ratio is reduced in EORA compared with younger-onset rheumatoid arthritis (YORA). (4/1 vs. 2/1) [7].

The aim of our study was to compare EORA and YORA patients in terms of socio demographic, clinical, laboratory, radiological characteristics, and disease activities and treatment responses.

2. Materials and Method

2.1. Population And Sample

Five hundred forty-four patients who were followed up in the rheumatology clinic and diagnosed with RA according to the 2010 American College of Rheumatology-Rheumatoid Arthritis (ACR-RA) classification criteria between March 2016 and July 2020 were retrospectively analyzed [8]. Of these patients, 3 who were pregnant, 82 with missing medical records, and 37 who had changes in disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) treatments initiated after diagnosis were excluded from the study. The data of 422 patients with written consent were retrospectively investigated. Those at the age of onset of disease symptoms ≥ 60 were

considered as EORA, and those < 60 were considered as YORA [6]. Socio demographic data such as age (years), gender, the time elapsed between the onset of disease symptoms and the time of diagnosis (months), co morbid diseases (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, thyroid diseases, renal diseases, etc.) and C-reactive protein (CRP) (mg/L), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/hr.), rheumatoid factor (RF, IU/ml) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP, U/ml) values were recorded. RF and anti-CCP tests were considered positive or negative based on laboratory reference values (laboratory reference values 0-30 IU/ml for RF, 0-4.99 U/ml for anti-CCP). The joint involvement patterns present in the physical examination of the patients at the time of diagnosis were recorded [8]. Those who had extra-articular findings (systemic vasculitis, ocular involvement, rheumatoid nodule, pulmonary involvement etc.) accompanying RA at the time of diagnosis were determined. Steroid and DMARDs (methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine and leflunomide) and treatment doses that were started after the diagnosis of RA were investigated. Disease activity score with erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) values at the time of diagnosis and at the 3rd month after the start of treatment were noted. Patients who had changes in DMARDs treatments started after diagnosis were excluded from the study. We wait a minimum of 3 months for the evaluation of the response to DMARDs treatment in our clinic. DMARDs treatment is not changed unless there is a cause such as side effects within 3 months. Steroid doses are changed only according to clinical and laboratory requirements. The steroid (prednisolone or equivalent) doses used were examined in three groups as low (< 7.5 mg/day), medium (7.5-30 mg/day), and high (> 30 mg/day) [9]. The use of 2 or more DMARDs was called combined therapy. Radiologic scoring of hand radiographs of all patients at the initial diagnosis was performed using the Simple Erosion Narrowing Score (SENS) [10]. In addition, the frequency

of patients who met the 1987 ACR-RA classification criteria at the time of diagnosis was also determined [11].

2.1. Statistical Analysis

It was decided whether the data was normally distributed or not by evaluating the skewness and kurtosis values and normality plots [12]. Mean and standard deviation values were given for normally distributed data median and minimum-maximum values were given for non-normally distributed data. Mann Whitney U test was used to compare for non-normally distributed data, while the Student t-test was used for normally distributed data. Pearson Chi-square and Fisher Exact Test were used to determine the difference between groups. Paired Samples Test was used to evaluate DAS28-ESR levels before and at the 3rd month of the treatment. Split-plot Anova test was used to compare repeated DAS28-ESR measurements at baseline and 3rd month of DMARDs treatment in EORA and YORA patients. Significance level was accepted as $p < 0.05$. SPSS version 26 was used for statistical analysis (SPSS Inc., IBM Co., and Chicago, IL, USA).

The study protocol was approved by the Karabük University Faculty of Medicine ethics committee. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

3. Results and Discussion

Four hundred twenty-two RA patients were included in the study. The mean age was 57.41 ± 12.36 years, the mean CRP value was 24.46 ± 14.36 mg/L, the mean ESR value was 42.45 ± 18.60 mm/h, and the mean value of DAS28-ESR at the time of diagnosis was 4.97 ± 1.01 . While 35 (8.3%) of the patients were EORA, 387 (91.7%) were YORA.

While 27 (77.14%) of EORA patients were female and 8 (22.86%) were male, 329 (85.01%) of YORA patients were female and 58 (14.99%) were male. There was no difference in gender distribution between EORA and YORA patients ($p = 0.220$).

Table 1 shows the socio demographic and clinical characteristics, and radiographic scores and the comparison of EORA and YORA patients at the time of diagnosis.

While the mean steroid dose started at the diagnosis in EORA patients was 9.07 ± 3.83 mg/day, the mean steroid dose started in YORA patients was 8.60 ± 3.95 mg/day ($p = 0.503$). **Table 2** shows the comparison of DMARDs usage and DMARDs' doses of EORA and YORA patients started at the time of diagnosis.

While 33 (94.28%) of the patients with EORA had no extra-articular findings of RA at the time of diagnosis, 2 patients had subcutaneous rheumatoid nodules. While no extra-articular finding was detected in 369 (95.35%) patients with YORA at the time of diagnosis, there were subcutaneous rheumatoid nodule in 7 (1.81%) patients,

systemic vasculitis in 1 (0.26%) patient, pulmonary involvement in 8 (2.07%) patients, and episcleritis in 2 (0.052%) patients. We found no difference between the groups in terms of extraarticular involvement ($p = 0.510$).

While the baseline DAS28-ESR mean value of the patients with EORA was 5.13 ± 1.20 , the mean DAS28-ESR value at the 3rd month of treatment was 2.45 ± 0.66 . The baseline DAS28-ESR mean value of patients with YORA was 4.96 ± 0.99 , while the mean DAS28-ESR value at the 3rd month of treatment was 2.39 ± 0.67 . In both EORA and YORA patients, DAS28-ESR values improved significantly at the 3rd month of treatment ($p < 0.001$ for each). We found no difference between patients with EORA and YORA in terms of mean DAS28-ESR value at the baseline and at the 3rd month of the treatment ($p = 0.424$ and $p = 0.622$, respectively).

When the DAS28-ESR values of EORA and YORA patients were compared in terms of the difference between the 3rd month of treatment and baseline, there was no significant difference between the groups ($p = 0.596$). **Figure 1** shows the change in DAS28-ESR values of EORA and YORA patients between the 3rd month of treatment and the baseline.

In the 3rd month of DMARDs treatment, the mean dose of steroid used in EORA patients was 4.14 ± 3.31 mg/day, and in patients with YORA, it was 4.92 ± 2.42 mg/day ($p = 0.179$).

3.1 Discussion

In our study, proportion of EORA was found higher than the literature. We found the gender distribution of the EORA patients and YORA patients to be similar. There was no difference in joint involvement patterns of EORA and YORA patients included in our study. When EORA and YORA patients are evaluated with the 1987 ACR-RA classification criteria, similar RA frequency is detected. In our study, RF positivity was higher in patients with EORA than in patients with YORA, while anti-CCP positivity was similar in both groups. In our study, the mean value of CRP was similar between the groups in patients with EORA and YORA, while the mean value of ESR was higher in EORA. In our study, we found no significant difference between the patients with EORA and YORA in terms of the frequency of extraarticular involvement and the median SENS scores. In our study, no significant difference was detected in steroid starting doses at the diagnosis and steroid needs at the 3rd month in patients with EORA and YORA. Also, no difference was found between the groups in terms of the use of DMARDs, their doses, and the frequency of preference for monotherapy and combined therapy. After DMARDs, the mean DAS28-ESR score improved significantly in both EORA and YORA patients. In our study, when we compared the baseline mean DAS28-ESR score in EORA and YORA patients, we could not find any difference. We did not find any difference between the mean DAS28-ESR score at the 3rd month of treatment in patients with EORA and the score of patients with YORA.

Table 1. Socio demographic and clinical characteristics, and radiographic scores and the comparison of elderly-onset rheumatoid arthritis and younger-onset rheumatoid arthritis patients at the time of diagnosis.				
		EORA (n=35)	YORA (n=387)	p value
Gender n (%)	Female	27 (77,14)	329 (85,01)	0,220 ^a
	Male	8 (22,86)	58 (14,99)	
Age (years) mean± SD		74.66±5.88	55.85±11.59	< 0.001 ^b
Time from the onset of disease symptoms to diagnosis (months) median (min-max)		4 (1.5-34)	5 (1.5-42)	0.102 ^c
Co morbidities n (%)	Yes	27 (77.1)	77 (19.9)	< 0.001 ^a
Joint involvement pattern n (%)	Upper extremity	24 (68.6)	336 (79.6)	0,236 ^a
	Lower extremity	5 (14.3)	33 (8.5)	
	Both upper and lower	6 (17.1)	42 (10.9)	
Joint involvement pattern n (%)	Small joint	28 (80,0)	350 (90,4)	0,152 ^a
	Large joint	6 (17,1)	31 (8)	
	Both small and large	1 (2,9)	6 (1,6)	
Joint involvement pattern n (%)	Symmetric	25 (71.4)	261 (67,4)	0,629 ^a
	Asymmetric	10 (28.6)	126 (32,6)	
Joint involvement pattern n (%)	Oligoarticular	10 (28.6)	74 (19.1)	0.180 ^a
	Polyarticular	25 (71.4)	313 (80.9)	
RF positivity n (%)	Positive	29 (82.9)	213 (55)	0,001 ^a
Anti CCP positivity n (%)	Positive	17 (48.6)	172 (44.4)	0,638 ^a
CRP (mg/L) mean± SD		26.31±15.77	25.39±14.24	0.715 ^b
ESR (mm/h.) mean± SD		52.46±21.53	41.54±18.07	0,001 ^b
Initial DAS-28-ESR mean± SD		5.13±1.20	4.96±0.99	0.424 ^b
SENS median(min-max)	JES	0 (0-2)	0 (0-3)	0.206 ^c
	JNS	0 (0-1)	0 (0-1)	0.115 ^c
	Total SENS	0 (0-3)	0 (0-3)	0.229 ^c
Number of patients meeting the 1987 ACR-RA classification criteria n (%)	Meeting	30 (85,71)	310 (80,10)	0,422 ^a
	Not meeting	5 (14,29)	77 (19,90)	

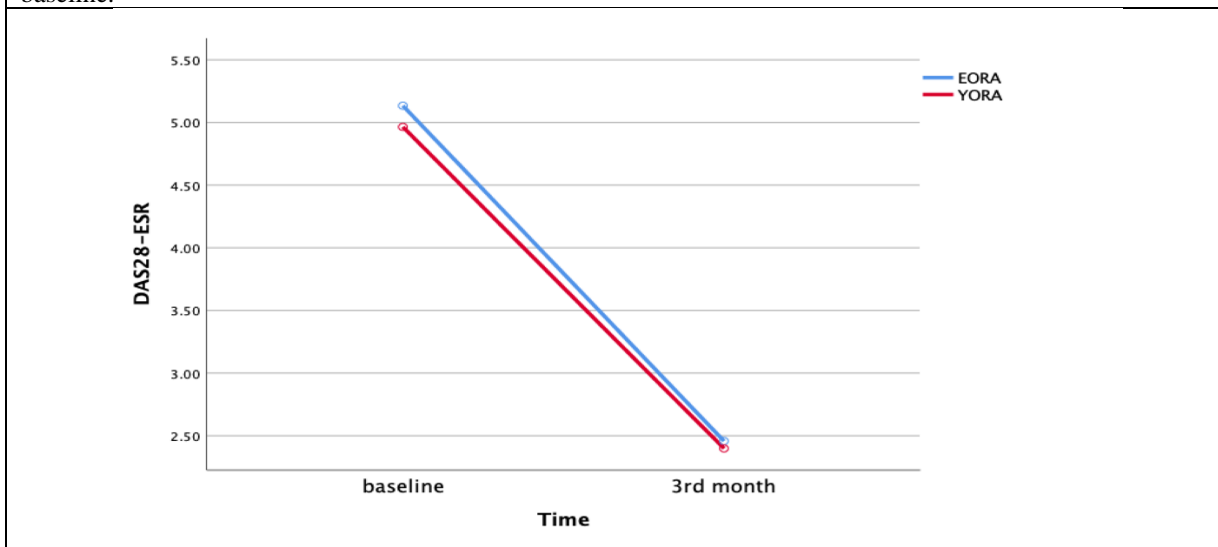
Significance level p<0.05, EORA: Elderly-onset rheumatoid arthritis, YORA: Younger-onset rheumatoid arthritis, n: subject number, SD: standard deviation, min:minimum, max:maximum, RF: rheumatoid factor, anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, mg: milligram, L: liter, mm: millimeter, h.: hours, DAS28-ESR: Disease activity score 28 with erythrocyte sedimentation rate, SENS: Simple Erosion Narrowing Score, JES: Joint erosion score, JNS: Joint narrowing score, a: Pearson χ^2 test, b: Student t-test, c: Mann Whitney U test, d: Fisher Exact test.

Table 2. Comparison of disease-modifying anti-rheumatic drugs usage and these drugs' doses of elderly-onset rheumatoid arthritis and younger-onset rheumatoid arthritis patients started at the time of diagnosis.

		EORA (n=35)	YORA (n=387)	p value
Steroid usage n (%)	No	1 (2.9)	6 (1.6)	0,230 ^a
	Low dose (<7.5 mg/day)	13 (37.1)	201 (51.9)	
	Medium dose (7.5-30 mg/day)	21 (60)	180 (46.5)	
Steroid dose mean± SD (mg/day)		9.07±3.83	8.60±3.95	0.503 ^b
Methotrexate usage n (%)	No	3 (8.6)	11 (2.8)	0,101 ^c
	Yes	32 (91.4)	376 (97.2)	
Methotrexate dose mean± SD (mg/week)		10.85±4.15	11.52±3.34	0.269 ^b
Sulfasalazine usage n (%)	No	28 (80)	313 (81.3)	0,851 ^a
	Yes	7 (20)	72 (18.7)	
Sulfasalazine dose median (min-max) (mg/day)		0 (0-2000)	0 (0-2000)	0.144 ^d
Hydroxychloroquine usage n (%)	No	14 (40)	187 (48.4)	0,338 ^a
	Yes	21 (60)	199 (51.6)	
Hydroxychloroquine dose mean± SD (mg/day)		200(0-400)	200 (0-400)	0.275 ^d
Leflunomide usage n (%)	No	27 (77.1)	306 (79.1)	0,789 ^a
	Yes	8 (22.9)	81 (20.9)	
Leflunomide dose median (min-max) (mg/day)		0 (0-20)	0 (0-20)	0.791 ^d
Combined therapy n (%)	No	9 (25.7)	116 (30)	0.597 ^a
	Yes	26 (74.3)	271 (70)	

Significance level $p < 0.05$, EORA: Elderly-onset rheumatoid arthritis, YORA: Younger-onset rheumatoid arthritis, n: subject number, SD: standard deviation, min:minimum, max:maximum, mg: milligram, a: Pearson χ^2 test, b: Student t-test, c: Fisher Exact test, d: Mann Whitney U test

Figure 1. The change in Disease activity score 28 with erythrocyte sedimentation rate values of elderly-onset rheumatoid arthritis and younger-onset rheumatoid arthritis patients between the 3rd month of treatment and the baseline.



DAS28-ESR: Disease activity score 28 with erythrocyte sedimentation rate, **EORA:** Elderly-onset rheumatoid arthritis, **YORA:** Younger-onset rheumatoid arthritis

The most important strength of our study is that it is the first study to compare radiological scores at the initial diagnosis in EORA and YORA patients. In addition, the high number of patients included in the study can be counted as its strength. The most important limitation of our study is that it is a single-centered study. Our work needs to be supported by multicenter national or international studies.

Although it is known that RA begins in adulthood, it can also start in childhood and at very advanced ages. 8.3% of the patients included in our study had EORA. When we look at the literature, it is seen that the frequency of RA in the geriatric population is between 2% and 2.4% [4-6]. The fact that this proportion is higher in our study compared to the literature may be due to the fact that patients now have easier access to experienced physicians dealing with rheumatology and/or the elderly population that has increased over the years.

The higher incidence of RA in women, its remission during pregnancy and its 90% recurrence after pregnancy, the different frequency and course of RA in premenopausal and postmenopausal periods, and its lower incidence in men indicate that there is a hormonal effect on this disease [7]. In our study, we found the gender distribution of patients with EORA and YORA to be similar. When we looked at the literature, similar to our study, Richter et al. [13] found the frequency of females (63%) to be similar to patients with YORA (73%). There are other studies that found the gender distribution of patients with EORA and YORA to be similar [14-16].

There was no difference in joint involvement between EORA and YORA patients included in our study. Turkçapar et al. [17] and El-Labban et al. [18] compared the demographic and clinical characteristics of EORA and YORA patients, and found that large joint involvement was higher in EORA patients than YORA, unlike our study.

In EORA patients included in our study, the proportion of those classified as RA according to the 1987 ACR-RA classification criteria was 85.71%, while this proportion was 80.10% in patients with YORA. When EORA and YORA patients are evaluated with the 1987 ACR-RA classification criteria, similar RA frequency is detected. Tamas et al. compared the 1987 ACR-RA and 2010 ACR-RA classification criteria in patients with EORA and YORA, and as a result, they showed that both criteria performed well in patients [19].

In the literature, in studies conducted in patients with EORA the information about anti-CCP antibody and RF positivity is contradictory. In some studies, the frequency of anti-CCP antibody and RF positivity was reported less in EORA than in YORA, while it was found to be similar in both groups in other studies [20-22]. Since being positive for these antibodies is an important prognostic factor, these variable antibody results also explain the different prognosis and clinical course seen in patients of different ages. In our study, RF positivity was higher in

EORA patients than in YORA, while anti-CCP positivity was similar in both groups. The reason why RF positivity was detected more in EORA in our study may be due to the fact that RF increases with age. Deal et al. [21] found less RF positivity in EORA compared to YORA. Also, in support of Deal et al. [21], Turkçapar et al. [17] found RF positivity (29.03%) to be significantly lower in EORA patients than YORA (65.33%). Unlike all these, Calvo-Alen et al. [14] stated that the frequency of RF was similar in EORA and YORA patients. All these different results may be due to study designs, patient profiles included in the study (concomitant chronic hepatitis, etc.), environmental factors (air pollutants, smoking, etc.), and the effect of genetic background. Besides our study, in the study of Cho et al. [16] and Krams et al. [15], anti-CCP was evaluated. Contrary to our study, the anti-CCP value was found to be lower in the elderly in these two studies.

There are also conflicting results in studies comparing EORA patients with YORA patients in terms of acute phase reactants. In our study, the mean value of CRP was similar between the groups in patients with EORA and YORA, while the mean value of ESR was higher in EORA. This may be related to the increase in ESR with age. In some studies, higher mean CRP and ESR values were found in patients with EORA than YORA [22, 23]. In support of our study, Calvo-Alen et al. [14] and Krams et al. [15] found higher mean values of ESR in EORA patients than YORA patients, but they did not find a difference in mean values of CRP. In addition to ESR, the mean value of CRP was also higher in EORA patients than YORA [17].

In our study, no significant difference was found between EORA and YORA patients in terms of the frequency of extraarticular involvement and the median SENS scores. While Turkçapar et al. [17] detected interstitial lung disease and joint deformities more frequently in YORA than in EORA; they found rheumatoid nodules with a similar frequency. El-Labban et al. [18], on the other hand, found the rheumatoid nodules and joint erosions more frequent in YORA patients than EORA. The reason why these differences were not found in our study may be that newly diagnosed RA patients were included in our study.

The main goal in the treatment of RA is to control the disease. Although DMARDs are started for this purpose, almost all RA patients are given steroids because the onset of the effects of these treatments is long. In our study, we could not detect a significant difference in steroid starting doses at the time of diagnosis and steroid needs at the 3rd month in patients with EORA and YORA. Also, no difference was found between the groups for the use of DMARDs, their doses, and the frequency of preference for monotherapy and combined therapy. After DMARDs, the mean DAS28-ESR score improved significantly in both EORA and YORA patients.

In our study, when we compared the baseline mean DAS28-ESR score of EORA and YORA patients, we

could not find difference. We did not find difference between the mean DAS28-ESR score at the 3rd month of treatment in EORA patients and the score of YORA patients. When we look at the literature, there are different results in the literature in terms of disease activation in EORA and YORA. In the study of Cho et al. [16], DAS-28 scores in EORA and YORA patients were found to be similar, consistent with our study. Contrary to our study, Krams et al. [15] found the median value of the Simplified Disease Activity Index to be higher in EORA patients than in YORA. Similar to our study, Calvo-Alen et al. [14] found disease activation indicators to be similar in YORA and EORA.

Similar to our study, Cho et al. [16] found no difference between EORA and YORA in terms of DMARDs use, but they found steroid doses higher in YORA patients. Contrary to our results, Calvo-Alen et al. [14] detected the use of DMARDs and the use of combined DMARDs less in EORA patients than in YORA. In addition, unlike our study results, Takeda et al. [24] claimed that, low-dose use of methotrexate is more common in elderly patients.

4. Conclusion

Although rheumatoid arthritis usually starts in young-adult ages, late-onset forms can be seen with a considerable frequency. As a result, if we ignore the frequency of RF positivity, the frequency of co morbidity and the high ESR, we think that EORA is not much different from YORA in terms of clinical and laboratory features and radiological scores.

5. Acknowledgement and Disclosures: Non

6. References

1. Ozer PK, Sahin O, Ozer Z, Cengiz AK, Durmaz Y, Kaptanoglu E. Ultrasound-defined remission for good functional status in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017; 146: 230-6.
2. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1551-7.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1576-82.
4. Laiho K, Tuomilehto J, Tilvis R. Prevalence of rheumatoid arthritis and musculoskeletal diseases in the elderly population. *Rheumatol Int* 2001; 20: 85-7.
5. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 917-26.
6. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly Onset Rheumatoid Arthritis. *Drugs & Aging* 2009; 26: 739-50.
7. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 735-9.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
9. Gensler LS. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist* 2013; 3: 92-7.
10. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 941-7.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
12. Hair J BW, Babin B, Anderson R, Tatham R. *Multivariate Data Analysis*. Essex, England. In: Pearson Education Limited; 2013.
13. Richter MD, Matteson EL, Davis JM, 3rd, Achenbach SJ, Crowson CS. Comparison of Biologic Discontinuation in Patients With Elderly-Onset Versus Younger-Onset Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019; 1: 627-31.
14. Calvo-Alén J, Corrales A, Sánchez-Andrada S, Fernández-Echevarría MA, Peña JL, Rodríguez-Valverde V. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 485-9.
15. Krams T, Ruysen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 511-5.
16. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Cha HS, Choe JY, Chung WT, et al. Do patients with elderly-onset rheumatoid arthritis have severe functional disability? *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 23-31.
17. Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, et al. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42: 225-31.
18. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and

- EORA) Among a Group of Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010; 3: 25-31.
19. Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR 1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2881-4.
 20. Terkeltaub R, Esdaile J, Décarry F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J Rheumatol* 1983; 10: 418-24.
 21. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ, Sack B, Pastan RS, et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 987-94.
 22. Lance NJ, Curran JJ. Late-onset, seropositive, erosive rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 177-82.
 23. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology* 2009; 55: 250-8.
 24. Takeda T. [Treatment strategy of elderly rheumatoid arthritis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2016; 39: 497-504.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 251-255

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi Sonuçları ve Tedaviye Etki Eden Prognostik Faktörler

Treatment Results And Prognostic Factors Affecting The Treatment In Small Cell Lung Cancer

Şule Karabulut Gül^{1*}, Ahmet Fatih Oruç², Hüseyin Tepetam¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr..Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi SUAM,
Radyasyon Onkolojisi İstanbul, Türkiye

²İstanbul Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

e-mail: sulegul2003@yahoo.com , fatih.oruc@yahoo.com htepetam78@yahoo.com.tr

ORCID: 0000-0003-4219-8900

ORCID: 0000-0002-6072-4671

ORCID:0000-0002-6571-4114

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şule Karabulut Gül

Gönderim Tarihi / Received:09.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1034449

Öz

Giriş ve Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognoz; yeni kemoterapötik ajanların kullanılması, radyoterapi (RT) tekniklerinin gelişmesi ve profilaktik kraniyal ışınlanmanın (PKI) eklenmesi ile tedavi sonuçları iyileşmesine rağmen halen kötüdür. Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin önceden belirlenmesi tedavi ve takip açısından çok önemlidir. Bu tür çalışmaların çoğu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla yapıldığı için çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserli olgularımızda tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri değerlendirdik.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizde 2002–2017 yılları arasında tedavi edilen 123 küçük hücreli akciğer kanserli olgu değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı.

Bulgular: Hastaların 102'si erkek olup, medyan yaş 61 (29-81) olarak saptandı. Başlangıçta 59 hastada kilo kaybı vardı, en sık şikayet öksürüktü. 72'si (58.5) sınırlı, 51'i (%41,5) yaygın evreydi. Tümör 68 hastada sağ taraf yerleşimliydi. 24 hastada aile öyküsü vardı. 48 hastada ek hastalık ve 119'unda sigara öyküsü vardı. Radyoterapi 63 (%51,2) hastada küratif, 60 hastada palyatif olarak uygulandı. 55 hasta radyokemoterapi aldı.79 hastada kemoterapi kür sayısı 5 ve üzerinde olup,44 hastada 4 ve daha az sayıda kür uygulandı.68 hasta PKI aldı. Ortalama izlem süresi 19.2 aydı. Bir yıllık genel sağ kalım%62,2, 2 yıllık sağkalım%30,1 ve genel sağ kalım 15 ay ve progresyonsuz sağkalım %15 olarak bulunmuştur. 59 hastada lokal nüks, 47 hastada uzak metastaz gelişti. Evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, kraniyal metastaz gelişmesi, başlangıçta baş ağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı; genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ECOG, kilo kaybı, cinsiyet ve KT kür sayısı progresyonsuz sağ kalımda anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: KHAK'nin tedavisinde önemli mesafeler alınmasına karşılık, sağ kalım oranlarında beklenen artış henüz sağlanamamaktadır. Çalışmamızda sağ kalım oranları literatürle uyumludur. PKI'nın sınırlı evrede tedaviye eklenmesi belirgin şekilde beyin metastazını azaltmaktadır. Beyin metastazsız yaygın evre hastalıkta PKI'nın tedaviye eklenmesi genel sağ kalım üzerine etkili bulunmamasıyla birlikte beyin metastazı gelişme süresinin uzadığı görülmüştür. Küçük hücreli akciğer kanserinde torasik radyoterapi ve PKI uygulamasıyla bir çok çalışmada sağ kalımda artış görülmüş olup, radyoterapinin rolü giderek artmaktadır. Her hasta için potansiyel fayda ve riskler başlangıç tedavisinden önce belirlenmeli ve kişiye özel tedavi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer Kanseri, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, Profilaktik Kraniyal Radyoterapi, Radyoterapi.

Abstract

Objective: Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 15% of all lung cancers. The prognosis in small cell lung cancer is still poor despite the use of new chemotherapeutic agents, the development of radiotherapy (RT) techniques, and the addition of prophylactic cranial irradiation (PCI). Predetermination of prognostic factors in lung cancer is very important in terms of treatment and follow-up. Since most of such studies were conducted with patients with non-small cell lung cancer, we evaluated treatment outcomes and prognostic factors in our patients with small cell lung cancer.

Materials and Methods: 123 Small Cell Lung Cancer Cases Treated In Our Hospital Between 2002 And 2017 Were Evaluated. Patient Files Were Reviewed Retrospectively.

Results: 102 of the patients were male, and the median age was 61 (29-81). Initially, 59 patients had weight loss, the most common complaint was cough. 72 (58.5) were limited stage, 51 (41.5%) were extensive stage. The tumor was located on the right side in 68 patients. 24 patients had a family history. 48 patients had a history of comorbidity and 119 had a history of smoking. Radiotherapy was applied curatively in 63 (51.2%) patients and palliatively in 60 patients. 55 patients received radiochemotherapy. The number of chemotherapy cycles was 5 or more in 79 patients, and 4 or less cycles were applied in 44 patients. 68 patients received PCI. The mean follow-up period was 19.2 months. One-year overall survival rate was 62.2%, 2-year survival rate was 30.1%, and overall survival for 15 months and progression-free survival was 15%. Local recurrence developed in 59 patients and distant metastasis developed in 47 patients. Stage, age, ECOG, weight loss, development of cranial metastases, headache at baseline, dyspnea and number of chemotherapy cycles; was found to be statistically significant in overall survival. ECOG, weight loss, gender and number of CT cycles were found to be significant in progression-free survival.

Conclusion: Although significant progress has been made in the treatment of SCLC, the expected increase in survival rates has not yet been achieved. The survival rates in our study are consistent with the literature. The addition of PCI to the treatment at the limited stage significantly reduces brain metastasis. Although the addition of PCI to the treatment in diffuse stage disease without brain metastases was not found to be effective on overall survival, it was observed that the development time of brain metastasis was prolonged. Many studies have shown an increase in survival with thoracic radiotherapy and PCI application in small cell lung cancer, and the role of radiotherapy is gradually increasing. The potential benefits and risks for each patient should be determined prior to initial therapy and personalized therapy should be planned.

Keywords: Lung cancer, Prophylactic cranial radiotherapy, Radiotherapy, Small cell lung cancer.

1. Giriş

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 2018 verilerine göre akciğer kanseri nedeniyle 2018 yılında 1.761.007 kişinin öldüğü; akciğer kanserinin kanserden ölümlerin % 18,4'lük kısmını oluşturarak en yüksek orana sahip kanser türü olduğu belirtilmiştir [1]. Türkiye'de, Kanser Daire Başkanlığı'nın 2015 Türkiye birleşik veri tabanı üzerinden yaptığı verilerine göre yaş farketmeksizin erkeklerde en sık karşılaşılan kanserin akciğer kanseri olduğu (%21,1), kadınlarda karşılaşılan kanser türleri arasında %5 ile 5. en sık kanser türü olduğu rapor edilmiştir [2]. Küçük hücreli karsinom akciğer karsinomlarının yaklaşık %14'ünü kapsamaktadır ve hastaların hemen hepsinde uzun süre ve fazla miktarda tütün ürünü kullanma hikayesi bulunmaktadır [3]. Nöroendokrin grubunun agresif seyirli tümörü olduğu için ilk tanı alındığında bile büyümüş, yayılmış ve daha ileri evrede olma olasılığı fazladır, prognozu oldukça kötüdür ve tanı sonrası sağkalım ortalama 13 aydır [4,5] Günümüzde sınırlı evrede standart tedavi; eşzamanlı kemoterapi, torakal radyoterapi ve profilaktik kranyal ışınlamadır. İleri evrede ise primer tedavi modalitesi kemoterapidir fakat %90 hastada tanıdan sonraki ilk yılda lokal bölgesel progresyon saptanması ile son zamanlarda KT sonrası iyi veya parsiyel yanıt elde edilen, metastatik hastalık yükü düşük, performans durumu iyi olan hastalarda torasik radyoterapi uygulaması gündeme gelmiştir. Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin önceden belirlenmesi tedavi ve takip açısından çok önemlidir. Bununla birlikte

çalışmaların çoğu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla yapılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda küçük hücreli akciğer kanserli olgularımızda tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri değerlendirdik.

2. Materyal ve Metot

Hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2002–2017 yılları arasında tedavi edilen 123 küçük hücreli akciğer kanserli olgu değerlendirmeye alındı. Retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı ve veriler kaydedildi. Hastaların karakteristik özellikleri ve prognoza etkileyecek değişkenler kaydedildi. Evreleme sonrasında her hasta için uygulanan tedavi şekli kaydedildi. Hastalara kemoterapi olarak sisplatin ya da karboplatin ve etoposid protokolü uygulandı, radyoterapi dozu toraks için 30 fraksiyonda 60Gy ve PKI'da 10 fraksiyonda 25Gy olarak uygulandı. İstatistiksel analizde SPSS20 programı kullanıldı, p<0.005 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle hesaplanırken, bunlara etki eden faktörler log-rank testi ve Cox regresyon analizi ile hesaplanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Hastaların 102'si erkek olup, medyan yaş 61 (29-81) di. 60 yaş üstü hasta sayısı 76 (%61,8) olup 12 hastada performans ECOG 0 (%9,8), 67 hastada (%54,5) ECOG1, 34 hastada ECOG 2 (%27,6), 10 hastada ECOG 3 (%8,1) tü. Başlangıçta 71 (%57,7) hastada dispne, 15

(%12,2) hastada hemoptizi, 21 hastada (%17,1) baş ağrısı, 59 (%49) hastada kilo kaybı vardı en sık şikayet öksürüktü (%92). 69'u sınırlı, 54'ü yaygın evreydi. Tümör 68 hastada sağ taraf yerleşimliydi. 24 hastada aile öyküsü vardı. 48 hastada ek hastalık (Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, kronik obstruktif akciğer hastalığı) ve 119'unda sigara öyküsü vardı. Radyoterapi 63 (%51,2) hastada küratif, 60 hastada palyatif olarak uygulandı. 55 hasta (%44,7) radyokemoterapi aldı. 79 hastada kemoterapi kür sayısı 5 ve üzerinde olup, 44 hastada 4 ve daha az sayıda kür uygulandı. Hastaların demografik dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. 68 hasta PKI aldı. Ortalama izlem süresi 19,2 ay, genel sağ kalım 15 ay olarak hesaplandı. 1 yıllık sağ kalım %62,2, 2 yıllık sağ kalım %30,1 ve progresyonsuz sağkalım %15 olarak bulundu. 59 hastada lokal nüks, 47 hastada uzak metastaz gelişti. Evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, kranyal metastaz gelişmesi, başlangıçta baş ağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı, genel sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Multivariyete analizinde ECOG performans durumu, KT kür sayısı ve evre genel sağ kalıma etki eden anlamlı prognostik faktörler olarak tespit edildi. ECOG, kilo kaybı, cinsiyet ve KT kür sayısı progresyonsuz sağ kalımda anlamlı faktörler olarak bulunmuştur.

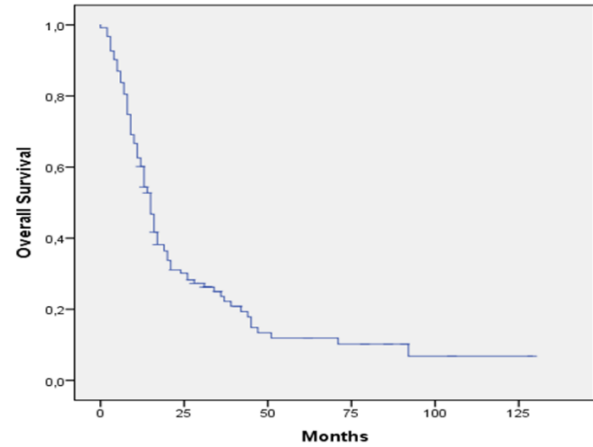
Tablo 1. Demografik özellikler

		SAYI	ORAN (%)
CİNSİYET	ERKEK	102	82.9
	KADIN	21	17.1
EVRE	SINIRLI	72	58.5
	YAYGIN	51	41.5
ECOG	0	12	9.8
	1	67	54.5
	2	34	27.6
	3	10	8.1
RT	PALYATİF	60	48.8
	KÜRATİF	63	51.2
DİSPNE	VAR	71	57.7
	YOK	52	42.3
BAŞAĞRISI	VAR	21	17.1
	YOK	102	82.9
KİLO KAYBI	VAR	59	48
	YOK	64	52
PKI	VAR	68	55.3
	YOK	55	44.7
YAŞ	<60	47	38.2
	>60	76	61.8
KT SAYISI	≤4	44	35.8
	≥5	79	64.2

Başlangıçta beyin metastazı olan hastaların dahil olmadığı istatistiksel analizde tüm hastalarda PKI'nın GSK üzerinde anlamlı olarak etkili olduğu görülmüştür (p=0.004), PKI alan olgular 37,3 ay yaşamışken, PKI almayan olgularda sağkalım 18 ay olarak saptanmıştır. Sadece sınırlı evre hastaları değerlendirdiğimizde 2 yıllık sağkalım %47 ve 3 yıllık sağkalım %38,1'dir. Sınırlı

evrede 54 hastaya PKI uygulandı (%75). Sınırlı evrede PKI uygulanamayan 18 hastanın 8'i tedaviyi istemedi, 10'unda ECOG3 olup kranyal RT için uygun bulunmadı. Sınırlı evre hastada 58 hastada RT küratif, 14 hastada palyatif olarak uygulandı. Sınırlı evrede ECOG performans 1-2 olanlar 2-3 olanlara göre (p=0.003), dispne semptomu olmayanlar olanlara göre (p=0.016), kilo kaybı olmayanlar kilo kaybı olanlara (0.001) göre, radyoterapinin küratif uygulandığı hastalar palyatif radyoterapi alanlara göre (0.046) ve lokal nüks gelişmemiş olanlar gelişmiş olanlara göre (0.03) ve 60 yaş altı hastalarda 60 yaş üstü hastalara göre (0.03) istatistiksel olarak GSK anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Multivariyete analizinde kilo kaybı, lokal nüks varlığı ve beyinde metastaz çıkması sağ kalıma etki eden anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Yaygın evre hastalıkta 1 yıllık sağkalım 35.3 ve 2 yıllık sağ kalım %1'in altındadır. Sadece KT sayısı (p=0.001) ve ECOG performans durumu (p=0.044) sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak etkili bulunmuş, tüm gruplarda prognostik olarak anlamlı olan diğer faktörler yaygın evre hastalıkta etkili bulunmamıştır.



Şekil 1. Genel Sağ kalım Grafiği

3.2. Tartışma

KHAK'nin tedavisinde önemli mesafeler alınmasına karşılık, sağ kalım oranlarında beklenen artış henüz sağlanamamaktadır. Yaygın evre hastalarda tedavisiz sağ kalım 1-3 ayken, tedaviyle, sınırlı evre hastalarda yaşam süresi ortalama 14-16 aya, ileri evre hastalarda ise 8-11 aya uzamıştır [4,5]. Çalışmamızda sağ kalım oranları literatürle uyumludur. Prognostik faktörlerle ilgili literatürde az sayıda küçük hücreli kanser hastaları ile yapılan çalışma vardır [6-10]. Beyin metastazları KHAK'li olgularda sık rastlanılan bir problemdir ve ister sınırlı ister yaygın evrede tercihen MR ile beyin görüntülenmesi istenir. İlk iki yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde beyin metastazı görülür ve beyin metastazı önemli bir prognostik göstergedir [10]. Sık gözlenmesi ve kemoterapinin kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin metastazlarını önlemeye yetersiz kalması PKI'yı gündeme getirmiştir [11]. PKI, sınırlı aşamalı KHAK için başlangıç tedavisine yanıt veren hastalarda hem

genel sağkalımı artırır hem de beyin metastaz insidansını azaltır. 1977 ile 1995 yılları arasında kemoterapi ile tam remisyona elde eden ve PKI alan 987 hastayı içeren yedi randomize çalışmanın meta-analizinde PKI ile anlamlı sonuçlar elde edildi [12]. Beyin metastaz insidansı, PKI ile nispi risk ile önemli ölçüde azaldı ve üç yıllık beyin metastaz insidansında (% 33'e karşılık % 59) mutlak bir azalma oldu. Ayrıca, PKI ile üç yıllık sağkalım oranı %15,3'ten %20,7'ye yükselmiş ve böylece mortalite azalmıştır. Benzer sonuçlar Meert ve arkadaşlarının derlediği bir diğer meta analizle de desteklenmiştir [13]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Nugent ve arkadaşları çalışmalarında beyin metastazı olan olguların sağkalımlarının düşük olduğunu saptamışlardır [14].

Yaygın hastalıkta profilaktik ışınlama ile ilgili literatürlerde farklı sonuçlar mevcuttur [15-18]. Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında profilaktik kraniyal ışınlama, yaygın hastalıklı küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda gözlemlenilen karşılaştırıldığında daha uzun genel sağ kalım ile sonuçlanmadığı için profilaktik kraniyal ışınlama, başlangıç kemoterapisine herhangi bir yanıtı ve hastalar takip sırasında periyodik görüntülemelerde doğrulanmış beyin metastazı bulunmayan yaygın hastalıklı küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalar için gerekli değildir sonucuna varılmıştır [19]. Yaygın evreli KHAK de önerilen PKI'nın ilk tedavisine tam veya çok iyi bir kısmi yanıtı olan ve iyi bir performansla sahip hastaların değerlendirilmesini sağlayarak bu tür hastalarla kişiselleştirilmiş bir tartışma yapılmasıdır. Bizlerde performansı iyi, tedaviye cevap vermiş, beyin metastazı olmayan 14 yaygın evre hastaya ve sınırlı evrede de performansı iyi ve tedaviyi kabul eden 54 hastaya PKI uyguladık. PKI'nın tedaviye eklenmesinin beyin metastazı olmayan ileri evre ve sınırlı evre hastalıkta genel sağkalım üzerinde etkili olduğu çalışmamızda da görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda PKI almayan olguların genel sağ kalımları 18 ayken, PKI alan olguların genel sağ kalımlarının 37,3 ay olması bu metaanalizlerle uyumludur.

PKI almayan hastalarda beyin görüntülemeyle metastaz için düzenli kontroller yapılmalıdır [11,20,21]. Profilaktik kraniyal ışınlamada önerilen standart doz tüm beyine 10 fraksiyon ile 25 Gy'dir, üzerindeki dozlarda nörotoksisite artar [11,16,20,21]. En sık görülen şikayetler PKI sonrası halsizlik, baş ağrısı, bulantı-kusmadır [16,18]. Biz de hastalara 25 Gy 10 fraksiyonda PKI uyguladık. Tedaviye ara vermeyi gerektiren yan etki görülmedi.

Oldukça agresif seyreden KHAK'de prognostik faktörlerin bilinmesi; tedaviyi yönlendirme, değerlendirme için çok önemlidir. Zayıf performans (ECOG 3-4), yaygın evre, kilo kaybı ve hastalığın yayılımını gösteren LDH gibi parametreler kötü prognoz faktörlerindedir. Bayan cinsiyet, 70 yaşın altında olmak, iyi performans, ve erken evre ise daha iyi prognostik faktörlerindedir [11,22,23,24]. Yine çalışmalarda metastaz yapılan organlar da prognozu göstermede etkili olarak saptanmıştır, örneğin bazı çalışmalarda karaciğer metastazı kötü prognozu gösterirken [7,10], bazı

çalışmalarda ise beyin metastazı kötü prognostik faktörler arasına girmiştir [7,14]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre, yaş, ECOG, kilo kaybı, beyin metastazı gelişmesi, başlangıçta başağrısı, dispne ve kemoterapi kür sayısı; genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4. Sonuç

Küçük hücreli akciğer kanserinde torasik radyoterapi ve PKI uygulamasıyla bir çok çalışmada sağ kalımda artış görülmüş olup, radyoterapinin rolü giderek artmaktadır. Her hasta için potansiyel fayda ve riskler başlangıç tedavisinden önce belirlenmeli ve kişiye özel tedavi planlanmalıdır. Çalışmamızda saptadığımız prognostik faktörlerin ileri prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Bray, F, Ferlay, J, Soerjomataram, I, et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal Clinicians*, 2018, 68(6), 394-424.
2. Kara, F, İler, H, Müdürlüğü BK-HSG, Bakanlığı S, 2018, *Türkiye kanser istatistikleri*, 2015.
3. Devesa, S.S, Bray, F, Vizcaino, A.P, et al., International lung cancer trends by histologic type:male,female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising, *International Journal of Cancer*, 2005, 117, 294-9.
4. Travis, W.D, Brambilla, E, Burke, A.P, et al., WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, (4th edition-volume 7) *Lyon*, 2015.
5. Pathology of lung cancer, chestmed.theclinics.com [Internet], [cited 2019 Dec 7]; Available from: [https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231\(11\)00080-3/abstract](https://www.chestmed.theclinics.com/article/S0272-5231(11)00080-3/abstract)
6. Spiegelman, D, Maurer, L.H, Ware, J.H et al., Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients, *Journal Clinical Oncology*, 1989, 7, 344-354.
7. Ihdei, D.C, Hansen, H.H, Staging procedures and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung, Greco, F.A, Oldham, R.K, Bunn, P.A, eds. Small cell lung cancer, *Philadelphia, Grune & Stratton*, 1981, 261-283.
8. Yip, D, Harper, P.G. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status, *Lung Cancer*, 2000, 28,173-185.
9. Osterlind, K, Anderson, P.K, Prognostic factors in small cell lung cancer: Multivariate model based on 778 patients with chemotherapy with or without irradiation, *Cancer Research*, 1986, 46, 4189-4194.
10. Ozlen, B, Hatipoğlu, O.N, Özdemir, L, et al., Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde Sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler, *Solumum* 2009, 11(1), 7-12.
11. NCCN guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
12. Aupérin, A, Arriagada, R, Pignon, J.P, et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission, Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 476.
13. Meert, A.P, Paesmans, M, Berghmans, T, et al., Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis, *BMC Cancer*, 2001, 1, 5.
14. Nugent, J.L, Bunn, P.A, Mathews, M.J, CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: In creasing frequency and changing pattern with lengthening survival, *Cancer*, 1979, 44, 1885-1893
15. Bernhardt, Denise, et al., Outcome and prognostic factors in patients with brain metastases from small-cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy, *Journal of neuro-oncology*, 134.1, (2017), 205-212.
16. Slotman, B, Faivre-Finn, C, Kramer, G, et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer, *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357, 664.

17. Bernhardt, Denise, et al., Nine-year experience: prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer, *Clinical lung cancer*, 2017, 18.4, 267-271.
18. Slotman, B.J, Mauer, M.E, Bottomley, A, et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: result of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups, *Journal Clinical Oncology*, 2009, 27(1), 78–84.
19. Takahashi, T, Yamanaka, T, Seto, T, et al., Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncology*, 2017, 18(5), 663-671.
20. www.uptodate.com
21. Jett, J.R, Schild, S.E, Kesler, K.A, et.al., Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *C*
22. Albain, K.S, Crowley, J.J, LeBlanc, M, et.al., Survival determinants in extensive-stage small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience, *Journal of clinical oncology* 1991, 9(9), 1618-26.
23. Nathan, R, Foster Sumithra, J, Mandrekar, et.al., Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials, *Cancer*, 2009, 115(12), 2721–2731.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 256-261

Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Patolojik Subtiplere Göre D Vitamin Eksikliği; Tek Merkez Deneyim

Vitamin D Deficiency In Patients With Early Breast Cancer According To Pathological Subtypes; One Center Experience

Gülcan Bulut ^{1*}, Melis Rıdvanoğulları Döngel²

¹International Medicana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Konak, İzmir, Türkiye

²Güven Hastanesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankaya, Ankara, Türkiye

e-mail: gulcanbulut07@gmail.com, melisridvanogullari@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7382-0972,

ORCID: 0000-0001-9693-7735

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülcan Bulut

Gönderim Tarihi / Received:01.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 13.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1052112

Öz

Giriş ve Amaç: D vitamini, meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın birinci amacı erken evre meme kanserli hastalarda D vitamini eksikliğini ve meme kanseri patolojik subtiplerine göre D vitamini düzeylerindeki farklılıkları göstermektedir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya erken meme kanseri tanısı almış toplam 208 kadın hasta dahil edildi. Patolojik Subtiplere göre (Lüminal; HER2 pozitif; Üçlü negatif; Üçlü pozitif) dört gruba ayrıldı ve meme kanseri alt tiplerinin ortalama D vitamini düzeyleri, VKİ ve dosya verileri SPPS programına girildi.

Bulgular: Ortalama yaş 51.37 +/-10.0 idi. 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22.3 +/- 10.6 nmol/L idi. Hastaların % 79.1'inde D vitamini seviyeleri eksikti(<30 nmol / L). Hormon pozitif olan meme kanseri patolojik subtipleri ile hormon negatif subtipler kıyaslandığında hormon pozitif lehine D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Anti-östrojen tedavisi almış veya almakta olan toplam 155 hasta vardı. Anti-östrojen tedavisi almaya devam eden 135 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken tedavisi tamamlanan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: D vitamini eksikliği meme kanseri alt tipleri ile ilişkili olabilir, ancak hormonal tedavi ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Özellikle kontrollerine devam eden meme kanseri hastalarında D vitamini replasman tedavisi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: D Vitamin Eksikliği, Meme Kanseri, Patolojik Subtip.

Abstract

Introduction: Vitamin D has been linked to breast cancer risk. The first aim of this study is to show vitamin D deficiency in patients with early stage breast cancer and the differences in vitamin D levels according to breast cancer subtypes.

Materials and methods: A total of 208 female patients diagnosed with early breast cancer were included in the study. According to pathological subtypes (luminal; HER2 positive; triple negative; triple positive). They were divided into four groups and median vitamin D levels, BMI and file data of breast cancer subtypes were entered into the SPPS program.

Results: The median age was 51.37 +/-10.0 The average level of 25 (OH) D3 was 22.3 +/-10.6 nmol / L. Vitamin D levels were deficient in 79.1% of the patients (<30 nmol / L). When hormone-positive breast cancer subtypes and hormone-negative subtypes were compared, vitamin D levels in favor of hormone positive were found to be statistically significantly lower. There were 155 patients in total who had or were receiving anti-estrogen therapy. While the average vitamin D level of 135 patients who continued to receive anti-estrogen therapy was 20,6 nmol / L, the mean vitamin D level of 20 patients whose treatment was completed was 23.5 nmol / L. There was no significant

difference.

Conclusions: Vitamin D deficiency may be associated with breast cancer subtypes, but has not been shown to be associated with hormonal therapy. Vitamin D replacement therapy should be considered especially in patients with breast cancer who continue their follow-up.

Keywords: Breast Cancer, Patological Subtype, Vitamin D Deficiency.

1. Giriş

Meme kanseri (MK), kadınlarda görülen kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır ve kadınlarda görülen en sık kanserdir [1]. MK insidansı oranlarındaki coğrafi farklılıklar; popülasyonlar arasındaki genetik farklılıklardan ve yaşam tarzı ya da beslenme gibi çevresel faktörlerden etkilenir [2]. Çevresel risk faktörleri arasında obezite, immobil yaşam, laktasyonun süresi, eksojen ve endojen hormon düzeyi, radyasyona maruziyet, alkol, sigara kullanımı, D vitamini düşüklüğü sıralanmaktadır.

MK sıklığı ve mortalitesi, düşük güneş ışığı seviyelerine sahip bölgelerde daha yüksek olduğu gösterildi. Bundan sonra MK ile D vitamini arasındaki ilişkisi araştırılmaya başlandı. Steroid yapılı bir hormon olarak bilinen D vitamini bitkisel kökenli ergokalsiferol ve hayvansal kökenli (deride güneş ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenen) kolekalsiferol şeklinde sınıflandırılmaktadır. İlk olarak karaciğerde D vitamini 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25(OH)D₃'e dönüştürülür. D vitamini bağlayan proteinle dolaşıma geçerek böbreğe taşınır. Böbrekte D vitamini aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'e 1,25 hidroksilaz enzimi yardımı ile çevrilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ hücre içerisindeki işlevini reseptörüne bağlanarak göstermektedir.

D vitamini başlıca görevi kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesidir. Aynı zamanda obezite, diyabet, kanser, immün sistem hastalıkları gibi pek çok metabolik durumun patogenezinde rol oynamaktadır [3]. Vücudun D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre karaciğerde depolanan 25(OH)D₃ (kalsidiol)'dir. En aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) ise D vitamini deposunu göstermez. Kalsitriol alt düzeyli laboratuvarlara göre değişmekle birlikte 20-30ng/mL'ye kadar düşüren laboratuvarlar vardır. 25(OH)D düzeyi < 20 nmol/L ise eksiklik, < 30 nmol/L ise yetersiz, >30 nmol/L ise yeterli tercihen istenen değer 40-60 nmol/L, 150 nmol/L ise intoksikasyon kabul edilmektedir. Bu tercih edilen düzeylerde kemik hastalıklarından koruyabileceği iddia edilmektedir [4].

Kanser ve D vitamini ilişkisi ilk olarak 1941 yılında ortaya konulmuştur [5]. D vitamini ile kanser ilişkisi üzerine çalışmalarda, yüksek rakımlı yörelerde yaşayanlarda kanserlerin daha çok görülmesinin, deride yeterli D vitamini sentezlenememesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda 1,25(OH)₂D₃'nin kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediği rapor edilmiştir. Güneşle temasın artması ya da ağızdan D vitamini alımı ile kanda 25(OH)D₃ düzeyini artırmasına rağmen 1,25(OH)₂D₃'ün düzeyi artırmadığına göre kanser riskini nasıl azaltabildiği sorusu gündeme gelmiştir. Bu durumda malign hücrelerde D vitamini reseptörü ekspresyon farkları

dikkati çekmektedir. Vitamin D reseptörü ekspresyon eden malign hücrelerin listesi de bu çalışmalara dayanarak oldukça genişlemiştir [6,7]. 2005 yılında yapılan çalışma da 25(OH)D₃ düzeyinin yüksekliği özellikle kolorektal, ayrıca meme ve prostat kanseri riskini azalttığı ortaya konulmuştur[8]. Onkogenik herhangi bir değişiklik durumunda yeterli düzeyde olan D vitamini iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) hücrelerde proliferasyonu azalttığı, apoptozu indüklediği bilinmektedir [9].

MK'nin epidemiyolojik çalışmalarında; düzenli olarak güneş ışığına maruz kalan ve D vitamini miktarı ortalamamın üzerinde kadınlarda, MK insidansının daha düşük olduğunu gösterilmiştir. MK ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan gözlemsel çalışmalarda yüksek 25(OH)D₃ düzeyleri ile MK riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [10]. Serum 25(OH)D₃ en düşük çeyrek dilim içindeki kadınlar, en yüksek çeyrek dilimdekilere göre 5 kat daha yüksek MK riskine sahip olduğu gösterilmiştir. D vitamini patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda hem normal meme duktuslarında hem de MK hücrelerinde, D vitamini hidroksillendiği gibi vitamin D reseptörlerine (VDR) de sahip olduğu bulunmuştur [11]. 1980 yılında Colston ve Feldman [12], normal meme dokusunda 1,25(OH)₂D₃ bağlanması için spesifik olan VDR ekspresyonunu gösteren ilk kişilerdi. Sonraki çalışmalarda sağlıklı meme dokusu dışında MK hücre hatlarında da VDR ekspresyonunun olduğu ve hatta aşırı ekspresyon olduğu doğrulandı [13]. İn-vitro MK hücrelerinde VDR aktivasyonu sonucunda hücre döngüsünün inhibisyonu, hücre ölümünün indüksiyonu ve farklılaşmanın indüksiyonu açıkça gösterilmiştir [14-15]. İn vitro MK hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ ve / veya sentetik VDR agonistleri ile hem apoptoz hem de otofajinin indüklediği ortaya koyuldu [16-17]. Bazal benzeri MK hücre hattı dışındaki tüm MK hücre hatlarında 1,25(OH)₂D₃ aracılığı ile otofajinin tetiklendiği gösterildi [18]. Bu çalışmada, 1,25(OH)₂D₃ spesifik otofaji profilinin normal meme bezinde mevcut olduğunu ancak MK ilerlemesi üzerine kaybolduğunu göstermek için Kanser Genom Atlası (TCGA) meme veri setini kullandılar. Tüm bu veriler 1,25(OH)₂D₃ 'nin VDR pozitif MK hücrelerinde hücre döngüsünü, apoptozu ve otofajiyi modüle ettiğini açıkça göstermektedir.

1,25(OH)₂D₃ düzeyindeki düşüklük MK gelişimi dışında, metastatik MK ine ilerlemeyle de ilişkilendirilmiştir [19]. İlk çalışmalar, VDR agonistlerinin sadece primer tümör büyümesini azaltmakla kalmadığı aynı zamanda metastatik yayılmayı da baskıladığını göstermiştir [20]. Ooi ve arkadaşları, MK kemik metastazının ksenograft modelini kullanarak, D vitamini eksikliğinde osteolitik lezyonların daha erken ortaya çıktığını ve metastaz gelişen farelerde kontrol

grubuna kıyasla D vitamini eksikliğini daha belirgin olduğunu ortaya koymuş [21]. Bu çalışmada; kemikte metastatik büyümenin engellenmesi, D vitamini tümör hücreleri üzerindeki etkilerinin yanı sıra kemik mikro çevresi üzerindeki etkilerine de bağlanmıştır.

Literatür eşliğinde; D vitamini hem normal meme dokusunda kanser gelişimini engellediği; apoptozu indüklediği ve MKne ilerleyişi azalttığı ve MK hastalarında metastaz gelişimini de azaltabileceği ile ilgili kanıtlar sunulmuştur.

1.1 Amaç:

Çalışmamızın asıl amacı, MK tanılı ve erken evre hastalarda D vitamini eksikliğine dikkati çekmek ve yaşam tarzı değişikliğinin önemi vurgulamaktır. Bu çalışmada MK olup tedavisini tamamlamış hastaların kontrol amaçlı onkoloji polikliniğe başvurusu sırasında hastadan antropometrik ölçümleri (boy, kilo) alındı. Aynı kontrol sırasında alınan periferik kan serumunda 25(OH)D3 düzeyi çalışıldı. Tamamı erken evre MK olan bu hasta grubu MK patolojik subtip-lerine göre; ER, PR pozitif, HER2 negatif olan Lüminal tip; ER, PR negatif HER2 pozitif olan HER 2 pozitif tip; ER, PR; HER2 negatif olan üçlü negatif tip; ER, PR ve HER2 üçünde pozitif olduğu üçlü pozitif tip olmak üzere 4 meme kanser alt tipine ayrıldı. Bu çalışmanın ikinci amacı ise MK alt tiplerine göre D vitamini düzeylerindeki farklılıkları gös-termektir. Hormon pozitif MK hastalarında ise hormonal tedavi kullanmaya devam eden hasta-lar ile tedavisi tamamlanmış yani D vitamini düzeyi bakıldığı kontrolünde hormonoterapi alma-yan hasta grubu arasındaki D vitamini düzeyleri arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

2. Materyal ve Metot:

Çalışma tek merkezli olup 2014-2020 yılları arasında Özel Defne Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvurmuş ve erken MK (evre 1,2,3) tanısı almış 208 kadından oluşan retrospektif bir başlangıç kohortunda gerçekleştirildi. Tanı anı veya izlemde evre 4 olan MK hastaları çalışma dışında bırakıldı. Hastalar rutin kontroller için polikliniğimize geldiğinde çalışmaya dahil edildi. Rutin kan kontrolleri sırasında hastaların

serumundan 25(OH)D düzeyi; Arcthi-tect I2000 immünokimyasal lüminesans testi ile analiz edildi (Abbott Diagnostics, ABD).

Boy ve ağırlık, standart aletler (Mewa Gmbtl / Schwerin-M318800) kullanılarak hafif giy-silerde ve ayakkabısız olarak klinik diyetisyen tarafından ölçüldü. BKI, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy karesine bölünmesi ile hesaplandı. Katılımcıları buna göre sınıflandırmak için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen sınıflandırma kullanılmıştır.

Antropometrik ölçümler ve serum 25(OH)D3 vitamini düzeyi dışındaki hastalığa ait veriler retrospektif olarak dosyalardan alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar MK patolojik alt tipleri-ne göre dört gruba ayrıldı (Lüminal; HER2 pozitif; üçlü negatif; üçlü pozitif). D vitamini düzeylerinin MK alt tiplerine göre farklılıkları incelendi. Tüm veriler IBM SPSS 24.0 software programına girildi. Hastaların alt grup karşılaştırmaları Chi-square testi, Student t testi, Mann-whitney U testi kullanılarak yorumlandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri yapılarak istatistiksel açıdan anlamlı olan sonuçlar arasında ilişkilendirme yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

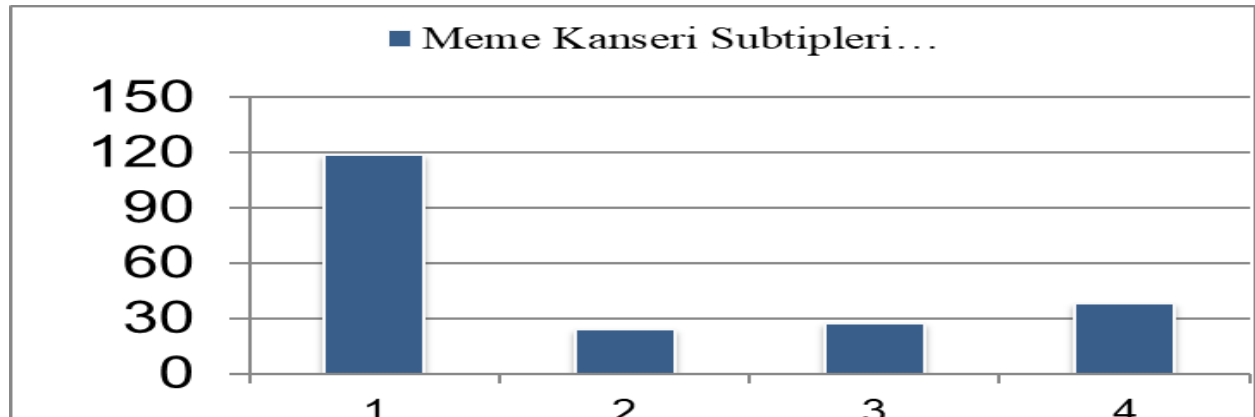
Çalışmaya başlamadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi araştırma etik kurulundan 23-2020 nolu etik kurul onamı ve çalışmaya dahil edilen tüm bireysel katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

2. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya dahil edilen 208 erken evre MK hastasının tanı yaşı ortalaması 51.37 +/-10,0 idi. Bu hastalardan 25(OH)D3 vitamini düzeyi bakılan 196 hastanın kandaki ortalama 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22,3 +/- 10,6 nmol / L idi.

MK alt tipleri göre; 119 hasta (% 57,2) lüminal MK'ydi; 24 hasta (% 11,5) HER 2 pozitif MK'ydi; 27 hasta (% 12,9) üçlü negatif MK'ydi; 38 hasta (% 18,2) üçlü pozitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif) MK idi. (grafik 1).

Grafik 1: 119 hasta (% 57,2) lüminal meme kanseriydi; 24 hasta (% 11,5) HER 2 pozitif meme kanseriydi; 27 hasta (% 12,9) üçlü negatif meme kanseriydi; 38 hasta (% 18,2) üçlü po-zitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif) meme kanseri idi.

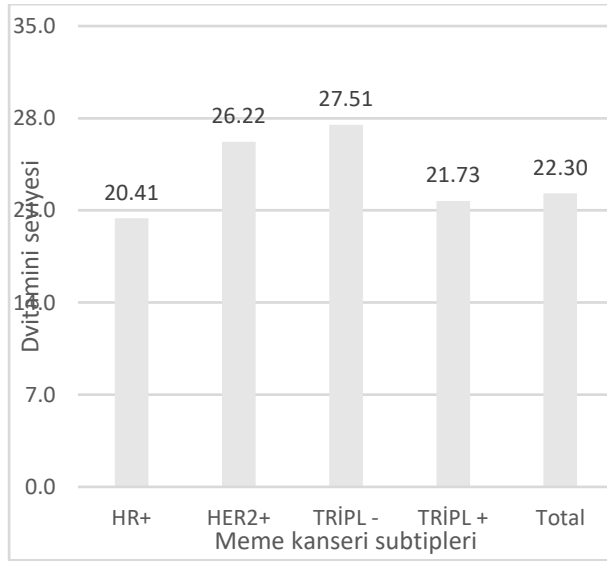


Hastaların % 79,1'inde 25(OH)D3 vitamini düzeyi çalışma başında belirlediğimiz cut off un altında <30 nmol / L yani eksikti (Tablo 1). Halbuki tüm hastalara hastalıklarının bir döneminde D vitamini reçete edilme oranı %82,6 idi. Ortalama 25(OH)D3 düzeyi lüminal MK grubunda 20,4 nmol / L; HER 2 pozitif MK grubunda 26,2 nmol / L; üçlü negatif MK grubunda 27,5 nmol / L; üçlü pozitif MK grubunda 21,7 nmol / L idi (grafik 2). Bu grafikte dikkati çeken Lüminal ve üçlü pozitif yani hormon pozitif iki alt grubun diğer gruplardan daha düşük D vitamini sütununa sahip olması idi. Bunun üzerine ER + meme kanserli hastaların D vitamini düzeyleri ER - diğer gruplara göre istatistiksel olarak da düşük bulundu. (p:0,004)

	SAYI	YÜZDE
DVİT <30	155	79.1%
DVİT ≥30	41	20.9%
Total	196	100%

Tablo 1: Çalışma grubu erken evre meme kanseri hastalarında D vitamini düzeyi oldukça düşüktü

Grafik 2: Ortalama 25(OH)D3 düzeyi lüminal meme kanseri grubunda 20,4 nmol / L; HER-2 meme kanseri grubunda 26,2 nmol / L; üçlü negatif meme kanseri grubunda 27,5 nmol / L; üçlü pozitif meme kanseri grubunda 21,7 nmol / L idi.



Hormon pozitif gruptaki bu düşüklüğün bir sebebi de anti-östrojen tedavi kullanımı olabileceği için alt grup analiz yapıldı. Anti-östrojen tedavi alan toplam 155 hasta vardı. Bunlardan 76'sı aromataz inhibitörü almıştı, bunlardan 64'ünde ise halen tedavi devam etmekteydi. 79'u ise tamoksifen almıştı ve 71'i halen tedavi almaktaydı fakat bu hastaların 11'i tamoksifenden aromataz inhibitörüne geçiş yapmıştı. Anti östrojen tedavi almaya devam eden 135 hastanın (toplam anti östrojen tedavi alanların %87'si) ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken tedavisi tamamlanan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. Sayısal olarak tedavi almayan hastalarda D vitamin seviyesi daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0.05)

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın MK alt tiplerine göre ortalama vücut kitle indeksi VKİ Lüminal alt tipte: 30,9 kg/m²; HER-2 pozitif alt tipte: 31,9 kg/m²; üçlü negatif alt tipte: 29,24 kg/m²; üçlü negatif alt tipte: 29,8 kg/m² bulundu. Gruplar arasında VKİ istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05)

3.2.Tartışma

MK kadınlarda görülen en sık kanser türü olup, son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi ile daha erken evrede teşhis edilmekte aynı zamanda moleküler patofizyolojisinin aydınlatılması ile tedavi stratejilerindeki gelişmeler hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilenmiştir [22]. Bu nedenle klinik pratiğimizde MK tedavisini tamamlayıp kontrole gelen hastaların sayısı da giderek artmaktadır. Bu hasta grubu için sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir [23]. D vitamininin yeterli seviyede olması da bu yaşam tarzı değişikliklerinin arasında olmalıdır [24]. Çalışmamızda MK erken evre hastalarında D vitamin seviyesi eksikliği araştırıldı.

Çalışmaya katılan toplam 208 kadın hastanın; D vitamini düzeyi bakılan 196 kadın hasta serumunda 25(OH)D3 düzeyi ortalama 22,3 +/- 10,6 nmol / L idi. Lazzeroni ve arkadaşları 25(OH)D3 düzeyleri ve MK arasında U şeklinde bir ilişkinin olduğu ve hem düşük hem de yüksek serum 25(OH)D3 düzeylerinden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir[25]. MK riski yüksek olan ve MK'nden kür sağlanan kadınlarda D vitamini düzeyleri ölçülmeli ve gerektiğinde D vitamini desteği verilmelidir [4,26]. Literatürde D vitamini eksikliği için ortak bir cut-off değer tanımlanmamış. Bazı çalışmalar 25 (OH)D3 düzeyini <20 nmol/L D vitamin eksikliği olarak kabul ederken özellikle MK hastalarında yapılan çalışmalarda < 30 nmol/L eksiklik kabul edilmiş [27]. Bizim çalışmamızda da <30 nmol /L değerini D vitamin eksikliği olarak kabul ettik ve çalışma grubu hastalarımızın 25(OH)D3 seviyesi % 79,1'inde eksikti. Üstelik bu hastalara tanı veya tedavi sürecinde en az bir defa D vitamin preparatı reçete edilme oranı %82,6' idi. Literatürle benzer olarak; Liang Shi ve arkadaşlarının yaptığı, D vitamini seviyelerinin kanserli bireylerde düşük olduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada kanser tanısı almış 1940 bireyin %71'inde serum 25(OH)D3 seviyelerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir [28].

MK patolojik subtiplerine bakıldığında; östrojen reseptör ER-pozitif meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin %60-70'ini oluştururken, ER-negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır ve ER pozitif meme kanserlerine göre prognozu kötüdür [29]. Bizim çalışmamızda da lüminal hastalar % 57,2; üçlü pozitif (hormon pozitif, HER 2 pozitif)% 18,2 idi. Toplama bakıldığında ise %75,4'ü hormon duyarlı tümördü. Literatürden fazla olma sebebi çalışmaya tanı anındaki hastalarla değil, MK için kontrole gelen nispeten daha iyi prognozlu hastaların çalışmaya dâhil edilmesiydi.

D vitamini hem normal meme hücresinde hem de meme kanser hücresinde kullanılmaktadır. VDR reseptör ekspresyonu özellikle MK geliştiğinde artar; bu durumda D vitamini kullanımı MK'de artmıştır. Bu nedenle D vitamini eksikliği hem MK'nin gelişiminde hem de MK olan hastalarda progresyon ile ilişkilendirilmiştir [30]. Sharif ve ark (2014) yılında yaptıkları çalışmada MK hastalarının tanı anında ve dokuz yıllık kontrol süreci esnasında 25(OH)D3 seviyeleri nüks gelişmeyen hastalarda >30 ng/ml saptanırken nüks veya metastaz gelişen grupta ise ortalama 25(OH)D3 değeri 17 ng/ml olarak saptandı [31]. MK subtipleri ile 25(OH)D3 seviyesinin ilişkisini sorgulayan çalışmalar ise göstermiştir ki daha agresif tip MK'ne sahip hastalar daha düşük D vitamini seviyeleri göstermektedir [32,33]. Rainville (2009) yaptıkları çalışmada üçlü negatif MK subtipinde ortalama en düşük vitamin D seviyesine sahip olduğu ve yine bu subtipde sahip hastaların büyük oranında vitamin D eksikliği gösterildi [34]. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak; MK subtiplerine göre 25(OH)D3 vitamin seviyeleri hormon pozitif olan lüminal grup (20,4 nmol/L) ve üçlü pozitif grup (21,7 nmol/L) iken; HER-2 pozitif grup (26,22 nmol/L) ve üçlü negatif grup (27,5 nmol/L) idi. HR+ grup HR- gruba D vitamini seviyeleri açısından kıyaslandığında HR+ lehine anlamlı düşük bulundu. Literatür ile bu farklılığın sebebi; hastaların D vitamini seviyeleri yönünden değerlendirmesinin tanı anında yapılmaması olabilir. Aynı zamanda HR+ grup yüksek oranda (%87,5) anti östrojen tedavi alıyordu ve anti-östrojen tedavi de D vitamini seviyesini düşürmüş olabilir. Anti östrojen tedavi ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak için yapılan değerlendirmede ise; anti östrojen tedavisi almaya devam eden 135 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 20,6 nmol / L iken; tedavisi tamamlanmış olan 20 hastanın ortalama D vitamini seviyesi 23,5 nmol / L idi. Sayısal olarak tedavi devam eden hastalarda D vitamini seviyesi daha düşüktü ama istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Eğer hasta sayısı daha dengeli bir dağılım gösterseydi bu fark anlamlı çıkabilirdi.

D vitamini eksikliği özellikle kadınlarda; aşırı kilolu ve obez hastalarda oldukça yaygın olup, serum 25(OH)D3 düzeyleri, VKİ ile ters orantılı bulunmuştur. Yine obez hastalara, vitamin D destek tedavisi düzenlenmesi önerilmektedir [35]. Çalışma grubumuz ortalama VKİ:30,5kg/m² idi. Makbule Neslişah Tan ve arkadaşlarının 45-60 yaş perimenapoz Türk kadınlarda yaptığı çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak VKİ:31,9kg/m² olarak bulunmuş [36]. D vitamini eksikliği yüksek oranda bulmamızın bir diğer sebebi de çalışma grubumuzun kilolu olmasıydı. Hormon pozitif MK hastalarının hormon negatif hastalara göre daha kilolu olduğu bilinmektedir [37]. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda MK subtipleri arasında ortalama VKİ açıdan istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

25(OH)D3 vitamini seviyelerini VKİ dışında etkileyen diyetle alınan D vitamini seviyesi ve güneş ışınlarına yeterli ve düzenli maruziyettir. Çalışmamızın bir

kısıtlaması olarak bu etkenler değerlendirilmedi. Ama çalışma grubu hastalarının hepsi orta gelişmişlik düzeyindeki bir bölgede ikamet etmekte ve çalışma boyunca güneş ışınlarına aynı şekilde maruz kalmaktadır. Tek merkezli olan çalışmamızda beslenme ve güneş ışınlarına maruziyet tüm hastalarda benzer olduğu varsayılabilir.

MK hastalarında önerilen serum 25(OH)D3 vitamini seviyesi 40-60 nmol/L dir.(38) Polikliniğimizde, bu hastalara hastalıklarının bir döneminde D vitamini reçete edilme oranı %82,6 idi. Fakat yüksek reçete oranlarına rağmen D vitamini eksikliği belirgindi. Amerika Tıp Enstitüsü 70 yaş altı ve 70 yaş üstü erişkinlerde önerilen günlük D3 vitamini alım miktarlarını sırasıyla, 600 IU ve 800 IU olarak bildirmiştir. Özellikle D vitamini kullanmasına rağmen hala serum 25(OH)D3 seviyeleri düşük olan yetişkinler için ise güvenle alınabilecek günlük üst düzey miktarına, 2000 IU'den 4000 IU'ye çıkarılabilir [39,40].

Çalışmamız literatüre önemli bilgiler sağlamasına rağmen bazı kısıtlamaları vardır. Birincisi tanı anı D vitamini seviyeleri retrospektif olarak değerlendirilmedi. İkincisi D vitamini preparatı reçetelenme oranı bu kadar yüksek iken düzenli ve sürekli ilaç kullanımı ile ilgili anket değerlendirmesi yapılmadı. Üçüncüsü serum 25(OH)D3 seviyelerini etkileyen diğer faktörler; diyetle alınan D vitamini ve güneş maruziyeti değerlendirilmedi. Son kısıtlama da çalışmanın dışlama kriteri olması nedeniyle hastaların nüks ve metastaz durumu D vitamini seviyesi ile ilişkilendirilmedi. Hasta grubumuzun uzun dönem takipleri neticesinde ancak bu sonuca varılabileceği için serum 25(OH)D3 seviyelerini ve nüks arasındaki ilişkiyi ileriye dönük olarak planladık.

4.Sonuç

Sonuç olarak; MK tanısı almış ve takip edilen hastalarda D vitamini eksikliği yüksek oranda görülmüştür. D vitamini eksikliği MK patolojik subtipleri ile ilişkili olabilir, ancak hormonal tedavi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu bilgiler ışığında MK'nde özellikle de hormon pozitif MK'nde diğer tedavilere ek olarak destek tedavi niteliğinde D vitamini replasman tedavisi verilmelidir. Ayrıca hastaların D vitamini seviyeleri de takiplerde moniterize edilmelidir. Hastalara D vitamini preparatı kullanmanın önemi anlatılmalı ve D vitamini seviyesini etkileyen kilo kontrolünü sağlamada ve yine güneşten yeterli faydalanmaları konusunda cesaretlendirilmelidir.

Referanslar

- 1.Gençtürk N. Meme Kanseri Korunma. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010; 72-82.
- 2.Moorman G and Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:5-14.
- 3.Geçmen Karadağ M, Koçyiğit E. D vitamini sentezi emilimi ve metabolizması. *D Vitamini, Türkiye Klinikleri*; 2019: 1-5.
- 4.Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 1995;17:107S-11S.
- 5.Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Research*. 1941;1 :191-195.

6. Welsh J. E. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004, 80:1721
7. Çevik B. Beslenme ve Kanser. *Firat Tıp Derg/Firat Medical Journal* 2017,22(1): 1-7.
8. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer causes control*. 2005, 16(2): 83-95.
9. Kadir M. D vitamininin immun sistem, deri ve kanser ile ilişkisi. Derleme, *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2013, 20(4):158-161
10. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012, 33(3):456492
11. Faustino R. Pérez-López, Peter Chedraui and Javier Haya. Vitamin D Acquisition and Breast Cancer Risk. *Reproductive Sciences*. 2009,16: 7-19.
12. Colston and Feldman Demonstration Of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptors In Human Skin Biopsies *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980, 6(51):1463-1465
13. T. S. Sevimli ve ark. Meme kanserinde protein ekspresyon değişimleri *Dicle Tıp Dergisi* 2013, 40 (1): 161-168
14. M.O Şahin ve ark. 1.25 vitamin D3 ve Reseptörlerinin İnsan Kanselerindeki Yeri *Türkiye Eriyes kapotoloji Dergisi* 2000, 6 (1,2):73-79
15. Friederic M et. al. Relative Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor, Vitamin D 1 α -Hydroxylase, Vitamin D 24-Hydroxylase, and Vitamin D 25-Hydroxylase in Endometriosis and Gynecologic Cancers. *Reproductive Sciences*. 2007, 14: 486-497.
16. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012, 33(3):456492
17. Welsh J., Vitamin D and breast cancer: Past and present. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2018,177: 15-20
18. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochemical* 2003,88:296-307
19. Garland CF, Garland FC, Gorham ED et.al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *American Journal of Public Health*, 2006, 96(2): 252-61.
20. Zehnder, D, Bland, R, Williams, M.C et. al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001, 86(2): 888-94
21. Ooi LL, Zhou H, Kalak R et.al.Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Research*, 2010, 70(5):1855-44.
22. Koçak S, Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *The Journal of Breast Health, Meme Sağlığı Dergisi* 2011, 7(2): 47-67
23. Mediha Çetin, Emine Kıyak. D Vitamini Eksikliği Olan Bireylerin Yaşam Tarzlarının Belirlenmesi. *Turk Journal Osteoporos* 2022,28:11-8
24. Çerçi A. Vitamin D and Breast Cancer. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 2013, 41(2):172-178
25. Lazzeroni M, Nandini S, Puntoni M, Bonanni B, Gennari A, DeCensi A. The science behind vitamins and natural compounds for breast cancer prevention. *The Breast* 2011,20:36- 41.
26. Alptekin İ. Anti-Kanser Etkiler Işığında D Vitamini ve Kanser. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017,2: 70-74
27. Fidan F., ve ark. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği *Turk J Osteoporos* 2014;20(2):71-74
28. Shi L, Nechuta S, Gao YT, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J et al. Correlates of 25-Hydroxyvitamin D among Chinese Breast Cancer Patients. *Plos One* 2014;9(1): e86467
29. Öztürk T., Meme Kanserinin Diyet ve Yaşam Tarzı İle İlişkisi Nedir *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2016, 8(4).
30. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *European Journal of Cancer* 2010, 46:2196-2205.
31. Sharif BM, Edward DG, June K, Heather H, Cedrif FG. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer. *Anticancer research*, 2014, 34:1163-1166.
32. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 2016, 66:7-30.
33. M. de La Puente-Yaguë et al. Review Article Vitamin D: And its role in breast cancer. *Journal of Medical Sciences* 2018, 34: 423e427
34. Rainville C, Khan Y, Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases Journal*, 2009, 2; 8390.
35. Aypak ve ark. Obez Hastalarda D vitamini Düzeyi Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Haseki Tıp Bülteni* DOI: 10.4274/Haseki.954
36. Tan M et al. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care. *BMC Women's Health* 2014, 14: 38
37. Habib, O. S. et al. Epidemiology of Breast Cancer among Females in Basrah. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2016, 17: 91-5.
38. Estébanez N., et al Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports* . 2018, 8:9039
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: What clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011,96: 53-58.
40. Colston, K. W. & Hansen, M. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2001, 9: 45-59

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 262-267

Ebelerin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanıma Düzeylerinin Belirlenmesi

Determining the Levels of Recognition of the Symptoms of Violence Against Women by Midwives

Bihter Akın^{*1}, Yasemin Erkal Aksoy¹, Hülya Türkmen²

¹ Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Konya, Türkiye.

²Balıkesir Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Balıkesir, Türkiye.

e-mail: bihterakin@yahoo.com ebeyaseminerkal@hotmail.com hulyayurter@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3591-3630

ORCID: 0000-0002-7453-1205

ORCID:0000-0001-6187-9352

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Bihter Akın

Gönderim Tarihi / Received:02.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 09.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1052457

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı ebelerin kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma düzeylerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipte bu araştırma Türkiye genelinde kamu kuruluşunda çalışan toplam 213 ebe ile gerçekleştirilmiştir. Veriler, Ebe Tanıtım Formu ve Hemşire ve Ebelerin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanımalarına İlişkin Ölçek (HEKYŞBTÖ) kullanılarak online olarak toplanmıştır.

Bulgular: Ebelerin toplam HEKYŞBTÖ puan ortalaması 19.94±2.96 (min=12, max=26), fiziksel belirtiler alt boyut puan ortalaması 8.12±1.53 (min=4, max=12), duygusal belirtiler alt boyut puan ortalaması 11.82±2.27 (min=6, max=16) olarak belirlenmiştir. Kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma konusunda eğitim alındığında şiddet belirtilerini tanıma düzeyi yükselmektedir. Ayrıca kadına yönelik şiddetle karşılaşan ebelerin nerdeyse yarısı konu ile ilgili herhangi bir bildirimde bulunmamıştır.

Sonuç: Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışan ebeler, 15-49 yaş kadın ve gebe izlemlerinde kadınlarla etkili bir iletişim kurma şansına sahiptir. Ebelerin farkındalıklarının artması ve böyle bir durumla karşılaştığında herhangi bir tereddüt yaşamadan bildirimde bulunması için konu ile ilgili düzenli eğitim verilmesi ve lisans eğitim müfredatlarına eklenmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Ebe, Kadın, Şiddet.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the level of recognition of the signs of violence against women by midwives.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted with a total of 213 midwives working in public institutions throughout Turkey. Data were collected online through the Midwife Identification Form and the Scale for Nurses and Midwives to Determine the Symptoms of Violence against Women (SNMDSVAW)

Results: Midwives' total mean score SNMDSVAW is 19.94±2.96 (min=12, max=26), mean physical symptoms sub-dimension score is 8.12±1.53 (min=4, max=12), emotional symptoms sub-dimension mean score is 11.82±2.27 (min=6, max=16). When education on the subject is received, the level of recognizing the signs of violence increases. In addition, almost half of the midwives who faced violence against women did not make any notification about the issue.

Conclusion: Especially midwives working in primary health care institutions have the chance to communicate effectively with women in the follow-up of women aged 15-49 and pregnant women. It is recommended to provide regular training on the subject and even add it to the training curricula in order to increase the awareness of midwives and to report them without any hesitation when they encounter such a situation.

1. Giriş

Kadına yönelik şiddet, özellikle son zamanlarda giderek artan, kadınların yaşama, eğitim gibi temel haklarını ihlal eden ciddi bir sorundur [1]. Hem ülkemizde hem de dünya genelinde yapılan çalışmalar şiddetin boyutunun ciddiyetini göstermektedir. Dünya’da şiddet oranlarına bakıldığında, aile içi şiddet görülme oranı Etiyopya’da %51,7, Hindistan’da %25, İngiltere’de %16’dır [2-5]. Türkiye’de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması 2015 yılı sonuçlarına göre Türkiye’de kadınların %36’sı fiziksel şiddete maruz kalmaktadır. Yani her on kadından yaklaşık dördü eşi veya hayat arkadaşı tarafından şiddete maruz kalmaktadır [6]. Bu oran fazla olmakla birlikte bildirilmeyen vakaların da olduğu bir gerçektir. Hatta 2020 Mart ayından itibaren COVID-19 salgını ile birlikte kadınlar partnerleri ile bir arada bulunma süreleri uzamış ve bu durum aile içi şiddet vakalarında artışa neden olmuştur [7]. Sağlık çalışanlarından, kadına yönelik şiddetle karşılaştığında şiddeti erken dönemde tanılama, kaydetme, gerekli müdahaleleri zamanında yapma ve kadını gerekli kuruluşlara yönlendirmesi beklenmektedir [8-9]. Ancak Türkiye’de konuyla ilgili yapılan çalışmalar sağlık çalışanlarının kadına yönelik şiddet vakalarını ortaya çıkarma ve müdahale etme konusunda tereddütte kaldıklarını göstermektedir [8,10,11]. Kadına yönelik şiddetle mücadelede sağlık çalışanlarının şiddeti tanılaması ve zamanında bildirmesi çok önemlidir. Üreme sağlığı hizmetlerinde aktif rol oynayan ebeler, kadınlara en sık karşılaştıkları sağlık profesyonelleri arasında yer almaktadır. Çalışmada ebelerin kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Araştırmanın evrenini Türkiye genelinde kamu kuruluşunda çalışan tüm ebeler oluşturmuştur. Çalışma 01 Temmuz- 15 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Anketler online olarak oluşturulmuş ve sosyal medya aracılığıyla kamu kuruluşlarında çalışan ebeler ile paylaşılmıştır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.7 programı ile bilinen puanı (19.06±3.68) 1 puanlık sapma içinde %95 güçle 148 kişi olarak hesaplanmış ve araştırma 213 ebeye ulaşıldığında sonlandırılmıştır [12].

2.1. İstatistiksel analiz

Ebelerin bazı tanımlayıcı ve kadına yönelik şiddet hakkındaki bilgilerinin sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Ebelerin tanımlayıcı ve kadına yönelik şiddet hakkındaki bilgileri ile HEKYŞBTÖ toplam

ve alt boyut puanlarının karşılaştırılmasında değişkenler normal dağılım gösterdiği için üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkın anlamlılığının hesaplanmasında One-Way Anova testi, bağımsız iki grubun karşılaştırılması için de student t testi kullanılmıştır.

2.2. Etik

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli etik kurul izni alınmıştır. Ankete başlamadan önce ebelerden aydınlatılmış onam formunu okuyup onaylamaları istenmiştir. Katılımcıların bilgi güvenliği açısından çalışmada isimleri istenmemiştir.

2.3. Veri Toplama Araçları

İ:Ebe Tanıtım Formu: Literatür doğrultusunda araştırmacılar tarafından yaş, eğitim durumu, çalışma durumu gibi bireysel özelliklere yönelik soruları içeren bir anket formu oluşturuldu [11,13].

İ: Hemşire ve Ebelerin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanımalarına İlişkin Ölçek (HEKYŞBTÖ): Arabacı Baysan ve Karadağlı tarafından 2006 yılında geliştirilen ölçek toplam 31 maddeden oluşmaktadır [14]. Ölçeğin, “Fiziksel Belirtiler” ve “Duygusal Belirtiler” olmak üzere iki alt boyutu bulunmaktadır. Ölçekten elde edilecek toplam puan 0-31, fiziksel belirtiler alt boyutu için 0-18 ve duygusal belirtiler alt boyutu için 0-13 puanlar arasındadır. Puan yükseldikçe kadına yönelik şiddet belirtilerini tanımaya ilişkin bilgi düzeyi artmaktadır. Kadına yönelik şiddet belirtilerini tanımaya ilişkin bilgi düzeyi arttıkça ölçekten alınan puan yükselmektedir. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0.76, bizim çalışmamızda toplam HEKYŞBTÖ için 0.85, fiziksel belirtiler alt boyutu için 0.75 ve duygusal belirtiler için 0.76 olarak hesaplanmıştır [14].

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya katılan ebelerin yaş ortalaması 32.05±7.60 (min=22, max=57), çalışma yılı ortalaması 9.71±8.97 (min=1, max=34), evlilik yılı ortalaması 9.94±8.45 (min=1, max=31) olarak belirlenmiştir. Ebelerin %79,8’i lisans mezunu, %34,7’si doğum salonunda çalışmaktadır. Kadına yönelik şiddetle ilgili ebelerin %46,9’u daha önce eğitim almış olup %56,8’i kadına yönelik şiddet olgu/şüphesi ile karşılaşmıştır (Tablo 1).

Ebelerin toplam HEKYŞBTÖ puan ortalaması 19.94±2.96 (min=12, max=26), fiziksel belirtiler alt boyut puan ortalaması 8.12±1.53 (min=4, max=12), duygusal belirtiler alt boyut puan ortalaması 11.82±2.27 (min=6, max=16) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Ebelerin Tanımlayıcı ve Kadına Yönelik Şiddet Hakkındaki Bilgilerinin Sayı ve Yüzde Değerleri

Değişkenler	n	(%)
Yaş grupları		
22-35 yaş arası	156	73.2
36-45 yaş arası	43	20.2
46 ve üzeri	14	6.6
Medeni Durum		
Evli	144	67.6
Bekar	69	32.4
Çocuk Durumu		
Var	128	60.1
Yok	85	39.9
Öğrenim Durumu		
Sağlık Meslek Lisesi	9	4.2
Lisans	170	79.8
Lisansüstü (yüksek lisans ve doktora)	34	16.0
Çalıştığı Kurum		
Birinci basamak sağlık kurumu	79	37.1
İkinci basamak sağlık kurumu	83	39.0
Üçüncü basamak sağlık kurumu	51	23.9
Çalıştığı Birim		
Aile sağlığı merkezi (ASM)	52	24.4
Doğum salonu	74	34.7
Servisler	42	19.7
Diğer (Kadın doğum acil, sağlık evi, vs.)	45	21.1
Daha Önce Kadına Yönelik Şiddetle İlgili Eğitim Alma Durumu		
Evet	100	46.9
Hayır	113	53.1
Eğitim Aldığı Kurum (n=100)		
Çalıştığı Kurum	89	89.0
Özel Kuruluşlar	11	11.0
Daha Önce Kadına Yönelik Şiddet Olgusu/Şüphesi ile Karşılaşma Durumu		
Evet	121	56.8
Hayır	92	43.2
Kadına Yönelik Şiddet Olgusu/Şüphesi Bildirme Durumu		
Evet	54	25.4
Hayır	159	74.6
Kurumunda Şiddet Olgusu Bildirebileceği Özel Birim		
Evet	106	49.8
Hayır	107	50.2

Çalışmaya katılan ebelerin yaş grupları, çocuk durumu, öğrenim durumu, çalıştığı birim, daha önce kadına yönelik şiddet olgusu/şüphesi ile karşılaşma ve bildirme durumu, kurumunda şiddet olgusu bildirebileceği özel birim olması durumu ile ölçek toplam ve alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bekar olan ebelerin evli olan ebelere göre HEKYŞBTÖ toplam (P = 0.045) ve duygusal belirtiler (P = 0.020) alt boyut puan ortalamaları daha yüksek olup aralarında anlamlı fark belirlenmiştir. Çalıştığı kurum üçüncü basamak sağlık kurumu olan ebelerin ikinci basamak sağlık kurumunda çalışanlara göre fiziksel belirtiler alt boyut puan ortalaması daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark incelenmiştir (P = 0.013). Daha önce kadına yönelik şiddetle ilgili eğitim alan ebelerin fiziksel belirtiler alt boyut puan

ortalamasının almayanlara göre daha düşük olduğu görülmektedir (P = 0.046). Çalıştığı kurumdan eğitim alan ebelerin HEKYŞBTÖ toplam (P = 0.014) ve duygusal belirtiler (P = 0.032) alt boyut puan ortalamaları özel kuruluşlardan eğitim alanlara göre daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (Tablo 2).

3.2. Tartışma

Çalışmadan elde edilen bulgular ebelerin kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma düzeyleri hakkında bilgi vermektedir. Ebelerin toplam HEKYŞBTÖ toplam puanı, fiziksel ve duygusal belirtiler alt boyut puanları iyi düzeydedir. Türkiye’de farklı illerde yapılan çalışmalarda ölçek toplam puan ortalaması sırasıyla 18.6±3,7, 19.32±.13, 20.00±3.76, 21 (20–23) olarak bulunmuştur [15-18].

Tablo 2. Ebelerin Tanımlayıcı ve Kadına Yönelik Şiddet Hakkındaki Bilgileri ile HEKYŞBTÖ Toplam ve Alt Boyut Puanlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	HEKYŞBTÖ	Fiziksel Belirtiler	Duygusal Belirtiler
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Yaş grupları			
22-35 yaş arası	19.83±3.05	8.17±1.62	11.66±2.30
36-45 yaş arası	20.25±2.82	7.95±1.23	12.30±2.25
46 ve üzeri	20.21±2.42	8.07±1.32	12.14±1.91
<i>F</i>	0.389	0.353	1.466
<i>p</i>	0.678	0.703	0.233
Medeni Durum			
Evli	19.66±2.82	8.09±1.38	11.57±2.32
Bekar	20.53±3.17	8.18±1.80	12.34±2.09
<i>t</i>	-2.016	-0.399	-2.339
<i>p</i>	0.045	0.690	0.020
Çocuk Durumu			
Var	19.69±2.81	8.07±1.38	11.62±2.31
Yok	20.32±3.15	8.20±1.73	12.12±2.19
<i>t</i>	-1.532	-0.578	-1.589
<i>p</i>	0.127	0.564	0.113
Öğrenim Durumu			
Sağlık meslek lisesi	20.22±2.33	8.44±0.52	11.77±2.33
Lisans	19.77±3.06	8.07±1.54	11.70±2.33
Lisansüstü (yüksek lisans ve doktora)	20.76±2.48	8.29±1.64	12.47±1.87
<i>F</i>	1.640	0.508	1.635
<i>p</i>	0.196	0.602	0.197
Çalıştığı Kurum			
Birinci basamak sağlık kurumu ^a	19.98±2.73	8.25±1.30	11.73±2.22
İkinci basamak sağlık kurumu ^b	19.55±2.98	7.75±1.67	11.79±2.11
Üçüncü basamak sağlık kurumu ^c	20.52±3.23	8.50±1.50	12.01±2.61
<i>F</i>	1.729	4.396	0.255
<i>p</i>	0.180	0.013^{c,b}	0.776
Çalıştığı Birim			
Aile sağlığı merkezi (ASM)	19.96±2.65	8.51±1.19	11.44±2.19
Doğum salonu	19.98±3.04	7.97±1.57	12.01±2.27
Servisler	19.78±3.31	8.09±1.83	11.69±2.39
Diğer (Kadın doğum acil, sağlık evi, vs.)	20.02±2.93	7.93±1.46	12.08±2.26
<i>F</i>	0.055	1.648	0.908
<i>p</i>	0.983	0.179	0.438
Daha Önce Kadına Yönelik Şiddetle İlgili Eğitim Alma Durumu			
Evet	19.63±2.98	7.90±1.44	11.73±2.35
Hayır	20.23±2.93	8.31±1.58	11.91±2.21
<i>t</i>	-1.477	-2.006	-0.580
<i>p</i>	0.141	0.046	0.563
Eğitim Aldığı Kurum (n=100)			
Çalıştığı Kurum	19.86±2.81	7.98±1.33	11.87±2.31
Özel Kuruluşlar	17.54±3.58	7.27±2.10	10.27±2.14
<i>t</i>	2.501	1.103	2.179
<i>p</i>	0.014	0.294	0.032
Daha Önce Kadına Yönelik Şiddet Olgusu/Şüphesi ile Karşılaşma Durumu			
Evet	19.76±3.13	8.04±1.55	11.71±2.35
Hayır	20.19±2.72	8.21±1.50	11.97±2.16
<i>t</i>	-1.061	-0.792	-0.849
<i>p</i>	0.290	0.429	0.397
Kadına Yönelik Şiddet Olgusu/Şüphesi Bildirme Durumu			
Evet	20.18±2.94	7.96±1.49	12.22±2.06
Hayır	19.86±2.97	8.17±1.54	11.69±2.33
<i>t</i>	0.678	-0.884	1.484
<i>p</i>	0.499	0.378	0.139
Kurumunda Şiddet Olgusu Bildirebileceği Özel Birim			
Evet	19.96±2.65	8.00±1.57	11.95±1.91
Hayır	19.93±3.26	8.23±1.48	11.70±2.58
<i>T</i>	0.068	-1.069	0.808
<i>P</i>	0.946	0.286	0.420

F: Anova Testi, t: Bağımsız gruplarda t testi, anlamlı fark olan p değerleri koyu renk ile gösterilmiştir. Grupları sıralamak için a, b, c, d değerleri kullanılmıştır.

Ebelerin kadına yönelik şiddet konusunda bilgilerinin iyi düzeyde olduğu söylenebilir. Ebelerin %46,9'u daha önce kadına yönelik şiddetle ilgili eğitim aldığını; %56,8'i daha önce kadına yönelik şiddet olgusu ile karşılaştığını ancak %25,4'ü kadına yönelik şiddet olgusunu bildirdiğini ifade etmiştir. Başar ve Durmaz çalışmasında (2015) hemşire ve ebelerin %71,1'inin eğitim görürken şiddetle ilgili ders aldığını, %84,4'ünün çalışma hayatında şiddete uğramış kadınla karşılaştığını belirlemiştir [16]. Öğrenciler ile yapılan çalışmalarda, hemşirelik öğrencilerin %55,1'nin, ebeler öğrencilerinin %39,1'inin şiddet konusunda eğitim aldığı belirlenmiştir [15,19]. Kara ve ark. (2018) sağlık çalışanları ile yaptıkları çalışmada çalışanların %69,6'sının kadına yönelik şiddet olgusu/şüphesi ile karşılaştığında bildirim yaptığını belirlemiştir [12]. Hekimlerle yapılan bir çalışmada ise hekimlerin %56'sı kadına yönelik şiddet olgusu ile karşılaştığında bildirim yapacağını ifade etmiştir [20]. Sağlık çalışanları genellikle hastaları incitmekten korkmak, zaman yetersizliği ve anamnez almada güçlük çekme gibi sebeplerden dolayı bildirim yapmakta tereddüt etmektedir [21]. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında hizmet veren ebe ve hemşirelerle yapılan bir çalışmada katılımcıların %2,2'si şiddete uğramış kadınla karşılaştığında ne yapacağı konusunda kararsız kalabileceğini ifade etmiştir [16]. Çalışmamızda ayrıca kadına yönelik şiddetle ilgili eğitim alan ebelerin HEKYŞBTÖ fiziksel belirtiler alt boyutundan eğitim almayanlara göre daha yüksek puan aldığı belirlenmiştir. Şiddet ile ilgili verilen eğitim ebelerin konu ile ilgili farkındalıklarını artırmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular ve literatür doğrultusunda özellikle konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olunmadığı için ebelerin kadına yönelik şiddeti bildirme konusunda pasif kaldıkları düşünülmektedir.

Araştırmadan elde edilen diğer önemli bulgu ise bekar ve şiddet ile ilgili eğitimi çalıştığı kurumdan alan ebelerin HEKYŞBTÖ toplam ve duygusal belirtiler alt boyut puanının, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda çalışan ebelerin fiziksel belirtiler alt boyutunun diğer gruptakilere göre yüksek olmasıdır. Hekimlerle yapılan bir çalışmada da birinci basamakta çalışan hekimlerin HEKYŞBTÖ toplam puanının diğer birimlerde çalışanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir [20]. Özellikle üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına daha komplike vakaların geldiği düşünüldüğünde bu kurumlarda çalışan hekim ve ebelerin konu ile ilgili farkındalıklarının yüksek olması beklenen bir durumdur.

4. Sonuç

Çalışmadan elde edilen bulgular ebelerin kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma düzeylerinin iyi olduğunu göstermektedir. Konu ile ilgili eğitim alındığında şiddet belirtilerini tanıma düzeyi yükselmektedir. Ayrıca kadına yönelik şiddetle

karşılaşan ebelerin nerdeyse yarısı konu ile ilgili herhangi bir bildirimde bulunmamıştır. Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışan ebeler 15-49 yaş kadın ve gebe izlemlerinde kadınlarla etkili bir iletişim kurma şansına sahiptir. Ebelerin farkındalıklarının artması ve böyle bir durumla karşılaştığında herhangi bir tereddüt yaşamadan bildirimde bulunması için konu ile ilgili düzenli eğitim verilmesi ve lisans eğitim müfredatlarına eklenmesi önerilmektedir. Erken dönemde yapılan bildirimlerin kadın sağlığı açısından uzun vadeli etkileri olacağı düşünülmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın anketleri online olarak oluşturulmuş bu nedenle sadece sosyal medya kullanan ebelere ulaşılmıştır.

Referanslar

1. Acar, H. Sosyal Hizmet Temelleri ve Uygulama Alanları, Ankara: Maya Akademi Yayınları, 2013.
2. Ahmad, J, Khan, N, Mozumdar, A, Spousal Violence Against Women in India: A Social-Ecological Analysis Using Data From the National Family Health Survey 2015 to 2016, *Journal of Interpers Violence*, 2021, 36, doi: 10.1177/0886260519881530.
3. Musa, A, Chojenta, C, Loxton, D, High rate of partner violence during pregnancy in eastern Ethiopia: Findings from a facility-based study, *PLoS. One*, 2020, 4,15(6): e0233907.
4. Semahegn, A, Mengistie, B, Domestic violence against women and associated factors in Ethiopia; systematic review, *Reprod Health*, 2015, 29, 12-78.
5. Motta, S, Penn-Kekana, L, Bewley, S, Domestic violence in a UK abortion clinic: anonymous cross-sectional prevalence survey, *Journal of Family Planned Reproductive Health Care*, 2015, 41(2), 128-33.
6. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (HÜNES). Türkiye'de kadına yönelik aile içi şiddet araştırması. 2015; ISBN: 978-605-4628-75-9, Ankara. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/ING_SUMMARY_REPORT_VAW_2014.pdf. Erişim tarihi: 01.09.2021
7. Agüero, J.M, COVID-19 and the rise of intimate partner violence, *World Development*, 2021, 137:105217.
8. Akın, A, Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetin Kadın Sağlığına Etkileri: Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle Mücadelede Sağlık Hizmetleri, Ankara: T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü Yayını, 2008.
9. Özvarış, Ş.B, Demirören, M, Korkut, F, Özbek, E, Şener, Ş, Teker, N, Tunay, Ş, Üner, S, Kadına yönelik aile içi şiddetle mücadelede sağlık hizmetleri: birinci basamak sağlık kuruluşları ve hastane acil servislerinde çalışan sağlık personeli için kadına yönelik aile içi şiddetle mücadelede sağlık hizmetleri, Ankara: TC Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü ve TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını, 2008.
10. Biriken, H, Kadına yönelik şiddet neden bir sağlık sorunudur. I. kadın sağlığı kongresi: Kadına Yönelik Şiddet" kongre kitabı 20-22 Mart 2008, Ankara, TTB ve HÜ Yayını 2008, 109-111.
11. Duman, N.B, Büyükgönce, L, Güngör, T, Yılmazel, G, Topuz, Ş, Koçak, D.Y, Sağlık Çalışanlarının Kadına Yönelik Şiddet Algılayışı ve Etkileyen Faktörler, *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2016, 13(4), 154-159.
12. Kara, P, Akçayüzlü, Ö, Gür, A.Ö, Nazik, E, Sağlık Çalışanlarının Kadına Yönelik Şiddeti Tanımlarına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2018, 8(3), 115-122.
13. Salaçin, S, Sağlık Çalışanlarının Kadına Yönelik Şiddetin Önlenmesinde Üstlenebilecekleri Roller. Toplumsal Cinsiyet, Sağlık ve Kadın. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi Yayını, 2003, 295-306.

14. Baysan Arabacı, L, Karadağlı, A, Hemşire ve Ebelerin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanımalarına İlişkin Ölçek Geliştirme, *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 2006, 16(2), 101-12.
15. Erciyas, Ş.K, Seval, M, Doğan, N, Hemşirelik Öğrencilerinin Kadına Yönelik Şiddet Belirtilerini Tanıyabilme Durumları, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2021, 37(1), 1-9.
16. Başar, F Durmaz, A, Kadına Yönelik Şiddet Konusunda Hemşirelerin ve Ebelerin Bilgi Durumları, *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*, 2015, (6), 6-15.
17. Can Gürkan, Ö, Aile içi şiddet dersinin hemşirelik öğrencilerinin kadına yönelik şiddet belirtilerini tanıma ve şiddete karşı tutumlarına etkisi, *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2020, 11(1), 57-63.
18. Sarbıyık, M. (2012), Malatya merkez sağlık ocaklarında çalışan hekim, hemşire ve ebelerin şiddet deneyimleri ve kadına yönelik şiddetle ilgili tutum ve davranış düzeyleri (Master's thesis, İnönü Üniversitesi).
19. Bozkurt, Ö.D, Daşikan, Z, Kavlak, O, Şirin, A, Ebelik öğrencilerinin gebelikte şiddet konusundaki bilgi, görüş ve mesleki tutumlarının belirlenmesi, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2013, 2(2), 99-107.
20. Ay, R, Kılınçel, Ş, Hekimlerin Kadına Yönelik Şiddet ile İlgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi, *Journal of Contemporary Medicine*, 2020, 10(4), 600-608.
21. Othman, S, Adenan, N.A.M, Domestic violence management in Malaysia: a survey on the the primary health care providers, *Asia Pacific Family Medicine*, 2008, 7(1), 2.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 268-272

Genotype and Phenotype Analysis Using a Hypertrophic Cardiomyopathy-Associated Gene Panel in Turkish Cardiomyopathy Patients

Türk Kardiyomiyopati Hastalarında Hipertrofik Kardiyomiyopati ile İlişkili Gen Paneli Kullanılarak Genotip ve Fenotip Analizi Yapılması

Dilek Gün Bilgic¹

Manisa Celal Bayar University Medical Faculty, Manisa, Turkey.

e-mail: dr_dgun@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-3971-9691

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dilek Gun Bilgic

Gönderim Tarihi / Received:03.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1052808

Öz

Giriş ve Amaç: Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), sarkomerik proteinlerdeki mutasyonların neden olduğu ve kalp kasının hipertrofisi ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, 21 HCM hastası ve bazılarının ebeveynleri, 17 gen den oluşan hedeflenmiş bir panel kullanılarak yeni nesil dizileme aracılığıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular: 6 hastada, MYH7 (p.R663C, p.A423V), MYBPC3 (p.P955fs*95, p.K301fs*31), TNNT2 (p.R154Q) ve TNNI3 (p.R204C) genlerinde patojenik veya yüksek olasılıkla patojenik varyantlar tespit edilmiştir.

Sonuç: Klinik bulgular literatür ile karşılaştırılarak bu varyantların genotip-fenotip korelasyonları tartışıldı. TNNI3 genindeki p.R204C varyantının literatürde ilk kez restriktif kardiyomiyopatiye neden olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertrofik kardiyomiyopati; MYH7; MYBPC3; TNNT2; TNNI3.

Abstract

Objective: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant disorder caused by mutations in sarcomeric proteins and characterized by hypertrophy of the heart muscle.

Materials and Methods: In the present study, 21 patients with HCM and some of their parents were evaluated via next-generation sequencing (NGS) using a targeted panel of 17 genes.

Results: Pathogenic or likely pathogenic variants were detected in six patients in the genes MYH7 (p.R663C, p.A423V), MYBPC3 (p.P955fs*95, p.K301fs*31), TNNT2 (p.R154Q), and TNNI3 (p.R204C).

Conclusion: The genotype-phenotype correlations of these variants were discussed by comparing the clinical findings with the literature. p.R204C variant in the TNNI3 gene was found to be caused restrictive cardiomyopathy for the first time in the literature.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy; MYH7; MYBPC3; TNNT2; TNNI3.

1. Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder of cardiac myocytes that is characterized by unexplained left ventricular hypertrophy and a normal or increased ejection fraction. While asymmetric septal hypertrophy is the most common pattern of hypertrophy, the degree and location of hypertrophy are variable. Left ventricle (LV) hypertrophy can be concentric or confined to other walls or the LV apex [1]. Prevalence of HCM has

been estimated at \approx 1:500 in the general adult population [2]. HCM has a single genetic etiology with a locus heterogeneity. While most cases are inherited in an autosomal dominant manner, autosomal recessive and X-linked modes of inheritance have been described but are rare [3]. Among the known causative genes, the two most common genes are MYH7 and MYBPC3, responsible for about half of patients with familial HCM [4]. Mutations

of TNNT2, TNNI3 (cardiac troponin I), and TPM1 (α -tropomyosin) are relatively uncommon causes of HCM and together are responsible for <10% of cases [5]. Mutations in some other genes have also been reported to be more rare for HCM, such as ACTC1 (cardiac α -actin), MYL2 (myosin light chain 2), MYL3 (myosin light chain3), and CSRP3 (cysteine- and glycine-rich protein 3) [6]. Unfortunately, patients with HCM can develop fatal complications, as therapeutic options are very limited, and patients develop progressive damage. Gene therapy is defined as the transfer of genetic material into cells for the treatment of a disease or to improve the clinical condition of a patient [7]. Since, hopeful results have been achieved in the literature regarding gene-therapy for the hypertrophic cardiomyopathy, It is very important to elucidate the causative mutation of the disease [8]. In the present study, 21 patients with HCM and some of their parents were evaluated via next-generation sequencing (NGS) using a targeted panel of 17 genes (ACTC1, CALR3, DES, LAMP2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, SLC25A4, TNNI3, TNNT2, RAF1, TPM1, TNNC1, TTN). This study aims to provide a genetic diagnosis of the patients in this cohort and discusses genotype-phenotype correlations of the patients according to the literature.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

Informed consent was obtained from all the patients. A total of 18 patients who presented with HCM as their primary complaint at their first visit to our hospital were recruited. Exclusion criteria included secondary conditions such as heart valve problems and long-term high blood pressure. Variants of the analyzed genes and patients' clinical data, including age, symptoms, cardiac imaging, and family history, were analyzed. Ethics Committee approval was obtained from our hospital's Ethics Board (Date: 21/10/2021, Decision: 970) and written informed consent was obtained from each patient.

2.2 Sample collection and DNA isolation

Genomic DNA was isolated from peripheral blood specimens of patients using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen), according to the manufacturer's instructions.

2.3 Next-generation sequencing

Multiple amplicon DNA libraries were obtained using an assay kit (QIAseq Targeted DNA Panel) according to the manufacturer's instructions. Genomic DNA samples were first fragmented, end-repaired, and A-tailed within a single controlled multi-enzyme reaction. The prepared DNA fragments were then ligated at their 5' ends with a sequencing platform-specific adapter containing unique molecular identifiers (UMIs) and a sample index. For enrichment, the ligated DNA molecules were subjected to several cycles of targeted polymerase chain reaction (PCR) using one region-specific primer and one universal primer complementary to the adapter. Universal PCR amplified the library and added platform-specific adapter sequences and additional sample indices. The libraries were then aggregated and sequenced using

the Illumina NGS system (MiniSeq®, Illumina MiniSeq). Table 1 shows the genes included in the panel.

Table 1. Analysed genes in the panel

Analysed genes in the panel
ACTC1, CALR3, DES, LAMP2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, SLC25A4, TNNI3, TNNT2, RAF1, TPM1, TNNC1, TTN

2.4 Analysis of next-generation sequencing data

FASTQ files were downloaded from BaseSpace and uploaded to the QIAGEN Data Analysis Centre, and the variants were called and annotated using the QIAGEN Ingenuity® Variant Analysis software (QCI®-A). The variants were filtered for the following criteria: call quality of at least 30, read depth of at least 50, and mutant allele fraction of at least 30%.

3. Results and Discussion

3.1. Results

Of the 18 patients studied, six patients were found to carry pathogenic or likely pathogenic variants, with two in the MYH7 gene, two in the MYBPC3 gene, and two in the TNNT2 and TNNI3 genes, and three patients were found to carry a variant of unknown significance, with two in the TTN gene and 1 in the MYBPC3 gene. The ages of the patients ranged from three to 46 years, and their symptoms included palpitations, chest pain, fatigue, and shortness of breath (Table 2).

3.2. Discussion

A 41-year-old male patient presented with a two-year history of palpitations. Cardiac imaging showed hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The patient's mother had a history of cardiovascular disease, and the patient was found to carry the NM_000257.4:c.1987C>T (p.R663C) pathogenic heterozygous variant in the MYH7 gene. This variant had been determined pathogenic in the Clinvar database and located in a hot-spot of length 17 amino acids. In addition, a 42-year-old male patient presented with a 10-year history of palpitations. Cardiac imaging showed asymmetric septal hypertrophy. The patient's mother had similar symptoms and findings in her family history. The patient was found to carry NM_000257.4:c.1268C>T (p.A423V), a likely pathogenic heterozygous variant located in a hot-spot of length 17 amino acids in the MYH7 gene. This variant was previously not reported in the literature. The MYH7 gene encodes beta myosin heavy chain, which is found in heart muscle and in type I skeletal muscle fibers. Mutations of this gene cause a variety of diseases, including familial hypertrophic cardiomyopathy; left ventricular noncompaction; cardiomyopathy, dilated, 1S myopathy, myosin storage; and Laing distal myopathy [9–12]. Both mutations reported in this study lead to the familial hypertrophic cardiomyopathy phenotype, also

Table 2. Patients and Detected Variants

Patient no.	gene	variant	zygosity	Clinical significance	phenotype
1	-	-			36-year-old male with chest pain, palpitations, shortness of breath, hypertension; cardiac imaging found increased aneurysmatic convexity in the posterior lateral part of the right ventricle, pericardial and pleural effusion, movement defect in the interventricular septum, and mildly increased trabeculation in the left ventricle.
2	-	-			10-year-old female with fatigue and attention deficit; cardiac imaging found asymmetric septal hypertrophy.
4	<i>TNNT2</i>	NM_000364.4 c.461G>A p.R154Q	Het	LP	31-year-old female whose infant son had died because of dilated cardiomyopathy, white matter intensities in brain MRI, and electrolyte imbalance.
7	<i>TNNI3</i>	NM_000363.5:c.610C>T p.R204C	Het	P	17-year-old female with fatigue and shortness of breath; cardiac imaging found pericardial effusion, dilation of right atrium and right ventricle, and right heart failure.
8	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.1008C>T p.I336I	Hom	VUS	3-year-old male with hypertrophic cardiomyopathy, cryptorchidism, hypotonia.
9	<i>TTN</i>	NM_003319.4:c.41015C>T p.A13672V	Het	VUS	50-year-old female with palpitations, chest pain during exercise, and history of heart attack in 3 generations on mother's side.
10	-	-			60-year-old female with palpitations, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, and mitral regurgitation.
11	<i>MYH7</i>	NM_000257.4:c.1987C>T p.R663C	Het	P	41-year-old male with palpitations; cardiac imaging showed hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
12	<i>TTN</i>	NM_003319.4:c.48893G>A p.R16298H	Het	VUS	Father of patients 13 and 15, healthy.
13	<i>TTN</i>	NM_003319.4:c.48893G>A p.R16298H	Het	VUS	13-year-old female with shortness of breath, palpitations; cardiac imaging was normal.
14	-	-			Mother of patients 13 and 15, healthy.
15	<i>TTN</i>	NM_003319.4:c.48893G>A p.R16298H	Het	VUS	six-year-old female with fatigue; cardiac imaging was normal.
16	-	-			13-year-old female with palpitations; cardiac imaging found mitral valve prolapse; family history of HCM in father.
17	-	-			Mother of 16, healthy.
18	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.2864_2865 delCT p.P955fs*95	Het	P	46-year-old male with myocardial infarction; cardiac imaging found septal hypertrophy.
19	<i>MYBPC3</i>	NM_000256.3:c.901_902del AA p.K301fs*31	Het	P	20-year-old male with chest pain during exercise; cardiac imaging found septal hypertrophy.
20	<i>MYH7</i>	NM_000257.4:c.1268C>T p.A423V	Het	P	42-year-old male with palpitations; cardiac imaging found asymmetric septal hypertrophy, tricuspid regurgitation; patient's mother has same findings.
21	<i>TTN</i>	NM_003319.4:c.52225C>G p.P17409A	Het	VUS	17-year-old male with hypertension; cardiac imaging found hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
22	-	-			38-year-old male with chest pain; cardiac imaging was normal.
23	-	-			7-year-old female; cardiac imaging found hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
24	-	-			16-year-old male with palpitations; cardiac imaging found hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

VUS: variant of unknown significance, LP: likely pathogenic, P: pathogenic, Het: heterozygous, Hom: homozygous, HCM: hypertrophic cardiomyopathy

known as asymmetric septal hypertrophy. In early stages, hereditary ventricular hypertrophy produces a presystolic gallop due to an atrial heart sound and EKG changes of ventricular hypertrophy.

Progressive ventricular outflow obstruction may cause palpitation associated with arrhythmia, congestive heart failure, and sudden death [13].

A 46-year-old male patient presented with a history of myocardial infarction since the age of 40. Cardiac imaging showed asymmetric septal hypertrophy. His cousin had a history of myocardial infarction at the age of 21. The patient was found to carry the NM_000256.3:c.2864_2865delCT (p.P955fs*95) pathogenic heterozygous variant in the *MYBPC3* gene. This variant was previously determined as a common mutation in the Netherlands causing HCM [14]. In addition, a 20-year-old male patient presented with chest pain during exercise. Cardiac imaging showed asymmetric septal hypertrophy. The patient was found to carry the NM_000256.3:c.901_902delAA (p.K301fs*31) pathogenic heterozygous variant in the *MYBPC3* gene; this variant was previously not reported in the literature. The *MYBPC3* gene encodes the myosin-binding protein C found in heart muscle. Mutations of this gene cause a variety of diseases, including cardiomyopathy, hypertrophic, 4; cardiomyopathy, dilated, 1MM; and left ventricular noncompaction 10 [13–17]. Both mutations reported in this study lead to HCM. Mutations in the *MYBPC3* gene are a common cause of familial hypertrophic cardiomyopathy, accounting for up to 30% of all cases. This condition is characterized by thickening (hypertrophy) of the cardiac muscle. Although some people with familial hypertrophic cardiomyopathy have no obvious health effects, all affected individuals have an increased risk of heart failure and sudden death [18].

A 17-year-old female patient presented with a three-year history of fatigue and shortness of breath during exercise. She also had a history of cardiac arrhythmia during tympanic membrane surgery. Cardiac imaging showed pericardial effusion, dilation of the right atrium and right ventricle, and right heart failure. Cardiac MRI result was compatible with restrictive cardiomyopathy. The results of *MEFV* gene sequence analysis were normal. On physical examination, facial and upper extremity muscles were atrophic. Muscle strength was normal, but areflexia was detected. The results of electromyography were normal. The patient was found to carry the NM_000363.5:c.610C>T (p.R204C) pathogenic heterozygous variant in the *TNNI3* gene. Mutations in the *TNNI3* gene are associated with restrictive, dilated, and hypertrophic cardiomyopathies. Two HCM mutations are known to occur at *TNNI3*, arginine 204, R204C and R204H, and both mutations are associated with a poor clinical prognosis. Of the mutations on *TNNI3*, the mutation at the arginine residue at position 204 is the most common mutation associated with familial HCM. The R204H mutation is also associated with restrictive cardiomyopathy (RCM) [19]. In this study, it was

reported for the first time that the R204C mutation can also lead to the RCM phenotype.

A 31-year-old female presented without symptoms herself, but she had a son who died in infancy and had dilated cardiomyopathy, electrolyte imbalance, and white matter hyperintensities on brain MRI. The mother was found to carry the NM_000364.4:c.461G>A (p.R154Q) likely pathogenic heterozygous variant in the *TNNT2* gene. This variant is a novel missense change at an amino acid residue where a different missense change (p.R154W) determined to be pathogenic has been seen before [20]. Although it is not known whether there is evidence of cardiomyopathy in the heart since echocardiography could not be performed on the woman, this variant was considered to be a likely pathogenic variant according to the ACMG criteria.

Conflict of interest: None declared.

No financial support was received for this study.

4. Conclusion

In this study, pathogenic variants obtained with targeted gene panel in patients with hypertrophic cardiomyopathy and clinical findings of patients were analyzed. The R204C mutation was found that it can also lead to the RCM phenotype.

References

1. Marian, A.J, Braunwald, E, Hypertrophic Cardiomyopathy, *Circulation Research*, 2017, 121, 749–70.
2. Familial hypertrophic cardiomyopathy: MedlinePlus Genetics n.d. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-hypertrophic-cardiomyopathy/> (accessed July 16, 2021).
3. Branzi, A, Romeo, G, Specchia, S, et al., Genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology*, 1985, 7, 129–33.
4. Kaski, J.P, Syrris, P, Esteban, M.T.T, et al., Prevalence of Sarcomere Protein Gene Mutations in Preadolescent Children With Hypertrophic Cardiomyopathy, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2009, 2, 436–41.
5. Kimura, A, Harada, H, Park, J-E, et al., Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy, *Nature Genetics*, 1997, 16, 379–82.
6. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle | *Nature Genetics* n.d. <https://www.nature.com/articles/ng0596-63> (accessed July 16, 2021).
7. Samsunlu, E.T, GEN TERAPİSİNDE CRISPR-CAS9, *Celal Bayar University Journal of Science*, 2021.
8. Pradeep, R, Akram, A, Proute, M.C, et al., Understanding the Genetic and Molecular Basis of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and the Current Trends in Gene Therapy for Its Management, *Cureus*, 2021, 13.
9. Daehmlow, S, Erdmann, J, Knueppel, T, et al., Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 298, 116–20.
10. Dong, X, Fan, P, Tian, T, et al., Recent advancements in the molecular genetics of left ventricular noncompaction cardiomyopathy, *Clinica Chimica Acta*, 2017, 465, 40–4.
11. Bashyam, M.D, Savithri, G.R, Kumar, M.S, Narasimhan, C, Nallari, P, Molecular genetics of familial hypertrophic

- cardiomyopathy (FHC), *Journal of Human Genetics*, 2003, 48, 55–64.
12. Armel, T.Z, Leinwand, L.A, Mutations in the beta-myosin rod cause myosin storage myopathy via multiple mechanisms, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, U S A 2009, 106, 6291–6.
 13. Seidman, C, Hypertrophic cardiomyopathy: from man to mouse, *The Journal of Clinical Investigation* 2000, 106.
 14. Christiaans, I, Nannenberg, E.A, Dooijes, D, et al., Founder mutations in hypertrophic cardiomyopathy patients in the Netherlands, *Netherlands Heart Journal*, 2010,18,248–54.
 15. Probst, S, Oechslin, E, Schuler, P, et al., Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2011, 4, 367–74.
 16. Daehmlow, S, Erdmann, J, Knueppel, T, et al., Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 298, 116–20.
 17. Charon, P, Dubourg, O, Desnos, M, et al., Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene, *Circulation*, 1998, 97, 2230–6.
 18. Hershberger, R.E, Norton, N, Morales, A, L,i D, Siegfried, J.D, Gonzalez-Quintana, J, Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2010, 3, 155–61.
 19. Nguyen, S, Siu, R, Dewey, S, Cui, Z, Gomes, A.V, Amino Acid Changes at Arginine 204 of Troponin I Result in Increased Calcium Sensitivity of Force Development, *Frontiers in Physiology*, 2016, 7, 520.
 20. Rani, D.S, Dhandapany, P.S, Nallari, P, Narasimhan, C, Thangaraj, K, A Novel Arginine to Tryptophan (R144W) Mutation in Troponin T (cTnT) Gene in an Indian Multigenerational Family with Dilated Cardiomyopathy (FDCM), *PLOS ONE*, 2014, 9, e101451.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 273-282

Kadınların Pap Smear Testi Yaptırma Durumu, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutumları

Women's Pap Smear Test Status, Healthy Lifestyle Behaviors and Attitudes Towards Early Diagnosis of Cervical Cancer

Bihter Akın*¹, Yasemin Erkal Aksoy¹, Özge Karakuş²

¹ Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Konya, Türkiye.

² Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye.

e-mail: bihterakin@yahoo.com ebeyaseminerkal@hotmail.com karakusozge0@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3591-3630

ORCID: 0000-0002-7453-1205

ORCID: 0000-0002-9255-7505

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Bihter Akın

Gönderim Tarihi / Received:03.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1052929

Öz

Giriş ve Amaç: Bu araştırmanın amacı kadınların pap smear testi yaptırma durumu, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki bu çalışma toplam 267 kadınla gerçekleştirilmiştir. Verilerin toplanmasında 'Tanıtıcı Özellikler Soru Formu' 'Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II (SYBDÖ-II) ve Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutum Ölçeği (SKETTÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan kadınlar arasında pap smear yaptırma oranı %33 olarak bulunmuştur. Çalışan ve eğitim düzeyi yüksek kadınların sağlık sorumluluğu düzeylerinin rutin olarak jinekolojik muayene olan kadınların ise serviks kanserinin erken tanısına yönelik tutum düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sağlıklı yaşam davranışları ile serviks kanserinin erken tanısına yönelik tutum düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmadan elde edilen sonuçlar kadınların pap smear testi hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığını ve test yaptırma oranının istenen düzeyde olmadığını göstermektedir. Kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik tutumlarının olumlu yönde geliştirilmesi ve pap smear testi yaptırma oranlarının artırılması için özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında konu ile ilgili halk eğitim etkinliklerinin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pap Smear, Serviks Kanseri, Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları, Tutum.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the women's pap smear test status, healthy lifestyle behaviors and attitudes towards early diagnosis of cervical cancer.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted with a total of 267 women. The 'Descriptive Characteristics Questionnaire', the 'Healthy Lifestyle Behaviors Scale-II (HLBS-II) and the Attitude towards Early Diagnosis of Cervical Cancer Scale (ATEDCCS) were used to collect the data.

Results: The rate of having pap smear test among women participating in the study was found to be 33%. It was determined that the health responsibility levels of working and highly-educated women, and women who routinely have gynecological examinations have high levels of attitude towards early diagnosis of cervical cancer. In addition, a positive relationship has been found between healthy lifestyle behaviors and the level of attitude towards early diagnosis of cervical cancer.

Conclusion: The results obtained from the study/research show that women do not have enough information about the pap smear test and the rate of women having pap smear test is not at the desired level. In order to improve the attitudes of women towards early diagnosis of cervical cancer in a positive way and to increase the rate of having pap

smear test, there is a need to organize public education activities on the subject, especially in primary health care institutions.

Keywords: Pap Smear, Cervical Cancer, Healthy Lifestyle Behaviors, Attitude.

1. Giriş

Serviks kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin gelişmemiş ülkelerde %15'ini, gelişmiş ülkelerde ise %3,6'sını oluşturmaktadır ve kanserin sebep olduğu kadın ölümlerinde de dördüncü sırada yer almaktadır [1]. Bu ölümlerin %85'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir [2]. En sık 50–59 yaşları arasında olmakla birlikte Türkiye'de invaziv serviks kanserlerinin %65'inin 40–60 yaş arasında görüldüğü belirlenmiştir [3]. Servikal kanser için risk faktörleri arasında, Human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, klamidya enfeksiyonu, çok sayıda cinsel partnere sahip olma, cinsel aktiviteye erken başlama gibi etkenler yer almaktadır [4, 5]. HPV ile enfekte olan kadınlarda kanser gelişme riski, enfekte olmayanlara göre yaklaşık 250–400 kat daha fazladır [6].

Serviks kanseri, servikal kanser taraması, HPV aşısı ile birincil korunma, kanser öncesi lezyonların tedavisi yoluyla ikincil korunma, kanserin erken teşhisi ve tedavisi yapılarak üçüncül korunma yoluyla büyük ölçüde önlenmektedir [7, 8]. Serviks kanserinin erken dönemde tanınması için en etkili ve başarılı yöntem olarak pap smear testi önerilmektedir [9]. Amerikan Kanser Birliği 21 ile 65 yaş arası kadınların her üç yılda bir pap smear testi yaptırmaları gerektiğini bildirmektedir [1]. Dünya Sağlık Örgütü, on yılda bir yapılacak tarama ile serviks kanseri insidansının %64 oranında azaltılabileceğini belirtmektedir [2]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları'na göre 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı tarama yapılmaktadır. HPV veya Pap-smear testi her beş yılda bir tekrarlanır ve eğer son iki HPV veya Pap-smear testi negatif çıkarsa 65 yaşındaki kadınlarda taramaya son verilmektedir [10]. Her üç ila beş yılda bir Papanicolaou testi sunan popülasyona dayalı programlar, orta ve yüksek gelirli ülkelerde serviks kanseri insidansını ve ölüm oranını azaltmış olsa da bu tür programlar, zayıf organizasyon, kapsam eksikliği ve yetersizlik nedeniyle serviks kanseri yükünü azaltmada istenen başarıyı yakalayamamaktadır [11]. Ülkemizde Pap smear yaptırmaya davranışı sosyal ve kültürel faktörlerden etkilenmektedir ve kadınların test yaptırmaya oranları istenilen düzeyde değildir [12-14]. Kadınların pap smear testine ilişkin yanlış tutum ve davranışları, sağlığı koruma davranışlarının istenilen düzeyde gelişmemesine neden olabilmektedir [9].

Bireyin sağlık davranışları sağlık durumunu etkilemede önemli rol oynamaktadır. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları, erken tanı ve tedavinin sağlanmasında, hastalıklara karşı önlem almada, sağlığın sürdürülmesi ve geliştirilmesinde temel öğedir [15]. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölüm oranlarını, hastalıklara yakalanma riskini azaltır, yaşamı daha kaliteli hale getirir ve yaşam süresini uzatır [16]. Bu bağlamda kadınların servikal kanser tarama programları ve sağlıklı yaşam

biçimi davranışları ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesi önemlidir. Literatürde sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının ölçüldüğü birçok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada sağlıklı yaşam biçimi davranışları arttıkça erken tanıya yönelik uygulamaların da olumlu düzeyde artış gösterdiği belirlenmiştir [17]. Çorum'da yapılan bir çalışmada kadınlarda sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve koruyucu sağlık uygulamalarının orta düzeyde olduğu bulunmuştur [18]. Yapılan bir başka çalışmada ise kadın işçilerin kanser ile ilgili bilgi düzeyi arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının olumlu etkilendiği belirlenmiştir [19]. Türkiye'de servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarını belirleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan literatür taraması sonucunda araştırmacıların bildiği kadarıyla kadınların pap smear testi yaptırmaya durumu, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarının birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma, kadınların pap smear testi yaptırmaya durumu, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışma kadınların pap smear testi yaptırmaya durumu, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. 01.11.2021-31.12.2021 tarihleri arasında İç Anadolu Bölgesi'nde bir hastanede Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran ve araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan kadınlara çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Veriler araştırmacılar tarafından öz-bildirime dayalı olarak toplanmıştır.

2.1. Katılımcı Sayısı ve Niteliği

Araştırmanın evrenini 01.11.2021-31.12.2021 tarihleri arasında İç Anadolu Bölgesi'nde bir hastanede Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran çalışmayı kabul eden tüm kadınlar oluşturmuştur. Veriler Aile Hekimliği Polikliniğine muayene olmak amacıyla gelen kadınlardan gelişmiş güzel örnekleme yöntemi ile toplanmıştır. Araştırmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.7 programı ile bilinen puanı (5.62±4.2) 1 puanlık sapma içinde %95 güçle 231 kişi olarak hesaplandı [20]. Çalışma toplam 267 kadınla sonlandırılmıştır. Veriler öz-bildirim yoluyla toplanmıştır. Anketlerin doldurulması yaklaşık on dakika sürmüştür.

Araştırmaya alınma kriterleri;

- 18-65 yaş arasındaki,
 - Türkçe konuşabilen ve anlayabilen,
 - Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü kadınlardır.
- Araştırmadan dışlanma kriterleri;
- Daha önce jinekolojik kanser tedavisi gören kadınlar çalışmaya dışı bırakılmıştır.

2.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmada araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan 'Tanıtıcı Özellikler Soru Formu' 'Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II (SYBDÖ-II) ve Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutum Ölçeği (SKETTÖ) kullanılmıştır.

2.2.1. *Kişisel Bilgi Formu*: Araştırmacılar tarafından literatür taraması yapılarak oluşturulan form 25 sorudan oluşmaktadır. Bu formdaki sorular kadınların tanımlayıcı ve obstetrik özelliklerini (14 soru) ve pap smear testine yönelik özelliklerini (11 soru) içermektedir [12-14].

2.2.2. *Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II (SYBDÖ-II)* Ölçek, Walker ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [21]. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Bahar ve arkadaşları (2008) tarafından yapılmıştır [22]. Toplam 52 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek en yüksek puan 208, en düşük puan ise 52'dir. Ölçeğin toplam puanı sağlıklı yaşam biçimi davranışları puanını belirlemektedir. Ölçeğin altı alt boyutu (Stres Yönetimi, Kişilerarası İlişkiler, Manevi Gelişim, Beslenme, Fiziksel Aktivite ve Sağlık Sorumluluğu) bulunmaktadır [21, 22]. Çalışmamızda SYBDÖ toplam cronbach alfa değeri 0.93 olarak bulunmuştur.

2.2.3. *Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutum Ölçeği (SKETTÖ)*

Ölçek Özmen ve Özsoy (2009) tarafından geliştirilmiş olup, algılanan duyarlılık, algılanan ciddiyet, algılanan engel ve algılanan yarar olmak üzere dört alt boyutu bulunmaktadır [23]. Katılımcıların servikal kanseri erken tanısına ilişkin olumlu tutumları yükseldikçe ölçekten alınan puan da yükselmektedir. Ölçekten alınacak en yüksek puan 150, en düşük puan ise 30'dur. Orijinal çalışmada cronbach alfa katsayısı ölçek ve alt boyutları için 0.89-0.70 arasındadır. Çalışmamızda SKETTÖ toplam cronbach alfa değeri 0.71 olarak belirlenmiştir.

2.3. Etik açıklamalar

Araştırmanın uygulanması için Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2021/1822) ve araştırmanın yapılacağı kurumdan (E-14567952-900-129044) gerekli izinler alınmıştır. Çalışmaya katılan kadınların araştırma hakkında gerekli açıklama yapıldıktan sonra sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

2.4. İstatistiksel analiz

Kadınların bazı tanımlayıcı özelliklerine yönelik bilgilerin sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Kadınların tanımlayıcı ve obstetrik/jinekolojik özellikleri ve ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılmasında değişkenler normal dağılım gösterdiği için üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkın anlamlılığının hesaplanmasında One-Way Anova testi, bağımsız iki grubun karşılaştırılması için de student t testi kullanılmıştır. SYBDÖ ile SKETTÖ toplam ve alt boyutlarının arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Araştırmaya katılan kadınların (n=267) yaş ortalaması 33.83±7.60 (min=18, max=51) eşinin yaş ortalaması 37.26±8.12 (min=18, max=58) olarak belirlenmiştir. Kadınların evlilik süresi ortalaması 12.08±8.50 (min=1, max=31), toplam SYBDÖ puan ortalaması 128.38±21.8 (min=52, max=208), toplam SKETTÖ puan ortalaması 78.66±11.62 (min=51, max=112) olarak tespit edilmiştir. Kadınların tanımlayıcı ve obstetrik özelliklerinin sayı ve yüzde oranları Tablo 1'de belirtilmiştir. Kadınların %42,7'sinin ortaöğretim öğrenim seviyesine sahip olduğu, %11,2'sinin ailesinde serviks kanseri öyküsü olduğu, %33'ünün pap-smear testi yaptırdığı tespit edilmiştir. Pap-smear testi yaptırma nedenleri incelendiğinde %35,2'sinin kendi isteğiyle yaptırdığı, %76,1'inin hastanede yaptırdığı bulunmuştur. Kadınların %40,8'i pap-smear testini yaptırması gerektiğini bilmediğini, %43,1'i ise gerekli olduğunu düşünmediğini ifade etmiştir (Tablo 1).

Kadınların tanımlayıcı özellikleri ve ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında; yaş grupları, eşlerinin yaş grupları, aile tipi değişkenleri ile bütün ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Kadınların öğrenim durumları ile SYBDÖ alt boyutlarından sağlık sorumluluğu ve manevi gelişim arasında istatistiksel olarak fark olduğu ve yükseköğretim grubunun ölçek puanının ilköğretim grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. SKETTÖ toplam, ciddiyet ve duyarlılık algısı alt boyut puanlarının yükseköğretim grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışan kadınların çalışmayanlara göre SYBDÖ sağlık sorumluluğu alt boyutu, SKETTÖ toplam ciddiyet ve duyarlılık algısı alt boyut puanları; sağlık güvencesi olan kadınların olmayanlara göre SYBDÖ toplam, sağlık sorumluluğu, beslenme ve kişilerarası ilişkiler alt boyut puanları anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 2).

Kadınların obstetrik özellikleri ve ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında; dört ve üzeri gebelik sayısı olanların engel algısı diğer gruplara göre daha yüksektir. Kadınların jinekolojik muayene olma ile ilgili düşünceleri ile SYBDÖ toplam ve sağlık sorumluluğu, fiziksel aktivite, manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler ve stres yönetimi alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, rutin olarak yaptıranların ölçek puan ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Rutin olarak jinekolojik muayene yaptıran kadınların toplam SKETTÖ ve ciddiyet alt boyutlarının puan ortalamalarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kadınların pap-smear testi hakkında eğitim alma durumları ile SKETTÖ engel alt boyutu arasında, pap-smear testini duyma durumları ile SYBDÖ sağlık sorumluluğu alt boyutu ve SKETTÖ yarar alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3). Çalışmanın korelasyon analizi sonuçlarına göre SYBDÖ toplam ve sağlık sorumluluğu, fiziksel aktivite, manevi gelişim, stres yönetimi alt boyutları ile SKETTÖ toplam puanları arasında r=0.17-0.40 değerinde pozitif yönlü ilişki olduğu belirlenmiştir. SKETTÖ yarar alt boyutu hariç diğer alt boyutları ile

Tablo 1. Kadınların Tanımlayıcı Özellikleri

Yaş Grupları		Eşlerinin Yaş Grupları	
18-30 yaş arası	110 (41.2)	18-30 yaş arası	65 (24.3)
31-40 yaş arası	104 (39.0)	31-40 yaş arası	110 (41.2)
41 yaş ve üzeri	53 (19.9)	41 yaş ve üzeri	92 (34.5)
Öğrenim Düzeyleri		Eşlerinin Öğrenim Düzeyleri	
İlköğretim	58 (21.7)	İlköğretim	51 (19.1)
Ortaöğretim	114 (42.7)	Ortaöğretim	105 (39.3)
Yükseköğretim	95 (35.6)	Yükseköğretim	111 (41.6)
Çalışma Durumu		Aile Tipi	
Çalışıyor	83 (31.1)	Çekirdek aile	247 (92.5)
Çalışmıyor	184 (68.9)	Geniş aile	20 (7.5)
Sağlık Güvencesi Durumu		Aylık Gelir Durumu Algısı	
Genel sağlık sigortası	213 (79.8)	Gelir giderden az (düşük)	101 (37.8)
Özel sigorta	47 (17.6)	Gelir gidere denk (orta)	136 (50.9)
Yok	7 (2.6)	Gelir giderden fazla (yüksek)	30 (11.2)
Gebelik Sayısı		Doğum Şekli (n=240)	
Hiç gebelik yaşamamış	24 (9.0)	Normal vajinal doğum	144 (60.0)
1-3 gebelik	199 (74.5)	Sezaryen doğum	96 (40.0)
4 ve üzeri gebelik	44 (16.5)		
Düşük/Küretaj Durumu		Yaşayan Çocuk Varlığı	
Evet	48 (18.0)	Evet	238 (89.1)
Hayır	219 (82.0)	Hayır	29 (10.9)
Ailede Serviks Kanseri Varlığı		Pap-Smear Testini Duyma Durumu	
Evet	30 (11.2)	Evet	188 (70.4)
Hayır	237 (88.8)	Hayır	79 (29.6)
Pap-Smear Testi Eğitimi Alma Durumu		Pap-Smear Testi Yaptırma Durumu	
Evet	108 (40.4)	Evet	88 (33.0)
Hayır	159 (59.6)	Hayır	179 (67.0)
Pap-Smear Testi Yaptırma Nedeni (n=88)		Pap-Smear Testi Yaptırdığı Kurum (n=88)	
Doktor önerisi	338 (43.2)	ASM	11 (12.5)
Kendi isteği	31 (35.2)	KETEM	10 (11.4)
Jinekolojik muayene sırasında	19 (21.6)	Hastane	67 (76.1)
Jinekolojik Muayene Olma İle İlgili Düşünceleri		Pap-Smear Testi Yaptırmama Nedeni (n=179)	
Sıkıntıları dayanılmaz olduğunda	37 (13.9)	Gerekli olduğunu bilmiyor	73 (40.8)
Herhangi bir şikayeti olduğunda	206 (77.2)	Gerekli olduğuna inanmıyor	14 (7.8)

Rutin olarak	24 (9.0)	Muayene masasına yatmak istemiyor	31 (17.3)
		Diğer	61 (34.1)
Pap-Smear Testi Hakkındaki Düşünceleri			
Muayene korkusu	55 (20.6)		
Utanç	24 (9.0)		
Hasta olma korkusu	73 (27.3)		
Gerekli olduğunu düşünmeme	115 (43.1)		

Tablo 2. Kadınların Tanımlayıcı Özellikleri ve Ölçek Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam SYBDÖ	SYBDÖ Alt Boyutları						Toplam SKETÖ	SKETÖ Alt Boyutları			
		Sağlık Sorumluluğu	Fiziksel Aktivite	Beslenme	Manevi Gelişim	Kişilerarası İlişkiler	Stres Yönetimi		Ciddiyet	Yarar	Duyarlılık	Engel
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Yaş Grupları												
18-30 yaş arası	130.36±21.17	23.31±4.74	16.29±4.94	21.94±3.81	25.16±4.57	25.15±4.57	18.49±4.13	79.40±11.61	20.60±4.96	13.19±4.68	25.10±3.96	20.50±2.88
31-40 yaş arası	128.51±23.32	22.23±4.98	15.73±5.19	22.37±4.80	24.85±5.20	24.98±5.02	18.34±4.50	78.56±11.65	20.11±5.43	13.36±3.86	24.39±3.85	20.69±3.21
41 yaş ve üzeri	124.01±19.72	22.67±4.47	14.67±5.07	22.03±3.94	23.26±4.43	23.67±3.79	17.67±3.69	77.32±11.68	19.00±5.11	12.96±4.44	24.88±3.87	20.47±2.91
F	1.522	1.391	1.810	0.289	2.928	1.964	0.693	0.581	1.724	0.154	0.895	0.135
p	0.220	0.251	0.166	0.750	0.055	0.142	0.501	0.560	0.180	0.857	0.410	0.874
Eşlerinin Yaş Grupları												
18-30 yaş arası	130.20±20.27	23.84±4.57	16.21±4.89	21.84±4.22	24.81±4.54	25.26±4.40	18.21±3.95	79.47±11.33	20.63±5.07	13.01±4.59	25.00±3.59	20.83±2.73
31-40 yaş arası	127.82±22.17	22.38±4.82	15.60±5.07	22.10±3.96	24.86±5.04	24.73±5.18	18.12±4.15	78.51±11.79	20.04±5.16	13.55±4.28	24.63±4.09	20.28±2.94
41 yaş ve üzeri	127.77±22.57	22.46±4.83	15.59±5.25	22.35±4.59	24.32±4.82	24.53±4.08	18.48±4.44	78.27±11.72	19.78±5.35	12.94±4.18	24.80±3.91	20.73±3.27
F	0.296	2.202	0.354	0.279	0.348	0.484	0.193	0.219	0.514	0.586	0.178	0.890
p	0.744	0.113	0.702	0.575	0.706	0.617	0.824	0.804	0.598	0.557	0.837	0.412
Öğrenim Düzeyleri												
İlköğretim ^a	124.15±23.42	21.50±4.63	15.01±5.18	21.87±4.58	23.50±5.30	25.06±5.57	17.18±4.52	75.50±10.58	18.51±4.93	12.82±4.09	23.72±4.12	20.43±3.25
Ortaöğretim ^b	127.21±20.27	22.45±4.16	15.43±5.07	22.46±4.15	24.28±4.67	24.16±4.32	18.40±4.01	77.70±12.39	19.59±5.55	13.32±4.27	24.43±3.61	20.34±3.09
Yükseköğretim ^c	132.37±22.15	23.91±5.35	16.57±4.96	21.88±4.13	25.84±4.52	25.37±4.31	18.77±4.13	81.75±10.63	21.66±4.50	13.31±4.53	25.84±3.89	20.93±2.74
F	2.889	5.150	2.096	0.614	4.998	1.915	2.711	6.129	7.907	0.294	6.307	1.091
p	0.057	0.006^{c>a}	0.125	0.542	0.007^{c>a,b}	0.149	0.068	0.003^{c>a,b}	<0.001^{c>a,b}	0.745	0.002^{c>a,b}	0.337
Eşlerinin Öğrenim Düzeyleri												
İlköğretim ^a	128.66±23.80	22.15±4.43	15.82±5.64	22.84±4.52	24.00±5.20	25.41±5.31	18.43±4.81	75.54±11.77	18.17±5.41	13.07±4.21	24.00±3.57	20.29±3.30
Ortaöğretim ^b	125.67±20.31	22.15±4.40	15.35±4.72	22.08±4.19	23.98±4.60	24.11±4.60	17.99±3.93	77.87±11.62	19.84±5.09	13.28±4.30	24.30±3.85	20.43±3.04
Yükseköğretim ^c	130.81±22.12	23.63±5.19	16.09±5.15	21.84±4.15	25.62±4.76	25.15±4.28	18.46±4.16	80.84±11.23	21.21±4.94	13.20±4.41	25.59±3.98	20.82±2.84
F	1.511	3.127	0.586	0.974	3.778	1.978	0.393	4.122	6.425	0.039	4.311	0.722
p	0.223	0.045^{c>a,b}	0.557	0.379	0.024^{c>b}	0.147	0.676	0.017^{c>a}	0.002^{c>a}	0.96	0.014^{c>a,b}	0.487
Çalışma Durumu												
Çalışıyor	130.38±23.59	23.74±5.43	16.28±4.85	21.46±4.59	25.37±5.11	25.18±4.58	18.32±4.21	81.50±10.62	21.63±4.32	13.02±4.35	25.87±4.07	20.96±3.30
Çalışmıyor	127.48±20.96	22.32±4.42	15.51±5.17	22.42±4.05	24.34±4.68	24.61±4.65	18.25±4.20	77.38±11.85	19.40±5.41	13.29±4.31	24.28±3.73	20.39±2.86
t	1.006	2.091	1.158	-1.717	1.608	0.915	0.135	2.712	3.605	-0.480	3.132	1.426
p	0.315	0.038	0.248	0.087	0.109	0.361	0.892	0.007	<0.001	0.631	0.002	0.155
Sağlık Güvencesi Durumu												

Genel sağlık sigortası ^a	128.42±21.77	22.88±4.88	15.63±5.08	22.14±4.18	24.80±4.80	24.77±4.60	18.18±4.18	78.92±11.61	20.30±5.24	13.16±4.25	24.82±3.99	20.63±3.00
Özel sigorta ^b	131.31± 19.17	22.93±3.79	16.44±5.09	22.80±4.00	24.57±4.67	25.57±4.32	18.97±4.04	77.27±11.84	19.17±4.86	13.12±4.74	24.61±3.61	20.36±3.11
Yok ^c	107.42± 30.52	18.14±6.30	14.57±5.12	17.14±4.77	21.00±6.19	20.28±5.61	16.28±5.37	80.14±11.20	20.14±5.98	15.28±3.35	24.57±3.59	20.14±3.07
F	3.732	3.409	0.679	5.630	2.127	4.072	1.503	0.443	0.910	0.827	0.065	0.229
p	0.025^{a,b,c}	0.035^{a,b,c}	0.508	0.004^{a,b,c}	0.121	0.018^{a,b,c}	0.224	0.643	0.404	0.438	0.937	0.796
Aylık Gelir Durumu Algısı												
Gelir giderden az (düşük)	127.61±21.64	22.03±4.62	16.20±5.15	21.57±4.06	24.43±4.68	24.87±4.85	18.48±3.97	79.58±11.46	20.46±5.57	13.75±4.26	24.88±3.69	20.48±3.04
Gelir gidere denk (orta)	128.45±22.43	22.94±4.73	15.53±5.09	22.53±4.32	24.66±5.15	24.51±4.54	18.25±4.50	77.58±11.41	19.55±4.93	12.79±4.19	24.61±3.90	20.61±3.00
Gelir giderden fazla (yüksek)	130.66±19.96	24.43±5.26	15.20±4.82	22.16±4.37	25.43±3.82	25.80±4.26	17.63±3.45	80.50±12.94	21.30±4.92	13.30±4.97	25.23±4.65	20.66±3.05
F	0.227	3.114	0.703	1.499	0.490	0.967	0.476	1.283	1.796	1.437	0.362	0.072
p	0.797	0.046^{c,a}	0.496	0.225	0.613	0.382	0.622	0.279	0.168	0.239	0.696	0.931
Aile Tipi												
Çekirdek aile	128.23±22.22	22.78±4.82	15.63±5.08	22.15±4.29	24.65±4.93	24.76±4.69	18.22±4.25	78.55±11.60	19.99±5.25	13.14±4.28	24.83±3.84	20.57±3.08
Geniş aile	130.30±16.08	22.50±4.44	17.20±4.93	21.85±3.67	24.75±3.55	25.15±3.84	18.85±3.43	80.05±12.06	21.35±4.39	14.05±4.71	24.15±4.62	20.50±1.98
t	-0.407	0.259	-1.325	0.308	-0.080	-0.356	-0.638	-0.522	-1.121	-0.900	0.753	0.163
p	0.684	0.796	0.186	0.759	0.936	0.722	0.524	0.581	0.263	0.369	0.452	0.872

F: Anova Testi, t: Bağımsız gruplarda t testi, anlamlı fark olan p değerleri koyu renk ile gösterilmiştir. Grupları sıralamak için a,b,c değerleri kullanılmıştır.

SYBDÖ: Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II

SKETTÖ: Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutum Ölçeği

Tablo 3. Kadınların Obstetrik ve Jinekolojik Özellikleri (n=267)

Değişkenler	SYBDÖ Alt Boyutları							SKETTÖ Alt Boyutları				
	Toplam SYBDÖ	Sağlık Sorumluluğu	Fiziksel Aktivite	Beslenme	Manevi Gelişim	Kişilerarası İlişkiler	Stres Yönetimi	Toplam SKETTÖ	Ciddiyet	Yarar	Duyarlılık	Engel
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Gebelik Sayısı												
Hiç gebelik yaşamamış ^a	130.75±17.08	23.08±4.30	15.75±3.98	21.04±3.04	26.00±4.04	26.04±4.32	18.83±3.30	79.58±11.73	20.58±4.83	12.25±4.51	25.62±4.30	21.12±2.87
1-3 gebelik ^b	128.13±21.89	22.82±4.82	15.70±5.08	22.13±4.29	24.56±4.74	24.83±4.69	18.06±4.21	78.24±11.22	19.93±5.07	13.26±4.27	24.72±3.77	20.31±2.88
4 ve üzeri gebelik ^c	128.25±23.99	22.31±4.99	15.97±5.68	22.72±4.52	24.38±5.61	23.90±4.42	18.93±4.51	80.09±13.37	20.54±5.97	13.50±4.44	24.59±4.28	21.45±3.48
F	0.154	0.260	0.052	1.228	1.027	1.689	1.011	0.536	0.358	0.707	0.632	3.079
p	0.857	0.771	0.949	0.294	0.360	0.187	0.365	0.586	0.699	0.494	0.532	0.048^{c,b}
Düşük/Küretaj Durumu												
Evet	131.41±26.98	23.25±5.75	16.27±6.29	23.39±4.91	24.95±5.80	24.81±5.62	18.72±5.11	78.04±14.09	19.06±5.87	14.02±5.07	25.00±4.31	19.95±3.62

Hayır	127.72±20.52	22.66±4.56	15.63±4.78	21.85±4.04	24.60±4.61	24.79±4.40	18.17±3.97	78.80±11.04	20.32±5.02	13.03±4.12	24.73±3.82	20.70±2.85
<i>t</i>	-1.063	-0.769	-0.655	-2.299	-0.460	-0.030	-0.707	0.352	1.527	-1.256	-0.425	1.344
<i>p</i>	0.289	0.443	0.515	0.047	0.646	0.976	0.482	0.726	0.128	0.214	0.671	0.184
Yaşayan Çocuk Varlığı												
Evet	128.30±22.27	22.73±4.86	15.79±5.19	22.25±4.35	24.55±4.90	24.68±4.65	18.27±4.28	78.56±11.60	20.07±5.27	13.29±4.23	24.67±3.87	20.52±3.03
Hayır	129.03±17.88	23.00±4.19	15.37±4.06	21.10±3.08	25.62±4.22	25.68±4.42	28.24±3.45	79.48±11.97	20.27±4.65	12.51±5.01	25.68±4.12	21.00±2.87
<i>t</i>	-0.169	-0.276	0.418	1.805	-1.125	-1.103	0.043	-0.400	-0.195	0.919	-1.326	-0.807
<i>p</i>	0.866	0.783	0.676	0.078	0.262	0.271	0.965	0.690	0.845	0.359	0.186	0.420
Doğum Şekli (n=240)												
Normal vajinal doğum	128.06±23.83	22.52±5.02	16.11±5.67	22.08±4.39	24.40±5.12	24.68±4.38	18.27±4.57	78.60±11.39	19.74±5.18	13.68±4.11	24.65±3.94	20.51±3.11
Sezaryen doğum	127.96±19.77	22.89±4.62	15.31±4.34	22.38±4.28	24.62±4.58	24.57±5.06	18.17±3.83	78.68±11.77	20.66±5.28	12.81±4.35	24.75±3.67	20.45±2.91
<i>t</i>	0.034	-0.585	1.232	-0.527	-0.343	0.175	0.166	-0.055	-1.342	1.577	-0.178	0.139
<i>p</i>	0.973	0.559	0.219	0.599	0.732	0.861	0.869	0.956	0.181	0.116	0.859	0.890
Jinekolojik Muayene Olma İle İlgili Düşünceleri												
Sıkıntıları dayanılmaz olduğunda ^a	126.89±28.33	21.78±5.61	17.27±5.65	22.08±5.09	23.72±5.80	23.75±5.15	18.27±4.83	78.97±11.32	19.70±5.64	14.16±3.98	24.40±4.18	20.70±2.86
Herhangi bir şikayeti olduğunda ^b	127.11±20.12	22.66±4.66	15.23±4.81	21.98±4.11	24.50±4.65	24.73±4.55	17.98±3.96	77.96±11.30	19.83±4.93	12.90±4.27	24.79±3.80	20.43±3.01
Rutin olarak ^c	141.62±20.87	25.12±3.88	17.83±5.63	23.45±3.85	27.54±3.87	26.91±3.94	20.75±4.50	84.25±13.63	23.00±5.99	14.41±4.93	25.29±4.44	21.54±3.18
<i>F</i>	5.006	3.803	4.851	1.302	5.213	3.526	4.795	3.212	4.219	2.379	0.375	1.489
<i>p</i>	0.007^{c>ab}	0.024^{c>ab}	0.009^{c>b}	0.274	0.006^{c>ab}	0.031^{c>a}	0.009^{c>b}	0.042^{c>b}	0.016^{c>ab}	0.095	0.688	0.228
Ailede Serviks Kanseri Varlığı												
Evet	129.90±23.98	22.80±5.04	16.56±6.11	23.50±5.02	24.56±5.53	23.46±5.23	19.00±4.41	78.00±10.39	19.40±4.68	13.30±3.96	24.80±3.20	20.50±3.39
Hayır	128.19±21.56	22.76±4.77	15.64±4.94	21.95±4.11	24.67±4.75	24.96±4.53	18.18±4.16	78.75±11.79	20.18±5.26	13.20±4.37	24.78±3.99	20.58±2.97
<i>t</i>	0.403	0.039	0.790	1.885	-0.120	-1.670	1.006	-0.333	-0.779	0.116	0.026	-0.141
<i>p</i>	0.687	0.969	0.435	0.061	0.905	0.096	0.315	0.740	0.437	0.908	0.980	0.888
Pap-Smear Testi Eğitimi Alma Durumu												
Evet	129.64±23.46	23.29±5.31	15.87±5.22	22.11±4.60	25.21±5.23	24.76±4.89	18.37±4.38	79.75±11.18	20.73±5.00	12.91±4.49	25.02±4.00	21.08±2.79
Hayır	127.52±20.64	22.40±4.38	15.66±5.00	22.14±3.99	24.29±4.52	24.81±4.46	18.20±4.07	77.92±11.89	19.66±5.29	13.41±4.19	24.61±3.84	20.22±3.11

<i>t</i>	0.779	1.435	0.335	-0.063	1.524	-0.074	0.340	1.267	1.648	-0.925	0.844	2.298
<i>p</i>	0.437	0.153	0.738	0.950	0.129	0.941	0.734	0.206	0.101	0.356	0.399	0.022
Pap-Smear Testini Duyuma Durumu												
Evet	129.08±21.00	23.18±4.80	15.61±5.16	22.24±4.07	24.90±4.64	24.83±4.28	18.29±4.09	78.46±11.23	20.21±5.01	12.77±4.30	24.83±3.89	20.63±2.81
Hayır	126.72±23.68	21.78±4.65	16.07±4.90	21.86±4.62	24.08±5.26	24.69±5.41	18.21±4.46	79.15±12.58	19.81±5.64	14.25±4.19	24.65±3.96	20.43±3.46
<i>t</i>	0.808	2.188	-0.673	0.674	1.267	0.223	0.147	-0.441	0.585	-2.576	0.337	0.460
<i>p</i>	0.420	0.030	0.502	0.501	0.206	0.824	0.884	0.659	0.559	0.011	0.736	0.646
Pap-Smear Testi Yaptırma Durumu												
Evet	127.88±18.22	22.63±3.85	15.27±4.79	21.85±4.08	25.02±4.36	24.72±4.16	18.37±3.70	78.53±9.93	20.30±4.90	12.67±3.80	24.57±3.37	20.97±2.71
Hayır	128.63±23.41	22.83±5.20	15.98±5.21	22.26±4.32	22.26±4.32	24.82±4.85	18.22±4.42	78.73±12.40	19.99±5.34	13.48±4.53	24.88±4.14	20.37±3.13
<i>t</i>	-0.285	-0.346	-1.082	-0.752	0.843	-0.165	0.277	-0.130	0.461	-1.443	-0.595	1.618
<i>p</i>	0.776	0.729	0.280	0.452	0.400	0.869	0.782	0.896	0.645	0.150	0.552	0.107
Pap-Smear Testi Hakkındaki Düşünceleri												
Muayene korkusu ^a	125.16±21.96	21.85±5.25	15.70±5.51	21.81±4.32	24.09±4.64	23.98±4.66	17.70±4.20	79.61±10.02	20.09±4.45	14.03±3.26	24.80±3.52	20.69±2.80
Utanç ^b	126.66±29.00	22.62±5.49	16.45±6.24	22.54±4.80	23.16±5.56	23.62±5.19	18.25±5.35	80.54±12.83	21.29±5.40	14.20±4.32	25.16±3.67	19.87±2.52
Hasta olma korkusu ^c	126.30±22.32	22.61±4.32	15.36±4.78	21.90±4.39	24.13±5.33	24.19±4.43	18.08±4.26	76.32±11.05	18.53±4.84	13.28±4.11	24.53±3.73	19.97±3.06
Gerekli olduğunu düşünmeme ^d	131.60±19.44	23.33±4.67	15.86±4.83	22.33±4.01	25.59±4.29	25.80±4.48	18.66±3.89	79.30±12.34	20.84±5.52	12.56±4.80	24.85±4.25	21.04±3.11
<i>F</i>	1.518	1.228	0.311	0.334	2.774	3.409	0.721	1.437	3.508	1.981	0.186	2.393
<i>p</i>	0.210	0.300	0.817	0.801	0.042^{db}	0.018^{db}	0.540	0.232	0.016^{db-c}	0.117	0.906	0.069

F: Anova Testi, t: Bağımsız gruplarda t testi, anlamlı fark olan p değerleri koyu renk ile gösterilmiştir. Grupları sıralamak için a,b,c,d değerleri kullanılmıştır,

SYBDÖ: Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II

SKETTÖ: Servikal Kanserin Erken Tanısına Yönelik Tutum Ölçeği

SYBDÖ toplam puanları arasında $r=0.22-0.36$ değerinde pozitif yönlü ilişki olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4).

3.2. Tartışma

Çalışmadan elde edilen bulgular, kadınların pap smear yaptırma durumları, sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumları hakkında bilgi vermektedir. Kadınların %33'ünün pap smear testi yaptırdığı belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda kadınların pap smear yaptırma oranları %26,4 ile %54,1 arasında bulunmuştur [9, 17, 24, 25]. Dünya geneline bakıldığında ise bu oran Malezya'da %27,2, Birleşik Arap Emirlikleri'nde %50, Kore'de %46, ABD'de yaklaşık %82,9, İngiltere'de %80,22 ve Finlandiya'da %70'dir [26-31]. Asya ülkelerinde bilgi düzeyinin düşük olması, korku/sosyal damgalanma gibi duygusal tereddütler ve cinsellikle ilgili konuların tartışılmasına ilişkin tabular gibi kültürel engeller sebebiyle pap smear testi yaptırma oranları Avrupa ülkelerine oranla daha düşüktür [32]. Etkili bir tarama programı için Sağlık Bakanlığı, kadınların en az %70'inin tarama programına katılım göstermesi gerektiğini belirtmektedir [33]. Çalışmamızda kadınların %40,8'i pap-smear testini yaptırması gerektiğini bilmediğini ifade etmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler hem de literatür ışığında kültürel tabular ve kadınların pap smear testi hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması nedeniyle test yaptırma oranının düşük olduğu düşünülmektedir.

Sağlık yaşam biçimi davranışlarına bakıldığında yükseköğretim mezunu ve çalışan kadınların sağlık sorumluluğu alt boyut puanlarının, aynı zamanda servikal kanserin erken tanısına yönelik tutum düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bilgili ve Ayaz da (2009) çalışmasında yüksek eğitim düzeyinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını olumlu şekilde etkilediğini belirlemiştir [34]. Pehlivan ve (2017) da ev kadınları ile yaptığı çalışmada lise mezunu kadınların beslenme alt boyut puanının ilk ve ortaokul mezunlarına göre daha yüksek olduğunu bulmuştur [35]. Ersin ve Kıssal (2016)'ın yaptığı çalışmada da eğitim düzeyi yükseldikçe servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumun da olumlu yönde arttığı belirlenmiştir [14]. Eğitim düzeyi arttıkça kadınların sağlıklarını koruma konusunda farkındalıklarının arttığı ve bu nedenle sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını geliştirmede daha başarılı olduğu ve servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmadan elde edilen bir diğer önemli sonuç rutin olarak jinekolojik muayene yaptıran kadınların toplam servikal kanserin erken tanısına yönelik tutum ve ciddiyet alt boyut puanının diğer gruptaki kadınlara göre yüksek bulunmasıdır. Kızıllırmak ve Kocaöz de çalışmasında (2018) pap smear testi yaptıran ve düzenli olarak jinekolojik muayene olan kadınların servikal kanserin erken tanısına yönelik tutumun engel alt boyut puanının düzenli muayene olmayanlara oranla düşük olduğunu belirlemiştir [36]. Durmaz ve arkadaşları da çalışmasında (2021) düzenli jinekolojik muayene olan kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik

tutumlarının daha olumlu düzeyde yüksek olduğunu bulmuştur [37]. Bu sonuç, kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik engel algıları düştükçe ve durumun ciddiyeti hakkında farkındalıkları arttıkça düzenli muayene olmayı tercih ettiklerini göstermektedir.

Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ile servikal kanserin erken tanısına yönelik tutum arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, iki ölçeğin bazı alt boyutları arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir. Öztoprak da çalışmasında (2020) kadınların kanser bilgi yükü ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeğinin bazı alt boyutları arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuştur [19]. Serviks kanserinin erken tanısına yönelik olumlu tutum içinde olan kadınların kanserden korunmada sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının öneminin farkında olduklarından dolayı bu iki ölçek arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

4. Sonuç

Araştırmadan elde edilen sonuçlar kadınların pap smear testi hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığını ve test yaptırma oranının istenen düzeyde olmadığını göstermektedir. Kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik tutumlarının olumlu yönde geliştirilmesi ve pap smear testi yaptırma oranlarının artırılması için özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında konu ile ilgili halk eğitim etkinliklerinin düzenlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik farkındalıkları arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışları da geliştireceği, bu durumun uzun vadede kadın sağlığını olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Ayrıca toplumdaki pap smear yaptırma oranları ve kadınların bilgi düzeyini belirlemeye yönelik ülkenin farklı bölgelerinde konu ile ilgili çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Referanslar

1. American Cancer Society (ACS), The American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer, 2020, Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21628>, Erişim tarihi: 15.11.2021
2. WHO, Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, 2018, Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer), Erişim tarihi: 15.11.2021
3. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2015, Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/591>, Erişim tarihi: 15.11.2021.
4. Brisson, M, Kim, J.J, Canfell, K, Drolet, M, Gingras, G, Burger, E.A, Martin, D, et al, Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries, *Lancet*, 2020, 22, 395(10224), 575-590.
5. Carter, J.R, Ding, Z, Rose, B.R, HPV infection and cervical disease: a review, *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(2), 103-8.
6. Mavi Aydoğdu, G.S, Özsoy, Ü, Serviks virüsleri ve HPV, *Andrology Bulletin*, 2018, 20, 25-29.
7. Cohen, P.A, Jhingran, A, Oaknin, A, Denny, L, Cervical cancer, *The Lancet*, 2019, 393, 169-182.
8. Lei, J, Ploner, A, Elfström, K.M, Wang, J, Roth, A, Fang, F, et al., HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer, *New England Journal of Medicine*, 2020, 1,383(14):1340-1348.

9. Demirgöz, M, Kadınların Pap Smear Testi Yaptırma Durumlarının Sağlık İnanç Modeli Ölçeği ile Değerlendirilmesi. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, 2014, 4(3), 133-138.
10. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları, 2021, Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html>. Erişim tarihi: 15.11.2021.
11. Sankaranarayanan, R, Screening for cancer in low- and middle-income countries, *Annals of Global Health*, 2014, 80(5), 412-417.
12. Ak, M, Canbal, M, Turan, S, Gürbüz, N, Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadınlarda papsmear testinin farkındalığının değerlendirilmesi, *Konuralp Medical Journal*, 2010, 2(2), 1-4.
13. Altınel, B, Akın, B, Kırık ile Elli Beş Yaş Arası Kadınların Serviks Kanseri Risk Faktörlerine Göre Serviks Kanseri Taraması Yaptırma Durumları, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020, 23(1), 53-59.
14. Ersin, F, Kissal, A, Polat, P, Koca, D, Erdoğan, B, Kadın sağlık personelinin servikal kansere yönelik algıları ve bunu etkileyen faktörler, *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 2016, 18(2/3), 31-43.
15. Bahar, Z, Beşer, A, Gördes, N, Ersin, F, Kissal, A, Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008, 12(1), 1-13.
16. Aksoy, Y.E, Turfan, E.Ç, Dereli Yılmaz, S, Assessment of health-promoting lifestyle habits in normal and high-risk pregnancies, *Perinatoloji Dergisi*, 2018, 25(1), 26-31.
17. Uğur, H.G, Avci, İ.A, Kanseri Tarama Merkezine Başvuran Kadınların Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Erken Tanı Bilgi Ve Uygulamalarına Etkisi, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015, 4(2), 244-258.
18. Yılmazel, G, Duman, N.B, 18-64 yaş arasındaki kadınlarda sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve koruyucu sağlık uygulamaları: Çorum ili örneği, *Prev Medical Bulletin*, 2016, 15(1), 92-97.
19. Öztoprak, F.S, Kadın İşçilerin Kanseri Bilgi Yükü İle Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları İlişkisinin İncelenmesi, 2020, PhD Thesis, Necmettin Erbakan University (Turkey).
20. Gök, H, Aydın Avcı İ, Kanseri tarama merkezine başvuran kadınların sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının erken tanı bilgi ve uygulamalarına etkisi, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015, 4.2, 244-258.
21. Walker, N.S, Volkan, K, Sechrist, R.K, Pender, J.N, Health promoting life styles of older adults: comparisons with young and middle – aged adults, correlates and patterns, *Advanced Nursing Science*, 1988, 11(1):76-90.
22. Bahar, Z, Beşer, A, Gördes, N, Ersin, F, Kissal, A, Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması, *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2008, 12(1), 1-13.
23. Özmen, D, Özsoy, S, Sağlık inanç modeli yaklaşımı ile servikal kanserin erken tanısına yönelik tutum ölçeği geliştirilmesi, *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 2009, 25(1):51-69.
24. İflazoğlu, F, Aydoğdu, NG, Sağlığı Geliştirme Modeline göre yoksul ve yoksul olmayan kadınların pap smear yaptırma durumları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi, *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 2015, 1(3), 132-146.
25. Kılıçsokan, P, İlhan, N, Bir Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kadınların Pap Smear Testi Yaptırma Durumları ile Serviks Kanseri ve Pap Smear Testine Yönelik Sağlık İnançları, *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2020, 17(2), 323-327.
26. Nwabichie, C.C, Manaf, R.A, Ismail, S.B, Factors Affecting Uptake of Cervical Cancer Screening Among African Women in Klang Valley, Malaysia, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018, 27,19(3):825-831.
27. AL-Hammadi, F.A, Al-Tahri F, Al-Ali, A, Nair, S.C, Abdulrahman, M, Limited Understanding of Pap Smear Testing among Women, a Barrier to Cervical Cancer Screening in the United Arab Emirates, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2017, 29,18(12):3379-3387.
28. Chang, H.K, Myong, J.P, Byun, S.W, Lee, S.J, Lee, Y.S, Lee, H.N, et al., Factors associated with participation in cervical cancer screening among young Koreans: a nationwide cross-sectional study, *British Medical Journal Open*, 2017, 3, 7(4), e013868.
29. Ueda, Y, Sobue, T, Morimoto, A, Evaluation of a free-coupon program for cervical cancer screening among the young: a nationally funded program conducted by a local government in Japan, *Journal of Epidemiology*, 2015, 25, 50-6.
30. Virtanen, A, Anttila, A, Luostarinen, T, et al., Improving cervical cancer screening attendance in Finland, *International Journal of Cancer*, 2015, 136, E677-84.
31. Ross, J.S, Bradley, E.H, Busch, S.H, Use of health care services by lower-income and higher-income uninsured adults, *JAMA*, 2006, 295(17), 2027-2036.
32. Lu, M, Moritz, S, Lorenzetti, D, Sykes, L, Straus, S, Quan, H, A systematic review of interventions to increase breast and cervical cancer screening uptake among Asian women, *British Medical Journal Public Health*, 2012, 12(1), 1-16.
33. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri Daire Başkanlığı. Türkiye Kanseri Kontrol Programı. 1. Baskı. Ankara, 2016, 43-45, Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf. Erişim tarihi: 15.11.2021.
34. Bilgili, N, Ayaz, S, Kadınların Sağlığı Geliştirme Davranışları ve Etkileyen Faktörler, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2009, 8(6):497-502
35. Pehlivan, Z, Ada, EN, Öztaş, G, Ev kadınlarının sosyal görünüş kaygıları ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları, *Spor Bilimleri Dergisi*, 2017, 28(1), 11-23.
36. Kızıllırmak, A, Kocaöz, S, (2018). Bir Üniversitedeki Kadınların Serviks Kanseri ve Pap Smear Testine İlişkin Sağlık İnançlarını Etkileyen Faktörler, *STED/Süreklili Tıp Eğitimi Dergisi*, 2018, 27(3), 165-175.
37. Durmaz, S, Ozvurmaz, S, Adana, F, Kurt, F, Kadınlarda Serviks Kanserinin Tanısına İlişkin Tutum ve Düzenli Jinekolojik Muayene İlişkisinin Kesitsel Olarak Değerlendirilmesi, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2021, 5(1), 26-36.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 283-289

Function, Pain and Dynamic Balance Before and After Kinesio Taping in Older Women with Knee Osteoarthritis: A Pilot Study

Diz Osteoartritli Yaşlı Kadınlarda Kinezyo Bantlama Öncesi ve Sonrası Fonksiyon, Ağrı ve Dinamik Denge: Bir Pilot Çalışma

Seda Yakıt Yesilyurt^{1*}, Tansu Birinci², Sule Badıllı Hantal³

¹İzmir Ekonomi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Fizyoterapi İzmir Türkiye

²Istanbul Medeniyet University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul, Turkey.

³Yeditepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

e-mail: sedayakit01@gmail.com, tansubirinci@hotmail.com, b_sule@hotmail.com

Orcid: 0000-0002-2522-6474

Orcid:0000-0002-7993-3254

Orcid:0000-0002-9018-8777

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Seda Yakıt Yesilyurt

Gönderim Tarihi / Received: 14.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.10557992

Öz

Giriş ve Amaç: Diz osteoartritli yaşlı kadınlarda tek seans Kinezyo bantlama uygulamasının fonksiyon, ağrı ve dinamik denge üzerine etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya unilateral diz osteoartritli 30 kadın dahil edildi. Kuadrisepsfemoris ve hamstring kaslarına tek seans Kinezyo bantlama uygulandı. Tüm değerlendirmeler, Kinezyo bantlama öncesi ve bantlama uygulamasından 30 dakika ve 48 saat sonra olmak üzere üç kez yapıldı. Fonksiyonel seviye ve ağrı Diz İncinme ve Osteoartrit Sonuç Skoru ile, dinamik denge libra-bilgisayarlı denge cihazı ile değerlendirildi.

Bulgular: Diz İncinme ve Osteoartrit Sonuç Skoru'nun semptom ($p=0.001$), ağrı ($p=0.001$), fonksiyon-günlük yaşam ($p=0.001$), yaşam kalitesi ($p=0.01$) alt ölçek puanları ile bipedal ($p=0.005$) ve etkilenen taraftaki ($p=0.002$) dinamik denge sonuçları üç zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç: Tek seanslık bir Kinezyo bantlama uygulaması unilateral diz osteoartritli yaşlı kadınların fonksiyon, ağrı ve dinamik dengelerinde klinik olarak major değişiklik oluşturmayan ancak istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ve kısa süreli pozitif etki sağladı.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Denge, Osteoartrit, Yaşlı.

Abstract

Objective: The study aim to establish the effect of single-session Kinesio Taping (KT) application upon the function, pain, and dynamic balance in older women with knee osteoarthritis (OA).

Materials and Methods: Thirty-women with unilateral knee (OA) were included. A single-session KT intervention was applied to the quadriceps-femoris and hamstrings muscles. All assessments were performed three times, before Kinesio taping, 30 minutes and 48 hours after taping. Functional level and pain were evaluated with the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), and the dynamic balance was evaluated with the libra-computerized balance device.

Results: Symptoms ($p=0.001$), pain ($p=0.001$), function-daily life ($p=0.001$), quality of life ($p=0.01$) subscale scores of KOOS and bipedal ($p=0.005$) and affected side ($p=0.002$) dynamic balance results showed statistically significant improvements among the three time points.

Conclusion: A single session Kinesio taping application provided a statistically significant improvement and a short-term positive effect, which did not cause clinically significant changes in the function, pain and dynamic balances of elderly women with unilateral knee osteoarthritis.

Keywords: Balance, Elderly, Osteoarthritis, Pain.

1. Introduction

Osteoarthritis (OA) is a common degenerative disease affecting joint cartilage and an approximate 302 million people worldwide and is a significant reason of disability in elderly women [1]. It is stated that knee joint is the most frequently affected joint due to weight-bearing and repeated movement [1, 2]. A last study indicated that the approximate doubling of knee OA prevalence has occurred since the mid-20th century [2]. Moreover, Knee osteoarthritis in women is more severe than in men, and sex differences in severity were more significant among patients aged over 55 years [3]. The prevalence of knee OA in adults aged 60 years and over was approximately 10% in men and 13% in women [4]. It has been stated that the higher rate of knee OA occurrence and development in women may be due to differences in previous knee damage, hormonal responses, knee anatomy and kinematics [5].

Knee OA is usually accompanied by pain in and around the knee, joint stiffness, joint motion limitation, decreasing muscle strength, impaired knee proprioception, and pain-related fear of movement [6-8]. Knee instability, muscle weakness, and proprioceptive deficit, which are common impairments in knee OA, might lead to decreased postural control [9]. It has been shown that elderly women with unilateral knee OA have a decrease in postural balance with more swaying, less deliberate postural control ability and weight-bearing on the affected side [10]. In addition, it has been shown that as postural equilibration decreases in patients with knee OA, the level of pain and fatigue increases, while activity and motivation decrease [11].

Kinesio®Tape has emerged as a relatively new method with minimal side effects for the treatment of musculoskeletal diseases, including knee OA [12, 13]. Kinesio Taping (KT) is conditionally recommended for managing knee OA by the American College of Rheumatology (ACR) [1]. KT has several therapeutic benefits, including enhancing muscle function, increasing lymphatic drainage and blood flow and decreasing pain through neurological suppression [14, 15]. However, little is known about KT's possible effects on proprioception, and available studies have conflicting results. Some studies suggest that KT is ineffective in proprioception [16], while Cho et al. suggested that application of KT with appropriate tension to the quadriceps femoris muscle efficiently improved proprioception in OA patients [13]. Furthermore, it is hypothesized that increased proprioception through increased stimulation of cutaneous mechanoreceptors enhances balance ability [15, 17]. However, evidence balance is still limited, and KT's immediate effect on dynamic balance in knee OA has not been well identified, and further studies are needed to assess whether it has beneficial effects on dynamic balance [18, 19].

We aimed to investigate the patient-reported level of function, pain, and objectively assessed dynamic balance following a single-session KT application in older women with unilateral knee OA in this pilot study.

2. Materials and Methods

2.1. Ethical Approval

Ethical approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of xxx University (Approval number: 422). The protocol complies with the standards for human experimentation set by the Declaration of Helsinki.

2.2. Study Design and Setting

The present study used an uncontrolled single blind before-after study design. The elderly women with unilateral knee OA over 65 years were recruited over one year (2014–2015) from xxx Hospital in xxx. All patients provided informed consent before participation.

Participants were aged between 65 and 80 years and had unilateral knee OA were included in this study. A specialist in orthopedics performed the clinical examination and radiological imaging assessment. The participants met the ACR criteria of knee OA with grades 2-4 [20]. Participants with a neurologic disease, history of knee operation or intraarticular corticosteroid injection in the past six months, vestibular system disease, severe visual disturbance, radiculopathy, or peripheral neuropathy, psychiatric disease, and history of any skin allergy were excluded. Exclusion criteria from the study: Undergoing any physiotherapy for their current knee pain and receiving oral or topical analgesics or medication that affects balance control.

The InStat sample size calculator was used to determine sample size and power calculations. The calculations were based on a standard deviation of 18.8 points, the minimal clinically important difference (MCID) for Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) of 15.6 points, an alpha level of 0.05, a β level of 20%, and the desired power of 80% [21]. Using these parameters, the sample size was calculated to be at least 23 participants. We planned to recruit at least 30 subjects into the study.

2.3. Study Design

Individuals received a single-session KT application based on the manual by Kase et al. [12]. A physiotherapist with more than five years of experience in musculoskeletal care applied the KT application (SYY). All data analysis were performed by another researcher (TB), while a blind physiotherapist (SBH) evaluate the individuals. Outcome measurements were determined at baseline, 30 min after the KT application (with tape), and 48 h after the KT application (with tape) (Figure 1). Patients were informed to wear the tape for two days. Outcome measurements were performed at the same time and at the same place because in patients with

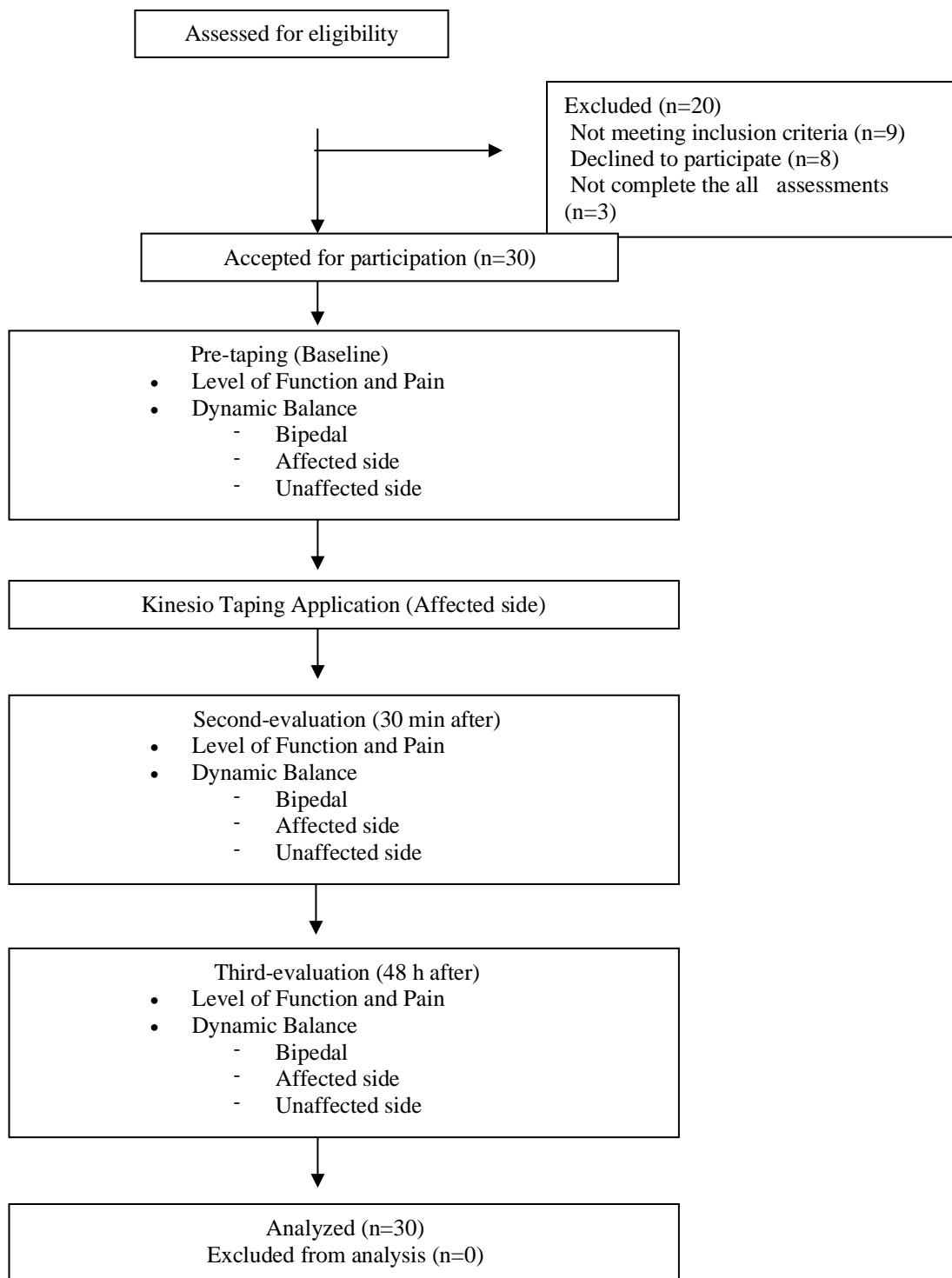


Figure 1. Flow chart of the study.

knee OA, balance ability seems to be impaired in the morning compared to the afternoon [22].

Tape Application

An adhesive Kinesio tape that was 5 cm wide and 0.5 cm thick was used. The tape was pre-cut as four Y strips and one I strip and individually tailored to each

patient. First, the patients were in a supine position with the hip extended, the knee flexed at 20 degrees.

-The superior Y technique

The superior Y strip representing roughly mid-thigh over the vastus medialis muscle was applied from its

insertion to the origin with moderate tension (50% of available). The taping had no tension at the ends and were in a prone position with the hip extended and the affected knee at extension position. The fourth Y-strip applied to the hamstring muscle was applied from insertion to origin with moderate tension (50% of available). The tip of the tape terminated tension-free at the femoral epicondyles.

-The inferior Y technique

The inferior Y strip was representative of the inferior pole of the patella. Its medial tail ended on the vastus medialis muscle, while its lateral tail ended on the vastus lateralis muscle with moderate tension (50% of available). The taping had no tension at the ends and beginning, while the part between the anchor and the inferior patella was stretched.

-The I strip technique

For mechanical correction, an I strip was applied from the medial line to the lateral line of the knee joint with high (100% of available) and inward pressure along the lower pole of the patella. By holding the base with one hand, no tension was created during the application and no tension was ensured on the side joint line of the taping.

2.4. Outcome Measures

Primary Outcome

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score is a reliable ($\alpha=0.90$) and valid ($r=0.83$) questionnaire designed to evaluate symptoms and functional status related to knee OA. The KOOS holds five subscales: Pain, Symptoms, Function in daily living, Function in sport and recreation, and Quality of life. For each subscale, the possible scores that can be obtained from the scale range from 0 to 100, where the low scores indicate a decreased level of function [23]. The MCID in patients with knee arthritis is ranged from 2.2 to 15.0 for KOOS-pain and from 8.0 to 15.6 for KOOS-quality of life [21].

Secondary Outcomes

The Libra board (42 x 42 cm, weight 2.7 kg) is a device connected to a personal computer, and balance ability can be evaluated with software for assessing balance (Libra software, version 2.2). The Libra board has three difficulty levels (40 cm = high; 24 cm = medium; 12 cm = easy). In this study, the medium difficulty level was chosen and the participants were asked to fix their eyes on the wall (a point 3 m away at eye level). The balance test was performed on the lateral plane in three stance positions, including bipedal and monopodial (both left and right) positions. Each position was held for 30-s. The mean value of three repeated measurements of the dynamic balance with a 30-s time between repetitions was used to minimize the measurement error. The total score was ranged from 0 to 100, where the lower scores indicate a better dynamic balance ability [24]. The interclass correlation coefficient (ICC) for repeated tests was found as 0.90 [95% confidence interval (CI): 0.86 to 0.95] for bipedal position, 0.88 [95% CI: 0.86 to 0.91] for the monopodial position (right limb) and 0.90

beginning. The tip of the tail should end with no tension on the tibial tuberosity. Then, the participants [95% CI: 0.88 to 0.98] for the monopodial position (left limb) [25].

2.5. Statistical Analysis

We used Statistical Package for Social Science (SPSS version 21.0) for all statistical analyses. The distribution of data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. A one-way repeated-measures analysis of variance was used to compare the mean KOOS scores and dynamic balance among three-time points (baseline, at 30 min after and 48 h after). Partial eta-squared was used as an indicator of effect size, which was determined as small 0.01; medium 0.06, and large 0.14 [26]. A p-value less than 0.05 was considered evidence for a statistically significant difference. After differences among the means were determined, the least significant difference (LSD) post hoc test was used with a Bonferroni correction.

3. Results and Discussion

Fifty people were included with OA in the study, but 30 women with OA (mean age, 69.8±10.3 years) completed all assessments. Twenty women excluded from the study; nine of them did not meet inclusion criteria, eight of them declined to participate and three of them did not complete the all assessments. All participants were Caucasian. The demographic and characteristics data of participants are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of participants

Variable	Mean (SD)
Age (years)	69.8 (10.3)
Height (cm)	160 (7.90)
BMI (kg/cm ²)	31.5 (5.2)
Dominant side	n (%) [*]
Right	30 (100)
Left	0 (0)
Affected side	n (%) [*]
Right	16 (53.3)
Left	14 (46.7)
Radiological stage	n (%) [*]
Stage 2	12 (40.0)
Stage 3	14 (46.7)
Stage 4	4 (13.3)
Occupation	n (%) [*]
Housewife	23 (76.7)
Teacher	4 (13.3)
Retired	3 (10)

Abbreviations: BMI, Body Mass Index.

The variables are expressed as mean (standard deviation (SD)).

^{*}Indicates that the number of patients (percentage) with unilateral osteoarthritis.

3.1. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scores

There were statistically significant differences among the three time points were found for the symptoms ($p = 0.001$), the pain ($p = 0.001$), the function-daily living ($p = 0.001$), and the quality of life ($p = 0.01$) (Table 2). Pairwise comparisons revealed significant increases for the symptoms subscale score, 4.31 from Time 1 to Time 3 ($p=0.001$) and 3.45 from Time 2 to Time 3

($p=0.001$). There were also significant increases for the pain subscale score, 7.43 from Time 3 to Time 1 ($p=0.001$), 5.42 from Time 3 to Time 2 ($p=0.001$), and 2.00 from Time 2 to Time 1 ($p=0.01$). Other significant differences were found in the function-daily living subscale score, 4.12 from Time 3 to Time 1 ($p=0.001$) and 3.71 from Time 3 to Time 2 ($p=0.001$) (Table 2).

Table 2. Comparison of the KOOS subscale scores after Kinesio taping application in patients with knee OA (n=30)

Assessment	Baseline (T1)	30 minutes after (T2)	48 hours after (T3)	ANOVA	Effect size	LSD	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	F (p)*		Time-point	p**
KOOS							
Symptoms	53.49 (19.90)	54.35 (19.96)	57.80 (18.74)	22.37 (0.001)	0.49	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.07 0.001 0.001
Pain	51.91 (17.70)	53.91 (18.06)	59.34 (17.99)	44.80 (0.001)	0.68	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.01 0.001 0.001
Function, daily living	48.83 (21.02)	49.24 (21.16)	52.96 (22.05)	34.35 (0.001)	0.57	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.32 0.001 0.001
Function, sports and recreational activities	15.66 (10.24)	15.50 (10.01)	16.37 (9.93)	3.89 (0.05)	0.19	-	-
Quality of life	27.69 (15.09)	28.02 (15.05)	29.24 (15.39)	5.39 (0.01)	0.19	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.45 0.04 0.28

Abbreviations: KOOS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LSD, Least Significant Difference; T1, Time 1; T2, Time 2; T3, Time 3; Standard deviation, SD.

The variables are expressed as mean.

*One-way repeated-measures analysis of variance (one-way repeated-measures ANOVA); significance level set at <0.05 .

Significance was accepted as $p^{} = 0.05/3 = 0.016$ after Bonferroni correction

3.2. Dynamic Balance Outcomes

Significant differences among the three-time points were found for dynamic balance ability on bipedal ($p=0.005$), and on the affected side (taping side) ($p=0.002$), except for the dynamic balance on unaffected side ($p=0.05$) (Table 3).

Pairwise comparisons indicated statistically significant decreases for the bipedal dynamic balance score, -1.11 , and for dynamic balance on affected side score, -2.97 from Time 1 to Time 3 ($p=0.003$ and $p=0.005$) (Table 3).

3.3. Discussion

The present study demonstrated that a single-session KT application had provided statistically significant,

not clinically meaningful improvement in pain, symptoms, function in daily living, and quality of life subscale scores of KOOS. Besides, a single-session KT application has a short-term effect in terms of dynamic balance on both bipedal and affected side in patients with unilateral knee OA. However, no long-term effects of KT were identified.

The KT application showed a positive effect on pain, one of the major symptoms of knee OA. The pain-related mechanisms of KT application have not been explained yet. However, the continuous stretch stimulation provided by KT might impede the transmission of noxious stimuli via stimulated neuromuscular pathways (gate control theory) [27]. Another hypothesis proposes that KT might generate neural feedback received by the patients, facilitates their ability to move the knee joint with reduced mechanical irritation of the soft tissues easier [12]. Further, fear of movement, which is a significant factor for pain perception, has important clinical for patients with OA [8]. Pain causes fear of movement acquired by associative learning, thus being afraid of aggravating the pain, resulting in more pain [28].

Table 3. Comparison of the dynamic balance after Kinesio Taping application in patients with knee OA (n = 30)

Assessment	Baseline (T1)	30 minutes after (T2)	48 hours after (T3)	ANOVA	Effect size	LSD	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	F (p)*		Time-point	p**
Dynamic Balance							
Bipedal	6.40 (2.99)	5.99 (3.12)	4.88 (2.29)	5.98 (0.005)	0.34	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.34 0.003 0.27
Affected knee	7.30 (4.02)	5.23 (2.80)	4.33 (2.67)	8.65 (0.002)	0.30	T1-T2 T1-T3 T2-T3	0.22 0.005 0.61
Non-affected knee	6.76 (3.76)	5.60 (3.62)	5.30 (2.63)	3.25 (0.05)	0.23	-	-

Abbreviations: LSD, Least Significant Difference; T1, Time 1; T2, Time 2; T3, Time 3.

The variables are expressed as mean (standard deviation).

*One-way repeated-measures analysis of variance (one-way repeated-measures ANOVA); significance level set at <0.05. **Significance was accepted as $p^{**} = 0.05/3 = 0.016$ after Bonferroni correction.

A study conducted in 2018, showed a significant improvement in the pain intensity, range of motion, and function of the patients who received KT [29]. Abolhasani et al. have reported that 1-h of KT is an effective treatment for reducing pain and improving active range of motion and physical function at a 72-h follow-up in patients with OA [30]. The reduction of pain with KT can be explained by the flexibility of the band and its application under tension. Improvement in pain is believed to affect pain perception directly [27]. Similarly, in our study, pain and symptoms subscale scores were decreased at 48 h after KT application, compared to baseline. However, the pain subscale score of the KOOS at 48 hours later did not surpass the minimal detectable change of 13.4 [31]. Hence, it could be pointed out that KT reduced pain level, but our findings should be considered within the study design limitations (e.g. small sample size).

The function-daily living and quality of life subscales of the KOOS have significantly differed from baseline to 48 h after. However, the differences in function-daily living and quality of life subscales scores of the KOOS did not surpass the minimal detectable change values. Nevertheless, experience pain-related fear of movement may influence the ability to begin or maintain in daily activity [8]. Hence, in our study, a decrease in pain might have contributed to enhancing performance in daily living activities, function, and knee-related quality of life after the KT application. On the other hand, no difference in function, sports, and recreational activities subscale score was found. These findings may be related to our study sample consist of elderly women aged between 65-80 years, and the short-term effects of a single-session KT application were investigated.

A recent study concluded that positive changes in muscle strength and function were detected 30 minutes after KT

administration in patients with knee OA, but no effect on tissue temperature and static balance [19]. However, a single-session KT application has a short-term effect on the bipedal dynamic balance and dynamic balance on the affected side in patients with unilateral knee OA in our study. The KT has been suggested to increase proprioception through stimulated cutaneous mechanoreceptors, which in turn brings information about joint position and movement; therefore, dynamic balance on the affected side may be enhanced as a result of stimulated cutaneous mechanoreceptors [15, 32]. Hence, improved dynamic balance on the affected side might lead to better performance in bipedal dynamic balance. Previous studies in the literature found a relationbetween the decreased pain level and improved proprioception in patients with knee OA [13, 33]. Thus, it was assumed that improvement in dynamic balance ability might occur due to reduce of pain, increased proprioceptive stimulation, and neural feedback provided by KT. Besides, limitations in the functional activity and participation restrictions that cause a reduction in quality of life were found to be associated with pain patterns and poor postural stability in patients with knee OA [11, 34].

Limitations

We had some limitations that should be acknowledged. In this study, the short-term effects of a single-session KT application on function, pain and dynamic balance were investigated. However, the long-term effects of KT application remain unclear. The study findings will not be generalizable to elderly adults with knee OA, who are over 80 years or older. Also, patient self-report using the KOOS did not reflect the magnitude of improvement in function present 48 h after KT application because the last week should be considered when answering its questions. Another limitation is the absence of a control

group, which is essential to eliminate the possibility of the KT's placebo effect.

4. Conclusion

This pilot study showed that a single-session KT application might improve dynamic balance 48 h after the KT application in older women with unilateral knee OA. However, it should be considered that a single-session KT application did not provide a clinically meaningful improvement in terms of pain and function. Nevertheless, within the limitations of the present study, KT seems to provide beneficial effects on dynamic balance and, to some extent, short-term effects on function and pain in older women, aged between 65-80 years, with unilateral knee OA. We think that KT can be used safely in balance training in the rehabilitation of OA in elderly individuals. Future randomized-controlled clinical trials with a larger sample size should be conducted to research the effects of KT, which is low-cost, safe, non-invasive, and non-pharmacological methods, on patients with knee OA while attempting to apply more than one session over a long period.

5. Acknowledgments and disclosures

The authors declare no acknowledgments.

References

1. Kolasinski, S.L., Neogi, T., Hochberg, M.C., et al., 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee, *Arthritis & Rheumatology*, 2020, 72, 220-233.
2. Wallace, I.J., Worthington, S., Felson, D.T., et al., Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2017, 114, 9332-9336.
3. Srikanth, V.K., Fryer, J.L., Zhai G, et al., A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis, *Osteoarthritis and Cartilage*, 2005, 13, 769-781.
4. Zhang, Y., Jordan, J.M., Epidemiology of osteoarthritis, *Clinics in Geriatric Medicine*, 2010, 26, 355-369.
5. Hame, S.L., Alexander, R.A., Knee osteoarthritis in women, *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 2013, 6, 182-187.
6. Astephen, J.L., Deluzio, K.J., Caldwell, G.E et al., Biomechanical changes at the hip, knee, and ankle joints during gait are associated with knee osteoarthritis severity, *Journal of Orthopaedic Research*, 2008, 26, 332-341.
7. Tonelli, S.M., Rakel, B.A., Cooper, N.A., et al., Women with knee osteoarthritis have more pain and poorer function than men, but similar physical activity prior to total knee replacement, *Biology of Sex Differences*, 2011, 2, 12.
8. Damsgard, E., Thrane, G., Anke, A, et al., Activity-related pain in patients with chronic musculoskeletal disorders, *Disability and Rehabilitation*, 2010, 32, 1428-1437.
9. Sanchez-Ramirez, D.C., van der Leeden, M., Knol, D.L., et al., Association of postural control with muscle strength, proprioception, self-reported knee instability and activity limitations in patients with knee osteoarthritis, *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2013, 45, 192-197.
10. Lim, K.B., Lee, H.J., Computerized posturographic measurement in elderly women with unilateral knee osteoarthritis, *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2012, 36, 618-626.
11. Hsieh, R.L., Lee, W.C., Lo, M.T et al., Postural stability in patients with knee osteoarthritis: comparison with controls and evaluation of relationships between postural stability scores and International Classification of Functioning, Disability and Health components, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 94, 340-346.
12. Kase, K., Wallis, J., Kase, T, Clinical therapeutic applications of the Kinesio taping methods, 2nd edn. Tokyo, Ken Ikai Co. Ltd, 2003.
13. Cho, H.Y., Kim, E.H., Kim, J et al., Kinesio taping improves pain, range of motion, and proprioception in older patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2015, 94, 192-200.
14. Kase, K., Tatsuyuki, H., Tomoko, O., Development of Kinesio tape. Kinesio taping perfect manual. Kinesio Taping Association, 1996, pp 117-118.
15. Morris, D., Jones, D., Ryan, H et al., The clinical effects of Kinesio(R) Tex taping: A systematic review, *Physiotherapy Theory and Practice*, 2013, 29, 259-270.
16. Halseth, T., McChesney, J.W., DeBeliso, M, et al., The effects of Kinesio™ taping on proprioception at the ankle, *Journal of Sports Science and Medicine*, 2004, 3, 1.
17. Kuru, T., Yaliman, A., Dereli, E.E., Comparison of efficiency of Kinesio(R) taping and electrical stimulation in patients with patellofemoral pain syndrome, *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2012, 46, 385-392.
18. Pinheiro, Y.T, E, Silva, R.L., de Almeida Silva, H.J., et al., Does current evidence support the use of kinesiology taping in people with knee osteoarthritis?, *Explore (NY)*, 2020, 6, S1550-8307(20)30231-7.
19. Altaş, E.U., Günay Uçurum, S., Ozer Kaya, D, Acute effect of kinesiology taping on muscle strength, tissue temperature, balance, and mobility in female patients with osteoarthritis of the knee, *Somatosensory & Motor Research*, 2021, 38(1), 48-53.
20. Wu, C.W., Morrell, M.R., Heinze, E, et al., Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2005, 35, 197-201.
21. Singh, J.A., Luo, R., Landon, G.C et al., Reliability and clinically important improvement thresholds for osteoarthritis pain and function scales: a multicenter study, *The Journal of Rheumatology*, 2014, 41, 509-515.
22. Sorensen, R.R., Jorgensen, M.G., Rasmussen, S et al., Impaired postural balance in the morning in patients with knee osteoarthritis, *Gait Posture*, 2014, 39, 1040-1044.
23. Gul, E.D., Yilmaz, O., Bodur, H., Reliability and validity of the Turkish version of the knee injury and osteoarthritis outcome score-physical function short-form (KOOS-PS), *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2012, 26, 461-466.
24. Davlin, C.D., Dynamic balance in high level athletes, *Perceptual and Motor Skills*, 2004, 98, 1171-1176.
25. Boccolini, G., Brazziti, A., Bonfanti, L, et al., Using balance training to improve the performance of youth basketball players, *Sport Sciences for Health*, 2013, 9, 37-42.
26. Pallant, J., SPSS survival manual, McGraw-Hill Education (UK), 2013.
27. Rahlf, A.L., Braumann, K.M., Zech, A, Kinesio taping improves perceptions of pain and function of patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled trial, *Journal of Sport Rehabilitation*, 2019, 28(5), 481-487.
28. Meulders A., Vansteenwegen D, Vlaeyen JW, The acquisition of fear of movement-related pain and associative learning: a novel pain-relevant human fear conditioning paradigm, *Pain*, 2011, 152, 2460-2469.
29. Lu, Z, Li, X, Chen R et al., Kinesio taping improves pain and function in patients with knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *International Journal of Surgery*, 2018, 59, 27-35.
30. Abolhasani, M., Halabchi, F., Honarpishe, R, et al., Effects of kinesiotape on pain, range of motion, and functional status in patients with osteoarthritis: a randomized controlled trial, *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2019, 15(4), 603-609.
31. Collins, N.J., Misra, D., Felson, D.T, et al., Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS), *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, 2011, 63 Suppl 11, S208-28.
32. Murray, H., Husk, L., Effect of kinesio taping on proprioception in the ankle, *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2001, 31, 37.

33. Shakoor, N, Furmanov, S, Nelson, D.E, et al., Pain and its relationship with muscle strength and proprioception in knee OA: results of an 8-week home exercise pilot study, *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2008, 8, 35-42.
34. Norimatsu, T, Osaki, M, Tomita, M, et al., Factors predicting health-related quality of life in knee osteoarthritis among community-dwelling women in Japan: the Hizen-Oshima study, *Orthopedics*, 2011, 34, e535-540.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 290-295

Çocuklarda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunda Risk Faktörleri ve Klinik Bulgular

The risk factors and clinical findings in pediatric helicobacter pylori Infection

Gülün Erdemir^{1*}, Tanju Başarır Özkan², Taner Özgür², Hanife Ayşegül Arsoy², Sevim Çakar¹

¹Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye.

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Bursa, Türkiye.

e-mail: gulinerdemir@yahoo.com ozkant@uludag.edu.tr drtanerozgur@gmail.com draysegulgastro@gmail.com drsevimgokgoz@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9726-8219

ORCID: 0000-0001-5740-9729

ORCID:0000-0002-7528-9334

ORCID:0000-0002-3970-0894

ORCID:0000-0001-5129-0923

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülün Erdemir

Gönderim Tarihi / Received:24.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1060153

Öz

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori*(*H.pylori*) enfeksiyonu tüm dünyada en yaygın kronik enfeksiyonlardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde bulaş genellikle çocukluk döneminde olmaktadır. Düşük sosyoekonomik seviyede yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Tamamen asemptomatik olabileceği gibi, gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlarla karşımıza çıkabileceği de bilinmektedir. Bu çalışmada çocuklarda *H.pylori* seroprevalansının saptanması, risk faktörleri ve semptomların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Bursa ilinde beş farklı ilköğretim okulundan randomizasyonla 6-16 yaş arası 489 öğrenci alındı. Kabul eden ailelerden sosyoekonomik bilgileri ve çocuklarındaki semptomları sorgulayan anketleri doldurmaları istendi. Okullara gidilerek çocukların antropometrik ölçümleri yapıldı. *H.pylori* İmmunglobulin G (IgG) çalışılmak üzere çocuklardan 5 ml kan örneği alındı. Çocuklar *H.pylori* IgG pozitifliğine göre 2 gruba ayrılarak sosyoekonomik özellikler ve semptomlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 489 öğrenci alındı, %48,7 kız ve %51,3 erkekti. Yaş ortalaması 9,9±2,3 yıldır. *H. pylori* seropozitifliği %44 çocukta saptandı. Kızların %52,1'i, erkeklerin %36,3'ü seropozitif bulundu (p=0,0001). Sosyoekonomik faktörlerden babanın eğitim düzeyi azaldıkça çocukta *H. pylori* sıklığının arttığı saptandı (p=0,005). *H. pylori* seropozitif olanlarda boy ve vücut ağırlığı Z skorları negatif olanlara göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,012 ve p=0,03;sırasıyla). Yaş gruplarına göre bakıldığında *H.pylori* seropozitiflerde 6-10 yaşta vücut ağırlığının (p=0,03), 10 yaşından büyüklerde ise boy uzunluğunun (p=0,04) daha geri olduğu saptandı.

Sonuç: Bursa ilinde ilköğretim çağında saptanan *H.pylori* seropozitivite sıklığı Türkiye verileri ile uyumludur. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğunun seropozitiflerde daha geri olduğu görülmüştür. Seropozitivitenin 10 yaştan küçük çocuklarda vücut ağırlığı, 10 yaştan büyük olanlarda ise boy uzunluğunu ön planda etkilediği görülmüştür. Sonuç olarak çocuklarda *H.pylori*, bulaş sonrası asemptomatik kalabilen ancak çocuklarda büyümeyi olumsuz etkilediği unutulmaması gereken önemli bir faktördür.

Anahtar Kelimeler: Büyüme, Çocuk, Epidemiyoloji, *Helicobacter pylori*.

Abstract

Objective: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is one of the most common chronic infections in the world. In developing countries, new infections more commonly occur in childhood and lasts for life unless treated. *H pylori* infection is more prevalent in low socioeconomic conditions. The infection may remain asymptomatic or it may cause

gastrointestinal and extra intestinal symptoms. The aim of this study is to determine the prevalence, associated risk factors and symptoms of *H.pylori* infection in healthy school children.

Materials and Methods: The study included randomly selected 489 students aged 6-16 years, from five colleges in Bursa city. Informed consent was taken from the parents and they were asked to fill out the questionnaire forms about their socioeconomical conditions and child's symptoms. School visits were organized for anthropometric measurements of each student and to collect blood samples for testing *H.pylori* Immunoglobulin G (IgG). The children were grouped according to *H.pylori* seropositivity and groups were compared according to socioeconomical and clinical characteristics. Results: This study group included 251 girls (48.7%) and 248 boys (51.3%), the mean age was 9.9±2.3 years. Forty-four percent of the children were *H.pylori* seropositive, of whom 52.1% were girls and 36.3% were boys (p=0.0001). Paternal education was an independent risk factor for *H.pylori* infection and was inversely correlated with seropositivity (p=0.005). The body weight and height were significantly lower in seropositives in comparison to negative ones (p=0.012 and p=0.03, respectively). The analysis according to age groups revealed that seropositivity was associated with low weight in children younger than the age of 10 years (p=0.03), and with short stature in the older group (p=0.04).

Conclusion: The *H.pylori* seropositivity of school children in Bursa city was consistent with Turkey data. Our results showed that both body weight and height of school children were negatively affected by *H.pylori* infection. While weight is affected primarily in younger ages, height was impaired in older ones. In conclusion, *H.pylori* infection is generally asymptomatic in childhood but it should be kept on mind that it has unfavorable consequences on child's growth.

Keywords: Child, Epidemiology, Growth, Helicobacter pylori.

1. Giriş:

Helicobacter pylori (*H.pylori*) kısa spiral yapıda, gram negatif bir mikroorganizmadır. İlk defa 1892 yılında tanımlanmıştır. 1989 yılında ise spiral yapıda olması ve en sık midenin pilor bölgesinde bulunması nedeniyle "*Helicobacter pylori*" adı verilmiştir [1,2]. Yıllar içinde birçok araştırmanın konusu olan *H.pylori* ile gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma ilişkisi ortaya konmuştur. Bu komplikasyonlar özellikle erişkin yaş grubunda gözlenmektedir. Çocuklarda ayrıca büyüme geriliği, demir eksikliği anemisi ve immün trombositopenik purpura ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [3]. Tüm dünyada nüfusun yarısından fazlasının, yaklaşık 4,4 milyar insanın *H.pylori* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise erişkin popülasyonda bu oran %77,2 saptanmıştır. Yayılım gelişmiş ülkelerde insanlar arası fekal-oral ya da oral-oral yollarla olurken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok su ya da besinler ile olmaktadır. Gastrik-oral ve fekal-oral yol temel bulaş yolu olmakla birlikte cinsel yolla bulaş da bildirilmiştir. Aile içi yayılım oranı da oldukça yüksektir. Bulaş gelişmekte olan ülkelerde genellikle çocukluk döneminde olur. *H.pylori* prevalansı düşük sosyoekonomik seviyede yaşayanlarda daha fazladır. Enfekte kişilerin tamamen asemptomatik olabileceği gibi, gastrointestinal ve extraintestinal semptomlarla da karşımıza çıkabileceği bilinmektedir [4].

Ülkemizde çocuk yaş grubunda *H.pylori* prevalansını gösteren tarama verileri oldukça az sayıdadır. Araştırmamızda okul çocuklarında *H.pylori* seroprevalansı, risk faktörleri ve klinik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Bu araştırma ülkemizde Marmara Bölgesi'nin güneyinde yer alan 2,5 milyon nüfuslu Bursa ilinde yapıldı. Üç farklı sosyoekonomik seviyeyi temsil eden 5 ilköğretim okulundaki 6-16 yaş arası öğrencilerden randomizasyon

ile 489 öğrenci çalışmaya alındı. Bilinen kronik hastalığı olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra sosyoekonomik faktörler, anne-baba eğitimi, çalışma durumu, aylık kazanç, evde yaşayan kişi sayısı, çalışmaya alınan çocukların okul başarısı, beslenme özellikleri ve son 3 ayda *H.pylori* ile ilişkili olabilecek semptomlarını (iştahsızlık, epigastrik ağrı, bulantı, kusma, rekürren karın ağrısı, ishal, ağız kokusu, retrosternal ağrı) sorgulayan anket formlarını doldurmaları istendi. Ailelerin sosyoekonomik seviyesi asgari ücrete göre sınıflandırıldı. Asgari ücretten daha düşük aylık kazancı olan aileler düşük seviye kabul edilirken, asgari ücretin 1-3 kat arası kazancı olanlar orta seviye, 3 katından fazla kazancı olan aileler ise yüksek seviye kabul edildi. Anket formlarına göre ailelerin sosyodemografik bilgileri ve çocukların semptomları kaydedildi. Okul ziyaretleri sabah saat 08.00-10.00 arası yapıldı, ağırlık ölçümü için kalibre edilmiş dijital terazi kullanıldı ve boy ölçümü için manuel stadiometre kullanıldı. Büyümenin değerlendirilmesi için Türk çocukları için oluşturulmuş güncel büyüme eğrileri kullanıldı [5]. Vücut kitle indeksi (VKİ) Z skorunun -2 standart sapma (SD)'nin altında olması "malnutrisyon" olarak kabul edildi. Çocukların her birinden 5 ml kan alındı, serumları ayrılarak laboratuvar çalışması yapılmaya kadar -80°C'de saklandı. Serumlarda EIA yöntemi (DIA PRO Diagnostic, Bioprobes S.r.l, Milan, Italy) ile *Helicobacter pylori* IgG çalışıldı, sonuçlar seropozitif ya da seronegatif olarak kaydedildi. Çocuklar *H.pylori* IgG seropozitifliğine göre 2 gruba ayrılarak sosyoekonomik özellikler ve klinik bulgular karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 16.0 TM kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için *ki-kare* testi kullanılırken, çoklu değişkenler için lojistik regresyon analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak

değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya 6-16 yaş arası (ort $9,9 \pm 2,3$ yaş) olan 238 kız (%48,7) ve 251 erkek (%51,3) toplam 489 çocuk alındı. Çocukların %43,9'u (n:215) *H.pylori* IgG pozitif bulundu, çocukların yaşı arttıkça *H.pylori* IgG pozitifliğinin arttığı gözlemlendi ($10,32 \pm 2,26$ yıl vs $9,53 \pm 2,36$ yıl; $p=0,01$). Kızların %52,1'i seropozitif iken erkeklerde bu oran %36,3 bulundu ($p=0,0001$). Tüm grupta malnutrisyon (VKİ < -2SD) %4,7 oranında saptandı (n:23). *H.pylori* IgG pozitif olanlarda malnutrisyon sıklığı artmamakla birlikte boy ve vücut ağırlığı Z skorları negatif olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,03$).

Sosyoekonomik faktörlerden babanın eğitim düzeyi azaldıkça çocukta *H.pylori* sıklığının arttığı saptandı ($p=0,005$). Evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik seviye ve anne eğitim düzeyi ile *H.pylori* IgG pozitifliği arasında ilişki bulunmadı (Tablo1). Semptomlar değerlendirildiğinde *H. pylori* seropozitifliği ile iştahsızlık, karın ağrısı, kusma gibi semptomların ilişkisi saptanmadı (Tablo2). Yaş gruplarına göre bakıldığında 6-10 yaşta *H.pylori* seropozitiflerde negatiflere göre vücut ağırlığının ($p=0,03$), 10 yaşından büyüklerde ise boy uzunluğunun ($p=0,04$) daha geri olduğu saptandı (Tablo3). Lojistik regresyon analizleri yapıldığında ise *H.pylori* seropozitifliğinde artan yaşın (Odds oranı (OR) 1,102) ve babanın eğitim düzeyi düşüklüğünün (OR - 0,790) bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı ($p > 0,05$) (Tablo4).

Tablo 1. *H.pylori* seropozitif ve seronegatif grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>H.pylori</i> IgG(+) (n:215)	<i>H.pylori</i> IgG(-) (n:274)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	10.32±2.26	9.53±2.36	0.01*
Cinsiyet (Erkek/kız)	91/124	160/114	<0,001*
Vücut ağırlığı Z skoru (ortalama±SD)	-0,16±1,0	0,04±1,11	0.033*
Boy Z skoru (ortalama±SD)	-0,10±1,07	0,13±1.02	0.012*
Vücut kitle indeksi Z skoru (ortalama±SD)	-0,17±1.66	-0,05±1,19	0.252
Anne sütü ile beslenme süresi (%)			0,30
≤ 4 ay	42,3	36	
4-12 ay	27,4	28	
≥12 ay	30,3	36	
Aylık gelir (%)			0,243
≤ 1 asgari ücret	41,9	34,8	
>1 ve <3 asgari ücret	53	58,2	
≥ 3x asgari ücret	5,1	7	
Evde yaşayan kişi sayısı - medyan (minimum-maximum)	4 (2-10)	4 (2-8)	0.081
Anne eğitim seviyesi (%)			0.551
Okuryazar değil	4,7	2,2	
İlköğretim	63,9	63,7	
Lise	28,6	30	
Üniversite	2,8	4,1	
Baba eğitim seviyesi n(%)			0,005*
Okuryazar değil	2,4	3,4	
İlköğretim	46,2	35,4	
Lise	38,7	36,2	
Üniversite	12,7	25	

Helicobacter pylori dünyadaki en yaygın bakteriyel enfeksiyondur. İnsan midesinde yerleşir ve insan ile simbiyotik bir ilişki içinde yaşar. İmmün yanıt ve mide asidine dirençlidir [4]. Tek rezervuarın insan olduğu düşünülmektedir. Bulaş genellikle hayatın ilk 5 yılında olmaktadır erişkinlerde daha sık olarak kronik aktif gastrit, peptik ülser, gastrik kanser (%1-3) ya da MALT lenfoma (%0,1) gibi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. 1994 yılında dünya sağlık örgütü *H. pylori*'yi gastrik adenokarsinom için grup 1 karsinojen olarak tanımlamıştır [6]. 2015 yılında dünyada 780,000 kişinin *H. pylori* ilişkili kanser olduğu bildirilmiştir [7]. Tedavi edilmediği takdirde erişkin yaşta ciddi komplikasyonlara neden olabilen *H. pylori*'nin bulaş genellikle hayatın ilk 5 yılında olmaktadır, spontan

eradikasyon olasılığı yıllık %1 oranında olup oldukça düşüktür. Çocuk yaş grubunda çoğunlukla asemptomatik (%85) kalan *H. pylori* enfeksiyonunda endoskopik değerlendirme gerektiren dispeptik semptomlar hastaların sadece %5'inde ortaya çıkar[8]. Semptom olmasa bile gastrik mukozada inflamasyon olduğu bilinmektedir. Bulaş sonrası çocukların 2/3'sinde persistan enfeksiyon görülür. Çocuklarda yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonunun çocuklarda demir eksikliği anemisi, büyüme geriliği, kronik immün trombositopenik purpura gibi hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bulaş sonrası hastalığın seyri ve komplikasyonları bakterinin virulans faktörlerine, konağın özelliklerine ve çevresel faktörlere bağlıdır [9].

Tablo 2. *H. pylori* seropozitifliği ve semptomların ilişkisi

		<i>H. pylori</i> IgG(+) (n:215)	<i>H. pylori</i> IgG(-) (n:274)	<i>p</i>
Karın ağrısı %	+	28,2	27,7	0,904
	-	71,8	72,3	
Kusma %	+	9,9	5,9	0,104
	-	90,1	94,1	
Retrosternal ağrı %	+	20,5	22,3	0,631
	-	79,5	77,7	
İştahsızlık %	+	30,5	26,6	0,339
	-	69,5	73,4	
Karın şişliği %	+	12,7	11,8	0,771
	-	87,3	88,2	
İshal %	+	8	6,6	0,562
	-	92	93,4	

Tablo 3. 10 yaş altı ve üstü çocuklarda *H. pylori*'nin büyüme üzerine etkisi

	<i>H. pylori</i> IgG(+)	<i>H. pylori</i> IgG(-)	<i>p</i>
10 yaş altı	n:117	n:172	
Boy Z skoru	-0,03±1,08	0,14±1,02	0,14
Ağırlık Z skoru	-0,19±0,94	0,07±1,12	0,037*
VKİ Z skoru	-0,27±1,19	-0,03±1,18	0,088
10 yaş üstü	n:98	n:102	
Boy Z skoru	-0,19±1,05	0,10±1,02	0,043*
Ağırlık Z skoru	-0,12±1,06	-0,03±1,09	0,41
VKİ Z skoru	-0,05±1,12	-0,08±1,2	0,86

H. pylori tanısında birçok yöntem kullanılmaktadır. Serolojik testlerden "*H. pylori* IgG" kişinin bu bakteri ile temasını göstermektedirler. Bu nedenle diğer non-invaziv testler olan üre nefes testi ve dışkıda *H. pylori* antijen testine göre aktif enfeksiyon tanısında güvenilirliğinin düşük olduğu öne sürülmekle birlikte [10] yapılan çalışmalarda *H. pylori* IgG'nin 17 yaş altı çocuklarda duyarlılığının %85,6 ve özgüllüğünün %82

olduğu gösterilmiştir [11]. *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu ülkelerde tanı için kullanılabileceği belirtilmektedir [10]. Ayrıca çocuklarda *H. pylori*'nin spontan eradikasyon oranı düşük olduğundan, serolojik testlerin mevcut hastalığı göstermesi açısından güvenilir olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde *H. pylori* prevalansını ortaya koyan tarama çalışmaları oldukça az sayıdadır. 2004 yılında

Tablo 4. *H.pylori* seropozitifliği için bağımsız risk faktörleri

Risk faktörleri	β	OR	%95 CI	p
Yaş	0,102	1,107	1,019-1,203	0,01*
Anne eğitim düzeyi	-0,060	0,942	0,710-1,250	0,67
Baba eğitim düzeyi	-0,236	0,790	0,631-0,988	0,03*
Anne çalışma durumu	-0,012	0,988	0,605-1,612	0,96
Baba çalışma durumu	-0,250	0,778	0,386-1,570	0,48
Anne sütü alma süresi	-0,152	0,859	0,689-1,072	0,17
Protein ağırlıklı beslenme	0,053	1,055	0,529-2,101	0,87
Sebze ağırlıklı beslenme	0,218	1,244	0,707-2,187	0,44
Karbonhidrat ağırlıklı beslenme	-0,154	0,857	0,403-1,825	0,69

yayınlanmış bir çalışmada Ankara'da 7-14 yaş arası sağlıklı okul çocuklarında *H.pylori* seroprevalansının 1990 yılında %78,4, 2000 yılında ise %66,3 olduğu bildirilmiştir [12]. 2003 yılında İstanbul'da Ertem ve arkadaşları 3-12 yaş arası 162 çocukta üre nefes testi ile *H.pylori* pozitifliğini %49,5 oranında saptamışlardır [13]. 2011 yılında yine İstanbul'da yapılan bir okul taramasında 473 çocukta *H.pylori* seropozitifliği %34 oranında bulunmuştur [4]. Bizim çalışmamızda 6-16 yaş arası çocuklarda *H.pylori* seropozitifliği %43,9 oranında bulunmuştur.

Dünya genelinde son 2 dekada antibiyotik kullanımında artış ve hijyen kurallarına uyumun daha iyi olması nedeniyle *H.pylori* enfeksiyonu prevalansında azalma olduğu düşünülmektedir [9] diğer ülkelerdeki oranlara bakıldığında çocuklarda farklı yaş gruplarında Etiyopya'da %48, Nijerya'da %82, Meksika'da %43, Bulgaristan'da %61,7, Kanada'da %7,1 ve Hollanda'da ise %1,2 olarak bildirilmiştir [14]. Bu sonuçlara göre ülkemiz *H.pylori* prevalansının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Bu nedenle *H.pylori* enfeksiyonu için risk faktörlerinin bilinmesi, tanıda gecikilmemesi ve uygun tedavinin uygulanması ile ileri yaşlarda ciddi komplikasyonların önlenmesi önem kazanmıştır.

H.pylori enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri düşük sosyoekonomik düzey, kötü hijyen ve kalabalık aile yapısı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca çocuklarda okul, kreş gibi kalabalık ortamlarda bulunma da riski artırmaktadır. Erişkinlerde sosyoekonomik seviye, eğitim düzeyi, alkol ve sigara kullanımı, hijyen kurallarına uyulmaması risk faktörü olarak tanımlanmıştır [9]. Çalışmamızın sonuçlarına göre bölgemizde babaların eğitim düzeyi azaldıkça çocuklarda *H.pylori* sıklığının arttığı ($p=0.005$) ve babanın eğitim düzeyinin (OR -0.790) *H.pylori* enfeksiyonu için diğer faktörlerden bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Ancak evde yaşayan kişi sayısı, sosyoekonomik seviye ve anne eğitim düzeyi ile *H.pylori* IgG pozitifliği arasında ilişki bulunmadı. Bu sonuçlar bölgemizdeki aile yapısında babanın eğitim düzeyinin en önemli sosyoekonomik faktör olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmaların çoğunda *H.pylori* enfeksiyonu sıklığı cinsiyetler arasında farklı bulunmazken, Brezilya ve Uganda'da erkek çocuklarda, Yemen'de ise kızlarda

H.pylori sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda da kızlarda *H.pylori* seropozitifliği daha yüksek oranda saptandı. Yaşamın ilk 1 yılında anne sütü alan çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunun daha az görüldüğü [13], ayrıca sebze ve süt ürünleri ağırlıklı beslenmenin *H.pylori* enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu öne sürülürken [15,16,17] bazı çalışmalar ise diyet ile *H.pylori* enfeksiyonunu ilişkili bulmamışlardır [18, 19]. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da çocuğun beslenme özellikleri ve anne sütü alma süresi ile *H.pylori* seropozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Literatüre göre *H.pylori* enfeksiyonunda rekürren karın ağrısı, regürjitasyon, ağız kokusu, iştahsızlık ve kusma sık görülmektedir [20], ancak yapılan meta analizlerde çocuk yaş grubunda sadece epigastrik ağrı ve bulantının *H.pylori* enfeksiyonu ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir.[21,22]. Çalışmamızda *H.pylori* IgG(+) saptanan çocuklarda en sık görülen semptomlar iştahsızlık(%30), karın ağrısı (%28) ve retrosternal ağrı(%20) olarak saptanmış olup, semptomlar ile seropozitivite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç, *H.pylori* enfeksiyonunun çocuk yaş grubunda genel olarak asemptomatik kaldığını desteklemektedir.

Çocuklarda büyüme geriliği ve *H.pylori* ilişkisi çok defa araştırılmıştır. Bir derlemede Windle ve ark, gelişmekte olan ülkelere *H.pylori* enfeksiyonunun çocuklarda beslenmeyi ve büyümeyi olumsuz etkileyen bir kısır döngüyü başlattığını öne sürmüşlerdir [23]. *H.pylori* enfeksiyonunda iştahın azalması, yetersiz besin alımı, gastrik inflamasyona bağlı malabsorbsiyon ve hipoklorhidrinin malnutrisyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [24,25]. Thomas ve arkadaşları, 125 süt çocuğunda yaptıkları bir çalışmada *H.pylori* kolonizasyonunun malnutrisyon ve büyüme geriliğine neden olduğunu belirtmişlerdir [26]. Mera ve arkadaşları ise 347 çocukta *H.pylori* enfeksiyonunun boy ve vücut ağırlığı artışında belirgin duraklamaya neden olduğunu göstermişlerdir [27]. Birçok farklı ülkede yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [28,29,30]. Diğer yandan *H.pylori* eradikasyonu sonrası çocukların büyümesinde hızlanma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır[30,31]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde *H.pylori* ile enfekte olan çocukların boy ve vücut ağırlığı Z skorları sağlıklı gruba göre anlamlı

olarak daha düşük bulunurken, malnutrisyon oranı ise her iki grupta benzer bulundu. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ise dikkat çekici olarak 10 yaş altı grupta *H.pylori* pozitifliğinin vücut ağırlığı, 10 yaş üstünde ise boy uzunluğu üzerine olumsuz etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yaş gruplarına göre büyümenin farklı yönlerde etkilenmesi literatürde az sayıda araştırmanın sonuçlarını desteklemektedir. [32,33]

4. Sonuç

Okul çocuklarında *H.pylori*, oldukça sık görülmekte olup bulaş sonrası asemptomatik kalabilen ancak büyümeyi etkileyen önemli bir faktördür. Özellikle puberte öncesi dönemde boy uzamasını olumsuz etkilemesi dolayısı ile *H.pylori* enfeksiyonu olan çocukların saptanması ve tedavi edilmesi uzun dönem gelişimleri açısından oldukça önemlidir.

Referanslar

1. Goodwin, C.S, Worsley, B.W, Microbiology of Helicobacter pylori, *Gastroenterology Clinics of North America*, 1993, 22, 5–19.
2. Kusters, J.G, van Vliet, A.H ve ark, Pathogenesis of Helicobacter pylori infection, *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19, 449–490.
3. Abbas, M, Sharif, F.A ve ark., Prevalence and Associated Symptoms of Helicobacter pylori Infection among School children in Kassala State, East of Sudan, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2018, 4325752.
4. Öztekin, M, Yılmaz, B, ve ark., Overview of Helicobacter pylori Infection: *Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects, Diseases*, 2021, 9(4), 66.
5. Neyzi, O, Günozü, H ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008, 51, 1–14.
6. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 1994, 61, 1-241
7. Hooi, J.K.Y, Lai, W.Y ve ark., Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis, *Gastroenterology*, 2017, 153(2), 420-429.
8. Lucero, Y, Lagomarcino, A.J ve ark., Helicobacter pylori, clinical, laboratory, and noninvasive biomarkers suggestive of gastric damage in healthy school-aged children: A case-control study, *The International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 103, 423-430.
9. Iwańczak, B.M, Buchner, A.M ve ark., Clinical differences of Helicobacter pylori Infection in children. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2017, 26(7), 1131-1136.
10. Aminde, J.A, Dedino, G.A ve ark., Helicobacter pylori infection among patients presenting with dyspepsia at a primary care setting in Cameroon: seroprevalence, five-year trend and predictors, *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19, 30.
11. She, R.C, Wilson, A.R, ve ark., Evaluation of Helicobacter pylori Immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM serologic testing compared to stool antigen testing, *Clinical and Vaccine Immunology*, 2009, 16(8), 1253-5.
12. Ozden, A, Bozdayi, G ve ark. ,Changes in the seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori infection over the last 10 years, *Turkish Journal of Gastroenterology*, 2004,15(3), 156-8.
13. Ertem, D, Harmancı, H ve ark. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding, *Turkish Journal of Pediatrics*, 2003, 45(2), 114-22.
14. Manfredi, M, Gaiani, F ve ark., How and when investigating and treating Helicobacter pylori infection in children, *Acta Biomedica* , 2018, 89(8-S), 65-71.
15. Hwang, H, Dwyer, J, ve ark., Helicobacter pylori infection, food preservation and gastric cancer risk: are there new roles for preventative factors? *Nutrition Reviews*, 1994, 52, 75–83.
16. Shinci, K, Ishii, H, ve ark., Relationship of cigarette smoking, alcohol use, and dietary habits with Helicobacter pylori infection in Japanese men, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* , 1997, 32, 651–5.
17. Mard, S.A, Khadem Haghghian, H ve ark., Dietary factors in relation to Helicobacter pylori infection, *Gastroenterology Research and Practice* , 2014, 826910.
18. Eslami, O, Shahraki, M ve ark., Association of Helicobacter pylori infection with metabolic parameters and dietary habits among medical undergraduate students in southeastern of Iran, *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2017, 22.
19. Assaad, S, Chaaban, R ve ark., Dietary habits and Helicobacter pylori infection: a cross sectional study at a Lebanese hospital, *BMC Gastroenterology*, 2018,18, 48.
20. Alimohammadi, H, Fouladi, N, ve ark., Childhood recurrent abdominal pain and Helicobacter pylori infection, Islamic Republic of Iran, *The Eastern Mediterranean Health Journal* , 2017,22, 860-864.
21. Correa Silva RGS, Machado NC ve ark. Helicobacter pylori infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms, *Acta Paediatrica*, 2016,105,e228–31.
22. Spee, L.A.A, Madderom, M.B ve ark., Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children, *Pediatrics*, 2010,125, e651–69.
23. Windle, H.J, Kelleher, D. ve ark., Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle?, *Pediatrics*, 2007, 119, e754–9
24. Gulcan, M, Ozen, A ve ark., Impact of H. pylori on Growth: is the infection or mucosal disease related to growth impairment? *Digestive Diseases and Sciences*, 2010, 55, 2878-86.
25. Soylu, O.B, Ozturk, Y, Helicobacter pylori infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children, *European Journal of Pediatrics*, 2008, 167, 557–62.
26. Thomas, J.E, Dale, A ve ark., Early Helicobacter pylori colonisation: the association with growth faltering in the Gambia, *Archives of Disease in Childhood*, 2004, 89(11), 49–54.
27. Mera, R.M, Correa, P ve ark., Effects of a new Helicobacter pylori infection on height and weight in Columbian children, , 2006, 16, 347–51.
28. Sullivan, P.B, Thomas, J.E ve ark., Helicobacter pylori in Gambian children with chronic diarrhoea and malnutrition, *Archives of Disease in Childhood*, 1990, 65, 189–91.
29. Richter, T, Richter, T ve ark., Five- to 7-year-old children with Helicobacter pylori infection are smaller than Helicobacter-negative children: a cross-sectional population-based study of 3,315 children, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* , 2001, 33, 472–5.
30. Pacifico, L, Osborn, J.F ve ark., Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update, *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20, 1379–401.
31. Mera, R.M, Bravo, L.E ve ark., Longterm effects of clearing Helicobacter pylori on growth in schoolage children, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31, 263–6.
32. André, M.N Fialho, Andréa, B.C, Braga, ve ark., The association between Helicobacter pylori infection and height in children from an urban community in north-east Brazil, *Annals of Tropical Paediatrics*, 2007, 27(1), 55-61,
33. Perri, F, Pastore,, M ve ark. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children, *Archives of Disease in Childhood*, 1997, 77(1), 46-49.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 296-304

The Relationship Between Adipokines and the Thickness of Subcutaneous Adipose Tissue in Lipedema

Lipödemde Subkütan Yağ Dokusu Kalınlığı ile Adipokinler Arasındaki İlişki

Zeliha Ünlü¹, Tuğba Çavuşoğlu², Funda Kosova^{3*}, Ali Aydın

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Manisa, Türkiye.

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Farmakoloji AD Manisa, Türkiye.

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya AD Manisa, Türkiye.

⁴Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Manisa, Türkiye.

e-mail: zelihaunlu@yahoo.com, tugbagurpinar@gmail.com, fundakosova@gmail.com, heya.dr.ali@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2270-0414

ORCID: 0000-0002-9479-9655

ORCID: 0000-0001-8070-5067

ORCID:0000-0001-6964-4363

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Funda Kosova

Gönderim Tarihi / Received:24.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1062223

Öz

Giriş ve Amaç: Adipokinler ve disfonksiyonel yağ dokusu arasındaki ilişkide subkütan yağ dokusundan ziyade visceral yağ dokusundaki değişikliklerin rolüne dikkat çekilmiştir. Özellikle cilt altı yağ dokusunun etkilendiği lipödemde adipokinler hakkında bilgi yetersizdir. Bu çalışmada lipödemli hastalarda adiponektin, ghrelin, resistin ve visfatin düzeylerinin ve bunların yağ doku kalınlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla cilt altı yağ dokusu kalınlığı ultrasonografi ile objektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Lipödem tanısı almış toplam 19 kadın hasta ve yaş farkı olmayan 15 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Deri ve deri altı yağ dokusu kalınlıkları ultrasonografik olarak ölçüldü. Tüm deneklerin serum adiponektin, ghrelin, resistin ve visfatin seviyeleri sandviç ELISA protokolü kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Lipödemli hastalarda, uyluk ve baldırda subkütan subkütan doku kalınlığı ve toplam deri-subkütan kalınlığı kontrollere kıyasla, uyluktaki deri kalınlığı dışında önemli ölçüde arttı ($P<0.000$). Lipödemli hastalar ve kontroller arasında adiponektin, ghrelin, resistin ve visfatin serum seviyelerinde anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). Lipödemli hastalarda ve kontrollerde ultrason ile adiponektin, ghrelin, resistin ve visfatin ile deri, deri altı ve toplam kalınlık ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da detaylı incelendiğinde adipokinler ve ultrason ölçümleri arasındaki ilişkide gruplar arasında pozitif veya negatif korelasyonlar gözlemlendi.

Sonuç: Bulgularımıza göre, serum adipokin düzeyleri ile deri altı yağ dokusu kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, tamamen ilgisiz oldukları tartışmalıdır. Daha geniş serilerde yapılacak çalışmalar adipokinlerin cilt altı doku kalınlığı ile ilişkisine ve ultrasonografinin önemine ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Adipositler, Ghrelin, Lipödem.

Abstract

Objective: Attention has been drawn to the role of visceral adipose tissue changes rather than subcutaneous adipose tissue the relationship between adipokines and dysfunctional adipose tissue. Especially in lipedema in which subcutaneous adipose tissue is affected, the information on adipokines is insufficient. In this study, it aimed to investigate the levels of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin and their relationship with adipose tissue thickness in patients with lipedema. For this purpose, the thickness of the subcutaneous adipose tissue was objectively evaluated by ultrasound.

Materials and Methods: A total of 19 female patients diagnosed with lipedema and 15 healthy women with no age difference were included in the study. The thickness of the skin and subcutaneous adipose tissue was measured by ultrasound. The serum levels of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin of all subjects were measured using the sandwich ELISA protocol.

Results: In patients with lipedema, the thickness subcutaneous tissue and thickness of total skin-subcutaneous were significantly increased at skin the thigh and calf, excluding skin thickness in the thigh, compared to controls ($P < 0.000$). There was no significant difference in serum levels of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin between patients with lipedema and controls ($P > 0.05$). No significant correlation was found between adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin and subcutaneous and total thickness measurements by ultrasound in patients with lipedema and controls ($P > 0.05$). Although not statistically significant, when examined as positive or negative correlations were observed between the groups in the relationship between adipokines and ultrasound.

Conclusion: According to our findings, although no significant relationship was found between serum levels of adipokines and subcutaneous adipose tissue thickness, it is controversial that they are completely unrelated. Further studies in larger series will shed light on the relationship between adipokines and subcutaneous tissue thickness and the importance of ultrasonography.

Keywords: Adipocytes, Ghrelin, Lipedema.

1. Introduction

White adipose tissue, in addition to being a fat reservoir, is the largest endocrine organ with autocrine, paracrine and endocrine functions. White adipose tissue can be grouped into subcutaneous fat and visceral adipose tissue. Excessive fat accumulation in adipose tissue alters the repertoire of molecules known as adipose tissue-specific adipokines. Adipokines have been found to play an important role in the pathophysiological link between dysfunctional adipose tissue and cardiometabolic changes [1–4]. Adipokines can cause appetite and satiety disturbances, adipocyte tissue distribution, changes in insulin secretion, insulin sensitivity, energy expenditure, endothelial function, angiogenesis, inflammation, blood pressure, and hemostasis.

Epidemiological studies have shown that accumulation of intra-abdominal (visceral) fat surrounding the gastrointestinal organs carries a greater cardiovascular risk than accumulation of subcutaneous fat in the gluteal region [5, 6]. The enlargement of subcutaneous adipose tissue does not seem to lead to adverse systemic consequences such as insulin resistance and cardiovascular risk, as in visceral adipose tissue. Despite central-visceral or ectopic adiposity, gynoid type-peripheral-subcutaneous adiposity in the hips and thighs protects against metabolic dysfunction (insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, etc.) [7].

Significantly, in cases with extensive and distorted fat deposition in the subcutaneous tissue (multiple symmetric lipomatosis, lipedema, and Dercum's disease), the metabolic profile is often healthy. Similarly; diabetes, lipid profile disorders, cardiovascular disease-hypertension, and aortic stiffness are also less common in lipedema, though further research is needed. The sodium concentration of subcutaneous tissue in female lipedema patients was shown to be higher in the sodium MR (magnetic resonance) investigation. The link between higher sodium content and the risk of cardiovascular illness was highlighted, and it was stressed that more research into lipedema is needed [8].

It was aimed to investigate the relationship between adipokines and subcutaneous adipose tissue thickness in

lipedema, a special clinical picture in which subcutaneous adipose tissue enlarges. The thickness of subcutaneous adipose tissue was measured objectively using ultrasonography for this purpose.

2. Materials And Methods

Female patients aged 18 years and older who applied to Manisa Celal Bayar University Medical Faculty Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Department outpatient clinic and were diagnosed with lipedema were included in the study. The control group consisted of healthy people who did not differ from the patient group in terms of age. The study was approved by Manisa Celal Bayar University Health Sciences Ethics Committee with the decision numbered 20.478.486/549. Support for the Scientific Research Project numbered 2020-106 from the Presidency of Manisa Celal Bayar University was received for the study. A detailed informed consent form was obtained from all subjects who agreed to participate in the study.

For lipedema diagnosis, criterias defined by Wold et al. [9] and modified criterias (including the formers) defined by Halk and Damstra in 2017 [10] and listed by Buso et al. [11] were taken into consideration. In addition, the criteria used in the diagnosis of lipedema by Naouri [12] were also evaluated in the diagnosis.

Criterias defined by Wold et al. [9], still presently used for lipedema diagnosis: almost exclusively in women, it consists of bilateral symmetrical adipose tissue accumulation with minimal involvement in the foot, minimal pitting edema, pain-tenderness and rapid bruising, weight loss or swelling in the lower extremities that does not go away despite elevation.

The diagnostic criteria for lipedema were defined by Halk and Damstra [10] in 2017 and were minimally modified as a list by Buso et al. [11].

Patient history - Wold criteria

A; disproportionate fat distribution, fat distribution not affected by weight loss, extremity pain and bruising, tenderness to touch or fatigue in the extremity, nonpitting edema, pain or discomfort not affected by extremity lifting

Physical examination

B (lower extremity proximal); disproportionate distribution of fat, circumferential thickening of cutaneous fat

C (lower extremity distal); thickening of the proximal subcutaneous adipose tissue, cuff sign - thinning of the upper part of the foot with thickening of the distal subcutaneous adipose tissue

D (arm proximal); significant thickening of the subcutaneous adipose tissue when compared to the surrounding area, abrupt incision at the elbow

E (arm distal); thinning on the back of the hand - thickening of the subcutaneous adipose tissue with cuff sign

Additional criteria

F; pain on palpation with both hands, distal fat tissue branches in the knee (popliteus)

Diagnosis; most likely lipedema (A+B) or C or D or E

If no more than 2 criteria A and E are present, one of the two criteria in F supports the diagnosis. [11].

Six different criterias were defined by Naouri et al. [12] for lipedema; family history of lipedema, obesity, absence of injury to the lower leg, absence of Stemmer's sign, symmetrical involvement of both lower legs, and spondent or provoked pain in the legs. Swollen legs and presence of at least 4 criteria were considered lipedema.

Ultrasonographic criteria for determining the severity of lipedema were defined by Marschall and Schwahn-Schreiber [13]. Even if there is proximal lipedema, 6-8 cm above the medial malleolus is indicated as a reliable reference point for skin and subcutaneous tissue thickness measurement. 12-15 mm: mild lipedema/lipohyperplasia; 15-20 mm: moderate; >20 mm: evident; >30 mm were classified as severe lipedema. In the ultrasonographic diagnosis of lipedema, cases with a subcutaneous tissue thickness of <1.2-6-8 cm above the medial malleolus were excluded and their severity was determined according to the Marschall and Schwahn-Schreiber criteria [13].

For exclusion criteria for lipedema; lack of disproportion between upper and lower body halves, asymmetry in both arms/legs, occurrence of fat accumulation in advanced adulthood independent of hormonal change stages (pregnancy or menopause), waist-hip ratio >0.85/>1.0 in females (obesity marker), waist-to-height ratio >0.5 in those younger than 40 years; between 40-50: 0.5-0.6; >0.6 in people older than 50 years (obesity marker), in obese cases, if there is no sign of step on the ankle, there is no pain with compression in the tissue, there is no predisposition to hematoma, and subcutaneous tissue thickness <1.2 mm parameters 6-8 cm above the medial malleolus in ultrasonography were evaluated [14]. Age, presence of lipedema in the mother and first-degree relatives were questioned. From the history to hormonal-estrogen; phases of hormonal change followed by lipedema; menarche, pregnancy and menopause) and the ages of the patients at this stage were questioned. Body mass index- BMI (height/m²), waist/hip and waist/height ratio were calculated from anthropometric measurements. The presence of lipolymphedema

accompanying lipedema and the severity of pain were determined with a 10 cm visual analog scale (0 no pain-10 maximum pain).

Ultrasonographically, skin and subcutaneous measurements were evaluated using Toshiba Aplio 500 ultrasound device and 14 MHz linear high frequency probe.

In the ultrasonographic examination, the skin and subcutaneous tissue thickness (mm) was measured from a total of 8 places on the thigh and calf (internal-outer and upper-lower) (Picture 1). Measurement of areas scanning were as follows;

Upper medial thigh: middle of the upper half of the thigh, immediately anterior to the great saphenous vein

Upper lateral thigh: middle of the upper half of the thigh, lateral aspect of the quadriceps femoris muscle

Lower medial thigh: middle of the lower half of the thigh, immediately anterior to the great saphenous vein

Lower lateral thigh: middle of the lower half of the thigh, lateral aspect of the quadriceps femoris muscle

Upper medial leg: middle of the upper half of the leg, immediately anterior to the great saphenous vein

Upper lateral leg: middle of the upper half of the leg, lateral aspect of the tibialis anterior muscle

Lower medial leg: middle of the lower half of the leg, immediately posterior to the great saphenous vein

Lower lateral leg: middle of the lower half of the leg, lateral aspect of the tibialis anterior muscle [15,16,17], (Picture 1).



Figure 1: Skin (A, C) and subcutaneous subcutaneous tissue (B, D) thicknesses are observed in the upper thigh medial ultrasound image taken from the middle of the upper half of the thigh and in front of the great saphenous vein (V) on the right and left sides.

Right and left lower extremities were evaluated separately. The mean skin, subcutaneous subcutaneous tissue thickness and total thickness were calculated for the right and left thighs and calves. Calf/thigh ratios (%) were determined. In addition, the mean values of the right and left thighs and calves, and the calf/thigh ratio (%) were calculated.

Circumference measurements were made with a millimeter measuring tape at 3 points above the knee and 3 points below the knee with 10 cm intervals on the right and left lower extremities [17, 18]. Mean values and calf/thigh ratios (%) on the right and left were calculated.

Right and left mean values and mean calf/thigh ratio (%) were also calculated.

People who had the standards and wanted to participate in the study were included in the study by signing a consent form. For our study, 1 cc of blood was taken from the blood taken during routine practice. The collected blood was separated into serum and the materials were stored in the deep milling machine at -80 degrees until the collection of all blood was finished. Then, adiponectin (ng/mL), ghrelin (ng/mL), resistin (pg/mL) and visfatin (ng/mL) levels were measured using sandwich ELISA protocol.

Statistical analysis of data; data distribution in the lipedema and control groups was done by Mann Whitney U and Wilcoxon tests for non-parametric ones using Microsoft Excel and SPSS 16. Correlation was performed to analyze the relationship of continuous variables. Bivaried Spearman test was used. In terms of age, the sample was tested with the Kolmogorov Smirnov test. P: 0.2 was found in Kolmogorov Smirnov test ($P>0.05$) and it was determined that it showed normal distribution in terms of age. Therefore, the T test was used in the analysis. The number of pregnancies was analyzed in 2 categories as 2 or less and 3 or more pregnancies. The severity of lipedema was also categorized into two groups as mild-moderate and common-severe. Chi-square test was performed in the analysis of pregnancy and lipedema severity. Values with $P<0.05$ were considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

19 cases diagnosed with lipedema by clinical examination (age: 51.9 ± 13.2 years (minimum 19- maximum- 65)) and 15 healthy controls with no significant difference in age (age: 44.9 ± 6.3 years (minimum 36- maximum- 64)) were included (P: 0.06). Lipedema was accompanied by lymphedema-lipolymphedema in 5 (26.3%) of 19 patients with a diagnosis of lipedema. Nearly half of the cases defined a family history of lipedema (9 cases - 47.3%). As the initial hormonal stage of lipedema, 12 cases (63.1%) after pregnancy, 4 (21%) menopause, and 3 (15.7%) puberty were defined. The mean age of onset of lipedema was 26.7 ± 9.7 (minimum 17- maximum 48 years). Patients with lipedema defined pain with a mean intensity of 7.0 ± 1.5 cm (minimum 5- maximum 9 cm) according to the visual analog scale.

According to body mass index, the mean in lipedema was 34.4 ± 7.7 height/m² (minimum 18.7- 52.7 maximum); mean height was 25.5 ± 2.7 height/m² (minimum 21.0- maximum 32.0) in controls. When grouped as 18.5-24.9 normal, 25-30 overweight, 30-35 type 1 obese and 35-40 type 2 obese according to BMI; patients with lipedema close to the upper limit type 1 obese, controls were overweight close to the upper limit of normal and the difference between them was significant (P: 0.000). Waist/hip ratio was below the obesity cut-off value of >0.85 in both groups; although there is no significant difference in between two groups (P: 0.19), averages in

cases with lipedema (0.77 ± 0.1 (minimum 0.36- maximum 0.85)) were lower than controls (0.82 ± 0.0 (minimum 0.72- maximum 1.0)). There was a significant difference between the groups in terms of waist/height ratio, and the values were higher in lipedema (P: 0.02). However, both lipedema (0.6 ± 0.1 (minimum 0.32- maximum 0.88)) and control group (0.5 ± 0.0 (minimum 0.47- maximum 0.79)) were not above the limit values determined for obesity according to age.

Ultrasonographically, the severity of lipedema; were of mostly widespread (9 cases- 75%) and moderate (7 cases- 36.8%) severity, mild (2 cases- 10.5%) and severe (one case- 5.2%) were less common.

Table 1 shows the mean skin, subcutaneous and total thickness values, calf/thigh ratios and P values of the lipedema cases and controls ultrasonographically on the right and left sides. Subcutaneous and total thicknesses were significantly thicker in patients with lipedema compared to controls ($P<0.000$). However, in patients with lipedema, the mean skin thickness on the thigh did not differ significantly compared to the controls, unlike the calf ($P>0.05$). The significant difference detected in the skin and subcutaneous total value in the thigh was due to the significant thickening under the skin rather than the skin thickness. There were significant differences in the mean values of both sides between the groups in terms of skin thickness on the calf (P: 0.006). Thickening of the skin on the calf showed a significant difference with the controls. There was no significant difference in total skin and subcutaneous thickness calf/thigh ratios on the right and left sides and the mean of both sides ($P>0.05$). However, the rates were found to be higher in cases with lipedema.

Significant differences were found between lipedema and controls in the leg measurement parameters with a millimeter measuring tape at thigh level compared to calf level ($P<0.01$). The mean thigh circumference was 54.3 ± 6.3 cm (minimum 38.8- 62.8 maximum) in lipedema, 48.7 ± 2.9 cm (minimum 45.1- 55.0 maximum) in controls; P was 0.001. The mean calf circumference was 31.8 ± 4.4 cm (minimum 22.4- 38.3 maximum) in lipedema, 29.5 ± 1.3 cm (minimum 27.1- 32 maximum) in the control; P was 0.02. Right and left side mean calf/thigh ratios were 58.5 ± 5.7 cm (minimum 47.7- 70.2 maximum) in lipedema, 60.7 ± 2.5 cm (minimum 55.8- 65.3 maximum) in control; P value was 0.10 and there was no significant difference between the groups.

In patients with lipedema, no significant difference was found between the right and left side skin and subcutaneous total thickness and measure measurements. The involvement was similar on all sides ($P>0.05$). Right-left thigh total skin and subcutaneous thickness difference P:0.13; right-left calf total skin and subcutaneous thickness difference P:0.77; right-left measure measurement of thigh difference P: 0.29, right-left measure measurement of calf difference P: 0.44. The cases had similar bilateral thickening, consistent with the clinical involvement of lipedema.

When the mean skin and subcutaneous total thickness of the right and left sides, thigh and calf values

were compared with ultrasound in lipedema, no significant correlation was found between them (r: 0.43/P: 0.06). On the other hand, a significant correlation

was found between thigh and calf circumferences in measuring with a measuring tape (r: 0.56/P: 0.01).

Table 1. Right and left side mean skin, subcutaneous and total thicknesses and calf/thigh ratios of the lipedema and control group

	Right + left mean lipedema	Right + left mean control	P value
Thigh skin (mm) Mean±SD (Min-Max.)	1.8±0.4 (1.1-3.2)	1.6±0.1 (1.4-1.9)	0.08
Thigh subcutaneous(mm) Mean±SD (Min-Max.)	26.3±9.3 (9.5-50.2)	15.6±1.7 (13.0-19.4)	0.001*
Thigh total (mm) Mean±SD (Min-Max.)	28.5±9.5 (11.2-52.6)	17.2±1.8 (14.5-21.2)	0.000**
Calf skin (mm) Mean±SD (Min-Max.)	1.6±0.3 (0.8-2.7)	1.4±0.1 (1.2-1.6)	0.006*
Calf subcutaneous (mm) Mean±SD (Min-Max.)	17.7±5.4 (5.3-29.4)	9.8±1.5 (7.3-12.3)	0.000**
Calf total (mm) Mean±SD (Min-Max.)	19.1±5.3 (7.2-31.0)	11.2±1.6 (8.5-13.7)	0.000**
Total calf/thigh (%) Mean±SD (Min-Max.)	70.7±18.7 (32.8-110.2)	64.8±6.0 (54.8-76.9)	0.23

Table 2. Mean values of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin in serum of lipedema and control group

	Lipedema	Control	P value
Adiponectin (ng/mL) Mean±SD (Min-Max.)	10.9±0.49 (9.7-11.5)	10.9±0.51 (9.9-11.5)	0.61
Ghrelin (ng/mL) Mean±SD (Min-Max.)	6.07±1.4 (2.7-6.8)	6.6±0.1 (6.3-6.7)	0.40
Resistin (pg/mL) Mean±SD (Min-Max.)	304.1±186.8 (-24.1-575.3)	392±369.3 (37.5-1530.7)	0.84
Visfatin (ng/mL) Mean±SD (Min-Max.)	0.16±0.04 (0.1-0.2)	0.16±0.05 (0.1-0.3)	0.78

In the control group, the mean skin and subcutaneous total thickness measured by ultrasound in the thigh and calf showed a significant relationship with each other (r: 0.81/P: 0.000). Similarly, measuring tape measure and circumference were found to be significantly correlated with each other between thigh and calf (r: 0.67/P: 0.006). Mean skin and subcutaneous ultrasound measurements of the right and left sides of the thigh and calf in patients with lipedema were compared with each other. There was no significant relationship between skin and subcutaneous thickness (r/p>0.05), (thigh; r: 0.33/P: 0.16 and calf; r: 0.03/ P: 0.88). In controls, there was no difference between skin and subcutaneous ultrasound measurements in the calf (r/p>0.05), while skin involvement in the thigh (0.49/ 0.06) was related to subcutaneous involvement (r/p <0.01), (0.71/0.003).

The severity of lipedema determined by ultrasonography; analyzed by dividing them into two groups as mild-moderate and widespread-severe. The mean skin thickness of the thighs (P<0.05), (P: 0.04) and the subcutaneous mean of the calves (P<0.05), (P: 0.01) were significantly different between the two groups. The increase in thickness was more pronounced in the extensive and severe group. Calf subcutaneous thickness measurements showed a more significant increase with the severity of lipedema.

There was no significant difference between lipedema cases and controls in terms of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin values. Although there was no significant difference between them, the levels of resistin among the investigated adipokines were found to be lower in lipedema (Table 2).

No significant correlation was found between adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin and ultrasound skin, subcutaneous and total skin and subcutaneous thickness measurements in patients with lipedema. Although not statistically significant in patients with lipedema, negative correlations were found with adipokine, ghrelin and visfatin in all measurements and all regions (Table 3). On the other hand, positive correlations were found with resistin in all measurements and all regions, although it was not significant in patients with lipedema (Table 3). Although it is not significant in cases with lipedema, it can be said that adiponectin, ghrelin and visfatin decrease as the skin, subcutaneous and total thickness increases, while resistin increases.

No correlation was found between adiponectin, ghrelin, resistin ultrasound skin, subcutaneous and total skin and subcutaneous thickness measurements in controls. In the control group, adiponectin was negatively correlated with the mean calf skin thickness on both sides (Table 3). Right and left side mean values of calf skin thickness

were negatively correlated with adiponectin. Apart from this, although all measurements and regions were not significant, they showed a positive correlation in contrast to lipedema. The mean skin thickness on both sides of the thigh and calf was negatively correlated with ghrelin (Table 3). Apart from this, all regions and measurements were positively correlated. Resistin showed a negative correlation with the mean skin thickness of both calves. Apart from this, all regions and measurements were positively correlated. As a result, adiponectin, ghrelin and resistin showed a negative correlation with the mean skin thickness of the calves, similar to each other. Unlike lipedema, adiponectin and ghrelin were mostly positively correlated. As adiponectin and ghrelin increased, subcutaneous thickness and total thickness were increasing positively rather than skin thickness. On the contrary, in cases with lipedema, adipokine and ghrelin tended to decrease as skin, subcutaneous and total thickness increased. Resistin showed mostly positive associations in lipedema and controls. A negative correlation was found between visfatin and mean subcutaneous and cutaneous-subcutaneous total thicknesses of both calves (Table 3). All measurements, especially in the thigh, showed a positive correlation with visfatin. Visfatin, like adiponectin, ghrelin and resistin, also showed negative associations in the calf, but this

association was with subcutaneous thickness as opposed to skin thickness. While visfatin showed a negative relationship in lipedema, it showed a negative relationship with the calf and subcutaneous and total thickness in the controls. Visfatin showed significant dissociation between lipedema and controls, although not statistically significant. In contrast to lipedema in controls, the relationship between mean skin, subcutaneous and total thickness of the thighs and visfatin was positive (Table 3). Similar dissociation was observed in adipokine, adiponectin and visfatin correlated inversely (lipedema-negative vs. control-positive) with mean thickness measurements on both sides of the thigh in lipedema and controls. Although there was no statistically significant difference, there were different negative/positive relationships between skin-subcutaneous and total measurements in lipedema and controls, especially in adipokine and visfatin, and in ghrelin (Table 3).

In lipedema, no correlation was found between the measurement of thigh and calf circumference with a measuring tape and adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin. Although there was no significant difference between adiponectin, ghrelin and visfatin, mean circumference measurements were negative; positive relations were found with resistin (Table 3).

Table 3. The relationships between the mean values of adiponectin, ghrelin resistin and visfatin in serum of the lipedema and control groups and the mean values of ultrasound and circumference measurements (r/p)

Lipedema	Adiponectin (ng/mL)	Ghrelin (ng/mL)	Resistin (pg/mL)	Visfatin (ng/mL)
Thigh (mm)				
Skin	-0.21/0.37	-0.30/0.19	0.18/0.43	-0.02/0.91
Subcutaneous	-0.24/0.30	-0.29/0.21	0.05/0.83	-0.05/0.82
Total thickness	-0.24/0.30	-0.40/0.08	0.12/0.60	-0.009/0.97
Calf (mm)				
Skin	-0.05/0.82	-0.28/0.24	0.26/0.27	-0.14/0.54
Subcutaneous	-0.42/0.07	-0.35/0.13	0.43/0.06	-0.03/0.90
Total thickness	-0.29/0.21	-0.20/0.40	0.38/0.10	-0.13/0.58
Thigh/calf(%)	-0.06/0.78	0.30/0.21	0.09/0.70	-0.19/0.42
Thigh (cm) circumference	-0.39/0.09	-0.35/0.13	0.16/0.50	-0.09/0.69
Calf (cm) circumference	-0.36/0.12	-0.27/0.25	0.13/0.57	-0.06/0.80
Control				
Thigh (mm)				
Skin	0.01/0.95	-0.03/0.89	0.06/0.81	0.16/0.55
Subcutaneous	0.28/0.29	0.24/0.37	0.27/0.31	0.11/0.69
Total thickness	0.31/0.26	0.28/0.30	0.28/0.30	0.06/0.81
Calf (mm)				
Skin	-0.08/0.76	-0.07/0.80	-0.009/0.97	0.31/0.24
Subcutaneous	0.31/0.24	0.14/0.61	0.07/0.78	-0.10/0.71
Total thickness	0.30/0.26	0.13/0.63	0.09/0.74	-0.09/0.74
Calf/Thigh(%)	0.25/0.36	-0.12/0.65	-0.06/0.82	-0.03/0.90
Thigh (cm) circumference	-0.22/0.41	-0.04/0.86	0.02/0.91	-0.03/0.88
Calf (cm) circumference	-0.26/0.34	0.13/0.62	-0.37/0.16	-0.42/0.11

In the controls, no correlation was found between the measurement of thigh and calf circumference with a

measuring tape and adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin. Although not statistically significant, the associations with circumference measurements in adipokine and visfatin in controls were negative as in lipedema. Although the relationships between the mean circumference of both thighs and between ghrelin and resistin were determined as in lipedema, it was found in the opposite direction of lipedema in the calf (Table 3). There was no significant difference between the groups in terms of severity of lipedema (mild-moderate and widespread-severe) and adipokines (P: adiponectin 0.46; ghrelin 0.87; resistin 0.14 ve visfatin 0.68; >0.05). Although there was no significant difference between patients with lipedema, pain was defined more frequently in patients with widespread-severe (7.6 ± 1.5) compared to mild-moderate (6.4 ± 1.5).

3.2. Discussion

In our cases, subcutaneous and total skin-subcutaneous thickness values were found to be significantly increased in the thigh and calf, excluding skin thickness in the thigh, compared to the controls. In other words, skin thickness in the thigh (mean of both sides) in lipedema cases did not differ significantly compared to the controls, unlike the calf ($P > 0.05$). There were significant differences in the mean values of both sides between the groups in terms of skin thickness on the calf (P: 0.002 and P: 0.006). The significant difference detected in the skin and subcutaneous total value in the thigh was due to the significant thickening under the skin rather than the skin thickness. The fact that the thickening of the skin and subcutaneous total value in the thigh is more pronounced in lipedema compared to the controls can be explained by the fact that the subcutaneous rather than the skin involvement is more in the thigh. In lipedema, thickening is more prominent in the subcutaneous subcutaneous tissue rather than the skin, and this difference in involvement occurs in the thigh, not the calf. The difference in tape measurements between the groups was found in the thigh, not the calf. Ultrasonography reveals the thickening that is more prominent in the thigh in lipedema, beyond the tape measurement; showed the difference in skin and subcutaneous tissue. Tape measurements do not show tissue properties compared to ultrasonography, they evaluate all tissue components of skin, subcutaneous, muscle and bone in full thickness. No significant correlation was found between thigh and calf values in skin and subcutaneous total thicknesses with ultrasound in lipedema. On the other hand, a significant relationship was found between thigh and calf circumferences in measuring with a measuring tape. In lipedema, the total skin and subcutaneous thickness measured by ultrasound in the thigh is unrelated to the thickness in the calf, and the difference in lipedema-specific involvement was reflected in the ultrasound measurements. However, tape measurements could not show the difference in thigh and calf involvement in lipedema. The fact that ultrasound provides a more precise and detailed evaluation and its superiority over relatively coarse tape measurement can be effective in the inconsistency between them. All tissue components

(skin, subcutaneous, muscle and bone) in the extremity are included in tape measurement. In contrast, ultrasound provides the opportunity to evaluate only the subcutaneous tissue that is expected to be affected in lipedema. In our findings, there was no significant difference in thigh skin thickness compared to the control group. The difference in skin and subcutaneous involvement was observed in the thigh, as opposed to the calf, when compared to the controls. In the control group, the skin and subcutaneous total thickness measured by ultrasound in the thigh and calf showed a significant relationship with each other. Similarly, a significant correlation was found between circumference of the thigh and calf measured with measuring tape. Contrary to lipedema, in controls if there is an increase in the total thickness of the skin and subcutaneous tissue in the thigh or an enlargement in the circumference, it also occurs in the calf.

No significant correlation was found between the mean skin and subcutaneous ultrasound measurements of the right and left sides of the thigh and calf in patients with lipedema. In controls, there was no difference between skin and subcutaneous ultrasound measurements on the calf, while skin involvement in the thigh was found to be related to subcutaneous involvement ($r/p < 0.01$), ($0.71/0.003$). The findings showed that the skin and subcutaneous involvement were independent of each other in lipedema in contrast to the controls. In controls without lipedema, the thickening of the skin is compatible with the subcutaneous tissue.

There is insufficient data in the literature comparing the cutaneous and subcutaneous ultrasonographic features with those of healthy controls in patients with lipedema. Studies have mostly been done in cases with lymphedema including lipedema.

Skin ultrasonography is a useful imaging technique in distinguishing between lipedema and lymphedema and showing tissue features of involvement [19]. The first study in which computer-assisted ultrasonographic measurement was performed for the differential diagnosis of lymphedema and lipedema was performed in a limited number of around 10 cases in 2019 [19]. Dermal and subcutaneous tissue thickness measurement and echogenicity in lymphedema, lipedema and controls were analyzed by software ImageJ. As a result, lymphedema causes an increase in total skin thickness and dermal hypoechogenicity, especially in the distal (ankle and calf). It affects the dermis more. Lipedema, on the other hand, causes a significant increase in the subcutaneous tissue in the thigh, and hypoechogenicity in the distal (ankle and calf). Lipedema mostly involves the subcutaneous tissue. Hypoechogenicity occurs especially in the distal both of them while dermal tissue in lymphedema, subcutaneous tissue in lipedema [19]. Our findings also support the results of this study.

Naouri et al. [12] examined dermal edema and the difference between lymphedema and lipedema in cases with high frequency ultrasound imaging (20 MHz). As a result, while dermal thickness and echogenicity are normal in lipedema, it increases and echogenicity

decreases in lymphedema. They concluded that the hypodermal tissue is increasing in lipedema without true dermal edema. As a matter of fact, Iker et al. [19] showed that lipedema mostly affects the subcutaneous tissue. Our findings showed that lipedema causes thickening of the subcutaneous tissue, especially in the thigh and in contrast to the skin. Skin-subcutaneous echogenicity was not examined in our study.

In our cases, there was no significant difference between right and left side ultrasound and tape measurement, supporting the symmetrical effect of lipedema on the lower extremities. In addition to clinical diagnostic parameters, especially ultrasonographic cutaneous and subcutaneous involvements strengthened the diagnosis of lipedema in our cases and eliminated the diagnostic complexity of accompanying obesity.

There was no significant difference between lipedema cases and controls in terms of adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin values. Adipokines, except resistin, were found at similar levels with healthy controls. Our findings can be interpreted in two ways. First, there may not be a significant change in serum levels of metabolites secreted from adipose tissue or affecting adipose tissue such as ghrelin in lipedema. In this respect, by looking at serum levels, metabolic properties of lipedema and subcutaneous adipose tissue may be different and specific from other adipose tissue disorders.

The second interpretation of our findings can be made that although lipedema is a specific disorder in adipose tissue, dysfunctional adipose tissue enlargement is not reflected in serum levels of metabolites. In this context, the different perspective that ultrasonographic evaluation brings to the findings can be discussed. No significant correlation was found between adiponectin, ghrelin, resistin and visfatin and ultrasound skin, subcutaneous and total cutaneous-subcutaneous thickness measurement in patients with lipedema. Although not statistically significant in patients with lipedema, all measurements and relationships found in all regions were negative with adiponectin, ghrelin and visfatin, and positive with resistin. Although it is not significant in cases with lipedema, it can be said that adiponectin, ghrelin and visfatin decrease as the skin, subcutaneous and total thickness increases, while resistin increases. Studies investigating the relationship between ultrasonographically measured body fat and adipokines are insufficient in the literature. There is only one animal study on this subject in pony mares. In this study, subcutaneous subcutaneous fat thickness was measured monthly ultrasonographically from the shoulder, dorso-lumbar, and rump-glealeal regions in animals fed during april- october. Adipokines leptin, adiponectin, visfatin and resistin levels were also evaluated monthly. During the follow-up, the body did not increase significantly, but subcutaneous fat thickness increased significantly at all measured levels. While adipose tissue expression and plasma levels increased significantly in leptin and resistin, adiponectin decreased significantly and visfatin did not change. In the lumbar region and rump-glealeal ultrasound measurements, negative correlations with

adiponectin and positive correlations with resistin and leptin were determined ($P < 0.001$).

Visfatin was found to be the least relevant with subcutaneous adipose tissue. They found a negative, borderline significant relationship with visfatin only in the lumbar ($P < 0.04$), and a negative insignificant relationship in other regions [20]. Although the results of our study were not statistically significant, they was in similar direction with the findings of the animal study by Staub et al. [20]. Adiponectin and visfatin were found negatively correlated as resistin was positively correlated. As subcutaneous adipose tissue thickness increases, adiponectin and visfatin tend to decrease and resistin to increase. As a result, although there was no statistically significant difference, there were divergent relationships in positive or negative directions between especially in adiponectin and visfatin levels and cutaneous-subcutaneous and total thickness measurements of lipedema and controls. It was suggested that the relationship between subcutaneous tissue thickness and adipokines was different from each other in lipedema and controls. The small number of our cases may be a factor in our inability to find statistically significant relationships and differences. Similar to our lipedema cases, findings of Staub ve ark. [20] in subcutaneous tissue thickness in the lumbar and rump-glealeal region and adiponectin, resistin and visfatin relationship did not overlapped with findings of their control group. Subcutaneous adipose tissue is mainly deposited in the femero-gluteal region, back, and abdominal wall [21]. Subcutaneous tissue and adipokines seem to differ from healthy controls in patients with lipedema. Although there was no significant difference between them and controls, resistin was found to be lower in patients with lipedema, while other adipokines were almost the same. Ultrasonographically measured skin-subcutaneous thickness might provide clues about adipokines, but studies with larger patient series are needed to clarify this relationship.

Thigh circumference measurements did not show divergent findings especially in adiponectin and visfatin as in ultrasonographic measurements. This may be related to the rougher assessment of tape measure measurements.

4. Conclusion

Compared to the controls, changes in the skin and subcutaneous tissue thickness specific to lipedema, especially in the subcutaneous tissue, were objectively demonstrated by ultrasonography. There was no statistically significant difference between lipedema cases and controls in terms of adipose tissue metabolites. Our finding can be interpreted that subcutaneous adipose tissue metabolites in lipedema differ from obesity in particular and show specificity in the light of general information. No statistically significant correlation was found between subcutaneous tissue thickness and adipose tissue metabolites. However, considering the findings of the lipedema and control groups, divergent relationships with negative/positive tendencies were

detected. Contrary to popular belief, not only visceral but also subcutaneous adipose tissue might affect metabolism. A mutual interaction between adipokines and subcutaneous adipose tissue may be involved in the etiopathogenesis of lipedema. However, in our study, the serum level of dysfunctional subcutaneous adipose tissue metabolites might not have been adequately reflected in ultrasonographic measurements of lipedema cases. The relatively low number of cases may also be a factor affecting our findings. Although white subcutaneous adipose tissue expresses molecules that trigger endocrine function, further studies are still needed to understand the interactions between hundreds of molecules produced in this tissue. Studies in larger case series will more clearly demonstrate the superiority of ultrasonographic examination in demonstrating fat tissue metabolism.

References

- Lancha, A, Frühbeck, G, Gómez-Ambrosi J. Peripheral signalling involved in energy homeostasis control, *Nutrition Research Reviews*, 2012; 25(2): 223–48.
- Unamuno, X, Gómez-Ambrosi, J, Rodríguez, A, Becerril, S, Frühbeck G, Catalán, V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity, *European Journal of Clinical Investigation*, 2018, 48(9), e12997.
- Ómez-Ambrosi, J.G, Cataí, V, Rodríguez, A, Andrada, P, Ramírez, B, Ibáñeta, P, et al., Increased Cardiometabolic Risk Factors and Inflammation in Adipose Tissue in Obese Subjects Classified as Metabolically Healthy. 2014., <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc14-0937/-/DC1>.
- Frühbeck G, Catalán, V, Rodríguez, A, Ramírez, B, Becerril, S, Portincasa, P, et al., Normalization of adiponectin concentrations by leptin replacement in ob/ob mice is accompanied by reductions in systemic oxidative stress and inflammation, *Scientific Reports*, 2017; 7(1): 1–12.
- Sethi, J.K, Vidal-Puig, A, Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends in Molecular Medicine*, 2005, 11(8), 344.
- Giorgino, F, Laviola, L, Eriksson, J.W, Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies, *Acta Physiologica Scandinavica*, 2005, 183(1), 13–30.
- Castro, A, Kolka, C, Kim, S, Bergman, R, Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2014, 58(6), 600–9.
- Crescenzi, R, Marton, A, Donahue P, Mahany, H, Lants, S, Wang, P, et al., Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema, *Obesity* 2018, 26(2), 310–7.
- Wold, L, E.A, H, EV, A, Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema, *Annals of Internal Medicine*, 1951, 34(5), 1243–50.
- Halk, A, Damstra, R. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health, *Phlebology*, 2017, 32(3), 152–9.
- Buso, G, Depairon, M, Tomson, D, Raffoul W, Vettor, R, Mazzolai, L. Lipedema: A Call to Action! *Obesity*, 2019, 27(10), 1567–76.
- Naouri, M, Samimi, M, Atlan M, Perrodeau, E, Vallin, C, Zakine G, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *British Journal of Dermatology*, 2010; 163(2): 296–301.
- Marshall M, Schwahn-Schreiber ; C. Prävalenz des Lipödems bei berufs-tätigen Frauen in Deutschland (Lipödem-3-Studie). 2011; Available from: www.phlebologieonline.de
- Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. Thick legs - not always lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, 11(3), 225–33.
- Suehiro, K, Morikage, N, Murakami, M, Yamashita, O, Ueda, K, Samura, M, et al. Subcutaneous tissue ultrasonography in legs with dependent edema and secondary lymphedema, *Annals of Vascular Diseases*, 2014, 7(1), 21–7.
- Suehiro, K, Morikage, N, Murakami, M, Yamashita, O, Samura, M, Hamano, K, Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema, *Annals of Vascular Diseases*, 2013, 6(2), 180–8.
- Suehiro, K, Morikage, N, Ueda, K, Samura, M, Takeuchi, Y, Nagase, T, et al., Aggressive Decongestion in Limbs with Lymphedema without Subcutaneous Echo-Free Space, *Annals of Vascular Surgery*, 2018, 53, 205–11.
- Casley-Smith, J, Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*, 1994, 27(2), 56–70.
- Iker, E, Mayfield, C.K, Gould, D.J, Patel, K.M, Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computer-assisted measurement of dermal echogenicity, *Lymphatic Research and Biology*, 2019, 17(5), 525–30.
- Staub, C, Venturi, E, Cirot, M, Léonard, L, Barrière, P, Blard, P, et al. Ultrasonographic measures of body fatness and their relationship with plasma levels and adipose tissue expression of four adipokines in Welsh pony mares, *Domestic Animal Endocrinology*, 2019, 69: 75–83.
- Störchle, P, Müller, W, Sengeis, M, Lackner, S, Holasek, S, Fürhapter-Rieger, A, Measurement of mean subcutaneous fat thickness: eight standardised ultrasound sites compared to 216 randomly selected sites, *Scientific Reports*, 2018, 8(1), 1–12.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 305-309

Gelişim Geriliği/Entellektüel Yetersizliği Olan Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Genetik Testlerin Planlama ve Değerlendirmesinde Güncel Durum: Tek Merkez Deneyimi

Current Situation in Planning and Evaluation of Etiological Genetic Tests in Children with Developmental Delay/Intellectual Disability: Single Center Experience

Hilmi Bolat^{1*}, Hamide Betül Gerik-Çelebi², Gül Ünsel-Bolat³, Esra Çolak-Geniş⁴, Özge Demircan-Tulacı⁵, Fethi Sırrı Çam⁶

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye.

²Tıbbi Genetik Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye.

³Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye.

⁴Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon, Türkiye.

⁵Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye.

⁶Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye.

e-mail: hilmi_bolat@hotmail.com, drbetulgerik07@gmail.com, gul.unsel.bolat@gmail.com, esra89colak@gmail.com, ozgedemircantulaci@gmail.com, sirricam@gmail.com

ORCID Numarası: 0000-0001-6574-8149

ORCID Numarası: 0000-0001-5218-7880

ORCID Numarası: 0000-0002-4574-421X

ORCID Numarası: 0000-0003-4222-0530

ORCID Numarası: 0000-0002-7174-2154

ORCID Numarası: 0000-0002-0972-8896

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hilmi Bolat

Gönderim Tarihi / Received: 26.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1063262

Öz

Giriş ve Amaç: Gelişim geriliği (GG) ve entellektüel yetersizlik (EY) fenotipik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalıktır. GG/EY olguların etiyojisinde altta yatan önemli bir kısmını genetik nedenler oluşturmaktadır. Bu araştırmadaki amacımız, GG/EY tanısı olan olguların genetik tanılama oranlarına ilişkin verilerin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: GG/EY ön tanısıyla Ocak 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında gelişim testlerine yönlendirilen 0-6 yaş arasında 578 olgunun hastane kayıtları retrospektif incelendi. Bu olgulara yönelik yapılan genetik testlerin sonuçları değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Yapılan gelişim testi sonucunda GG/EY saptanan olguların oranı %68,3 idi. GG/EY tanısı alan olguların içerisinde genetik polikliniğine başvuruda bulunan olguların oranı ise %7,4 idi. Uygulanan genetik testler sonucunda GG/EY ile ilişkili genetik varyant saptanma oranı %37,9 idi.

Sonuç: Nörogelişimsel bozukluklarda genetik değerlendirme ve genetik testlere ulaşımına ilişkin kısıtlılıklar tüm dünyada önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda GG/EY olgularının genetiğe yönlendirme oranı ulaşılabilir birçok ülke verileri ile kıyaslandığında düşük olarak saptanmıştır. Ülkemizde GG/EY tanılı olgular için uygun genetik danışmanlığı sağlamak, prognozu belirleyebilmek ve gelecek nesillere yönelik birincil koruma sağlayabilmek için ülke genelinde uygulanabilecek sağlık politikalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gelişme geriliği, Kromozomal Karyotipleme, Kromozomal Mikroarray, MECP2, Tüm Ekzom Dizileme

Abstract

Objective: Developmental delay (DD) and intellectual disability (ID) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of diseases. Genetic causes constitute an important part of the underlying etiology of DD/ID cases. Our aim in this study was to investigate the data on the genetic diagnosis rates of cases with DD/ID.

Materials and Methods: Hospital records of 578 cases aged 0-6 years, who were referred to developmental tests between January 2020 and December 2020 with a preliminary diagnosis of DD/EY, were retrospectively analyzed. The results of genetic tests for these cases were evaluated.

Results: The rate of cases with DD/ID as a result of the developmental test was 68.3%. Among the cases diagnosed as DD/ID, the rate of the cases who applied to the genetic polyclinic was 7.4%. As a result of the applied genetic tests, the rate of detection of genetic variants associated with DD/ID was 37.9%.

Conclusion: Restrictions on genetic evaluation and access to genetic tests in neurodevelopmental disorders are an important problem all over the world. In our study, the rate of referral to genetics of DD/ID cases was found to be low when compared to the data of many available countries. In our country, health policies that can be implemented throughout the country are needed in order to provide appropriate genetic counseling for cases diagnosed with DD/ID, to determine the prognosis, and to provide primary protection for future generations.

Key words: Chromosomal Karyotyping, Chromosomal Microarray, Developmental delay , MECP2, Whole Exome Sequencing

1. Giriş

Gelişim geriliği (GG) ve entelektüel yetersizlik (EY), muhakeme, öğrenme ve problem çözme gibi zihinsel işlevlerde ve günlük sosyal ve pratik becerilerde belirgin kısıtlılıklarla karakterizedir [1]. Başlangıcı 18 yaşından önce olmalıdır ve GG/EY tanısı 18 yaş altında sıklıkla karşılaşılan nörogelişimsel bozukluklardandır [2]. Dünyadaki prevalansı yaklaşık %1-3 arasında saptanmıştır [3,4]. Ülkemizde 2002 yılında “Türkiye Özürlüler Araştırması” adı altında yapılan araştırmaya göre GG/EY toplum oranı %5,49 olarak hesaplanmıştır (Devlet İstatistik Enstitüsü Özürlüler İdaresi Başkanlığı “Türkiye Özürlüler Araştırması 2002). İzmir il merkezinde 3 ila 60 ay arasındaki GG/EY sıklığını değerlendiren bir çalışmada bu oran %6,4 olarak saptanmıştır [5]. Ülkemizde oranların yüksek olmasının sebeplerinden birisi olarak akraba evliliği vurgulanmaktadır.

GG/EY etiyolojisi heterojendir. Tanıyı netleştirmek için yaş grubuna uygun testler uygulanmaktadır. Ülkemizde GG’de gelişim değerlendirmesinde sık kullanılan ve standardize edilmiş araçlardan bazıları şunlardır: Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Denver-II, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) [6,7]. Ağır düzeyde gelişim geriliği olan olgular motor, dil ve sosyal iletişim becerilerinin belirgin derecede geri kalması nedeniyle daha erken yaşta fark edilirken, hafif düzey gelişim geriliği gösteren olgular okul hayatına başlayasıya kadar gizli kalabilmektedir. Hafif düzeydeki olgular okul dönemine kadar başvuruda bulunmamaktadır. Okul öncesi dönemde başvuruda bulunan olgular çoğunlukla orta ve ağır düzey geriliği olup erken belirti veren olgulardan oluşmaktadır.

GG/EY, yaşam boyu devam eden kronik bir hastalık grubu olduğundan bu hastalığı önlemeye yönelik çalışmalar önem taşımaktadır. EY tanılı olguların ailelerine uygun genetik danışmanlığın verilmesi yeni nesiller için birincil önleme stratejileri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu olguların değerlendirilmesi ve takibi sırasında disiplinlerarası iş birliği gerekmektedir. GG/EY ile ilişkili olduğu bilinen genetik

varyantların sayısı yeni gelişen teknolojiler sayesinde her geçen gün artmaktadır.

Ülkemizde GG/EY tanılı olguların hangi sıklıkta genetik polikliniğine başvurduğu ve genetik tanılama oranlarına dair yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmadaki amacımız, GG/EY tanısı olan olguların genetik tanılama oranlarına ilişkin bilgilerin toplanmasıydı. Bu sayede, ülkemizde GG/EY tanısı olan olguların özelliklerinin belirlenmesi ile ilgili bilgiler ışığında farkındalık oluşturup eksiklerimizi tespit ederek mümkün olduğunca koruyucu sağlık politikaları geliştirmek sonraki hedeflerimiz arasındadır.

2. Materyal ve Metot

2.1 Örneklem

Geçmiş tıbbi kayıt incelemesine dayanarak, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi’nde GG/EY ön tanısıyla 1 Ocak 2020- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında gelişim testlerin yönlendirilen olgular çalışmamıza dahil edildi. Aşağıdaki alanlardan iki veya daha fazlasında önemli gelişimsel gerilik (>2 standart sapma) olarak GG/EY olarak çalışmaya dahil edildi: dil-bilişsel alanı, ince motor alanı, kaba motor alanı ve sosyal beceri-özbakım alanı. GG/EY öntanısıyla gelişim testlerine yönlendirilen tüm olguların genetik polikliniğine başvuru kayıtları, uygulanan genetik testler ve bu testlerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

2.2 Araştırma izni

Bu çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik kurul onamı alınmıştır (2021/98-14/01/2021)

2.3 Genetik Analiz

2.3.1 Kromozomal karyotipleme

Periferik venöz kandan kromozom analizi yapıldı. Çalışma için fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan T-lenfosit kültürleri kullanıldı. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri için Giemsa tripsin bantlama tekniği (500-550 bant seviyesi) ile kromozomlar incelendi. G-bandlı 30 metafaz alanı, 200 Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi

(International System for Human Cytogenetic Nomenclature; ISCN)'ne göre değerlendirildi.

2.3.2 DNA dizi analizi

Genomik DNA (gDNA), periferik venöz kan örneklerinden QIAamp Blood&Tissue kit protokolüne (Qiagen, Hilden, Almanya) göre izole edildi. Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron bölgelerini içeren MECP2 geni dizi analizi yapıldı.

2.3.3 Frajil X FMR1 Geni CGG Üçlü Tekrar Sayısı Analizi

Hastanın periferik kanından izole edilen DNA örneğinde Frajil X hastalığı ile ilişkili FMR1 geni CGG üçlü tekrar sayısı LabGscan FRAXA kiti kullanılarak analiz edildi.

2.3.4 Kromozomal mikroarray

Kopya sayısı değişikliklerini saptamak için kullanılan moleküler karyotipleme, Illumina CytoSNP-12 v2.1 mikrodizileme sistemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar BlueFuse Multi 4.5(32178) programı ile analiz edildi. 1Mb ve/veya üzerindeki kayıp ve kazanç değişkenleri değerlendirildi.

2.3.5 Tüm ekzom dizileme (TED)

Olguların genom tüm kodlama bölgeleri, Twist Bioscience (Güney San Francisco, ABD) tarafından Twist Library Preparasyon EF Kiti (Enzimatik Parçalanma) kullanılarak MGI DNBSEQ-G400 Platformu aracılığıyla TED analizi kullanılarak dizilendi. Ham verileri Genomize ®(<https://seq.genomize.com>) veri analiz platformu üzerinden değerlendirildi. Klinik özelliklerle ilişkili patojenik varyantlar sırasıyla ilerleyen adımlara göre filtreledi: 1) tüm yanlış anlamlı, anlamsız, çerçeve kayması, çerçeve ve sinonim varyantlar, 2) popülasyon çalışmalarında minör allel frekansı <%1,0 olan varyantlar [1000 Genom (1000G), ESP, ExAC ve Genom Toplama Veritabanı (gnomAD)]. Genome Integrative Viewer, dizi verilerini görüntülemek için kullanıldı. HGMD® ve ClinVar (<http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) veritabanlarındaki yeni varyantlar kontrol edildi. Yeni varyantların patojenitesi, in-siliko varyant tahmin programları [Mutation Taster, CADD (Combined Annotation Dependent Depletion)] kullanılarak yorumlandı. Patojenite sınıflandırması

Amerika Tıbbi Genetik ve Genomik Topluluğu (American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG) kriterlerine göre yapıldı [8].

2.4 İstatiksel Analiz

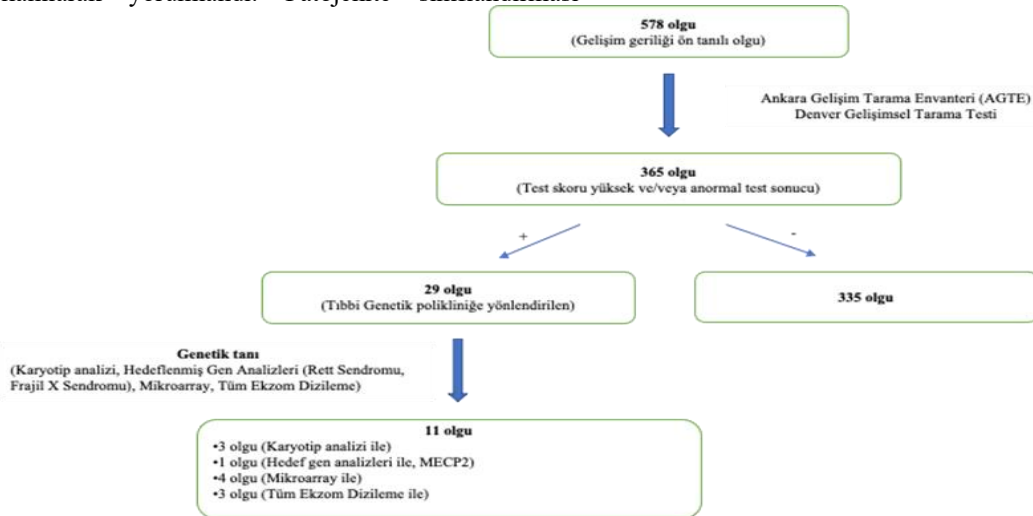
İstatiksel analiz, R yazılımı (R software, version 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada nümerik veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler kullanılırken kategorik veriler için frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

GG/EY ön tanısı ile gelişim testi uygulanan 0-6 yaş arasında 578 olgu çalışmaya dahil edildi. Beş yüz yetmiş sekiz hastanın; %33,5'i (n=205) kız; %64,5'i (n=373) erkekti. Ortalama yaşları 39,1±17,4 (4-72) aydı. Uygulanan gelişim testi sonucunda GG/EY saptanan olguların sayısı 395 ve gelişim testi uygulanan tüm olguların içerisindeki oranı ise %68,3 idi. GG/EY saptanan olguların %33,4'ü (n=132) kız; %66,6'sı (n=263) erkekti. Ortalama yaşları 41,1±16,1 (5-72) aydı. GG/EY tanısı alan olguların içerisinde genetik polikliniğine başvuruda bulunan olguların sayısı 29 ve tanı alan olguların içerisindeki oranı ise %7,4 idi. Genetik polikliniğine başvuran GG tanılı olguların %37,9'u (n=11) kız; %62,1'i (n=18) erkekti. Ortalama yaşları 34,2±15,3 (7-72) aydı.

Uygulanan genetik testler sonucunda GG ile ilişkili genetik varyant saptanan olgu sayısı 11 olup genetik polikliniğe başvuran olgular arasında genetik tanı oranı %37,9 idi. Karyotip analizi ile 3 olguda, hedef gen analizi ile 1 olguda, kromozomal mikroarray ile 4 olguda ve TED ile 3 olguda klinik ile ilişkili varyant saptanmıştır. Çalışmamızdaki olgulara uygulanan genetik tanısal değerlendirme ve sonuçları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Gelişim geriliği/entelektüel yetersizliği olan olgulara yaklaşım

3.2 Tartışma

GG/EY nedeniyle izlenen olguların genetik polikliniğine yönlendirilmesi konusunda uluslararası yazında fikir birliği vardır [9–13]. Ayrıca, klinik kullanımda uygulanması için çeşitli kılavuzlar ve algoritmalar da oluşturulmuştur. Oluşturulan bu algoritmalara rağmen dünyada nörogelişimsel bozukluk tanısı olan çocukların genetik değerlendirmesinin yetersiz düzeyde kaldığı vurgulanmaktadır. Genetik testleri yapılan otizm spektrum bozukluğu tanılı çocukların oranı %16,5-%45 arasında bildirilmektedir. GG/EY tanılı olan olguların ise %43 kadarına bir genetik test uygulandığı bildirilmektedir [14–16]. Bu oranlar Amerika Birleşik Devletleri'ne ait iken Avrupa ülkelerinde ise bu oranlar ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Fransa'da otizm spektrum tanısı olan çocukların %61,7'si genetik test ile değerlendirilmiş olduğu bildirilirken, İspanya'da ise bu oran %13'e

düşmektedir [17,18]. Her ne kadar kılavuzlar GG/EY veya otizm spektrum bozukluğu tanısı olan olguların mutlaka genetik değerlendirmesinin yapılması gerekliliğini vurgulasa da çalışmalar uygulamanın klinik pratikte kısıtlı olduğunu göstermektedir. Bu amaçla, özellikle pediatrik yaş grubuyla çalışan hekimlerin bu alanda çalışmalarını arttırmayı amaçlayan yazılar yayınlanmaktadır. Yazını incelediğimizde, ülkemizde GG/EY tanılı olgularda genetik değerlendirme ve tanılama oranlarına yönelik olarak bir oran bulunamamıştır. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz GG/EY tanısında genetik değerlendirmenin %7,4 oranında saptanması Amerika Birleşik Devletleri ya da Avrupa ülkelerinde bildirilen oranların da altında kalmaktadır. GG/EY veya otizm spektrum bozukluğu tanısı olan olgularda uygulanacak olan genetik test algoritması yönelik kılavuzlarda önerilerde bulunmaktadır. İlk aşamada şüphe duyulan spesifik bir genetik tanı mevcut ise buna yönelik hedeflenmiş gen analizi planlanmaktadır (Örneğin; Rett Sendromu, Frajil X sendromu..). Fakat, nörogelişimsel bozukluğu olan çoğu olguda anamnez, fizik muayene ve aile öyküsü sonucunda spesifik bir ön tanı oluşturmak mümkün olmamaktadır. Bu olgularda ilk basamak test olarak kromozomal karyotipleme ve kromozomal mikroarray testi önerilmektedir [12]. Birinci basamak testlerinde klinik ilişkili varyant saptanmayan olgulara yönelik hedeflenmiş gen panelleri ve/veya TED önerilmektedir. Anne-baba arasında akrabalık ve/veya aynı aileden etkilenmiş birden fazla birey olması durumunda özelleşmiş basamaklar kullanılabilir. Özellikle bu ailelerde hedeflenmiş gen panelleri ve/veya TED tanı amacıyla kullanımda büyük fayda sağlamaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların genetik tanı oranlarını inceleyen bir çalışmada, 19 çalışmanın kromozomal mikroarray verileri ve 7 çalışmanın TED verileri incelenmiştir. Bu çalışmada GG/EY tanısında kromozomal mikroarray için tanı oranı ortalama %13,7 (%4,5-%28), TED için ortalama %34 (%28-%43) olarak bildirilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda GG/EY nedeniyle genetik polikliniğinde değerlendirmesi yapılan

olgularda genetik tanı oranı %37,9'du. Genetik tanısını koyduğumuz olguların farklı genetik test basamaklarından tanılama açısından faydalandığını belirledik. Klinikle ilişkili genetik varyant saptadığımız genetik test yöntemleri şu şekildeydi; kromozomal karyotipleme, kromozomal mikroarray, TED ve hedeflenmiş gen analizi. Bu sonuçlar, GG/EY genetik etiyojisini araştıran merkezler için kılavuzlarda önerilen tüm genetik testlere ulaşılabilir olmasının önemini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi tek merkez verilerini içeriyor olmasıydı. Ancak çalışmanın kapsadığı tarihlerde ilimizde genetik değerlendirmenin yapılabildiği tek kurum olmasının çalışmanın güvenilirliğini arttırdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarının tüm ülkede sağlık kayıtlarını içeren verilerle test edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, çalışmamızda GG/EY tanısında genetik başvurularındaki düşük oranların nedenlerine yönelik olarak bir değerlendirme yapılmamıştır.

4. Sonuç

Nörogelişimsel bozukluklar için genetik değerlendirme ve genetik testlere ulaşımına ilişkin kısıtlılıklar sadece ülkemizde değil tüm dünyada vurgulanmaktadır. Ayrıca GG/EY'li çocukları takip eden klinikler tarafından, önerilen genetik testlerin yeterince kullanılmadığı da anlaşılmaktadır. GG/EY'li çocuklar için genetik testlerin kullanımıyla ilgili güncel eğitimlerin, pediatri uzmanlık müfredatından tıp eğitimi de kapsayacak şekilde eğitim seviyelerinin tüm basamaklara entegre edilmesi bu problemi çözmeye son derece yardımcı olacaktır. En önemlisi ülkemizde GG/EY tanılı olgular için uygun genetik danışmanlığı sağlamak, prognozu belirleyebilmek ve gelecek nesillere yönelik birincil koruma sağlayabilmek için ülke genelinde uygulanabilecek sağlık politikalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. Tassé, M.J, Luckasson, R, Nygren, M, AAIDD proposed recommendations for ICD-11 and the condition previously known as mental retardation, *Intellectual and developmental disabilities*, 2013, 51(2), 127–31.
2. Mukaddes, N.M, Ercan, E.S, Nörogelişimsel Bozukluklar; İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2018
3. Thapar, A, Rutter, M, Neurodevelopmental disorders. Rutter's child and adolescent psychiatry, 2015,31–40.
4. Ismail, F.Y, Shapiro, B.K, What are neurodevelopmental disorders? *Current opinion in neurology*, 2019, 32(4), 611–616.
5. Demirci, A, İzmir il merkezinde 3-60 ay arası çocuklarda gelişme geriliği prevalansı, 2015
6. Tunçeli, H.İ, Zemmrat, R, Erken çocukluk döneminde gelişimin değerlendirilmesi ve önemi, *Eğitim Kuram ve Uygulama Araştırmaları Dergisi*, 2017, 3(3), 1–12.
7. Demirci, A, Kartal, M, Çocukluk dönemine ait önemli bir sorun: Gelişme geriliği ve erken tanının önemi, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2012, 3(4), 1–6.
8. Richards, S, Aziz, N, Bale, S, Bick, D, Das, S, Gastier-Foster, J, Grody, W.W, Hegde, M, Lyon, E, Spector, E, Voelkerding, Rehm, H.L, Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genetics in medicine*, 2015, 17(5), 405–423.

9. Moeschler, J.B, Shevell, M, Saul, R.A, Chen, E, Freedenberg, D.L, Hamid, R, Jones, M.C, Stoler, J.M, MD; Tarini, B.A, Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays, *Pediatrics*, 2014, 134(3), e903–18.
10. Muhle RA, Reed HE, Vo LC, Mehta S, McGuire K, Veenstra-VanderWeele J, Pedapati E, Clinical Diagnostic Genetic Testing for Individuals With Developmental Disorders, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2017, 56(11), 910.
11. Miller, D.T, Adam, M.P, Aradhya, S, Biesecker, L.G, Brothman, A.R, Carter, N.P, Church, D.M, Crolla, J.A, Eichler, E.E, Epstein, C.J, Faucett, W.A, Feuk, L, Friedman, J.M, Hamosh, A, Jackson, L, Kaminsky, E.B, Kok, K, Krantz, I.D, Kuhn, R.M, Lee, C, Ostell, J.M, Rosenberg, C, Scherer, S.W, Spinner, N.B, Stavropoulos, D.J, Tepperberg, J.H, Thorland, E.C, Vermeesch, J.R, Waggoner, D.J, Watson, M.S, Martin, C.L, Ledbetteret .D.H, Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies, *The American Journal of Human Genetics*, 2010, 86(5), 749–64.
12. Srivastava, S, Love-Nichols, J.A, Dies, K.A, Ledbetter, D.H, Martin, C.L, Chung, W.K, Firth, Frazier, T, Hansen, R.L, Prock, L, Brunner, H, Hoang, N, Scherer, S.W, Sahin, M, Miller, D.T, NDD Exome Scoping Review Work Group, Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine*, 2019, 21(11), 2413–21.
13. Michelson, D.J, Shevell, M.I, Sherr, E.H, Moeschler, J.B, Gropman, A.L, Ashwal, S, Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology*, 2011, 77(17), 1629–35.
14. McGrew, S.G, Peters, B.R, Crittendon, J.A, Veenstra-VanderWeele, J, Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *Journal of autism and developmental disorders*, 2012, 42(8), 1582–91.
15. Roesser, J, Diagnostic yield of genetic testing in children diagnosed with autism spectrum disorders at a regional referral center, *Clinical pediatrics*, 2011, 50(9), 834–43.
16. Savatt, J.M, Myers, S.M, Genetic testing in neurodevelopmental disorders, *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9, 52.
17. Amiet, C, Couchon, E, Carr, K, Carayol, J, Cohen, D, Are there cultural differences in parental interest in early diagnosis and genetic risk assessment for autism spectrum disorder? *Frontiers in pediatrics*, 2014, 2, 32.
18. Codina-Solà, M, Pérez-Jurado, L.A, Cuscó, I, Serra-Juhé, C. Provision of genetic services for autism and its impact on Spanish families, *Journal of autism and developmental disorders*, 2017, 47(10), 2947–56.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 310-313

Güney Marmara Bölgesinde Yaşayan İleri Yaş Hastalarda Sigara ve Akciğer Kanseri: Epidemiyolojik Çalışma

Tobacco and lung cancer in elderly patients who lives in southern marmara: epidemiological study

Mustafa Akın^{1*}

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Balıkesir Türkiye

e-mail: dr.mustafaakin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6570-5405

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Akın

Gönderim Tarihi / Received:02.02.2022
Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2022
DOI: 10.34087/cbusbed.1067251

Öz

Giriş ve Amaç: Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise meme, tiroit ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada yer alır. Akciğer kanserinin etyolojisinde çevresel faktörler önemli olup sigara bunların %80-90'dan sorumludur. Öyle ki epidemiyolojik çalışmalarda akciğer kanseri riskinin sigara içenlerde, içmeyenlere göre 20 kat daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu bilgilere rağmen dünyada yaklaşık bir milyon kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir. Biz bu çalışmada bölgemizde yaşayan 65 yaş üstü akciğer kanserli olguların dağılımını ve sigara içme oranlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 2015-2018 yılları arasında ilimizde yaşayan ve kliniğimize başvuran akciğer kanserli toplam 351 hastanın 65 yaş ve üstü olan toplam 128'i dahil edildi. Olguların başvuru semptomları, histopatolojik verileri, klinik evreleri, sigara alışkanlıkları, özgeçmişleri, soy geçmişleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve yaşam süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 65 yaş ve üzeri 128 hastanın %93.8'i (n=120) erkek olup %6.2'si (n=8) kadın idi. Ortalama yaş 72.4±6.9 (65-87) idi. Hastaların doktora en sık başvuru nedeni öksürük (%41.3) idi. Hastaların eğitim durumu incelendiğinde çoğunlukla (%66.6) ilkokul mezunu oldukları saptandı. Hastaların %7.8'i hiç eğitim almamıştı. Olgularımızın mesleklerini gruplandırdığımızda en fazla (%39.5) marangoz, şoför, madenci ve işçi olduğunu gördük. Ek olarak %26.9'u çiftçi-hayvancılık ile uğraşırken %17.6 esnaf ve %16.1 beyaz yakalı idi. 65 yaş üstü akciğer kanserli olgularımızda sigara içme oranı %87.4 (n=97) idi. Ek olarak bu olguların %54.1'i 2 paket/gün, %19.8'i 1 paket/gün ve %13.5'i 3 paket/gün sigara kullanmaktaydı. Sigara içicilik süresi olguların %72.1'de 30 yılın üzerindeydi. 65 yaş üstü akciğer kanserli olgularda en sık gözlenen histolojik alt tip %37.4 (n=46) skuamöz hücreli kanser olup adeno kanser %30.1 (n=37), büyük hücreli kanser %14.6 (n=20), küçük hücreli %16.3 (n=23), miks tip %1.6'dır (n=2). Sigara kullanımı ile histoloji arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sigara içenlerde skuamöz hücreli kanser (%40.9), sigara içmeyenlerde ise adeno kanser (%78.6) daha fazlaydı. Tanı anında olguların çoğu %67,1 (n=86) evre 4 idi. Olguların %10.2'sine cerrahi uygulanırken, %35.2'si kemoradyoterapi, %47.7'si kemoterapi, %12.5'si sadece radyoterapi almıştır.. Hastanemizde 65 yaş üstü hastalarda en sık kullanılan kemoterapi %42.5 ile (n=37) paklitaksel/karboplatindi. Takipli olgularımızın genel sağ kalım ortalaması 339,440±424,494 gün, progresyonsuz sağ kalım 311,040±481,434 gün idi.

Sonuç: İlimizde yaşayan 65 yaş üstü akciğer kanserli hastalarda sigara içme oranı yüksektir. Tanı anında hastalık daha çok ileri evrededir. İleri evrede yüksek mortalite oranlarına ek olarak tedavi maliyetlerinin de artması nedeniyle ülkemizde sigarayı bırakma kampanyalarına destek vermeliyiz.

Anahtar kelimeler: Akciğer Kanseri, Sigara, İleri yaş.

Abstract

Objective: Lung cancer is the most common cancer type in men overall our country. It is fourth one in women after breast, thyroid and colorectal cancers. Enviromental factors have important role on the etiology such as tobacco is responsible from 80-90%. Namely as determined in epidemiological studies smokers has risk of lung cancer 20 times

higher than non-smokers. Despite these knowledge near one million people worldwide are guessed to be tobacco smokers. Our aim in this study is to define distribution of lung cancer cases over 65 years and smoking ratios.

Materials and Methods: 128 patients over 65 years involved the study from 351 lung cancer patients living in our region and referred to our clinic between 2015-2018. File records included clinical symptoms, histopathological data, clinical staging data, tobacco smoking habits, personal background, family history, applied treatment procedures and survival durations of the cases.

Results: In our study 93.8 % (n=120) of the patients were men and 6.2% (n=8) were women. Mean age was 72.4±6.9 (65-87) years. Coughing (41,3%) was the mostly seen clinical symptom. Education data showed they were mostly (66,6%) graduated from primary school. 7,8% of them were non literated. We have seen carpenter, driver, miner and employee in our patients mainly (39,5%). Additionally 26,9% were farmer, 17,6% were tradespeople and 16% were whitecollar workers. Smoking ratio was 87,4% (n:97) in our lung cancer cases over 65 years. And 54,1% of these were smoking 2 packets/day, 19,8% were smoking 1 packet/day, 13,5% were smoking 3 packets/day. Duration of smoking was over 30 years in 72,1% of them. In lung cancer people over 65 years mostly seen histological subtype was squamous cell cancer at 37,6% (n:46), adenocancer was at 30,1% (n:37), large cell cancer was at 14,6% (n:20), small cell cancer was at 16,3% (n:23) and mixed type was at 1,6% (n:2). Significant relation has found between smoking and histological type. Smokers had squamous cell cancer (40,9%) whereas non-smokers had adenocancer (78,6%) mostly. 66,7% of the cases, most of them, were stage 4 at time of diagnose (n:84). 10,2% had performed surgery ,35,2% recieved chemoradiotherapy, 47,7% received chemotherapy and 12,5% had only received radiotherapy. In our clinic paclitaxel/carboplatin was used frequently 42,5% (n:37) as chemotherapy regimes in over 65 years. Overall survival were 339,440±424,494 days and progression free survival were 311,040±481,434 in our cases.

Conclusion: Smoking rates are high in patients over 65 years with lung cancer living in our city. Stage of disease was mostly high at diagnose. Because of increasing treatment costs in addition to high mortality rates of lung cancer, we should support smoking cessation companies. In conclusion, we suggest to determine the method to be applied in coronary bypass surgery according to the patient's risk scoring.

Key words: Elderly, Lung Cancer, Tobacco.

1. Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden ölmektedir. Türkiye İstatistik Kurumunun 2021 verilerine göre de akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüyken kadınlarda meme, troid ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbite nedeni olan bir hastalık haline gelmiştir. 2010 yılında dünyada 1.5 milyon kişi akciğer kanserinden ölmüş olup tüm kanserden ölümlerin %19'unun nedenidir (1).

Akciğer kanseri nedenleri sıklık sırasına göre; sigara (%91.5), çevresel asbest maruziyeti (%11.6), aile öyküsü (%9.6) ve tüberkülozla ilişkili fibrotik skar (%7.6) olarak tespit edilmiştir (2). Birçok nedenle oluşsa da hastaların yaklaşık %85-90'ında sigara içimine rastlaması, sigaranın hastalık oluşumundaki önemini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda kanser gelişme riski sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara tipi ve günlük tüketilen sigara miktarından etkilenmektedir (3). Pasif sigara içiminde risk %3,5'tir. Sigara içmek kadınlarda %90 erkeklerde %79 oranında akciğer kanseri ile direkt olarak ilişkilidir (4). Tüm bu bilgilere rağmen dünyada yaklaşık bir milyon kişinin sigara içtiği tahmin edilmektedir. Akciğer kanserinin ileri yaşta görülme sıklığı artmakta, 6. ve 7. dekadlarda pik yapmaktadır. 50 yaş altında ise görülme sıklığı %5-10 civarındadır (5). Biz bu çalışmada ilimizde yaşayan 65 yaş üstü akciğer kanserli olguların dağılımını ve sigara içme oranlarını belirlemeyi amaçladık.

2. Materyal ve Metot

2015-2018 yılları arasında kliniğimize akciğer kanseri tanısıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bölgemiz dışında yaşayıp tedavi için kliniğimize gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu süre zarfında bölgemizde yaşayan ve kliniğimize başvuran akciğer kanseri tanılı toplam 351 hasta mevcuttu. Çalışmamıza bu hastalardan 65 yaş ve üstü olan toplam 128 hasta dahil edildi. Olguların başvuru semptomları, histopatolojik verileri, klinik evreleri, sigara alışkanlıkları, özgeçmişleri, soy geçmişleri, uygulanan tedavi modelleri kaydedildi. Sağ kalım sonuçlarına esas olmak üzere ölenlerin ölüm tarihleri; hastanede vefat etmiş ise hastane kayıtlarından, hastanede ölüm kaydı yok ise yakınlarına telefonla ulaşılarak öğrenildi. Veriler dosyalardan elde edildikten sonra SPSS 16,0 programıyla bilgisayar ortamında analiz edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmamıza dahil edilen 65 yaş üstü 128 olgunun %93,8'i (n=120) erkek olup %6,2'si (n=8) kadın idi. Ortalama yaş 72.4±6.9 (65-87) idi. Akciğer kanseri sadece bir hastada tarama ile saptanmıştı. Hastaların doktora başvurma nedenleri; öksürük (%41,3), dispne (%26,9), ağrı (%17,3), hemoptizi (%9,6) ve halsizlik (%3,9). Hastaların eğitim durumu incelendiğinde çoğunlukla (%66,6) ilköğretim mezunu oldukları saptandı. Hastaların %7,8'i hiç eğitim almamış iken %6'sı lise mezunuydu. Üniversite mezunu sadece bir olgu vardı. Olgularımızın mesleklerini gruplandığımızda en fazla (%39,5) marangoz, şoför, madenci ve işçi olduğunu gördük. Ek olarak %26,9'u çiftçi-hayvancılık ile uğraşırken %17,6 esnaf ve %16'ı beyaz yakalı idi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 65 yaş üstü akciğer kanserli olgularda sigara içme oranı %87,4'tü (n=97). Bu olguların %54,1'i 2 paket/gün, %19,8'i 1 paket/gün ve %13,5'i 3 paket/gün sigara kullanmaktaydı. Sigara içicilik süresi olguların %72,1'inde 30 yılın üzerindedir. Ailede akciğer kanseri öyküsü sadece 8 olguda (%7,4) mevcuttu. 65 yaş üstü akciğer kanserli olgularda en sık gözlenen histolojik alt tip %37,5 (n=48) ile skuamöz hücreli kanser olup, adenokanser %29,6 (n=38), büyük hücreli kanser %15,6 (n=20), küçük hücreli %15,6 (n=20), miks tip %1,6'dır (n=2). Sigara kullanımı ile histoloji arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (p<0,05). Tanı anında olguların çoğu evre 4 idi. Olguların %10,2'sine cerrahi uygulanırken, %35,2'si kemoradyoterapi, %47,7'si kemoterapi, %12,5'si de sadece radyoterapi almıştı. Altı olgu ise tedaviyi reddetmişti. Hastanemizde 65 yaş üstü hastalarda sistemik tedavide en sık kullanılan kemoterapi protokolü %42,5 (n=37) ile paklitaksel/karboplatin'dir. Sık kullanılan diğer ajanlar %10 karboplatin+doksetaksel, %8 sisplatin/doksetaksel, %8 sisplatin/etoposid ve %4,6 sisplatin/gemstabin'dir. Takipli olgularımızın genel sağ kalım ortalaması 339,440±424,494 gün, progresyonsuz sağ kalım 311,040±481,434 gün idi.

Akciğer kanserli olguların büyük çoğunluğu 50 ile 80 yaş arasındadır. Gençlerde ise daha az (%1,3-5,5) rastlanmaktadır (6). Yaşlı hastalarda hem yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, hem de komorbid hastalıklar nedeniyle kanser tedavisinin uygulanma kararı, ilaç dozları, tolerabilitesi, sağ kalıma katkısı, genç hastalara göre farklılık göstermektedir. Hastaların bir kısmının ölüm nedeni, kanser değil altta yatan diğer komorbid hastalıklar olabilmektedir. Hastaların çoğu (yaklaşık %65-80) başvuru sırasında ileri evrede bulunduğu için opere edilememektedir (7). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tanı anında olguların %67,1'i (n=86) evre 4 idi. Hastaların hem yaşlı olması hem de ileri evrede tanı konulması sebebiyle tedavi yöntemlerinin de hastaya özgü olarak planlanması ve tüm tedavi yöntemlerinin gereksinime göre uygulanması gerekmektedir. Hastanın performans durumuna göre farklı kemoterapi ajanları tek başına veya kombine şekilde uygulanabilmekte radyoterapi de gereksinimlere göre eş zamanlı veya kemoterapiyle ardışık olarak uygulanabilmektedir. Kliniğimizde karboplatin bazlı kemoterapiler yaşlı akciğer kanserli hastalarda en sık kullandığımız rejim olmuştur. Benzer şekilde Corre ve arkadaşları da geriatrik akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada en sık karboplatin ile beraber ikinci bir ajanın tedavi için verildiğini saptamışlardır (8).

Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde skuamöz hücreli karsinom primer akciğer tümörleri içinde en yaygın olanıdır. Çalışmamızda da skuamöz hücreli karsinom ilk sırada yer alırken arkasından yakın oranı ile adeno karsinom gelmektedir. Bu çalışmada saptanan kanser vakalarının histolojik tip dağılımı Türkiye'de değişik yerleşim bölgelerinde 2000'li yılların başlarında bildirilen vakaların histolojik tip dağılımından, sıralama olarak benzese de oransal olarak farklıdır (9,10). Bizim çalışmamızda akciğer adeno kanserlilerin tüm akciğer

kanserliler içindeki payının ABD'de olduğu gibi yıllar içinde giderek arttığı ve skuamöz hücreli akciğer kanseri ile yakın bir oranda çıktığı görülmüştür (11). Benzer şekilde Havlucu ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları yazıda da skuamöz hücreli kanser sıklığı %35,4, adeno kanser sıklığı da %26,7 bulunmuştur (12). Histolojik tiplerdeki değişiklikler sigara dumanı içeriğindeki düşük tar ve nikotin seviyesi değişiklikleriyle ilişkilidir. Filtreli sigaralarda ihtiyaç duyulan nikotin düzeyine ulaşmak için daha derin inhalasyona gereksinim sonucunda alveoler bölgelerde partikül birikiminin gerçekleşmesi adeno karsinom oluşumunu arttırmaktadır (13). Bizim çalışmamızdaki adeno karsinom sıklığının artmış olması filtreli sigara kullanımının 2000'li yıllara göre arttığını düşündürmektedir. Çalışmamızda sigara içmeyen hastalarda da adeno karsinomun daha sık görülmesi ise literatürle uyumludur (14).

Çalışmamızda erkek hastaların oranı %93,7, kadın hastalar %6,3 olup kadın/erkek oranı 1/15 olarak saptandı. Kadın hastaların oranları ülkemizdeki çeşitli çalışmalar ile farklılık göstermektedir. Sevgi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın/erkek oranı 1 /6,8 olarak saptanmıştır (15). Yine benzer şekilde Köktürk ve arkadaşlarının çalışmalarında kadın / erkek oranı 1/9 olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızda kadın oranının daha az olması bölgemizde akciğer kanserli hastalarda eğitim ve sosyoekonomik durumun düşük olması dolayısıyla da sigara içiminin daha az olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi 339,440±424,494 saptanmış olup güncel literatür bilgileriyle uyumludur. Li ve arkadaşları 109 küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaya KT vererek yaptıkları çalışmada ortalama yaşam süresini 10,5 ay olarak bulmuşlardır (17). Yine Bekçi ve arkadaşlarının 1997-2000 yılları arasında ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağ kalım analizinde ortalama yaşam süresi 7,9±6,6 ay olarak saptanmıştır (18). Günbatır ve arkadaşları da çalışmalarında ortalama yaşam süresi olarak erkeklerde 14 ±2,8 ay, bayanlarda 10 ±1,9 ay olarak saptamışlardır (19). Beklenen yaşam süresinin uzaması ile yaşlı popülasyonda akciğer kanseri insidansı da artmaya devam edecektir. İleri yaş olgularda yaşla birlikte görme, işitme, dokunma duyularında olduğu gibi, ağrı ve ısıyı algılamalarının da zayıflaması nedeniyle olgularda semptomlarını tam olarak belirlemede zorluklar yaşanabilir. Yaşlılardaki yüksek komorbidite oranı nedeniyle yeni gelişen semptomların ayırt edilememesi de söz konusudur. Çalışmamızda olguların çoğunda başvuru esnasında öksürük ve dispne gibi semptomlar mevcut olup Kasapoğlu ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir (20). Bu yaş grubunda artan komorbid hastalıkları da düşünecek olursak tedavi seçeneklerimiz sınırlıyken tedavi maliyetlerimiz artacaktır. Multiple kronik komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı, bozuk fonksiyonel durum ve tedavi çalışmalarında yeterli kanıt olmaması nedeni ile yaşlı olgular gençlere göre daha az efektif tedavi görmektedirler. Tedavi uygulanan olgularda ise gençlere

göre daha fazla toksisite geliştiği görülmektedir. Toksikiteyi azaltmak ve sağkalımı artırmak için bu olguların da içinde olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (21).

4. Sonuç

Bölgemizde 65 yaş üstü akciğer kanserli hastalarda sigara içme oranının yüksek olması ve tanı anında hastaların sıklıkla ileri evrede olması üzücüdür. Oysaki akciğer kanseri erken evrede saptandığında tedavi başarısı çok daha yüksek olan bir hastalıktır. İleri evrede ise yüksek mortalite oranlarına ek olarak tedavi maliyetleri de artmaktadır. Tedavi seçimi ve prognoz tayininde performans durumu ve komorbiditeler en önemli parametrelerdir. Bu nedenle de ülkemizde sigarayı bıraktırma kampanyalarına destek verirken erken tanı için de risk gruplarını daha iyi tanıtmalı ve tarama programlarını da yaygınlaştırmalıyız.

Referanslar

1. Lozano, R, Naghavi, M, Foreman, K, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, 2012, 380, 2095-128.
2. Göksel, T, Akciğer Kanseri Risk Faktörleri İle Histolojik Tıp İlişkisi (Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası Projesi). Türk Toraks Derneği 11. yıllık kongresi bildiri Özetleri kitabı, Antalya, 2008.
3. Halilçolar, H, Tatar, D, Ertuğrul, G, Çakan, A, Acıtaş, M.G, Kömürçüoğlu, B, Epidemiyoloji. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999:17-22.
4. İtil, O, Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A (editör), Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 15-34.
5. Radzikowska, E, Raszowski, K, Glaz, P, Lung cancer in patients under 50 years old, *Lung Cancer* 2001, 33, 203-211.
6. Cangemi, V, Valpino, P, D'Andrea, et al., Lung Cancer In Young Patient, *Panminerva Medica*, 1996, 38, 1-7.
7. Hatipoğlu, A, Non-small cell akciğer kanserinde evrelendirmenin cerrahi tedavi endikasyonları açısından önemi, *Solunum Hastalıkları*, 1996, 7, 155-162.
8. Corre, R, Greillier, L, Le Caër, H, Audigier-Valette, C, Baize, N, Bérard H, Falchero, L, et al., Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study, *Journal of Clinical Oncology*, 2016 Feb 16.
9. Yalman, D, Arıcan, A, Gülersoy, F, Yavaş, Ö, Haydara, A, Akciğer kanserli olgularımızda sigara kullanma alışkanlıkları. Uluslararası katılımlı Çiğar ve Sağlık Kongresi, İstanbul, 29-31 Mayıs 1999.
10. Bülbül, Y, Özlü, T, Öztuna, F, Çetinkaya, M, Kanserlilerin bronkoskopik haritası, Toraks Derneği Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya, 9-13 Nisan 2000.
11. Hoffman, D, Rivenson, A, Murphy, S.L, Chung, F.L, S, Hecht, S.S, Cigarette smoking and adenocarcinoma the lung: the relevance of nicotine-derived nitrosamines, *Smoking-Related Disease*, 1993, 4(3), 165-189.
12. Havlucu, Y, Celik, P, Durmaz, F, Coskun, A.S, Goktalay, T, Yorgancıoğlu, A, Epidemiological changes of patients with lung cancer over years. ERS Kongresi, Barselona 2013.
13. Delgado, J, Martinez, L.M, Sánchez, T.T, Ramirez, A, Iturria, C, González-Avila, G, Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure, *Chest*, 2005, 128, 124-131.
14. Debievre, D, Locher, C et al, Major changes in men with non-small-cell lung cancer (NSCLC) in 10 years: The KBP-2000-CPHG and KBP-2010-CPHG cohorts, ERS Kongresi, Barselona 2013.
15. Sevgi, E, Akkurt, İ, Özşahin, S, Ardıç, S, Altınörs, M, Dayıcan, B, et al., A Retrospective Analysis Of 189 Patients With Lung Cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 1997, 17:191- 199.
16. Köktürk, N, Yeğın, D, Çiftçi, T, Mullaoglu, S, Öztürk, C, Akciğer Kanselerinde Epidemiyolojik Özellikler Yıllar İçinde Değişim Gösteriyor mu? *Türk toraks dergisi*, 2004, 5:137-142.
17. Li J, Chen, P, Dai, C.H, Li, X.Q, Bao, Q.L, Prognostic factors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy, *Oncology*, 2009, 76, 355-362.
18. Bekçi, T, Erdal, N, İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi, *Tıp araştırmaları dergisi*, 2006, 4, 19-23.
19. Günbatır, H, Sertoğullarından, B, Özbay, B, et al., Akciğer Kanseri Olguların Değerlendirilmesi; 3 Yıllık Analiz, *Van Tıp Dergisi*, 2012, 19 (1): 13-20.
20. Kasapoğlu, US, Güngör, S, Arınç, S, Yalçınsoy, M, Mısırlıoğlu, A, et al., Seksen yaş üzerindeki akciğer kanseri olguları ve sağkalımı etkileyen faktörler, *Tüberküloz Toraks*, 2017, 65(2), 97-105.
21. Presley, C.J, Reynolds, C.H, Langer, C.J, Caring for the older population with advanced lung cancer, Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017, 37, 587-596.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 314-318

Covid-19 Enfeksiyonu Geçirmiş ve İyileşmiş Hastalarda Kronotropik Yetersizliğin ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

The Evaluation of Chronotropic Incompetence and Cardiac Functions in Patients Recovered from Covid-19 Disease

Sedat Tas^{1*}, Ümmü Taş²

¹Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

²Department of Cardiology, Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Turkey

e-mail: sedattas2000@yahoo.com ummu.tas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8086-1318

ORCID: 0000-0002-3725-2944

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sedat Tas

Gönderim Tarihi / Received:08.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 16.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1084726

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş hastalarda kronotropik yetersizliğin ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesiyle Covid-19 enfeksiyonunun kalp üzerinde ne tür etkileri olduğunu ve kalbin egzersiz testine kronotropik cevabının ne boyutta olduğunu anlamak ve Covid-19 enfeksiyonunun uzun dönem kardiyovasküler sistem etkilerini saptamak.

Gereç ve yöntemler: 1 Şubat 2021 ve 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran, Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği laboratuvar verileri ile kesinleşmiş ve iyileştikten sonra şikayetleri devam eden ve çalışma kriterlerine uyan 30 hasta alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 60 kişi alındı. Hastaların kardiyoloji rutin değerlendirmesinde her hastaya yapıldığı gibi boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve her hastaya 12-derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi ve sonrasında ekokardiyografileri ve takiben egzersiz stres testleri yapıldı. Kronotropik yetersizlik (KY), kronotropik indeks (Kİ), kalp hızı rezervi (KHR) ve ekokardiyografik veriler hesaplandı. Kronotropik indeks ≥ 8 normal olarak kabul edildi. Ardından 2 grup arasında değişkenler karşılaştırıldı.

Bulgular: Covid-19 sonrası şikayetleri devam eden hastalarda kardiyoloji polikliniğine başvuru sırasında, kontrol grubuna kıyasla kronotropik yetersizlik ve anormal kronotropik indeks oranı sırasıyla anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,002$; $p<0,001$), kalp hızı rezervi ise daha düşük bulundu. Covid-19 sonrası hastalarda, klinik İyileşmeden sonra başvuru zamanında, kontrol grubuna kıyasla LV E/Em ($p=0,903$) ve RV MPI ($p=0,903$) daha yüksek ve RV IVRT ($p=0,924$) kontrol grubuna göre daha uzun saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ekokardiyografik bulgular, kronotropik indeks ve kronotropik yetersizlik arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan hafif Covid-19 hastalığından kurtulanlarda kardiyak anormallik yaygındır. Kronotropik yetersizlik te bu anormalliklerden biri olabilir ve Covid-19 geçirmiş hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Kronotropik yetersizlik, Kronotropik indeks, Covid-19, Egzersiz stres testi.

Abstract

Objective: The aim of our study is to evaluate the chronotropic incompetence and cardiac functions in patients who have had Covid-19 infection and recovered, to understand what kind of effects Covid-19 infection has on the heart and to what extent the chronotropic response of the heart to the exercise test, and to determine the long-term cardiovascular system effects of Covid-19 infectio

Method: Thirty patients who applied to the cardiology outpatient clinic between February 1, 2021 and May 1, 2021, whose Covid-19 infection was confirmed by laboratory sampling and whose complaints continued after recovery, and who met the study criteria, were included. Sixty people matched for age and sex were included as the control group. In the routine evaluation of the cardiology outpatients clinics, height, weight and waist circumference were measured as in each patient, and 12-lead electrocardiography was performed for each patient, followed by echocardiography and exercise stress tests. Chronotropic incompetence, chronotropic index (CI), heart rate reserve (HRR), and echocardiographic data were calculated. Chronotropic index ≥ 8 was considered normal. The variables were compared between the 2 groups

Results: In patients with persistent symptoms after Covid-19, chronotropic incompetence and abnormal chronotropic index rates were found to be significantly higher ($p=0.002$; $p<0.001$), and heart rate reserve was lower, respectively, compared to the control group at the time of admission to the cardiology outpatient clinic. Although LV E/Em ($p=0.903$) and RV MPI ($p=0.903$) were found to be higher and RV IVRT ($p=0.924$) longer in post-covid patients compared to the control group at the time of admission after clinical recover, they were not statistically significant. No significant correlation was found between echocardiographic findings, chronotropic index and chronotropic incompetence.

Conclusion: Cardiac abnormality is common in survivors of mild, mostly self-limited Covid-19 disease. Chronotropic incompetence may also be one of these abnormalities and can be used as an indicator of cardiovascular autonomic dysfunction in patients who have had Covid-19.

Key words: Chronotropic incompetence, Chronotropic index, Covid-19, Exercise stress test.

1. Giriş

Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da, 31 Aralık 2019'da, kaynağı bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı. 9 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, etkenin yeni bir ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olduğunu bildirdi. SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık daha sonra Covid-19 olarak adlandırıldı [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de Covid-19 salgınını pandemi olarak kabul etti [2]. Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda iyileşmeyi takiben çeşitli semptomların devam ettiği görüldü. Bu semptomlardan başlıcaları; çabuk yorulma, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, öksürük, uykusuzluk, çarpıntı ve baş ağrısıdır [3]. İyileşen hastalardaki bu tür şikayetlerin kardiyak tutulumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Puntman ve arkadaşları Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen hastalar üzerinde yaptıkları kardiyak MR çalışmasında %78 oranında kardiyak tutulum görmüşlerdir [4]. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran % 58 olarak saptanmıştır [5]. Hastaların şikayetlerinin devam etmesi olası nedenleri araştırmaya yol açmıştır. Bu nedenler arasında, kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, ani kardiyak ölüm, koroner akımın bozulması, hipertansiyon ve uygunsuz kan basıncı ve kalp hızı cevabı sayılabilir [6]. Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen hastalarda kardiyak tutulumu ve efor testine kronotropik cevabı gözlemek amaçlı planladığımız çalışmamız sonucunda Covid-19 ve kardiyovasküler etkileri konusunda literatüre katkımız olacağını düşünmekteyiz.

2. Materyal ve Metot

1 Şubat-1 Mayıs 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği laboratuvar verileri ile kesinleşmiş [7] çalışma kriterlerine uyan hastalar alındı. Hastalar arasından komorbid hastalığı olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, hipertiroidi,

hipotiroidi, guatr ve diğer tiroid hastalıkları, daha önceden hipertansiyon tanısı olan, diyabetes mellitusu olan, serebrovasküler hastalık öyküsü, 18 yaş altı, ileri derecede düşkün, ciddi kalp kapak hastalığı ve gebeliği olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik verileri ve klinik verileri not edildi. Her hastanın muayenesi yapılarak en az 10 dakikalık istirahatten sonra kan basıncı ölçümü oturur pozisyonda iken yapıldı. Beş dakika arayla yapılan üç ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edildi. Çalışma kriterlerine uyan ve onam formu imzalayan hastaların kardiyoloji rutin değerlendirmesinde her hastaya yapıldığı gibi boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve her hastaya 12- derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi ve sonrasında ekokardiyografileri ve takiben egzersiz stres testleri (EST) yapıldı.

Egzersiz stress testi: Egzersiz testi Bruce protokolu ile ve devamlı EKG monitörizasyonu altında yapıldı. Kan basıncı ve 12 derivasyon EKG kaydı her basamak sonunda ve pik egzersiz sırasında kaydedildi. Sistolik kan basıncının 220 mmHg, diyastolik kan basıncının 120 mmHg'nin üzerine çıkması, sistolik kan basıncının 20 mmHg'den fazla düşmesi, hedef kalp hızına ulaşılması, 1 mm'yi geçen ST segment depresyonu oluşması ve hastanın tolere edememesi durumunda test sonlandırıldı. Kronotropik yetersizlik (KY), yaşa göre öngörülen kalp hızının %85'ine ulaşamaması olarak tanımlandı. Kalp hızı rezervi (KHR), (EST sırasındaki en yüksek kalp hızı - Dinlenme halindeki kalp hızı) formülü kullanılarak elde edildi. Kronotropik indeks (Kİ) ise, [(EST sırasındaki en yüksek kalp hızı - Dinlenme halindeki kalp hızı)/((220-yaş)*0,85)] formülü ile hesaplandı. Gönüllülerim temel medikal bilgileri olgu rapor formuna kaydedildi. Daha sonra bu hastalarına ilk değerlendirmede rutin olarak yapılan ekokardiyografik ölçümleri ve EST verileri rapor formuna yazıldı. Elde edilen veriler 2 grup arasında karşılaştırıldı.

Verilerin analizi: Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Temel istatistikler ile

hastaların özellikleri özetlendi, sayısal parametrelerin özetlenmesinde aritmetik ortalama,±standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik; çarpık dağılım gösteren değişkenlerde non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Parametrik test olarak Student T Testi (Independent Sample T Testi) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare). Bunlara ek olarak değişkenler arasındaki pozitif ya da negatif yönlü ilişkiyi araştırmak için spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışma grubumuz 90 hastadan oluşmakta ve hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (40 [%44,4] erkek, 50 [%55,6] kadın) ve hastaların yaşlarının ortalaması 45,2 ± 12,0 idi. Post-covid-19 hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek beden kitle indeksine (BKİ) sahipti. Kontrol grubu hastaları, post-covid hasta grubuna göre daha yaşlı idi ve sigara içme oranı daha yüksekti ancak aradaki farklar anlamlı değildi. (p=0,117; p=0,390). Benzer şekilde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve istirahat kalp hızları açısından da 2 grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazal klinik ve demografik özellikler
Post-covid (n:30) Kontrol

	Post-covid (n:30)	Kontrol (n:60)	p value
Cinsiyet (K,%)	14/46.7	36/60.0	0.230*
Yaş (year)	42.7±12.5	47.6±11.1	0.117¥
BKİ (kg/m ²)	30.3±4.0	28.2±3.2	0.027 ¥
KH (bpm)	95.3±15.8	88.2±15.5	0.087¥
SKB (mmhg)	130.3±9.1	129.7±7.1	0.778¥
DKB (mmhg)	77.5±8.3	80.6±8.4	0.164¥
Sigara (n,%)	7/23.3	19/31.7	0.411*

* Chi-square test; ¥ Independent t-test, BKİ: Beden kitle indeksi, bpm: Beat per minute, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, K: Kadın

Post-covid hastaların Kİ ve KHR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (p=0,013; p=0,030). Post-covid hastalarının KY oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0,012). Maksimum ve istirahat kalp hızları bakımından 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Post-covid ve kontrol grupları arasında efor testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Post-covid (n:30)	Kontrol (n:60)	p value¥
KHR (bpm)	60.4±19.5	71.6±19.5	0.030
Kİ (ms)	0.74±0.19	0.85±0.13	0.013
MKH (bpm)	155.7±13.1	159.8±15.0	0.259
İKİH (bpm)	95.3±15.8	88.2±15.5	0.087
KY (n, %)	14 (46.7)	10 (16.7)	0.012

* Chi-square test, ¥ Independent t-test. HRR: Kalp hızı rezervi, Kİ: Kronotropik indeks, MKH: Maksimum kalp hızı, İKİH: İstirahat kalp hızı, KY: Kronotropik yetersizlik, bpm: dakikadaki kalp atışı
Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

Ekokardiyografik değerlendirme sonucu elde edilen verilerin iki grup arasında karşılaştırılması sonucunda, iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo-3).

Tablo 3. Post-covid ve kontrol grupları arasında ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

	Post-covid (n:30)	Kontrol (n:60)	p value¥
LAVI (ml/m ²)	35.4±11.5	37.0±10.7	0.565
LVEF (%)	62.2±2.4	63.0±2.5	0.259
LVEDD (cm)	4.31±0.50	4.28±0.54	0.835
LVESD (cm)	2.82±0.25	2.75±0.26	0.305
E (cm/s)	86.6±14.0	88.4±15.2	0.633
A (cm/s)	73.2±15.7	69.5±15.6	0.368
LV E/A	1.23±0.30	1.30±0.24	0.352
DT (ms)	176.2±46.2	167.4±32.7	0.398
LV E/Em	10.5±2.8	10.6±3.7	0.903
RV (cm)	3.32±0.66	3.53±0.60	0.212
RVET (ms)	281.8±37.3	300.5±53.5	0.122
RVIVRT (ms)	75.1±25.8	75.8±31.8	0.924
RVMPI	0.52±0.22	0.53±0.30	0.942
TAPSE	2.25±0.36	2.28±0.24	0.739
LV Sm	8.0±1.5	7.4±1.5	0.094

¥ Independent t-test. LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter, RV: Right ventricle, LAVI: Left atrial volume index, LVEF: Left ventricular ejection fraction, E: Early peak of mitral inflow velocity, A: Late peak of mitral inflow velocity, Em: Early diastolic mitral annular velocity, Am: Late diastolic

mitral annular velocity, E/A ratio: Ratio of early (E) to late (A) peak of mitral inflow velocity, E/Em: Ratio of early (E) peak of mitral inflow velocity to early (Em) diastolic mitral annular velocity, IVRT: Isovolumic relaxation time, Sm: Peak tissular Doppler systolic velocity DT: Deceleration time, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, ET: Ejection time, MPI: Myocardial performance index. Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

Kİ ile KHR (r=0,585, p<0,001) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, Kİ ile yaş, BKİ, cinsiyet ve ekokardiyografik veriler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaş değişkenlerine göre düzeltilmiş korelasyon analizi sonucunda, Kİ ve KHR ilişkisi anlamlı kalmaya devam etti (r=0,736, p<0,001) (Tablo 4).

3.2. Tartışma

Çalışmamızın temel sonuçları şunlardır: (a) Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşen ve çeşitli semptomlarla kardiyoloji kliniğine başvuran hastalarda efor testi sırasında hedef kalp hızına

Tablo 4. Yaş, BKİ ve cinsiyete göre düzeltilmemiş ve düzeltilmiş Kİ'nin diğer değişkenlerle korelasyon analizi

Bağımsız değişkenler	Kİ		Kİ (düzenlenmiş yaş/BKİ/cinsiyet)	
	r coefficient	p value	r coefficient	p value
Yaş	0.226	0.082		
BKİ	-0.148	0.258		
Cinsiyet	0.097	0.460		
KHR	0.585	<0.001	0.736	<0.001
LV E/Em	0.030	0.822	0.038	0.778
LV E/A	-0.227	0.082	-0.231	0.083
RV MPI	0.086	0.512	0.123	0.364

Kİ: Kronotropik indeks, KHR: Kalp hızı rezervi, BKİ: Beden kitle indeksi, LV: Left ventricle, RV: Right ventricle, E/A ratio: Ratio of early (E) to late (A) peak of mitral inflow velocity, E/Em: Ratio of early (E) peak of mitral inflow velocity to early (Em) diastolic mitral annular velocity, MPI: Myocardial performance index
Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

ulaşma oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. (b) Bir diğer efor testi verisi olan Kİ'nin covid geçirip iyileşmiş hastalarda daha düşük olduğunu saptadık. (c) covid geçirip iyileşmiş hastalarda ekokardiyografik veriler açısından anlamlı bir değişiklik saptamadık (d) Kİ ve KHR arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptarken, Kİ, yaş, cinsiyet, BKİ ve ekokardiyografik veriler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Covid-19, tüm otonom sinir ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilen sistemik inflamatuvar aktivasyona neden olur [8]. SARS-CoV'nin miyokardiyal

inflamasyona ve hasara aracılık ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir [9,10]. Covid-19 hastalığına bağlı görülen bu kardiyovasküler sistem tutulumu, düzenleyici mekanizmalardaki bozukluk otonomik disfonksiyona neden olarak sempatik hiperaktivasyon ve/veya vagal bozulma ile sonuçlanabilir. Kronotropik yetersizlik ve düşük Kİ de, otonom disfonksiyonu göstergelerindedir. Birkaç çalışma, Kİ'nin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için yararlı bir öngörücü olduğunu göstermiştir [11,12]. Covid-19 ile ilişkili uzun dönem etkilerden biri olan kardiyovasküler otonomik disfonksiyona yoğun bir ilgi vardır ve bu konu ile ilgili ambulatuvar ritim ve tansiyon holter verilerinin kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır [13]. Bununla birlikte kalıcı semptomları olan post-covid hastalarda treadmill stres testi uygulaması ve Kİ, KY ve KHR arasında bir ilişki olup olmadığı ile ilgili literatürde veri miktarı sınırlıdır. Biz çalışmamızda covid-19 geçirip iyileşmiş hastalara treadmill stres testi uyguladık ve bu hastalar arasında kronotropik yetersizlik oranının daha yüksek ve Kİ'nin daha düşük olduğunu gördük. Aynı zamanda Kİ ile KHR arasında anlamlı ilişki gördük. Öztürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde Kİ ve KHR arasında pozitif yönde anlamlı ilişki buldular [14]. Bir başka çalışmada Jae ve arkadaşları, orta yaşlı insanlarda düşük kronotropik indeksin iskemik inme riskini arttırdığını öne sürdüler [15].

Covid-19 enfeksiyonunun RV'yi direkt ya da dolaylı yoldan etkilediği ve akciğerde akut ve kronik değişiklikler oluşturduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır [16]. RV'nin boyutundaki ve fonksiyonundaki bu değişimlerin sistemik inflamatuvar cevabın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda, Covid-19 geçirip iyileşmiş hastalarda LV ve RV boyutları ve sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından anormallik saptamadık.

4. Sonuç

Çalışmamızda Covid-19 geçirmiş ve iyileşmiş hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun birer göstergesi olan Kİ, KHR ve KY parametrelerinde anormallik gördük. Covid-19 hastalığının uzun etkilerini yaşayan hastalarda otonomik disfonksiyon ortak bir sorun olabilir. Bu parametreler, Covid-19'dan sonra kalıcı semptomları olan hastalar için terapötik hedefler olabilir ve geniş çaplı, uzun vadeli çalışmalar ile desteklenirse aynı zamanda kullanışlı prognostik belirteçler olarak kullanılabilirler.

Referanslar

1. World Health Organization. WHO Director- General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 30 March 2020. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-30-march-2020>, accessed on March 30, 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2021 [updated 2022 January 21]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50:512-524

4. Puntmann, V.O, Carerj, M.L, Wieters, I, Fahim, M, Arendt, C, Hoffmann, J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The Journal of American Medical Association Cardiology*. 2020,5:1265-1273
5. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020 ,13:2330-2339
6. Yancy, C.W, Fonarow, G.C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter? *The Journal of American Medical Association Cardiology*. 2020,5:1216-1217
7. Tezcan Keleş, G, Bozkurt, İ, COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2021, 8(2): 380-387.
8. Öztürk T, Çavuşoğlu, T, İncir, C, Tunçok, Y.. Interactions between Cytokines and Drugs in COVID-19 Potential Interactions between Increased Cytokines in COVID-19 and Drugs used to Treat COVID-19. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020, 8(1): 174-185.
9. Oudit, G.Y, Kassiri, Z, Jiang, C, Liu, P.P, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009,39:618-25
10. Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020,50:33-42
11. Engeseth, K, Hodnesdal, C, Grundvold I, et al. Temporal Reduction in Chronotropic Index Predicts Risk of Cardiovascular Death Among Healthy Middle-Aged Men: a 28-Year Follow-Up Study. *Journal of American Heart Association*. 2016,5(12):e004555
12. Lauer, M.S, Francis, G.S, Okin, P.M, Pashkow, F.J, Snader, C.E, Marwick, T.H, Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *The Journal of American Medical Association*. 1999,281(6):524-529
13. Topal, D, Uğuz, B, Zengin, İ, et al., Heart Rate Variability in Hospitalized Patients with Suspected or Confirmed Diagnosis of COVID-19: A Retrospective Analysis in Comparison to Healthy Controls and in Relation to Proinflammatory Cytokines. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021, 8(3): 516-523.
14. Öztürk, D, Çimen, A, Ural, İ, Correlation Between Relative Handgrip Strength Index as well as Chronotropic Response Index and Heart Rate Recovery Index, *Koşuyolu Heart Journal*, 2020, 23(2), 128-133.
15. Jae, S.Y, Heffernan, K, Kurl, S, et al., Chronotropic Response to Exercise Testing and the Risk of Stroke, *American Journal of cardiology*, 2021;143:46-50
16. Lazzeri, C, Bonizzoli, M, Batacchi, S, Peris, A, Echocardiographic assessment of the right ventricle in COVID -related acute respiratory syndrome, *International Emergency Medicine*, 2021, 16, 1-5.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 319-324

Kolorektal Kanserde *RYBP* ve *MDM2* Genlerinin Ekspresyonu

Expression Levels of *RYBP* and *MDM2* Genes in Colorectal Cancer

Turkan Gurur^{1*}, Amina Farhan¹, Alper Aytekin²

¹ Department of Biology, Faculty of Science and Literature, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey.

² Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Turkey.

e-mail: turkanayte@hotmail.com, farhanroj@gmail.com, aytekinper83@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2207-0360

ORCID: 0000-0001-7622-5749

ORCID: 0000-0003-2872-5276

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Turkan Gurur

Gönderim Tarihi / Received: 16.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 31.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1089032

Öz

Giriş ve Amaç: Gastrointestinal kanserler arasında sıklıkla görülen kolorektal kanser, dünya genelinde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışmada kolorektal kanserde *RYBP* ve *MDM2* genlerinin ekspresyon düzeylerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca kolorektal kanserde *RYBP* ve *MDM2* ekspresyonları arasındaki olası korelasyonu ve bu genlerin ekspresyonu ile kolorektal kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, cerrahi operasyon sonucunda 43 kolorektal kanserli hastanın tümörlü kolon/rektum dokuları ve komşu sağlıklı dokuları toplandı. *RYBP* ve *MDM2* mRNA ekspresyonları Real-Time PCR kullanılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda tümörlü dokularda normal dokulara kıyasla hem *RYBP* hem de *MDM2* ekspresyonlarında azalış görüldü fakat bu azalış istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.673$ ve $p=0.721$). Ayrıca kolorektal kanserde *RYBP* ve *MDM2* mRNA ekspresyonları arasında korelasyon bulunmazken, bu genlerin ekspresyonları ile klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, *RYBP* ve *MDM2* ekspresyonlarının kolorektal kanser ile ilişkili olmadığı söylenebilir, ancak bu çalışmadan elde edilen sonuçları doğrulamak için daha büyük örneklem grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gen ekspresyonu, Kolorektal kanser, *MDM2*, *RYBP*, Real-Time PCR.

Abstract

Objective: Colorectal cancer, frequently seen among gastrointestinal cancers, is one of the major causes in mortality and morbidity worldwide. In this study, we aimed to investigate the expression levels of *RYBP* and *MDM2* genes in colorectal cancer. We further examined the possible correlation between *RYBP* and *MDM2* expressions in colorectal cancer and the relationship between the expression of these genes and the clinicopathological features of patients with colorectal cancer.

Materials and Methods: In this study, fresh tumor colon/rectum tissues and the adjacent healthy tissues collected from 43 patients with colorectal cancer during a surgical operation. *RYBP* and *MDM2* mRNA expressions were examined using Real-Time PCR.

Results: In this study results showed that the expression levels of both *RYBP* and *MDM2* were decreased in tumor tissues compared to normal tissues with colorectal cancer patients, but these decreases were not statistically significant ($p=0.673$ and $p=0.721$, respectively). Moreover, while there was no correlation between *RYBP* and *MDM2* mRNA expressions in colorectal cancer, no statistically significant relationship was found between the expressions of these genes and clinicopathological data ($p>0.05$).

Conclusion: Consequently, it can be said that *RYBP* and *MDM2* expressions are not related to colorectal cancer, however, future studies with larger sample groups are needed to validate the results obtained from this study.

Keywords: Colorectal cancer, Gene expression, *MDM2*, *RYBP*, Real-Time PCR

1. Introduction

Cancer has been among the most vital health concerns in the world. According to GLOBOCAN data in 2020, there are an estimated 19.3 million cancer cases worldwide, and 10% of these cases are colorectal cancer. Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related deaths (9.4% of a total of 9.9 million cancer-related deaths) [1]. It is also the third most common cancer in both men and women in our country [2]. Moreover, its prevalence is 3-4 times more common in developed countries compared to developing countries. Ageing, unhealthy diet, smoking, alcohol use, and a lifestyle without physical exercise significantly increase the risk of colorectal cancer [1-3].

Evolutionarily conserved Polycomb group (PcG) proteins have similar sequences preserved from plants to mammals, and are the enzyme groups that transcriptionally suppress the modification of chromatin. They have very critical roles in maintaining the balance between differentiation and growth during the normal development process of living things. These proteins in fact play also an important role in many biological events including regeneration, differentiation and cancer via inactivating their target genes transcriptionally during the cell division throughout development [4-6]. Ring 1 and YY1-binding protein (RYBP) is a member of polycomb proteins which has a transcriptional suppressive function. RYBP prevents uncontrolled proliferation of malignant cells by suppressing the activity of some specific transcription factors such as YY1, GABPB1 and E2F6 [5]. Several studies have reported that RYBP expression increases or decreases in different cancer types including cervical, prostate, hepatocellular and esophageal squamous cell cancers [7-10].

The Mouse double minute 2 (*MDM2*) gene contains 11 exons on chromosome 12q14.3-15 and was first discovered in mouse fibroblast cells, and it was identified as oncogene [11,12]. The *MDM2* gene includes various protected functional domains providing it an oncogenic feature. It plays a vital role in the control point of the cell cycle which regulates the functions of p53 stopping the cell division when DNA is damaged. In normal cells, p53 and MDM2 are synthesized in a balanced way, and MDM2 acts as the negative regulator of p53. The increase in the expression of MDM2 decreases the protein level of p53 and thereby reducing the function of p53. The decrease in p53 protein level increases cancer risk through increasing tumor formation and progression [11,13,14]. MDM2 further affects other mechanisms in the tumor formation process independently from regulating the level of p53. Such mechanisms include proteosomal degradation and ubiquitination of proteins involved in tumor suppression, genomic instability, and the stability of mRNA molecules that are effective in tumor formation by genomic instability and DNA damage, and encode metastatic properties [15]. Several studies showed the high expression of MDM2 in various human tumors including osteosarcoma, acute lymphoblastic leukemia, melanoma, breast, lung, and

ovarian cancers, and the low MDM2 expression in primary tumors of childhood neuroblastoma, bladder cancer, and head and neck squamous cell carcinoma [16-23].

Chen et al. [13] previously reported that RYBP was bound to MDM2 in different mammalian cell lines which causes an alteration in the conformation of MDM2. They further showed that the interaction between MDM2 and p53 changed and the ubiquitination and degradation of p53 were prevented as a result of such alteration. Motivated from this, we aimed to assess both *MDM2* and *RYBP* gene expression levels in colorectal cancer and whether there is an association between the expressions of these genes. We also aimed to determine the possible relationship between *MDM2* and *RYBP* expressions and clinical and pathological data of patients with colorectal cancer.

2. Materials and methods

2.1. Tissue samples

This study was approved by the Local Ethics Committee of Gaziantep University, Turkey in accordance with the Helsinki Declaration (No: 2017/77). After obtaining a signed consent form, we collected fresh tumor and adjacent healthy tissues (as a control group) from a total of 43 colorectal cancer patients that did not receive radiotherapy and chemotherapy from General Surgery Department of Gaziantep University, Turkey. Tissue samples taken from patients were stored in RNA Later solution (Thermo Fisher Scientific) at -80°C until RNA isolation. The average age of patients, of which 14 of them were women and 29 were men, was 53.65 ± 0.26 . The demographic and clinical findings of the patients are shown in Table 1.

2.2. Total RNA isolation from the fresh tissues

Total RNA isolation was performed by using PureLink RNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, catalog no: 12183018A) following the manufacturer's instructions. Concentrations and purities of the isolated RNA samples were measured with Nanodrop Spectrophotometer.

2.3. cDNA synthesis

cDNA synthesis was performed by using the High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, catalog no. 4368814) by the Reverse Transcriptase PCR method. Reverse transcription of RNA was performed in a final volume of 20 μL mixed solution containing 2 μL 10X RT buffer, 0.8 μL 25X dNTP Mix (100 mM), 2 μL 10X RT Random primary, 1 μL Reverse transcriptase (50U / μL), 1 μL RNase inhibitor, 10 μL RNA (30 ng / μL) and 3.2 μL Nuclease-free water with following conditions: 10 min at 25°C , 120 min at 37°C , and 5 min at 85°C .

2.4. Quantitative-Real Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR)

Real-Time PCR is method of choice for quantitative analysis of nucleic acids. The general steps performed during a Real-Time PCR experiment are RNA isolation, cDNA synthesis, and Real-Time PCR [24]. We performed Real-Time PCR by using the Taq Man Primer

Table 1. The demographic and clinical findings of colorectal cancer patients

Characteristics	Number of Patients (%)
<u>Tissue type</u>	
Colon	17 (39.5)
Rectum	26 (60.5)
<u>Age groups (years)</u>	
50≥ age	26 (60.5)
<50 age	17 (39.5)
<u>Gender</u>	
Female	14 (32.6)
Male	29 (67.4)
<u>Smoking status</u>	
Yes	16 (37.2)
No	27 (62.8)
<u>Alcohol status</u>	
Yes	0 (0)
No	43 (100)
<u>Metastasis</u>	
Yes	10 (23.3)
No	33 (76.7)
<u>TNM Stage</u>	
I- II	23 (53.5)
III - IV	20 (46.5)
<u>Lymph node involvement</u>	
Yes	19 (44.2)
No	24 (55.8)

Probe (Thermo Fisher Scientific) to determine the expression levels of *RYBP*, *MDM2* and Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (*GAPDH*) (as Housekeeping gene) genes.

The reaction mixture of 20 µL contained 1 µL of 20X Taq Man Gene Expression Assay, 10 µL 2X Taq Man Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, catalog no. 4369016), 2 µL cDNA, and 7 µL RNase-free water. The following reaction protocol was performed: 50°C for 2 min, 95°C for 10 min, 40 cycles of 95°C for 15 sec, and 60 ° C for 1 min. The experiment was performed in duplicate, and $2^{-\Delta\Delta Ct}$ was used to determine the expression levels of *RYBP* and *MDM2* genes [25]. Finally, the expression levels in tumor tissues were compared to expression levels in normal tissues. The expression level with a $2^{-\Delta\Delta Ct}$ value greater than 1 were grouped as high expression level while those less than 1 grouped as low expression level [26].

2.5. Statistical analysis

All the statistical analyzes were performed by using SPSS for Windows 22.0 version. Following the calculation of the ΔCt values, which determine *RYBP* and *MDM2* expression levels, paired t test was used to compare between ΔCt values in tumor and normal tissues. Results were reported as mean \pm SD, and the relationships between expression levels and clinical and pathological data were determined through chi-square

analysis. The correlation between *RYBP* and *MDM2* expression levels was examined with Spearman correlation test. The p value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

In this study, in a total of 43 patients with colorectal cancer, expression levels of *RYBP* and *MDM2* were determined using Real-Time PCR in tumor tissues compared to adjacent healthy tissues counterparts and the values of ΔCt (means \pm SD) were 3.84 ± 2.70 and 3.36 ± 2.16 in tumor tissues, and 3.60 ± 2.56 and 3.20 ± 1.79 in normal tissues, respectively. It was observed that the expression levels of both *RYBP* and *MDM2* decreased in tumor tissues compared to normal tissues, but the difference was not statistically significant ($p = 0.673$ and $p = 0.721$, respectively) (Figure 1). When all the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ values of 43 patients were examined together, we showed that 53.4% decrease in the expression of *RYBP* gene and 51.2% decrease in the expression of *MDM2* gene in tumor tissues compared to normal tissues.

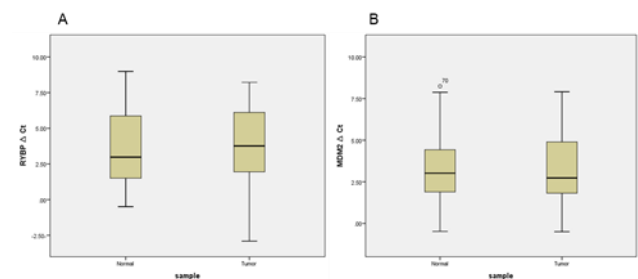


Figure 1. Expressions of *RYBP* (A) and *MDM2* (B) in normal and tumor tissue samples of colorectal cancer patients

We further found that there were no statistical relationships between both *RYBP* and *MDM2* expression levels and clinical and pathological data of the patients (Table 2). Moreover, no correlation was found between the expression levels of *RYBP* and *MDM2* genes ($r = 0.159$, $p = 0.308$) (Figure 2).

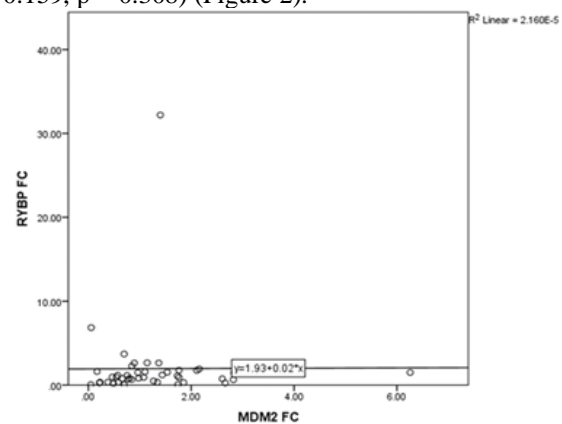


Figure 2. the expression levels of *RYBP* and *MDM2* genes

Table 2. Association between the expression levels of *RYBP* and *MDM2* and clinicopathological features of patients with colorectal cancer

Clinicopathological parameters		MDM2 expression			RYBP expression		
		10 Low	9 High	p value	11 Low	13 High	p value
Age (years)	<50	8	9	0.663	8	9	0.494
	≥50	14	12		15	11	
Sex	Female	6	8	0.449	8	6	0.739
	Male	16	13		15	14	
Tissue type	Colon	14	12	0.663	14	12	0.233
	Rectum	8	9		9	8	
Smoking status	+	9	7	0.607	6	10	0.106
	-	13	14		17	10	
Metastasis status	+	18	15	0.420	4	6	0.473
	-	4	6		19	14	
TNM Stage	I-II	13	10	0.541	14	9	0.298
	III-IV	9	11		9	11	
Lymphatic invasion	+	12	12	0.864	12	7	0.258

3.2. Discussion

It has been widely known that various factors such as both genetic and environmental lead to the high incidence of colorectal cancer worldwide. However, there have been still many unidentified factors causing in colorectal cancer, in which numerous genetic parameters affect its occurrence. Motivated from this, the expression levels of *RYBP* and *MDM2* genes in colorectal cancer and whether there was any correlation between these two genes were investigated in this study. *RYBP*, the member of the PcG family, has been known to play a transcriptional suppressive role in embryonic development, apoptosis, and cancer formation. Therefore, *RYBP* expression levels have been studied in various cancer types and the findings of previous studies suggest *RYBP* functions differently in different type of cancers. In our study, the expression of *RYBP* decreased in 53.4% of tumor tissues compared to normal tissues, although this decrease was not statistically significant. As a result of the deletion on chromosome 3p, where the *RYBP* gene is located, decreased *RYBP* expression was reported in cervical and prostate cancers [7-8]. Similarly, in the previous study on the patients with hepatocellular carcinoma, it was found that high expression of *RYBP* inhibited the growth, migration and apoptosis of tumor cells [5]. In addition, in another research, it was shown that *RYBP* was downregulated in esophageal squamous cell carcinoma [10]. Zhu et al. [9] showed that *RYBP* expression level was low in hepatocellular carcinoma (HCC) and more

importantly there was a relationship between negative expression of *RYBP* and poor prognosis of HCC patients. The findings of all aforementioned studies was suggested that *RYBP* has a tumor suppressor role. Contrary to these data, it was revealed that *RYBP* expression increased in acute leukemia, oligodendroglia tumors and pituitary adenoma, and *RYBP* functioned as an oncogene [6, 27]. On the other hand, it was reported that *KLF4* and *SP1*, which are among the transcription factors, played an important role in the regulation of *RYBP* levels in hepatocellular cancer. The same study showed that the different levels of expression of *RYBP* in various pathological conditions might be due to the fact that the *KLF4* and *SP1* binding sites act as repressors and activators, respectively [28].

In addition, some studies have shown that microRNAs have an effect on the expression level of *RYBP*. However, miR-29, miR-1 and miR-206 were found to be effective in decreased *RYBP* expression in melanoma [29]. Therefore, in future studies, determination of the functions of transcription factors that bind to the *RYBP* promoter and microRNAs that play a role in *RYBP* expression in colorectal cancer may be critical data to reveal the relationship between colorectal cancer and *RYBP* expression. Additionally, the difference between the results of our study and previous studies may be due to the formation of undetermined *RYBP* isoforms and the differential synthesis of *RYBP* by the alternative splicing

mechanism. When considering the role of RYBP in the cell, RYBP may perhaps act as a tumor suppressor in colorectal cancer, as our findings suggest.

MDM2, defined as an oncogene, can function as dependent on p53 or independently [14]. Our study revealed that *MDM2* mRNA expression was decreased in 51.2% of tumor tissues compared to normal tissues. Similar to the finding herein, a previous study, investigated p53, *MDM2* and p14ARF pathways in colorectal cancer, reported that expression of *MDM2* was decreased in 55% of tumor samples [30]. Furthermore, some studies published that *MDM2* expression was decreased in head and neck squamous cell carcinoma, primary tumors of childhood neuroblastoma and bladder cancer [21-23]. Contrary to these findings, various previous research also showed that there was a relationship between high expression of *MDM2* and melanoma, lung, breast, and ovarian cancers [17-20].

In fact, *MDM2* has over 70 different splice variants which have different roles in oncogenesis. Some of these variants have been known to be associated with cancer [31-33]. In tumor formation, some of these variants have an initiator role, while the other is suppressive [33]. Based on this information, it is also important to determine which *MDM2* isoform is present when reaching a clear decision regarding the expression of the *MDM2* gene in colorectal cancer. In a previous research, it has been also reported some mutations and polymorphisms in the *MDM2* gene. However, the effects of these genetic differences on *MDM2* expression have not been clearly demonstrated yet [31]. In addition, the presence of *MDM2* transcripts without a p53 binding site was demonstrated in some tumor types. As commonly known, *MDM2* proteins of different sizes can be formed as a result of proteolytic cut, alternative splicing or post-transcriptional modifications. More importantly, among these, the shorter *MDM2* proteins were previously reported to increase tumor suppressor activity of p53 [34]. Therefore, future studies aiming to determine alternative splice models of this gene and also to investigate protein expression levels are still required in determining the exact role of *MDM2* in colorectal cancer. In this study, we did not observe significant relationship between clinicopathological findings of patients and *RYBP* and *MDM2* expressions. However, previous studies have reported positive or negative correlations between *MDM2*, *RYBP* expressions and the several clinical findings such as the stage, size, invasion and metastasis of the tumor in different types of cancer [9, 22, 23, 30, 35].

While we did not find correlation between *RYBP* and *MDM2* mRNA expressions in colorectal cancer, it was shown that these two proteins were involved in the p53 pathway by interacting with each other in the U2OS, A549, HCT116 and PC3 cell lines. [13].

4. Conclusion

Taking all into consideration, we showed a decrease in both gene expression levels in tumor tissues, especially in *RYBP*, compared to adjacent healthy tissues, but these decreases did not reach a statistically significant level. Therefore, more detailed future studies are still needed to detect the protein levels of genes with larger sample numbers in order to more clearly determine the roles of these two genes, their importance on clinicopathological findings, and their relationships with each other in colorectal cancer.

5. Acknowledgements and Disclosures

This study was supported by Gaziantep University, Scientific Research Projects Governing Unit (Project No: FEF.YLT.17.13).

References

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, R.L, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 1-41.
2. TürkiyeKanser İstatistikleri. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf (accessed 30.03.2022).
3. Keum, N, Giovannucci, E, Global burden of colorectal cancer:emerging trends, risk factors and prevention strategies, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019,16, 713-732.
4. Martinez, A.M, Cavalli, G, The role of polycomb group proteins in cell cycle regulation during development, *Cell Cycle*, 2006, 5(1), 1189-1197.
5. Wang, W, Cheng, J, Qin, J.J, Voruganti, S, Nag, S, Fan, Gao, Q, Zhang, R, RYBP expression is associated with better survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and responsiveness to chemotherapy of HCC cells in vitro and in vivo, *Oncotarget*, 2014, 5, 11604-11619.
6. Zhan, S, Wang, T, Ge, W, Li, J, Multiple roles of Ring 1 and YY1 binding protein in physiology and disease, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(4), 2046-2054.
7. Lando, M, Wiltng, S.M, Snipstad, K, Clancy, T, Bierkens, M, Aarnes, E.K, Holden, M, Stokke, T, SundfØr, K, Holm, R, Kristensen, G.B, Steenbergen, R.D, Lyng, H, Identification of eight candidate target genes of the recurrent 3p12-p14 loss in cervical cancer by integrative genomic profiling, *The Journal of Pathology*, 2013, 230(1), 59-69.
8. Krohn, A, Seidel, A, Burkhardt, L, Bachmann, F, Mader, M, Grupp, K, Eichenauer, T, Becker, A, Adam, M, Graefen, M, Huland, H, Kurtz, S, Steurer, S, Tsourlakis, M.C, Minner, S, Michl, U, Schlomm, T, Sauter, G, Simon, R, Sirma, H, Recurrent deletion of 3p13 targets multiple tumour suppressor genes and defines a distinct subgroup of aggressive ERG fusion-positive prostate cancers, *The Journal of Pathology*, 2013, 231(1), 130-141.
9. Zhu, X, Yan, M, Luo, W, Liu, W, Ren, Y, Bei, C, Tang, G, Chen, R, Tan, S, Expression and clinical significance of PcG associated protein RYBP in hepatocellular carcinoma, *Oncology Letters*, 2017, 13, 141-150.
10. Ke, Y, Guo, W, Huang, S, Li, Y, Guo, Y, Liu, X, Jin, Y, Ma, H, RYBP inhibits esophageal squamous cell carcinoma proliferation through downregulating CDC6 and CDC45 in G1-S phase transition process, *Life Sciences*, 2020, 250, 117578.
11. Zhao, Y, Yu, H, Hu, W, The regulation of *MDM2* oncogene and its impact on human cancers, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, 46, 180-189.
12. Liu, L, Yang, L, Chang, H, Chen, Y.N, Zhang, F, Feng, S, Peng, J, Ren C.C, Zhang X.A, CP 31398 attenuates endometrial cancer cell invasion, metastasis and resistance

- to apoptosis by downregulating MDM2 expression, *International Journal of Oncology*, 2019, 54, 942-954. 13.
13. Chen, D, Zhang, J, Li, M, Rayburn, E.R, Wang, H, Zhang, R, RYBP stabilizes p53 by modulating MDM2, *EMBO Reports*, 2009, 10(2), 166-172.
14. Hou, H, Sun, D, Zhang, X, The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors, *Cancer Cell International*, 2019, 19, 216.
15. Arena, G, Riscal, R, Linares, L.K, Cam, L.L, MDM2 controls gene expression independently of p53 in both normal and cancer cells, *Cell Death & Differentiation*, 2018, 25, 1533-1535.
16. Freedman, D.A, Wu, L, Levine, A.J, Functions of the MDM2 oncoprotein, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1999, 55(1), 96-107.
17. Polsky, D, Melzer, K, Hazan, C, Panageas, K.S, Busam, K, Drobnjak, M, Kamino, H, Spira, J.G, Kopf, A.W, Houghton, A, Cordon-Cardo, C, Osman, I, HDM2 protein overexpression and prognosis in primary malignant melanoma, *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94, 1803-1806.
18. Lukas, J, Gao, D.Q, Kashmeshian, M, Wen, W.H, Tsao-Wei, D, Rosenberg, S, Press, M.F, Alternative and aberrant messenger RNA splicing of the Mdm2 oncogene in invasive breast cancer, *Cancer Research*, 2001, 61, 3212-3219.
19. Higashiyama, M, Doi, O, Kodama, K, Yokouchi, H, Kasugai, T, Ishiguro, S, Takami, K, Nakayama, T, Nishisho, I, MDM2 gene amplification and expression in non-small-cell lung cancer: immunohistochemical expression of its protein is a favourable prognostic marker in patients without p53 protein accumulation, *British Journal of Cancer*, 1997, 75, 1302-1308.
20. Chen, Y, Wang, D.D, Wu, Y.P, Su, D, Zhou, T.Y, Gai, R.H, Fu, Y, Zheng, L, He, Q.J, Zhu, H, Yang, B, MDM2 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of ovarian cancer SKOV3 cells, *British Journal of Cancer*, 2017, 117, 1192-1201.
21. Inomistova, M.V, Svergun, N.M, Khranovska, N.M, Skachkova, O.V, Gorbach, O.I, Klymnyuk, G.I, Prognastic significance of MDM2 gene expression in childhood neuroblastoma, *Experimental Oncology*, 2015, 37(2), 111-115.
22. Kriegmair, M.C, Balk, M, Wirtz, R, Steidler, A, Weis, C.A, Breyer, J, Hartmann, A, Bolenz, C, Erben, P, Expression of the p53 Inhibitors MDM2 and MDM4 as Outcome Predictor in Muscle-invasive Bladder Cancer, *Anticancer Research*, 2016, 36, 5205-5214.
23. Millon, R, Muller, D, Schultz, I, Salvi R, Ghnassia J.P, Frebourg, T, Wasylyk, B, Abecassis, J, Loss of MDM2 expression in human head and neck squamous cell carcinomas and clinical significance, *Oral Oncology*, 2001, 37, 620-631.
24. Wong, M.L, Medrano, J.F, Real-time PCR for mRNA quantitation, *BioTechniques*, 2005, 39(1), 75-85.
25. Livak, K.J, Schmittgen, T.D, Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method, *Methods*, 2001, 25, 402-408.
26. Gurer, T, Aytekin, A, Alahdab, Y, Arf6 expression in the tissues of patients with colorectal cancer, *International Journal of Human Genetics*, 2020, 20, 132-137.
27. Sánchez-Beato, M, Sánchez, E, García, J, Pérez-Rosado, A, Montoya, M.C, Fraga, M, Artiga, M.J, Navarrete, M, Abraira, V, Morente, M, Esteller, M, Koseki, H, Vidal, M, Piris, M.A, Abnormal PcG protein expression in Hodgkin's lymphoma. Relation with E2F6 and NFκB transcription factors, *The Journal of Pathology*, 2004, 204(5), 528-537.
28. Zhao, Q, Cai, W, Zhang, X, Tian, S, Zhang, J, Li, H, Hou, C, Ma, X, Chen, H, Huang, B, Chen D, RYBP Expression Is Regulated by KLF4 and Sp1 and Is Related Hepatocellular Carcinoma Prognosis, *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(6), 2143-2158.
29. Zhou, L, Wang, L, Lu, L, Jiang, P, Sun, H, Wang, H, A novel target of microRNA-29, Ring1 and YY1-binding Protein (Rybp), negatively regulates skeletal myogenesis, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(30), 25255-25265.
30. Kondo, I, Iida, S, Takagi, Y, Sugihara, K, MDM2 mRNA expression in the p53 pathway may predict the potential of invasion and liver metastasis in colorectal cancer, *Diseases of the Colon & Rectum*, 2008, 51(9), 1395-1402.
31. Karni-Schmidt, O, Lokshin, M, Prives, C, The roles of MDM2 and MDMX in cancer, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2016, 11, 617-644.
32. Coomer, A.O, Black, B, Greystoke, A, Munkley, J, Elliott, D.J, Alternative splicing in lung cancer, *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*, 2019, 1862, 194388.
33. Loo, L.W.M, Gao, C, Shvetsov, Y.B, Okoro, D.R, Hernandez, B.Y, Bargonetti, J, MDM2, MDM2-C, and mutant p53 expression influence breast cancer survival in a multiethnic population, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019, 174, 257-269.
34. Evans, S.C, Viswanathan, M, Grier, J.D, Narayana, M, El-Naggar, A.K, Lozano, G, An alternatively spliced HDM2 product increases p53 activity by inhibiting HDM2, *Oncogene*, 2001, 20, 4041-4049.
35. Jing, X, Cai, W, Huang, B, Chen, H, Chen, D, Clinical significance of RYBP expression in primary hepatocellular carcinoma, *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 44(4), 399-405.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022 9(2):325-328

Atrial Fibrilasyon ile Anjiotensin Konverting Enzim Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

The Investigation Of Relationship Between Atrial Fibrillation And Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism.

Ferhat Özyurtlu^{1*} Özgür Bayturan²

¹*Özel Grand Medikal Hastanesi Manisa Türkiye
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. Manisa Türkiye

e-mail: fozyurtlu@yahoo.com, bayturanoz@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6814-1254

ORCID: 0000-0003-2500-9629

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ferhat Özyurtlu

Gönderim Tarihi / Received:04.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1098537

Öz

Giriş ve Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) kardiyovasküler kaynaklı ritim bozuklukları içinde en sık görülenidir. Renin anjiotensin sistemi (RAS)'nin AF patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, ACE gen polimorfizmi ile AF arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, bizim toplumumuzda ACE gen polimorfizmi ile AF arasındaki ilişkiyi inceledik.

Gereç ve Yöntemler: Bu polimorfizmin analizi 97 hasta ve 83 sağlıklı kontrolde gerçekleştirildi. Bu analiz için Polimeraz zincir reaksiyonu ve kısıtlayıcı enzim kesimi kullanıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda ACE II, ID ve DD genotip dağılımları sırasıyla, II: % 17.5, ID: %42.3, DD: %40.2; II: % 27.7, ID: % 48.2, DD: %24.1 olarak bulunmuştur. ACE I ve D alel frekansları ise hasta grubunda I: 0.386, D: 0.614 iken kontrol grubunda I: 0.518, D: 0.482 olarak tespit edilmiş olup hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($X^2 = 5.98$ ve $p=0.050$).

Sonuç: Bu çalışmada, bizim toplumumuzda, ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin Konverting Enzim, Atriyal Fibrilasyon, Gen, Polimorfizm

Abstract

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiovascular arrhythmia. It has been suggested that the renin-angiotensin system (RAS) has an important role in the pathophysiology of AF. Studies have shown that there is a relationship between ACE gene polymorphism and AF. In this study, we examined the relationship between ACE gene polymorphism and AF in our population.

Materials and Methods: We have examined this polymorphism in 97 patients and 83 controls. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism were used to analyse gene polymorphisms.

Results: ACE II, ID and DD genotype distributions in the patient and control groups, respectively, were II: 17.5%, ID: 42.3%, DD: 40.2%; II: 27.7%, ID: 48.2%, DD: 24.1%. ACE I and D allele frequencies were determined as I: 0.386, D: 0.614 in the patient group, while I: 0.518, D: 0.482 in the control group, and a significant correlation was found between the patient and control groups ($X^2 = 5.98$ and $p=0.050$).

Conclusion: In this study, we found that the polymorphisms of ACE I/D gene polymorphism was associated with AF in our population.

Keywords: Angiotensin converting enzyme, Atrial fibrillation, Gene, Polymorphism.

1. Giriş

Atriyal fibrilasyon kardiyovasküler kaynaklı ritim bozuklukları içinde en sık görülenidir. Bazı sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmasının yanı sıra belirgin bir sekonder neden olmaksızın da ortaya çıkabilmektedir. Kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı gibi nedenler AF'ye predispozisyon yaratmaktadır. Ancak bu risk faktörlerine sahip hastaların sadece bir kısmında AF gelişmektedir. AF gelişen bu hasta grubunda genetik predispozisyon olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur.

Bir endokrin sistem olan renin-anjiyotensin sistemi (RAS) dolaşım salınımını düzenlemede önemlidir. Renin, anjiyotensinojen'i (AGT) parçalayarak, non-presör dekapeptid anjiyotensin I'i (Ang I) oluşturur. Anjiyotensin I-dönüştürücü enzimi (ACE)'nin görevi anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirmek ve vazodilatör bradikinin ve taşikininleri inaktive etmektir. Anjiyotensin II de aldosteron salınımını uyarıp su ve sodyum tutulmasını artırarak kan volümü ve basıncını artırır. Düşük ACE aktivitesi anjiyotensin II'ye dönüşüm oranını kısıtlarken yüksek ACE aktivitesi tam tersine neden olur. ACE inhibisyonu, iskelet kasına glikoz alımını, kas glikojen deposunun artmasını ve glikolitik enzimlerin adaptasyonunu artırabilir. Anjiyotensin II'in yüksek seviyelerde olması vazokonstriksiyon nedeniyle doku kanlanmasını ve mitokondriyal etkinliğini azaltır ve glikoz oksidasyonunu artırır. Bunun tersine düşük anjiyotensin II seviyeleri fazla vazokonstriksiyon yaratmaz. Diğer taraftan dolaşımda ACE aktivitesi düşükse kininler endotelial nitrik oksit salınımını artırarak vazodilatasyonu tetikler ve doku oksijenizasyonu yüksek olur. Bu durumda ACE aktivitesi ile AF gelişimi arasında bir ilişki olabileceği akla gelmektedir. Son yıllarda özellikle ACE gen polimorfizmlerinin, AF ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir.

Bu çalışmada ülkemizdeki AF'si olan hastalarda ACE genindeki I/D polimorfizminin rolünü incelemek ve bu konudaki bilgi birikimine katkıda bulunmak amaçlandı.

Genel Bilgiler

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık rastlanan aritmidir. Giderek artan bir insidansa ve prevalansa sahip olan atriyal fibrilasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). AF tromboembolik inme riskini 2,1-5 kat arttırmaktadır (2-4). Erkek cinsiyet, yaşlılık, hipertansiyon (HT), diyabet, sigara, valvüler kalp hastalıkları, miyokard infarktüsü ve sol ventrikül hipertrofisi AF gelişiminde etkili olduğu bilinen bağımsız risk faktörleridir (5-6). Ancak atriyumdaki yapısal yeniden şekillenmenin moleküler temelleri ve gen polimorfizmlerinin AF gelişimindeki etkileri halen araştırılmaktadır.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) memeli organizmalardaki kan basıncının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Renin ilk defa 1890 yılında tanımlanmış fakat detaylı araştırmalar 1970 yılında başlamıştır. Plazma ACE düzeylerinin belirlenmesinde ACE geninin önemi büyüktür ve kontrolü vardır. ACE geni, 17. kromozomda (17q23) yer alan 21 kilobaz'lık,

26 ekzon ve 25 intron'dan oluşan bir gendir. ACE geninin sık görülen bir mutasyonu, 287 baz çift'lik bir insersiyon/delesyon polimorfizmidir. Bu polimorfizmin DD, ID ve II alelleri bulunmaktadır. ACE geninin 16. intronunda, serum ACE seviyelerinde önemli değişimlere neden olan 287-bp fragmanın varlığı - insertion (I alel) ve yokluğu - deletion (D alel) polimorfizmini oluşturur. (7)

Serumda (7) ve dokuda (8) en yüksek ACE seviyelerine ACE geni D alel homozigozlu (DD genotipli) kişilerde rastlanırken, en düşük ACE geni I alel homozigozlularda (II genotiplilerde) görülmüştür. ACE gen polimorfizmi hipertansiyon (9), konjestif kalp yetmezliği (10), koroner arter hastalığı (11) ve kardiyomiopati (12) gibi pek çok kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur. AF'li hastaların atriyumlarında saptanan artmış ACE aktivitesi de renin anjiyotensin sisteminin (RAS) AF gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (13)

2. Materyal ve Metot

Çalışmaya hemodinamik olarak stabil olan 97 ailesel olmayan AF'li hasta ile AF öyküsü ve güncel olarak AF'si olmayan 83 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG, teleradyografi, rutin kan tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri ve transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Dışlama kriterleri tirotoksikoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, cerrahi ve akut medikal hastalıklar olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan bütün bireylerin yazılı onayları alındı. Arteriyal hipertansiyon kriteri olarak, birden çok ölçümde sistolik basınç ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik basınç ≥ 90 mmHg bulunması alındı. Bütün hastalar, diabetes mellitus (DM), HT, hiperkolesterolemi ve sigara gibi koroner risk faktörleri açısından değerlendirildi. Trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol değerleri klasik biyokimyasal metodlarla elde edildi. Diabet öyküsü olanlar ya da bazal glukoz değeri ≥ 126 mg/dl olanlar diabetes mellitus olarak değerlendirildi. Kontrol grubu üyelerinin tümünde kan basınçları 140/90 mm Hg basıncın altındaydı. Onayları alınan hastaların ve kontrollerin venöz kanları K₂EDTA'lı tüplere toplandı ve DNA izolasyonları yapıncaya kadar -20°C'de saklandı. Tüm moleküler analizler Moleküler Tıp Araştırma laboratuvarında yapıldı.

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 1ml periferik kandan 200µl alınarak genomik DNA elde edilmiştir. Bu amaçla tuzsuz DNA ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem için Nucleospin DNA izolasyon kiti kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemleri kit prospektüsüne göre yapılmıştır. ACE gen polimorfizmi PCR yöntemi ile belirlendi (14) (Rigat et al., 1992). PCR reaksiyonunda yer alan bütün bileşenler (PCR tamponu, dNTP, Primerler, Taq DNA Polimeraz) ve PCR siklus sıcaklık profilleri tek tek kontrol edilerek standardizasyonları yapıldı ve aşağıdaki primerler kullanıldı (15)

FORWARD:

CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'

5'-

REVERSE : 5'-
ATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'

Her bir DD genotipi, insersiyon sekansına spesifik primer kullanarak ikinci bir PCR analizi ile doğrulandı (Shanmugam et al., 1993). PCR ürünleri, jele yüklendi. Ultraviyole'de belirlenen baz çiftleri değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel incelemeler SPSS 15.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler, ortalama \pm SD olarak ifade edildi. P değeri \leq 0.05 olanlar anlamlı olarak değerlendirildi. Genotip dağılımı ve Univaryans analizler, X^2 testi ile belirlendi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Bu çalışmada 97 AF hastasında ACE I/D gen polimorfizminin etkisi analiz edilmiştir. Hastaların % 55,7'sini kadınlar, % 44,3'ünü ise erkekler oluşturmaktadır. 83 kişiden oluşan kontrol grubunda % 56.3 oranında kadın, % 43.7 oranında ise erkek bulunmaktadır (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunda ACE II, ID ve DD genotip dağılımları sırasıyla, II: % 17.5, ID: %42.3, DD: %40.2; II: % 27.7, ID: % 48.2, DD: %24.1 olarak bulunmuştur. ACE I ve D alel frekansları ise hasta grubunda I: 0.386, D: 0.614 iken kontrol grubunda I: 0.518, D: 0.482 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($X^2 = 5.98$ ve $p=0.050$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n=97)	Kontrol (n=83)	p
Yaş (yıl) \pm S.D)	58.3 \pm 3.2	44.6 \pm 1.4	
Erkek/Kadın	43/54	32/51	
Sigara (\geq 5 sigara/gün)	17 (43.6%)	25 (30%)	0.05
Hipertansiyon	64 (66%)	14 (17%)	0.001
Diyabet	24 (24.7%)	3 (4%)	0.0001
Dislipidemi	30 (48.4%)	18 (21.6%)	0.001
SA	52 (53.6%)	-	0.0001
SVDSÇ >5.6cm	9 (9.3%)	-	0.001
SVSSÇ >4cm	15 (15.5%)	-	0.001

SA: Sol atriyum; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

3.2. Tartışma

Bilgimize göre bu çalışma Türkiye'de AF ile ACE I/D gen polimorfizmi ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmada ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. RAS, dolaşımsal homeostazisi kontrol etmede önemli bir endokrin sistemdir (16) (Kem and Brown, 1990). Renin, anjiyotensinojen'i (AGT) parçalayarak, non-presör dekapeptid anjiyotensin I'i (Ang I) oluşturur.

Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunda ACE I/D genotip ve alel frekans dağılımı

	Hasta (n=97)	Kontrol (n=83)	
1.ACE I/D			$X^2=5.98$ $p=0.050$
II	17 (% 17.5)	23 (% 27.7)	
ID	41 (% 42.3)	40 (% 48.2)	
DD	39 (% 0.2)	20 (% 24.1)	
Alel frekans I/D	0.386/0.6 14	0.518/0.48 2	

Daha sonra Ang I, dolaşımında veya dokularda bir integral membran proteini olarak bulunan ACE'nin (17-18) etkisiyle oktapeptid anjiyotensin II'ye (Ang II) çevrilir. ACE aktivitesinin ve dolayısıyla Ang II seviyelerinin artması, farklı mekanizmalarla elektrofizyolojik değişikliklere neden olabilir. Ang II, ekstrasellüler protein kinazlar aracılığı ile fibroblast proliferasyonu ve farklılaşmasını indükler. Bu durum, AF patofizyolojisinde önemli bir substrat olduğu düşünülen yaygın interstisyel fibrozis ve ekstrasellüler matrikste protein birikimine yol açar.

Deneyel ve klinik çalışmalarla da, ACE I/D polimorfizminin interstisyel fibrozis üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle genetik bir rat modelinde, farklı ACE I/D genotipleri ile kardiyak fibrozisin farklı gelişim evreleri arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. ACE DD genotipli olup yüksek plazma ACE düzeyine sahip olan ratlarda, düşük plazma ACE düzeyine sahip ratlara kıyasla, daha fazla miktarda kollajen I ve fibronektin birikimi saptanmıştır (19). ACE DD genotipine sahip tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, bir miyokardiyal fibrozis belirteci olan serum prokollajen tip I'in karboksiterminal propeptidin (PICP) daha yüksek düzeylerde saptanmış olması da ACE DD genotipinin insanlarda miyokardiyal fibrozis ile ilişkisini desteklemektedir (20).

Yamashita ve ark.ları 77 AF hastası ve 83 kontrol üzerinde 1997 yılında Japonya'da yaptıkları bir çalışmada, ACE I/D gen polimorfizmi ile AF arasında herhangi korelasyon saptamamışlardır (21). ACE I/D gen polimorfizmi ile endotelial nitrik oksit sentaz T-786C, G894T ve 4a/b gen polimorfizmlerinin persistan AF ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında Gensini ve ark.ları, ACE I/D polimorfizminin AF patogeneziye etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Tayvan'da Tsai ve ark.ları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise RAS gen polimorfizmleri ile ailesel olmayan AF arasında anlamlı bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (22). Bir diğer çalışmada Fatini ve ark.ları ACE I/D polimorfizminin, AF gelişiminde predispozan bir faktör olabileceğini ileri sürmektedirler.

Zaman ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, ACE inhibitörü kullanımının persistan AF'nin elektriksel kardiyoversiyonunu kolaylaştırdığı bulunmuştur (23). ACE'nin farmakolojik inhibisyonu ile atriyumdaki yapısal yeniden şekillenme ve atriyal mikrokapiller kaybının azaltılabileceği rapor edilmiştir (24). Bunun

yanı sıra, yapılan bir meta analizde kardiyoversiyonu takiben ACE inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) tedavisinin AF nükslerini azaltabileceği bildirilmiştir (25). Bu bulgular ışığında, AF'li hastaların ACE I/D polimorfizmlerinin belirlenmesi hangi hastaların ACE inhibitörü ya da ARB tedavisinde daha fazla yarar göreceği konusunda yardımcı olabilir.

4. Sonuç

Sonuç olarak ACE genindeki I/D polimorfizmi ile AF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup Türk populasyonuna ait AF'li hastalardaki ACE I/D polimorfizmi ile ilgili ilk veriler sunulmuştur. Bu veriler ışığında AF'li hastaların tedavisinde ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanılmasının, D aleline sahip olan hastalarda daha belirgin yarar gösterebileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde farklı bölgeler ve farklı hastalık gruplarında daha büyük çalışma grupları üzerinde yapılacak ileri incelemeler ile bu konuda yeni açılımlar sağlanabilecektir.

Referanslar

1. Özyurtlu, F, Çetin, N, "Nonvalvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Dabigatran Tedavisinin Trombosit Hacim İndeksleri ve Trombosit Sayısı Üzerine Etkileri", *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020,7, 373-376.
2. Wolf, P.A, Abbott, R.D, Kannel, W.B, Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study, *Stroke*, 1991, 22, 983-988.
3. Krahn, A.D, Manfreda, J, Tate, R.B, Mathewson, F.A, Cuddy, T.E, The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study, *American Journal of Medicine*, 1995, 98:476-484.
4. Wachtell, K, Horneftam, B, Lehto, M, et al., Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Journal of American Collage of Cardiology*, 2005, 45, 705-711.
5. Kannel, W.B, Abbott, R.D, Savage, D.D, McNamara, P.M, Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study, *New England Journal of Medicine*, 1982, 306, 1018-22.
6. Benjamin, E.J, Levy, D, Vaziri, S.M, D'Agostino, R.B, Belanger, A.J, Wolf, P.A, Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study, *JAMA*, 1994, 271, 840-4.
7. Rigat, B, Hubert, C, Alhenc-Gelas, F, Cambien, F, Corvol, P, Soubrier, F; "An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels", *J Clin Invest*, 86, 1343-1346, 1990.
8. Danser, AHJ, Schalekamp, MADH, Bax, VA, van den Brink, AM, Saxena, PR, Reigger, GAJ, et al; "Angiotensin converting enzyme in the human heart : effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92, 1387-1388, 1995.
9. Gharavi, AG, Lipkowitz, MB, Diamond, JA, Jhang, JS, Phillips, RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodelling in systemic hypertension, *American Journal of Cardiology*, 1996, 77, 1315-9.
10. Schut, AF, Bleumink, GS, Stricker, BH, et al., Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of heart failure in hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2004;25:2143-8.
11. Fatini, C, Abbate, R, Pepe, G, et al., Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000;21:633-8.
12. Ogimoto, A, Hamada, M, Nakura, J, Miki, T, Hiwada, K. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Journal of Human Genetic*, 2002, 47,184-9.
13. Goette, A, Staack, T, Rocken, C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1669-77.
14. Rigat, B, Hubert, C, Corvol, P, Soubrier, F. PCR detection of the insertion / deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 20:1433. (1992)
15. Shanmugam, V, Sell, KW, Saha, BK, (1993) Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Methods Appl* 3:120-121.
16. Kem, DC, Brown, RD. Renin--from beginning to end. *N Engl J Med*. 1990 Oct 18;323(16):1136-7.
17. Beldent, V, Michaud, A, Wei, L, Chauvet, MT, Corvol P. Proteolytic release of human angiotensin-converting enzyme. Localization of the cleavage site. *J Biol Chem*. 1993 Dec 15;268(35):26428-34
18. Zisman, LS. Inhibiting tissue angiotensin-converting enzyme: a pound of flesh without the blood? *Circulation*. 1998 Dec 22-29;98(25):2788-90.
19. Ashizawa, N, Graf, K, Do, YS, et al. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates AII-induced DNA synthesis and collagen gel contraction. *J Clin Invest* 1996;98:2218-27.
20. Rothermund, L, Kreutz, R, Kossmehl, P, et al. Early onset of chondroitin sulphate and osteopontin expression in angiotensin II-dependent left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2002;15:644-52.
21. Yamashita T, Havami N, Ajiki K, Oikawa N, Sezaki K, Inoue M, et al. Is ACE gene polymorphism associated with lone atrial fibrillation? *Jpn Heart J*. 1997 Sep;38(5):637-41.
22. Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:1640-6.
23. Zaman AG, Kearney MT, Schecter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;147:823-7.
24. Ribichini, F, Steffenino, G, Dellavalle, A, et al., Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis, *Circulation*, 1998, 97:147-54.
25. Healey, J.S, Baranchuk, A, Crystal, E, et al., Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, *Journal of American Collage of Cardiology*, 2005, 45, 1832-9.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REVIEW ARTICLE

CBU-SBED, 2022, 9(2): 329-333

Covid-19 Tutulumu Toparlanma Sonrası Hangi Vücut Sistemlerinde Rehabilitasyon Gerektirecek? Tanımlayıcı Derleme

Which Body Systems Will Require Rehabilitation After Recovery from Covid-19? Descriptive Review

Yasin Yıldırım^{1*}, S. Ufuk Yurdalan²

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul, Türkiye.

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

e-mail: yasin yıldırım@medipol.edu.tr ufuk yurdalan@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9362-7205

ORCID: 0000-0003-0985-0100

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yasin Yıldırım

Gönderim Tarihi / Received: 13.09.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.994558

Öz

Giriş ve Amaç: 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde eş zamanlı olarak 54 viral pnömoni vakası görülmüş, ve yapılan araştırmalar sonucunda Coronaviridae ailesine ait yeni bir koronavirüs olan COVID-19 tanımlanmıştır. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. COVID-19'un temel semptomları ateş, öksürük ve miyaljidir. Diğer küçük semptomlar boğaz ağrısı, baş ağrısı, titreme, mide bulantısı veya kusma, ishal, tat duyusunun kaybolması ve konjunktival tıkanıklıktır. Özellikle pulmoner sistem etkilenebilir. Pulmoner rehabilitasyonun akut tedavi aşamasında kullanılması gerektiği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak virüsün pulmoner sistem dışındaki bulgularına ve uzun dönem bulgularına odaklanan çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı; COVID-19 sonrası hangi vücut sistemlerinin etkilendiğinin, kronik bulgularının ve hangilerinin rehabilitasyon kapsamına gireceğinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İlgili yayınları belirlemek için PubMed, Web of Science, Scopus ve PEDro'da sistematik bir literatür taraması yapıldı. Veritabanı taramasına dahil olmak için yayınların İngilizce veya Türkçe yazılmış olması gerekiyordu. Anahtar terim olarak 'COVID-19', 'Post-COVID Sendromu' ve 'Uzun-COVID' anahtar terimleri ve ayrıca 'klinik semptomlar', 'pulmoner semptomlar', 'kardiyovasküler semptomlar', 'nörolojik semptomlar' ve 'kognitif semptomlar' ile ilgili farklı arama terimleri varyasyonları yer aldı.

Bulgular: Pandeminin uzun dönem sonuçlarında birçok vücut yapısının etkileneceği gösterilmiştir. Etkilenen bu sistemlerin rehabilitasyon kapsamına gireceğini düşünmekteyiz. Ancak kronik semptomlara ve hasarlanan vücut sistemlerine odaklanan çalışma sayısının çok yetersiz olması kesin semptomların belirlenmesini güçleştirmektedir.

Sonuç: Semptomların tam olarak belirlenebilmesi için virüsün uzun dönem etkilerine odaklanan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Post-COVID Sendromu, rehabilitasyon, fizyoterapi

Abstract

Objective: For the first time, at the end of 2019, in the city of Wuhan in China's Hubei province, 54 simultaneous viral pneumonia cases were seen, and as a result of the researches, a new coronavirus belonging to the Coronaviridae family, COVID-19, was identified. It was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. The main symptoms of COVID-19 are fever, cough and myalgia. Other minor symptoms are sore throat, headache, chills, vomiting, diarrhea, anosmia, and conjunctival congestion. The pulmonary system is particularly affected. There are studies on the use of pulmonary rehabilitation in the acute treatment phase. However, there are not many studies focusing on the findings and long-term findings of the virus outside the pulmonary system. The aim of our study; It is

to determine which body systems are affected after COVID-19, their chronic findings and which ones will be included in the rehabilitation scope.

Materials and Methods: In order to identify relevant publications a systematic literature search was performed in PubMed, Web of Science, Scopus and PEDro. For inclusion in the database search, publications needed to have been written in English or Turkish. The search strings included as key term ‘COVID-19’, ‘Post-COVID Syndrome’ and ‘Long-COVID’ as well as different variations of search terms related to ‘clinical symptoms’, ‘pulmonary symptoms’, ‘cardiovascular symptoms’, ‘neurological symptoms’ and ‘cognitive symptoms’. Exclusion criteria were vaccination studies and publications in languages other than Turkish or English.

Results: It has been shown that many body structures will be affected in the long-term consequences of the pandemic. We think that these affected systems will fall within the scope of rehabilitation. However, the insufficient number of studies focusing on chronic symptoms and damaged body systems makes it difficult to determine the exact symptoms.

Conclusion: More studies focusing on the long-term effects of the virus are needed to fully identify the symptoms.

Keywords: COVID-19, Post-COVID Syndrome, rehabilitation, physiotherapy

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) 2019’un sonlarında Çin’de başlayıp, hızla tüm dünyaya yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir [1], [2]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Covid-19 testi negatif çıktıktan uzun süre sonrasında bile semptomların devam ettiğini bildiren hastalar bulunmaktadır. Carfi ve ark. 143 hastayı dahil ederek yaptığı çalışmada; ilk semptomun ortaya çıkmasından 60 gün sonra yapılan görüşmelerde hastaların %87’sinin semptomlarının devam ettiği belirtilmiştir [3]. Uzun COVID olarak da bilinen Post-COVID Sendromu, COVID-19 hastalarının akut enfeksiyonlarından birkaç hafta sonra ve ilk vakalardan kısa süre sonra hala semptomları olduğu 2020 baharında ilk kez klinik olarak tanımlanmıştır [4].

COVID-19 tedavisi ile ilgili yayımlanan son klinik rehberler hastalığın akut fazında pulmoner rehabilitasyonu önermektedir [5]. Pulmoner rehabilitasyonun uygulayıcısı olan fizyoterapistler COVID-19 tedavisinde aktif olarak rol almaktadırlar. Akut faz sırasında COVID-19 hastalarının epidemiyolojik ve klinik belirtileri, patogenezi ve komplikasyonları açıkça tanımlanmıştır; ancak, COVID-19’un uzun vadeli komplikasyonları belirsizliğini korumaktadır [6]. Post-COVID Sendromu’nun tanımlanması ve dünyada milyonlarca insanın bundan etkilenmesi, tedavi planlarının da hızla şekillendirilmesine ve tedavi gereksiniminin ortaya çıkacağı vücut sistemlerinin belirlenmesine olan ihtiyacı arttırmaktadır.

Çalışmamız COVID-19 sonrası toparlanma sürecindeki güncel semptomlar, semptomların hangi vücut sistemlerini etkilediği ve bu süreçte rehabilitasyon ihtiyaçlarının belirlenmesine yol gösterici olması amacıyla planlandı.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışma Dizayını

Çalışmamız literatür taraması temelli tanımlayıcı bir derleme olarak hazırlandı. Tanımlayıcı bir inceleme yaparak, kalıpları belirlemek ve mevcut bulgular hakkında sonuçlar çıkarmak, böylece belirli bir alanda en son bulguları sağlamak mümkündür.

Literatür Taraması

İlgili yayınları belirlemek için PubMed, Web of Science, Scopus ve PEDro veritabanları kullanılarak sistematik bir

literatür taraması yapıldı. Veritabanı taramasına dahil edilmek için yayınların İngilizce veya Türkçe yazılmış olması gerekiyordu. İlgili tüm makalelerin alınmasını sağlamak için yayın tarihlerinde herhangi bir sınırlama yoktu. Arama dizileri, ‘COVID-19’, ‘Post-COVID Sendromu’, ‘Uzun-COVID’ anahtar terimlerine ek olarak, "klinik semptomlar", "pulmoner semptomlar", ‘kardiyovasküler semptomlar’, ‘nörolojik semptomlar’, ‘kognitif semptomlar’ ile ilgili farklı arama terimleri varyasyonlarını içeriyordu.

Alınma Kriterleri

Anahtar kelime varyasyonları sonrası ulaşılan çalışmalardan aşı çalışmaları hariç bütün çalışmalar incelendi. Aşı çalışmaları, aşının sistemik etki göstermesi sebebiyle dışlandı. Çalışmalardan tam metne erişim sorunu olmayan ve fizyoterapi ve rehabilitasyon gerektiren semptomları içeren çalışmalar derlemeye dahil edildi.

Post-COVID sendromu

COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu akut belirtiler ve sekellere odaklanmıştır. Enfeksiyon geçse bile belirtilerin devam edebileceği, bu belirtilerin de Uzun-COVID-19 ya da Post-COVID Sendromu (PCS)’na yol açtığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Uzun süreli virüs kalıcılığı kavramı daha önce koronavirüsler için düşünülmemiştir, ancak Covid-19’dan dört ay sonra alınan gastrointestinal biyopsilerde bireylerin yaklaşık üçte birinde kalıcı canlı virüs varlığına rastlanılmıştır [7]. COVID-19’lu kişilerin en az %10’unun sonraki aylarda çözilemeyen semptomlara sahip olduğu tahmin edilmektedir [8]. Bu terimin uzun vadeli semptomların neden olduğu önemli tıbbi, epidemiyolojik ve sosyo-politik zorlukları ele almak için duyulan ihtiyaçtan doğmuştur. Bu sendrom ilk olarak ‘Uzun COVID-19’ olarak ortaya atıldı. Bu terim ilk olarak Perego ve ark. tarafından hastalığın çok fazlı, döngüsel ve ilerleyici olduğuna vurgu yapmak amacıyla Mayıs 2020 tarihinde kullanıldı [9]. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü PCS’yi "COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanmayan belirti ve semptomlar" olarak tanımlamaktadır [10]. Post-COVID ile ilgili yapılan çalışma sayısı henüz çok azdır. Ancak literatürde paylaşılan önemli bilgiler bulunmaktadır. Carvalho-Schneider ve ark. yaptıkları çalışmada, akut enfeksiyon

sırasında hastaneye yatışın ve 40-49 yaş arasında bir yaşa sahip olmanın COVID-19 sonrası sendrom gelişiminin en önemli belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir. Enfeksiyon başlangıcından 30 gün sonra halen semptom bildiren hasta oranı %68, 60 gün sonra semptom bildiren hasta oranı ise %66 idi [11]. Goertz ve ark. ise enfeksiyon sırasında ortaya çıkan semptomların sayısının, üç ay sonraki semptomların sayısını tahmin etmede bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür [12]. Post COVID Sendromu tanısı tam olarak kullanılsa da, bir inceleme uzun süreli COVID'in en sık görülen semptomlarının yorgunluk ve dispne olduğunu tespit etmiştir [13]. Literatürdeki çalışmaların veri toplama ve örneklem özelliklerinin farklı olması, COVID-19'un kişilerde yarattığı semptomların heterojen olması PCS'nin sınırlarının kesin olarak belirtilmesini zorlaştırmaktadır. Yapılan literatür taraması sonucu PCS için uygulanmış fizyoterapi çalışmaları ve fizyoterapi gerektiren PCS bulguları aşağıda özetlenmeye çalışıldı.

Post-COVID Sendromu ve Fizyoterapi Pulmoner Semptomlar

Koronavirüs'ün insan hücrelerine giriş yolu, esas olarak tip 2 pnömositler tarafından eksprese ediliyor gibi görünen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri tarafından kolaylaştırılır [14]. Koronavirüs'ün ACE2 reseptörlerine bağlanması, akut sistemik inflamatuvar yanıtlara ve sitokin fırtınasına neden olabilir, sonuç olarak akciğerde yerleşik dentritik hücrelerin (rDC'ler) aktivasyonuna yol açabilir. Bununla birlikte alveolar septaya ve interstisyel bölmelere antiviral sitokinlerin salınmasına ve T lenfosit üretimine yol açabilir [15].

3 aydan kısa takip çalışmalarını derleyen meta-analizlerde COVID-19 sonrası öksürük prevalansının %14-18 arasında değiştiği bildirilmiştir. Birinci yıl sonundaki takiplerde ise bu oranın %2.5'a düştüğü gözle çarpıcıdır [16]. COVID-19 geçiren 55 olgunun üç aylık takibinin yapıldığı bir çalışmada üçüncü ayın sonunda, hastaların sadece %10'undan azında şiddetli pnömoni olmasına rağmen, hastaların %71'inde pulmoner radyolojik anormallikler ve %25'inde fonksiyonel bozukluklar tespit edildi [17]. Başka bir çalışmada, ilk hastalık şiddetine bakılmaksızın, hastaneden taburcu edildikten üç ay sonra COVID-19'dan kurtulanların %42'sinde radyolojik anormallikler ile ilişkili akciğer difüzyon kapasitesinde azalma gözlemlenmiştir [18].

Yapılan bazı radyolojik araştırmalar da Akut COVID-19 sonrası Pulmoner Fibrozis (PF) geliştiğini kaydetmişlerdir [17], [19]. PF, ARDS'nin bilinen bir sekeli ve mevcut veriler, COVID-19'lu hastaların yaklaşık %40'unda ARDS geliştiğini ve ARDS vakalarının %20'sinin şiddetli olduğunu göstermektedir [20]. 140 günlük takibi içeren bir çalışmada ise dispne yoğunluğunu %87 olarak belirtilmiştir. Özellikle fibrozis gelişen hastalarda semptomların şiddetlendiği düşünülmektedir [21].

Kardiyovasküler Sistem Semptomları

Yapılan kardiyak odaklı araştırmalar koronavirüsün kardiyoprotektif görev üstlenen ACE2 reseptörüne

bağlandığını bildirmiştir [22], [23]. Bu etkilenim doğrudan viral miyokard enfeksiyonu, kalp hasarı ve miyokardit tablosuna sebep olabilmektedir [24]. Yine biyokimyasal sonuçlarda COVID'li hastaların %20-30'unda yüksek troponin seviyeleri miyokard etkileniminin kanıtı olarak sunulmuştur [25]. İyileşmiş miyokardit, Tip 2 Miyokard İnfarktüs veya diğer kalp yaralanması olan hastalarla ilgili diğer çalışmalara dayanarak, bazı hastalarda subklinik ve muhtemelen kardiyovasküler anormallikler olması beklenmektedir. Görünürde kalp fonksiyonu düzelmiş olan hastalar hala koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon veya ventriküler aritmi riski altında olabilir [26].

COVID-19 çoklu sistemlerin hastalığıdır ve agresif sistemik inflamasyonun bir sonucu olarak sistemik sitokin fırtınası ve immün yanıtın düzensizliği ile karakterizedir [26]. COVID-19 sonrasında mitokondriyal disfonksiyon ve inmitokondriyal reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması gibi başka teoriler de öne sürülmüştür [27]. Bulgular beraber düşünüldüğünde COVID-19 sonrası endotel disfonksiyonunun olduğu savunulmaktadır [28]. Tüm bu bilgilerin ışığında koronavirüsün doğrudan istilası veya inflamasyona bağlı sistemik sitokin fırtınası yoluyla endotel hasarının, COVID-19 ile ilişkili hedef arter hasarının patogeneğinde ateroskleroz-hipertansiyon kısır döngüsü ile sonuçlanacağı düşünülmektedir [29].

Yukarıda belirtilen bütün durumlara ek olarak, koronavirüs bulaşını azaltmak için uygulanan 'evden çalışma' ve 'sokağa çıkma yasakları' fiziksel aktivite (FA) düzeylerinde belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır [30]. Düşük FA düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde etkili olduğu da bilinmektedir.

Nörolojik Semptomlar

COVID-19 esas olarak solunum sistemini etkilemektedir ancak buna rağmen, sayısız çalışma COVID-19'un nöro-yayımcı potansiyelini desteklemektedir. Mao ve ark.'larının elde ettiği verilere göre, COVID-19 hastalarının %36.4'ü nörolojik semptomlar göstermektedir [31]. Literatürdeki çalışmalar virüsün sinir sistemi üzerindeki doğrudan etkileri, paraneftisyöz veya post-enfeksiyöz immün aracılı hastalık ve COVID-19'un sistemik etkilerinin nörolojik komplikasyonları olarak düşünülmektedir [32]. COVID-19 ile ilişkili en yaygın nörolojik semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrısı, yorgunluktur. Bu semptomlar hastaların %30 ila %45,5'inde görülmektedir [33].

İngiltere'de yapılan, 125 COVID-19'lu hastanın dahil edildiği, ortalama yaşın 71 olduğu gözlem çalışmasında, hastalığın ilk 3 haftasında hastaların; 77'si (%62) serebrovasküler olayın geniş klinik sendromu ile hastaneye başvurdu. Bu 77 hastanın 57'sinde (%74) iskemik inme ve 9'unda (%12) intraserebral kanama vardı. Ayrıca hastaların 39'u (%31) mental durum değişikliği ile başvurdu. Bu 39 hastanın da 9'u (%23) klinik ensefalopati belirtileri göstermekteydi [34]. COVID-19 ilişkili serebrovasküler kaynaklı olayların, hiperinflamasyon/hiperkoagülasyon durumu ve COVID-

19 kaynaklı değişen endotel hücre fonksiyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır [33].

Anormal bilişsel performans, hastaneden taburcu olduktan 10–105 gün sonra katılımcıların yaklaşık %15–40'ında belgelenmiştir [35]. COVID-19 hastalarında bilişsel işlevin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması sonucu, yürütücü işlevler, görsel-uzaysal işleme, dikkat ve bellek ölçümlerinde önemli farklılıklar bulunmuştur [36], [37]. Negrini ve ark. ise uzun süreli nörolojik semptomlar ve genel bilişsel bozulmayı yoğun bakım ünitesinde kalış süresiyle ilişkilendirmiştir [38]. Sinir hücrelerindeki moleküler değişimler de Post-COVID semptomlarından biri olarak göze çarpmaktadır. Alt ekstremiteelerde güçsüzlük ve parestezi tablosuyla başlayıp tetrapareziye doğru ilerleyen COVID-19 ile ilişkili Guillain-Barre vakaları da bildirilmiştir [39], [40].

Muskuloskeletal Semptomlar

Uzun süren yatak istirahatleri, uzun dönem yoğun bakımda kalış gibi immobilizasyon içeren durumlar, solunum sisteminin etkilenmesiyle ortaya çıkan kompensatuar postür mekanizmaları, diğer sistemlerin etkilenmesiyle ortaya çıkan ikincil muskuloskeletal problemler ilk olarak göze çarpmaktadır.

Santos ve ark. yayımladıkları olgu sunumunda, solunum sekeli bulunan inspirasyon-ekspirasyon sırasında ağrı yaşayan bir olguda; postüral değişiklikler, genel kas yorgunluğu, kas güçsüzlüğü olduğunu belirtmişlerdir [41]. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olgulara uygulanan bir anket çalışması, enfeksiyon atlatıldıktan 3 ay sonra muskuloskeletal ağrı varlığını bildirmiştir [42]. Ağrının varlığının kişilerin mobilizasyonunu kısıtlayabileceği, azalan fiziksel aktivitenin metabolik semptom riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

3. Tartışma

COVID-19, literatür örneklerinde olduğu gibi multi-sistemik bir hastalıktır. Enfeksiyon atlatılsa bile sistemik etkileri devam etmektedir. Buna ek olarak enfeksiyon atlatılmadan, akut dönemde ortaya çıkan, uzun dönemde vücudu etkileyebilecek bulgular da söz konusudur. Araştırmalara göre Koronavirüs'ün, endotel yapısından sinir hücrelerine kadar geniş bir etki skalası vardır. Özellikle inflamatuvar süreçlerin çok aktif olması zincirleme reaksiyonlar başlatabilir.

Virüsün doğrudan akciğer parankimini etkilemesiyle pulmoner sistemde ciddi problemler ortaya çıkabilir. Etkilenen solunum sistemi bağlantılı olduğu diğer sistemleri de etkileyerek bulguların ağırlaşmasına sebep olabilir. Toparlanma sürecinde pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ile bulguların şiddetinin azaltılması ve kontrol altına alınması gerekmektedir [43].

ACE2 reseptörüne bağlanarak doğrudan kalp dokularını etkileyen, inflamatuvar süreçlerin sonucunda endotel disfonksiyonuna ve çok yüksek bir popülasyonun inaktivitesine sebep olan COVID-19 şüphesiz ki uzun dönem kardiyovasküler rehabilitasyon gerekliliği doğurmuştur [44]. Fiziksel aktivite düzeylerinin düşmesi, alınan-harcanan enerji miktarındaki dengenin bozulmasının obezite, metabolik sendrom gibi kronik kardiyovasküler hastalıkların prevalansını arttıracağını

düşünmekteyiz. Pandemi sırasında ve sonrasında toplumların fiziksel aktivite düzeylerini arttırmaya yönelik rehabilitasyon programları oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sinir hücrelerinin tutulumu ya da vasküler kaynaklı problemler de nörolojik semptomlara sebep olmaktadır. Yine bu sistemlerin de rehabilitasyon süreçlerine dahil edilmeleri gerekmektedir.

4. Sonuç

Yapılan araştırmalarda bireylerin COVID-19 süreçlerini nasıl geçireceğine dair konsensuslar yetersizdir. Kronik hastalığı olanların hastalığı atlama sürecinin, olmayanlara göre daha zor olduğu bilinmektedir. Ancak enfeksiyon sonrası semptomların hangi bireylerde, nasıl ortaya çıkacağını anlamak da çok güçtür. Hastalık ile ilgili edinilen bilgiler arttıkça kronik semptomlar ile ilgili daha kesin bilgilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

COVID-19'un toparlanma sonrası dönem etkilerinden birçoğu rehabilitasyon kapsamına girmektedir. Rehabilitasyon hizmetlerine duyulan ihtiyacın bu dönemde artacağını düşünmekteyiz. Post-COVID Sendromu'nda fizyoterapi uygulamaları ve uygulanacak rehabilitasyon prosedürlerinin belirlenmesi için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. WHO, "World Health Organization. 2020a. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report - 1. 21 January 2020.," 2020.
2. World Health Organization, "World Health Organization - Situation Report-51," *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, 2020.
3. A. Carfi, R. Bernabei, and F. Landi, "Persistent symptoms in patients after acute COVID-19," *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
4. "post-COVID syndrome – NIH Director's Blog." [Online]. Available: <https://directorsblog.nih.gov/tag/post-covid-syndrome/>. [Accessed: 23-May-2021].
5. S. Reina-Gutiérrez, A. Torres-Costoso, V. Martínez-Vizcaíno, S. N. de Arenas-Arroyo, R. Fernández-Rodríguez, and D. P. Pozuelo-Carrascosa, "Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease Including Coronavirus Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2021.
6. W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, and H. C. Prescott, "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 2020.
7. C. Gaebler *et al.*, "Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2," *Nature*, vol. 591, pp. 639–644, 2021.
8. D. M. Altmann and R. J. Boyton, "Decoding the unknowns in long covid," *The BMJ*, vol. 372, 2021.
9. E. Perego, F. Callard, L. Stras, B. Melville-Jóhannesson, R. Pope, and N. A. Alwan, "Why the Patient-Made Term 'Long Covid' is needed," *Wellcome Open Research*, vol. 5, p. 224, 2020.
10. "COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19," *London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)*, 2020.
11. C. Carvalho-Schneider *et al.*, "Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset,"

- Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, no. 2, pp. 258–263, Feb. 2021.
12. Y. M. J. Goërtz *et al.*, “Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?,” *ERJ Open Research*, vol. 6, no. 4, 2020.
 13. W. Shah, T. Hillman, E. D. Playford, and L. Hishmeh, “Managing the long term effects of covid-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline,” *The BMJ*, vol. 372, 2021.
 14. P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, and F. Angeli, “COVID-19,” *Hypertension*, vol. 76, no. 2, pp. 294–299, 2020.
 15. H. Zhu, H. Chen, H. Ying, and B. Zhu, “Functional BCL-2 rs2279115 Noncoding variant associated with noise-induced hearing loss in Chinese workers: a case-control study,” *Journal of Public Health and Emergency*, vol. 4, no. 32, 2020.
 16. C. Fernández-de-las-Peñas, C. Guijarro, S. Plaza-Canteli, V. Hernández-Barrera, and J. Torres-Macho, “Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study,” *Lung*, vol. 199, no. 3, pp. 249–253, 2021.
 17. Y. miao Zhao *et al.*, “Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery,” *EclinicalMedicine*, vol. 25, p. 100463, 2020.
 18. B. van den Borst *et al.*, “Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
 19. L. Truffaut *et al.*, “Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission,” *Respiratory research*, vol. 22, no. 1, pp. 1–6, 2020.
 20. E. Bari *et al.*, “Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: A New Therapy to Treat the Long-Term Lung Sequelae?,” *Cells*, vol. 10, no. 5, p. 1203, 2021.
 21. T. Vigeland Lerum *et al.*, “Early View Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19,” *European Respiratory Journal*, vol. 57, no. 4, 2021.
 22. L. Chen, X. Li, M. Chen, Y. Feng, and C. Xiong, “The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2,” *Cardiovascular research*, vol. 116, no. 6, pp. 1097–1100, 2020.
 23. A. Akhmerov and E. Marbán, “COVID-19 and the Heart,” *Circulation Research*, vol. 126, pp. 1443–1455, 2020.
 24. P. P. Liu, A. Blet, D. Smyth, and H. Li, “The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System,” *Circulation*, vol. 142, no. 1, pp. 68–78, 2020.
 25. R. D. Mitrani, N. Dabas, and J. J. Goldberger, “COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors,” *Heart Rhythm*, vol. 17, no. 11, pp. 1984–1990, 2020.
 26. S. Saeed, M. Tadic, T. H. Larsen, G. Grassi, and G. Mancía, “Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review,” *Journal of Hypertension*, vol. 39, no. 7, pp. 1282–1292, 2021.
 27. R. Chang, A. Mamun, A. Dominic, and N. T. Le, “SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress,” *Frontiers in Physiology*, vol. 11, 2021.
 28. D. C. Hess, W. Eldahshan, and E. Rutkowski, “COVID-19-Related Stroke,” *Translational Stroke Research*, vol. 11, no. 3, pp. 322–325, 2020.
 29. S. Saeed and G. Mancía, “Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship,” *Journal of Clinical Hypertension*, vol. 23, no. 6, 2021.
 30. J. Meyer *et al.*, “Joint prevalence of physical activity and sitting time during COVID-19 among US adults in April 2020,” *Preventive Medicine Reports*, vol. 20, p. 101256, 2020.
 31. L. Mao *et al.*, “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China,” *JAMA neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690, 2020.
 32. M. A. Ellul *et al.*, “Neurological associations of COVID-19,” *The Lancet Neurology*, vol. 19, no. 9, pp. 767–783, 2020.
 33. G. A. Shehata, K. C. Lord, M. C. Grudzinski, M. Elsayed, R. Abdelnaby, and H. A. Elshabrawy, “Neurological complications of covid-19: Underlying mechanisms and management,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 8, 2021.
 34. A. Varatharaj *et al.*, “Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study,” *The Lancet Psychiatry*, vol. 7, no. 10, 2020.
 35. W. M. Vanderlind *et al.*, “A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment,” *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 34, no. 4, pp. 420–433, 2021.
 36. B. Raman *et al.*, “Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge,” *EclinicalMedicine*, vol. 31, p. 100683, 2021.
 37. M. S. Woo *et al.*, “Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19,” *Brain Communications*, vol. 2, no. 2, 2020.
 38. F. Negrini *et al.*, “Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 102, no. 1, pp. 155–158, 2021.
 39. N. M. Araújo *et al.*, “First Report of SARS-CoV-2 Detection in Cerebrospinal Fluid in a Child With Guillain-Barré Syndrome,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 40, no. 7, 2021.
 40. X. Li, Y. Wang, H. Wang, and Y. Wang, “SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome is a para-infectious disease,” *QJM: An International Journal of Medicine*, 2021.
 41. S. Santos and J. A. Flores, “Musculoskeletal physiotherapy in physical sequelae of SARS-CoV-2 infection: A case report,” *Physiotherapy Research International*, 2022.
 42. D. Borsetto *et al.*, “The Influence of Hearing Aids on Balance Control: A Systematic Review,” *Audiology and neurotology*, vol. 26, no. 4, pp. 209–217, 2021.
 43. D. İnal İnce, N. Vardar Yağlı, M. Sağlam, and E. Kütükçü Çalık, “COVID-19 ENFEKSİYONUNDA AKUT VE POST-AKUT FİZİYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON,” *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, vol. 31, no. 1, pp. 81–93, 2020.
 44. M. Scherrenberg, M. Falter, and P. Dendale, “Providing comprehensive cardiac rehabilitation during and after the COVID-19 pandemic,” *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 28, no. 5, pp. 520–521, 2021.
- <http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 334-340

Diyet Polifenollerinin Kahverengileşme ve Kahverengi Yağ Dokusu Aktivitesi Üzerine Etkileri

Effects of Dietary Polyphenols on Browning and Brown Adipose Tissue Activity

Ezgi Nur Çınar¹, Azad İlhan², Mercan Merve Tengilimoğlu Metin²

¹İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye.

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

e-mail: ezgi.cinar@tinaztepe.edu.tr, azadilhan@hacettepe.edu.tr, tengilimoglu@hacettepe.edu.tr,

ORCID: 0000-0001-9620-6748

ORCID: 0000-0002-9614-5620

ORCID: 0000-0003-0363-5645

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mercan Merve Tengilimoğlu Metin

Gönderim Tarihi / Received:09.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1007421

Öz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ünün obez olduğunu belirtmektedir. Bu durum obeziteyi ve komplikasyonlarını, en önemli küresel halk sağlığı endişelerinden ve önlenbilir hastalıklardan biri haline getirmektedir. Beslenme, obezitenin önlenmesinde ve yönetiminde kilit role sahiptir. Birçok çalışma, besin kaynaklı öğelerin (özellikle polifenollerin) obezitenin önlenmesinde ve yönetiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Yetişkin insanlarda aktif kahverengi yağ dokusu varlığının tespiti ve kahverengi yağ dokusunun (KYD) aktivasyonu yoluyla enerji harcaması, obezite yönetiminde umut verici bir yöntem olarak gösterilmektedir. Polifenollerle ilişkilendirilen bazı anti-diyabetik ve obeziteyi önlemeye yönelik aktivitelerin, enerji harcaması üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu derleme enerji harcamasının kahverengileşme yoluyla düzenlenmesinde bazı polifenollerin olası etkilerini değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, kahverengileşme, diyet polifenolleri

Abstract

The World Health Organization (WHO) states that about 13% of the world's adult population is obese. This makes obesity and its complications one of the most important global public health concerns and preventable diseases. Nutrition has a key role in the prevention and management of obesity. Many studies show that food-derived elements (especially polyphenols) may play a role in the prevention and management of obesity. The determination of the presence of active brown adipose tissue in people and the expenditure of energy through the activation of brown adipose tissue (BAT) is shown as a promising method in the management of obesity. It is believed that some anti-diabetic and obesity-preventing activities associated with polyphenols may have a positive effect on energy expenditure. This review assesses the possible effects of some polyphenols on the regulation of energy expenditure through browning.

Key Words: Brown adipose tissue, white adipose tissue, browning, diet polyphenols.

Yağ dokusu, besinlerden alınan aşırı enerjinin ana depolanma şeklidir. İnsanoğlunun besinlere erişimi geçmiş yüzyıllara göre artmıştır ve bu durum beslenme alışkanlıklarını önemli ölçüde değiştirmiştir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişimle beraber obezite epidemik bir salgın haline

gelmiş ve en yüksek obezite oranları batı ülkelerinde kaydedilmiştir [1]. Batı toplumlarında obezitenin (özellikle visceral obezite); tip 2 diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri ve birçok olumsuz sağlık sonuçlarını içeren metabolik sendroma katkıda bulunduğu kabul edilir. Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya yetişkin nüfusunun şu anda yaklaşık %13'ünün obez (beden kütle indeksi en önemli küresel halk sağlığı endişelerinden biri haline getirmektedir [3]. Obezite patogenezi son derece karmaşık olmasına rağmen obezite epidemisinin temel nedeni artan enerji alımının enerji harcamasından uzun süreli yüksek olma durumudur [4]. Bu nedenle, enerji harcamasını ve iyi sağlık halini artırmaya yönelik stratejiler vücut ağırlığı yönetiminde kullanılmaya devam edilmektedir [3].

ağ dokusu; metabolik fonksiyonlarına, anatomik dağılımlarına ve depolarının farklı kökenlerine göre beyaz, kahverengi ve bej olmak üzere üç tip olarak sınıflandırılmaktadır. Obezite ile mücadelede yeni potansiyel stratejilerden biri, beyaz yağ dokularının “kahverengileşmesi” yoluyla fazla yağın “yakılması” yöntemidir [5]. Kahverengi yağ dokusunun (KYD) aktivasyonu yoluyla enerji kaybı, obezite yönetimi için umut verici bir strateji olarak görülmektedir. Daha öncelerde fonksiyonel KYD sadece yeni doğan bireylerde ve kemirgen hayvanlarda soğuk ortama uyum sağlama mekanizması olarak görülüyordu [6]. Son dönemde yetişkin bireylerin fonksiyonel KYD'na sahip olduklarını gösterilmiş ve bu durum KYD gelişimine büyük ilgi duyulmasını sağlamıştır [7]. KYD'nun enerji harcamasındaki rolü, enerjiyi ısı olarak açığa çıkarma yeteneğine dayanır ve kahverengi adipozitlerdeki uncoupling protein 1 (UCP1)'in ekspresyonuna bağlıdır [6]. UCP1, kahverengi adipozitlerde mitokondrinin iç mitokondriyal zarında bulunan bir transmembran proteindir ve Adenozin trifosfat (ATP) üretimini lipitlerin ve karbonhidratların katabolik yollarından ayırarak adaptif termogeneze katılır [1].

Besin kaynaklı bileşenlerin (özellikle polifenollerin), obezite komorbiditelerinin önlenmesinde ve yönetilmesinde enerji harcaması üzerine olumlu etkileri sayesinde rol oynayabileceği gösterilmektedir [5, 8]. Diyet polifenollerini lipoliz ve yağ asidi β-oksidasyonunu artırarak, lipogenezi azaltarak ve yağ dokusunu modüle ederek obezitenin gelişimini önleyebilir [9]. Bu derlemede; enerji harcamasının KYD aktivasyonu yoluyla düzenlenmesinde polifenollerin olası etkileri değerlendirilmektedir.

1.1. Yağ Dokusu Türleri

Yağ dokuları fonksiyonlarına ve morfolojilerine göre beyaz ve kahverengi olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmaktadır [10]. BYD ve KYD antagonistik fonksiyonlara sahiptir. Kahverengi yağ enerji harcarken beyaz yağ enerji depolar [3]. BYD yetişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %20'sine denk gelen ana yağ depo biçimidir. Vücut tarafından enerji substratı olarak kullanılacak serbest yağ asitleri ve gliserol üretimini sağlayan lipolizi gerçekleştirir. Ayrıca çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesinde yer alan sitokinlerin ve adipokinlerin salınmasını sağlayan endokrin fonksiyonlara sahiptir. Obez bireylerde BYD artışı, pro-inflamatuar bir süreçle ilişkilidir [11]. KYD ise küçük memelilerde (insanlar için özellikle bebeklerde) soğukla uyarılma olmaksızın ortam sıcaklıklarında vücut iç

(BKİ) >30 kg/m²) olduğunu belirtmektedir [2]. Bu durum; obeziteyi ve obezitenin komplikasyonlarını sıcaklığını sabit tutmasını sağlayan termogenik bir dokudur [4, 12]. KYD, BYD'den belirgin şekilde farklıdır [12]. Beyaz adipozitler esas olarak tek bir büyük, sadece birkaç mitokondriye sahip küre şeklinde lipit damlacığından oluşurken kahverengi adipozitler hücre başına çoklu lipit damlacıkları içerir ve yüksek oksidatif kapasiteye sahip, iç zarında UCP1 bulunduran mitokondriler ile doludur [12, 13]. Dolaşımdan büyük miktarlarda glikoz ve lipit kullanarak negatif enerji dengesini artırabilen termogenezin temel organı olan KYD, kemirgenlerde yüksek ve büyük memeli hayvanlarda düşük miktarda bulunur [4, 14]. Yetişkin insanlarda KYD'nin önemli fizyolojik aktivitesi yoktur ancak son dönemde aktif KYD'nin ve yeni termogenik adipozitlerin oluşumunu düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerinin bulunması, bu yağ dokusunun artırılmasını ve tedavi yöntemi olarak kullanılmasını gündeme getirmektedir [14]. KYD supraklaviküler, boyun, paravertebral ve suprarenal bölgelerde bulunur [4].

Brite/bej adipozitler, kemirgenlerde ve insanlarda görülen üçüncü tip yağ hücresidir [15]. Uzun süreli soğuk maruziyeti gibi belirli koşullar altında, bazı BYD depolarında (esas olarak subkutan beyaz yağda) dağınık şekilde bulunabilirler [11, 16]. Bu hücreler, beyaz adipozitlerin öncüllerinden türetilir ve beyaz adipozitlere kıyasla kahverengi adipozitlere yakın metabolik özelliklere sahip fenotip gösterirler [11]. Klasik kahverengi adipozitlerle aynı hücre morfolojisine ve fonksiyonuna sahiptir [12, 17]. Bununla birlikte, bej hücreler UCP1'i eksprese eder ve kahverengi adipozitlere benzer multiloküler yağ damlacıkları içerir [15]. Bej adipozitlerin aktivasyonu, BYD'nin kahverengileşmesi olarak bilinen bir süreç olan, soğuk stres veya soğuk stresi taklit eden β3-adrenoseptör (β3-AR) agonisti tarafından belirgin şekilde uyarılır [16]. Yağ dokularının temel fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir [18].

1.2. Termogenez ve Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi

KYD son yıllarda termogenezin temel bölgesi olarak kabul edilmiştir. Bu fizyolojik süreç, soğukla uyarılma olmaksızın oluşan kas kasılmalarıyla metabolik substratların ısı sağlamak için oksidasyonunu ifade etmektedir. ATP üretimini mitokondriyal solunumdan ayırma ve protonların matrise yeniden girmesine izin verme yeteneğine sahip olan kendisine özgü UCP1 aktivasyonu yoluyla büyük miktarlarda depolanmış enerjiyi ısı olarak dağıtmada etkin rol oynar [3]. UCP1'in aktivasyonu sadece KYD'nun aktivasyonu değil, aynı zamanda genellikle sadece beyaz adipozitler içeren yağ dokusu depolarında kahverengi adipozit benzeri hücrelerin ortaya çıkmasıyla olur. Bu süreç, “BYD'nun kahverengileşmesi” olarak adlandırılır [19]. BYD'nin kahverengileşmesi esas olarak sempatik stimülasyon ve norepinefrin (NE) ile β3-AR'nin etkileşimi sayesinde meydana gelir ve termogenik

Tablo 1. Yağ dokusu alt türlerinin genel özellikleri [18]

	Beyaz yağ doku	Kahverengi yağ doku	Bej yağ doku
Lokalizasyon	- Subkutan - İntraabdominal - Epikardiyal - Gonadal	- İnterskapular - Paravertebral - Perirenal - Servikal - Subbraklavikular	Uygun uyarılarla BYD depolarında ortaya çıkar
Morfoloji	Küresel	Eliptik ve beyazdan küçük	Küresel
Hücre kompozisyonu	- Tek yağ damlacığı - Az mitokondri - Basık periferel çekirdek - Küçük endoplazmik retikulum	- Çok sayıda küçük yağ damlacıkları - Çok sayıda mitokondri - Oval merkezi çekirdek	- Uniloküler morfoloji ama küçük yağ damlacıkları - Uyarı sonrası mitokondri ortaya çıkar
Fonksiyon	Enerji depolama	Enerji harcama ve ısı üretimi (soğukla uyarılma olmaksızın)	Termojenik potansiyel
UCP1	Tanımlanmamış	Pozitif	Uyarı sonrası pozitif

proteinlerin ekspresyonu (özellikle UCP1'in) ile sona eren bir sinyal iletim kaskadını başlatır [1]. Soğuğa maruz kalma, KYD'da büyük bir termojenik tepki oluşturduğundan en etkili sempatik aktivatördür [11]. Sempatik sinir sisteminin (SSS) NE salgılamasına neden olur ve AR-β3 aktivasyonu yoluyla insanlarda KYD termogenezini uyarır [10]. AR-β3, termogenez yolağının ana reseptörüdür [20]. Bununla birlikte, AR-β3'ün soğuk tedavisi veya doğrudan farmakolojik aktivasyonu insanlarda yapılan müdahaleler için uygun yaklaşımlar değildir; çünkü AR-β3 agonist tedavilerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir [10]. AR-β3 bağlanması, adenilat siklaz (AC) tarafından siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu uyarır. Artan hücre içi cAMP konsantrasyonları, trigliserit hidrolizi için hormona duyarlı lipazı (HSL) ve perilipini fosforile eden protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder [21]. Salınan serbest yağ asitleri (SYA) daha sonra karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) yoluyla mitokondrilere aktarılır. Mitokondride, SYA UCP1'i aktive eder ve yağ asidi oksidasyonu elektron taşıma sistemi (ETS) için kofaktörler üretir. UCP1, ısı üretmek için ETS tarafından oluşturulan proton gradientini kullanır ve bu nedenle enerji harcar [6, 22].

Termogenezin direkt aktivasyonuna paralel olarak NE stimülasyonu, termogenez için önemli olan genlerin transkripsiyonel regülasyonuna yol açar. Aktive edilmiş PKA, transkripsiyon faktörü cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) fosforile ve aktive eder. Buna karşılık, p38 MAPK, UCP1 ekspresyonunu indüklemek için aktive edici transkripsiyon faktörü 2 (ATF2) veya peroksisom proliferatörüyle aktive olan reseptör gamma

koaktivatör 1α (PGC-1α) gibi transkripsiyon faktörlerini fosforile eder [6]. PGC1-α, mitokondriyal biyogenez ve peroksisom proliferatör aktive reseptörlerin (PPAR) aktivasyonunu destekleyen önemli etkilere sahiptir. Tüm PPAR izoformları (α, β ve γ) UCP1 transkripsiyonu ile ilişkilidir. PPAR-γ, kahverengi adipozit farklılaşması sırasında UCP1 transkripsiyonunu düzenler; ancak olgun aktive kahverengi adipozitlerde baskılanır. Farklılaşmadan sonra PPAR-α, olgun kahverengi adipozitlerde UCP1 düzeylerini kontrol eder. PPAR-γ kahverengileşmede rol oynasa da, PPAR-α, CPT1 ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu aktive etmede çok önemli göreve sahiptir. Bu da β-oksidasyonu tetikler (21). UCP1'in yüksek ekspresyonuna yol açan PKA'ya bağlı transdüksiyon yollarından biri de, adrenerjik yanıtı güçlendiren ve PGC-1α'yı uyararak silent information regulator type 1 (SIRT1)'dir. Bu yollar ayrıca kahverengi benzeri bir fenotipe ulaşmada temel olan mitokondriyal biyogenezde de rol oynar [1].

1.3. Diyet Polifenoller ve Kahverengileşme

Diyet polifenoller meyve, sebze, tahıl, çay, uçucu yağlar ve bunların türetilmiş yiyecek-icecekleri gibi insan diyetlerinde bulunan doğal antioksidanların ve kemopreventif ajanların en önemli gruplarından biridir. "Fenolikler" terimi, bir hidroksil grubu taşıyan aromatik bir halkaya sahip bileşikler olarak yorumlanabilirken, "poli-fenoller", birden fazla hidroksil grubu taşıyan bir veya daha fazla aromatik halkaya sahip olabilir. Fakat bu iki terim çoğu literatürde birbirinin yerine kullanılabilir, bu nedenle benzer şekilde ele alınacaktır [23]. Polifenoller antioksidan özelliklerine ek olarak kahverengileşmeyi etkileyen spesifik sinyalleme

özelliklerine sahiptir [24]. Bu özelliklerini 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), SIRT1 ve PGC1- α gibi yolakları aktifleştirerek gösterdiği ileri sürülmektedir [25]. Polifenollerin mitokondriyal süreçleri modüle etme yeteneğinin son yıllarda önem kazanmasıyla bazı polifenoller mitokondriyal biyogenezi, ATP sentezini ve termogenezi düzenleyen yolları modüle edebilen moleküller olarak tanınmaktadır [26].

1.3.1. Kapsaisin ve kapsinoidler

Kapsaisin, acı biber içeren *Capsicum* cinsine ait bitki türlerinde bulunan bir alkaloiddir. Acı biberin yakıcı hissinden sorumlu olan bu bileşiğin BYD kahverengileşmesini uyarma yeteneği uzun yıllardır bilinmektedir [1]. Küçük kemirgenlerde ve insanlarda yüksek enerji harcaması, termogenez ve yağ oksidasyonu, yüksek dozlarda (yaklaşık 10 mg/gün) kapsaisin ve kapsinoidlerin verilmesiyle gösterilmiştir [10]. Kapsaisin, kahverengi preadipozitin farklılaşmasını, kahverengi adipozit fonksiyonunu veya her ikisini de doğrudan etkileyebilir [27]. Ayrıca transkripsiyonel düzeyde aktiftir, çünkü PPAR α , PPAR γ , SIRT1 ve PGC1- α 'nın ekspresyonunu artırır. PPAR α 'ın artan ekspresyonu adipozitin artan lipolitik aktivitesi ile ilişkilidir [28].

Kapsinoidlerin KYD aktivitesini uyardığı mekanizmalar, kapsaisin kaynaklı enerji metabolizması değişikliklerini inhibe eden β -adrenerjik blokerler ve AR- β 3 aktivasyonunu içerir. Kapsinoidler, SSS aktivasyonu ve katekolamin sekresyonu yoluyla hem doğrudan agonistik β -adrenerjik etkiler hem de dolaylı β -adrenerjik etkiler gösterebilir [10].

Kapsaisin ve kapsinoidlerin birincil etki bölgesi, ağız boşluğu ve gastrointestinal sistemdeki duyu nöronları üzerinde bulunan transient receptor potential vanilloid1 (TRPV1)'dir [29]. Bir kapsaisin reseptörü olan TRPV1'in kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiği ve kahverengi preadipozitin farklılaşması sırasında ekspresyon seviyesinin arttığı, interskapular KYD örnekleri alınmış farelerle yapılan bir in vitro çalışmada gösterilmiştir [27].

Kapsaisinin BYD'de kahverengi yağ özü termogenik UCP-1'in ve PPAR- γ 1 koaktivatörünün ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Kapsaisin, SIRT1 ekspresyonunu ve aktivitesini, TRPV1 kanalına bağlı hücre içi Ca²⁺'nin yükselmesi ve Ca²⁺ / kalmodulin ile aktifleştirilmiş protein kinaz 2 ve AMPK'nin fosforilasyonu yoluyla uyararak BYD'nin kahverengileşmesini uyarmıştır. Ayrıca, PPAR- γ ve pr domaini içeren protein 16 (PRDM16)'nın SIRT1'e bağlı deasetilasyonunu uyarış ve BYD'nin kahverengileşmesini sağlamak için PPAR- γ -PRDM16 etkileşimini kolaylaştırmıştır. Ancak sonuçta diyet kapsaisini, fareleri obeziteden koruyamadığı bildirilmiştir [28].

Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü, tek kör, çaprazlama bir çalışmada bireylere ince giysiler giyerken 2 saat boyunca soğuk maruziyeti uygulanmıştır. Kapsinoidlerin oral yoldan alınmasından sonra tüm vücut enerji harcaması ve cilt sıcaklığı, sıcak koşullar altında 2 saat boyunca ölçülmüştür. Çalışmanın

sonucunda kapsinoid alımının insanlarda KYD aktivasyonu yoluyla enerji harcamasını arttırdığı gösterilmiştir [30].

Diyet kapsinoidlerinin tüketiminin, farmakolojik dozlarda verilmesini içeren daha fazla çalışma gereklidir. Ayrıca, insanlarda KYD aktivasyonu ve kilo kaybı amacıyla SSS'yi modüle edebilen besin bileşenlerinin uzun süreli kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri unutulmamalıdır [10].

1.3.2. Resveratrol

Resveratrol etli ve kabuksuz meyveler, üzüm, kırmızı şarap ve yer fıstığı gibi besinlerde bulunan fenolik bir bileşiktir. Resveratrolün anti-obezite özelliğinin, adipogenez veya lipogenezin inhibe etme, lipolizi ve BYD'nin kahverengileşmesini uyarma üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [31].

Resveratrolün yağ dokusu üzerindeki etkisi, AMPK yolağını aktive etmesinden kaynaklanmaktadır. Resveratrolün AMPK1'i aktive ederek kahverengi adipojenik belirteçlerin ekspresyonunu artırdığı, fare KYD'de kahverengi adipozit oluşumu ve termogenik fonksiyonu geliştirdiğini belirtilmiştir [31]. Bu yol, beyaz adipozitteki UCP-1 mRNA'yı ve proteini artırır, böylece spesifik kahverengileşme belirteçlerinin ekspresyonunu uyarır [11]. Resveratrolün bej adipozit oluşumu üzerindeki etkisine AMPK α fosforilasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir; çünkü AMPK inhibisyonu veya AMPK α delesyonu resveratrolün kahverengileşmedeki etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Resveratrol ile AMPK aktivasyonu SIRT1 yoluyla mitokondriyal biyogenezi uyarabilir [10].

Standart bir diyetle (enerjiden gelen oranlar; karbonhidrat %50.3, protein %41.9 ve yağ %7.8) birlikte resveratrol tedavisi uygulanan farelerde plazma total kolesterol ve glikoz seviyelerinin ve yağ dokusunda yağ birikiminin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. KYD'da termogenezle ilişkili genlerin UCP1, SIRT1 ve kemik morfogenetik proteini 7 (BMP-7) ekspresyonunda önemli bir artış olduğu gösterilmiştir [32]. Resveratrolün insanlarda enerji harcamasını ve vücut kompozisyonunu etkileyip etkileyemeyeceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [33].

1.3.3. Kurkumin

Diferuloilmetan olarak da bilinen kurkumin, Asya mutfağında popüler bir baharat olan zerdeçalın doğal bir flavonoid bileşenidir. İnsanlarda kullanımının güvenilir olduğu ve yüksek dozlarda (12 g/gün) bile tolere edilebildiği gösterilmiştir [34]. Yapılan çalışmalar antiobezite ve antidiyabetik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [35, 36].

Kurkuminin kahverengileştirme etkisini araştırmak amacıyla farklı konsantrasyonlarda uygulama yapılmış ve çalışmanın sonucunda kahverengi yağ belirteçlerinde (PGC-1 α , PPAR γ ve UCP1) doza bağlı önemli düzeyde artış görülmüştür. Ayrıca kurkuminin mitokondriyal biyogenezi ve yağ oksidasyonunda yer alan proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı; HSL ve p-asil-CoA karboksilazın protein seviyelerini yükselterek lipogenezin baskılanmasında ve lipolizin arttırılmasında olası rolü olduğu belirtilmiştir [37].

Kurkuminin farelerde besin alımını etkilemeden vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azalttığı gösterilmiştir. Inguinal BYD'de UCP1, PGC-1 α , PRDM16 gibi kahverengi yağa özgü genlerin ekspresyonunu uyardığı ve mitokondriyal biyogenez arttırdığı gösterilmiştir. Kurkuminin inguinal BYD'nin kahverengileşmesini NE-AR- β 3 yolağı aracılığıyla uyarak obeziteyi potansiyel olarak önleyebileceğini belirtmektedir [34].

Kurkuminin hem BYD inflamasyonunu hem de KYD-UCP1 ekspresyonunu hedeflediğini belirtilmiştir. Kurkumin tedavisi hem makrofajlarda hem de adipozitlerde pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltmıştır. Ayrıca soğuk maruziyetine tepki olarak enerji tüketimini ve vücut sıcaklığını arttırmıştır [38]. Kurkuminin özellikle kemirgenlerde, mitokondriyal biyogenez ve AR- β 3 aktivasyon yoluyla BYD kahverengileşmesini uyardığı kesin olarak gösterilmiştir. İnsanlarda ise kurkuminin kahverengileşme potansiyelini gösteren herhangi bir rapor bulunmamaktadır [3].

1.3.4. Kuarsetin

Kuarsetin soğan, brokoli, elma, etli ve kabuksuz meyveler, kuşkonmaz ve yapraklı sebzelerde yüksek miktarlarda bulunur. Kuarsetinin kardiyovasküler sistem ve lipit metabolizması üzerinde olumlu etkilerin yanı sıra yararlı antiobezite etkilerinin de olduğu gösterilmiştir [3, 39].

Diyet kuarsetin takviyesinin termogenezle ilişkili genlerin upregülasyonu ile birlikte farelerde 3T3-L1 adipozitlerinde UCP1 seviyesi arttığı belirtilmiştir. Kuarsetin takviyesi, plazma NE seviyesini arttırmış ve AMPK aktivasyonu ile farelerin BYD'da AR- β 3 mRNA seviyesini artırma eğilimi göstermiştir. Çalışmada kuarsetinin sempatik stimülasyon yoluyla AMPK/PPAR γ yolağının aktivasyonu ile UCP1'i artırarak kahverengileşmeye katkı sağladığına ulaşılmıştır [40]. Soğan kabuğu ekstraktı ile beslenen farelerin retroperitoneal ve subkutan yağ dokularında PRDM16, PGC-1 α , UCP1 gibi KYD'ye özgü genlerin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu etki azalmış lipit seviyeleri ve çok sayıda küçük boyutlu lipit damlacıkları ile de desteklenmiştir [41].

Kuarsetinden zenginleştirilmiş diyetle beslenen farelerin artmış UCP1 ve termogenez ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Kuarsetinin AMPK/SIRT1 aracılı bir mekanizma yoluyla çalıştığını göstermiştir. Ek olarak yüksek yağlı diyet ile indüklenen vücut ağırlığı artışının azaldığı ve farelerde insülin duyarlılığının ve glikoz intoleransının geliştiği belirtilmiştir [42].

Hayvan çalışmaları kuarsetinin yağ dokusu ve obezite üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bulgu sağlamasına rağmen [43, 44], kahverengileşme üzerindeki doğrudan etkilerine dair güçlü kanıtlar sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

1.3.5. Çay flavan-3-ol monomerleri

Yeşil çay en eski ve popüler içeceklerden biridir. Yüksek düzeyde flavan 3-ol monomerleri bulunmaktadır. Epikateşin ve kateşine ek olarak (epi)gallokateşin ve 3-O-galloylated flavan-3-ol içerir [45]. Yeşil çay kateşinlerinin antioksidan, anti diyabetik ve antiobezite etkilerinin olduğu ortaya konmuştur [46, 47].

Yeşil çay ekstratının obezite ile ilgili parametrelerde (yağ birikimi, serum lipit profili gibi) iyileşme sağladığı ve BYD'de KYD belirteçlerinin (PPAR- γ , PRDM-16 ve PGC-1 α) ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir [48]. Sağlıklı genç kadınlarla yapılan çift kör bir çalışmada kateşince zengin içecek tüketenlerde KYD yoğunluğunun önemli ölçüde arttığı, ekstramiyoselüler lipit düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Ancak vücut kompozisyonunda kayda değer değişiklikler görülmemiştir [49]. Abdominal obezitesi olan kadınlarda yapılan ve 12 hafta boyunca yüksek doz (857 mg epigallokateşin gallat (EGCG) yeşil çay ekstraktı verilen çalışmada önemli düzeyde ağırlık kaybı saptanırken [50], daha düşük dozda (360 mg/gün EGCG) benzer etki gözlenmemiştir [51]. Yeşil çayın insanlarda kahverengileşmedeki rolünü açıklamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Berberin

Berberin, izokinolin alkaloidler grubundan doğal bir kuaterner amonyum tuzu ürünüdür. *Coptis chinensis* (*Coptis* veya *Goldthread*), *Hydrastis canadensis* (*goldenseal*), *Berberis aquifolium* (Oregon üzümü), *Berberis aristata* (Zerdeçal ağacı), *Berberis vulgaris* (*Barberry*) ve *Arcangelisia flava* gibi çeşitli bitkilerden izole edilebilir. Geleneksel Çin ve Hindistan tedavi yöntemlerinde 3000 yıldan bu yana çeşitli kulak, göz ve ağız enfeksiyonlarında, yaraların iyileşmesinde ve diyarede kullanılmaktadır [52].

Berberin tedavisinin KYD termogenezini geliştirerek enerji harcamasını arttırdığını ve böylece obezite ve ilgili metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir [53]. Berberinin KYD termogenezini düzenlemesine ek olarak adipogenez de inhibe ederek antiobezite aktivitelere sahip olduğu belirtilmektedir. Berberinin hücresel süreçlerini modüle ettiği yolaklar arasında AMPK-PGC1- α kritik bir rol oynar [8]. Obez farelerde 4 haftalık berberin tedavisinin hem KYD hem de BYD'de termogenez düzenleyebildiği ve bu etkilerin AMPK/PGC-1 α 'ya bağlı olduğunu gösterilmiştir. Berberinin AMPK ve PGC-1 α 'yı içeren bir mekanizma yoluyla UCP1 gibi termogenik genlerin ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur [54].

2. Sonuç ve Öneriler

Yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması obezitenin önlenmesi ve yönetiminde birinci basamakta rol oynamaktadır. Negatif enerji dengesinin sağlanması yoluyla vücut ağırlığının azalmasında, enerji kısıtlamanın ötesinde bazı besin bileşenleri (özellikle polifenoller) antiobezite etkileriyle dikkat çekmektedir. Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Enerji harcamasının artırılmasındaki farklı stratejiler obezitenin önüne geçmede umut verici görünmektedir. İnsanlarda yakın zamanda aktif KYD keşfi enerji harcamasının artırılmasını amaçlayan yeni antiobezite tedavilerin geliştirilmesinde beklentileri yükseltmiştir. İn vivo ve in vitro hayvan çalışmaları, bazı polifenolik bileşiklerin antiobezite etkilerinin olduğunu ve bu etkilerin kahverengileşme ile ilgili olabileceğini

göstermiştir. Ancak halen insan çalışmaları çok az sayıda bulunmaktadır ve her ne kadar diyet bileşenlerinin insan KYD aktivitesini artırdığı biyolojik olarak mümkün görünse de, bu hipotezi destekleyen mevcut kanıtlar yetersizdir. Hayvan modelleri veya hücresele çalışmaların sonuçları umut vericidir, ancak bu bulguların insanlarda yaşam tarzı, genetik, bireysel fizyolojik farklılıklar, biyoyararlanım gibi birçok faktörü göz önüne alarak uzun vadeli ve daha geniş klinik çalışmalarla (örneğin, çift kör, randomize, plasebo kontrollü) genişletilmesi, doğrulanması gerekmektedir.

Referanslar

- Montanari, T, Pošćić, N, Colitti, M, Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obesity Reviews*, 2017. 18(5): p. 495-513.
- Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/>, 2021, (accessed 27.03.2022).
- Silvester, A.J, Aseer, K.R, Yun, J.M, Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019. 64: p. 1-12.
- Poher, A.-L., Altirriba, J., Veyrat-Durubex, C., Rohner-Jeanraud, F, Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, 2015. 6: p. 4.
- Li, Z, Zhang, Z, Ke, L, Sun, Y, Li, Wenxue, Feng, X, Zhu, W, Chen, S, Resveratrol promotes white adipocytes browning and improves metabolic disorders in Sirt1-dependent manner in mice. *The FASEB Journal*, 2020. 34(3): p. 4527-4539.
- Mele, L, Bidault, G, Mena, P, Crozier, A, Brighenti, F, Vidal-Puig, A, Del Rio, D, Dietary (Poly)phenols, Brown Adipose Tissue Activation, and Energy Expenditure: A Narrative Review. *Adv Nutr*, 2017. 8(5): p. 694-704.
- Marlatt, K.L, and Ravussin, E, Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Current Obesity Report*, 2017. 6(4): p. 389-396.
- Hu, X., Zhang, Y, Xue, Y, Zhang, Z, Wang, J, Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation. *American Journal of Translational Research*, 2018. 10(11): p. 3322.
- Stefaia, DS, Clodoveo, ML, ve ark. Polyphenols and obesity prevention: critical insights on molecular regulation, bioavailability and dose in preclinical and clinical settings. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021. 61 (11): p. 1804-1826.
- Okla, M, Kim, J, Koehler, K, Chung, S, Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. *Advances in Nutrition*, 2017. 8(3): p. 473-483.
- Concha, F, Prado, G, ve ark. Nutritional and non-nutritional agents that stimulate white adipose tissue browning. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2019. 20(2): p. 161-171.
- Betz, M.J, and Enerbäck, S, Human brown adipose tissue: what we have learned so far. *Diabetes*, 2015. 64(7): p. 2352-2360.
- Villarroya, F, Cereijo, R, Villarroya, J, Giral, M, Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017. 13(1): p. 26-35.
- Arhire, L.I, Mihalache, L, Covasa, M, Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 2019. 10: p. 524.
- Oelkrug, R, Polymeropoulos, E, Jastroch, M, Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *Journal of Comparative Physiology B*, 2015. 185(6): p. 587-606.
- Luo, L, and Liu, M, Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 2016. 231(3): p. R77-R99.
- Kaisanlahti, A, and Glumoff, T, Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2019. 75(1): p. 1-10.
- El Hadi, H, Di Vincenzo, A, Vettor, R, Rossato, M, Food ingredients involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in calorie burning. *Frontiers in Physiology*, 2019. 9: p. 1954.
- Sanchez-Gurmaches, J, Hung, C.M, Guertin, D.A, Emerging complexities in adipocyte origins and identity. *Trends in Cell Biology*, 2016. 26(5): p. 313-326.
- Bargut, T.C.L, Souza-Mello, V, Aguilu, M.B, Mandarim-de-Lacerda, C.A, Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2017. 31(1).
- Cannon, B, Nedergaard, J, Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 2004. 84(1): p. 277-359.
- Nedergaard, J, Bengtsson, T, Cannon, B, New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 2011. 13(3): p. 238-40.
- Zhang, H, Tsao, R, Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 2016. 8: p. 33-42.
- Giral, M, Cairó, M, Villarroya, F, Hormonal and nutritional signaling in the control of brown and beige adipose tissue activation and recruitment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(4): p. 515-525.
- Choi, Y, Yu, L, Natural Bioactive Compounds as Potential Browning Agents in White Adipose Tissue. *Pharmaceutical Research*, 2021. 38: p. 549-567.
- dos Santos, T.W, Pereira, Q.C, Teixeira, L, Gambero, A, Villena, J.A, Riberio, M.L, Effects of polyphenols on thermogenesis and mitochondrial biogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. 19(9): p. 2757.
- Kida, R, Yoshida, H, ve ark. Direct action of capsaicin in brown adipogenesis and activation of brown adipocytes. *Cell Biochemistry and Function*, 2016. 34(1): p. 34-41.
- Baskaran, P, Krishnan, V, Ren, J, Thyagarajan, B, Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 2016. 173(15): p. 2369-2389.
- Saito, M, Yoneshiro, T, Matsushita, M, Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(4): p. 537-547.
- Yoneshiro, T, Aita, S, Kawai, Y, Iwanaga, T, Saito, M, Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012. 95(4): p. 845-850.
- Wang, S, Liang, X, ve ark. Resveratrol enhances brown adipocyte formation and function by activating AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1 in mice fed high-fat diet. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017. 61(4): p. 1600746.
- Andrade, J.M.O., Frade, A.C.M., ve ark. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *European Journal of Nutrition*, 2014. 53(7): p. 1503-1510.
- Mele, L, Bidault, G, ve ark. Dietary (Poly) phenols, brown adipose tissue activation, and energy expenditure: A narrative review. *Advances in Nutrition*, 2017. 8(5): p. 694-704.
- Wang, S, Wang, X, ve ark. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015. 466(2): p. 247-253.
- Pivari, F, Mingione, A, Brasacchio, C, Soldati, L, Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 2019. 11(8).
- Koboziev, I, Scoggin, S, ve ark. Effects of Curcumin in a Mouse Model of Very High Fat Diet-Induced Obesity. *Biomolecules*, 2020. 10(10).
- Lone, J, Choi, J.H, Kim, S.W, Yun, J.W, Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016. 27: p. 193-202.
- Song, Z, Revelo, X, ve ark. Dietary curcumin intervention targets mouse white adipose tissue inflammation and brown adipose tissue UCP1 expression. *Obesity*, 2018. 26(3): p. 547-558.
- Perez-Vizcaino, F, Duarte, J, Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 2010. 31(6): p. 478-94.
- Choi, H., Kim, C.-S, Yu, R, Quercetin upregulates uncoupling protein 1 in white/brown adipose tissues through sympathetic stimulation. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 2018. 27(2): p. 102.
- Lee, S.G, Parks, J.S, Kang, H.W, Quercetin, a functional compound of onion peel, remodels white adipocytes to brown-like adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2017. 42: p. 62-71.
- Dong, J, Zhang, X, Zhang, L, Bian, H.X, Xu, N, Bao, B, Liu, J, Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and

- inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *Journal of Lipid Research*, 2014. 55(3): p. 363-374.
43. Sato, S, Mukai, Y, Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *Journal of Inflammation Research*, 2020. 13: p. 421-431.
 44. Perdicaro, D.J, Lanzi, C.R, Tudela, J.G, Miatello, R.M, Oteiza, P.I, Prieto, M.A.V, Quercetin attenuates adipose hypertrophy, in part through activation of adipogenesis in rats fed a high-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020. 79: p. 108352.
 45. Del Rio, D, Rodriguez-Mateos, A, Spencer, J.P.E, Tognolini, M, Borges, G, Crozier, A, Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013. 18(14): p. 1818-92.
 46. Hibi, M, Takase, H, Iwasaki, Masaki, Osaki, N, Katsuragi, Y, Efficacy of tea catechin-rich beverages to reduce abdominal adiposity and metabolic syndrome risks in obese and overweight subjects: a pooled analysis of 6 human trials. *Nutrition Research*, 2018. 55: p. 1-10.
 47. Legeay, S, Rodier, M, Fillon, L, Faure, S, Clere, N, Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 2015. 7(7): p. 5443-68.
 48. Chen, Li-H, Chien, Yi-W, Liang, Chung-T, Chan, Ching-H, Fan, Meng-H, Huang, Hui-Y, Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat. *Food & Nutrition Research*, 2017. 61(1): p. 1347480.
 49. Nirengi, S, Amagasa, S, ve ark. Daily ingestion of catechin-rich beverage increases brown adipose tissue density and decreases extramyocellular lipids in healthy young women. *Springerplus*, 2016. 5(1): p. 1363.
 50. Chen, I-J, Liu, Chia-Y, Chiu, Jung-P, Hsu, Chung-H, Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 2016. 35(3): p. 592-9.
 51. Hsu, Chung-H, Tsai, Tung-H, ve ark. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 2008. 27(3): p. 363-70.
 52. Xu, X, Yi, H, ve ark. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021. 133: p. 110984.
 53. Wu, L, Xia, M, ve ark. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell Death & Disease*, 2019. 10(6): p. 1-18.
 54. Zhang, Z, Zhang, H, ve ark. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nature Communications*, 2014. 5(1): p. 1-15.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



OLGU SUNUMU

CASE REPORT

CBU-SBED, 2022, 9(2): 341-345

Hafif Kafa Travması Sonrası Bazal Ganglion İnternal Kapsülada (BGİK) İnme Gelişen İki Olgu

Two Cases Developed Stroke in the Basal Ganglion Internal Capsule (BGIC) After Mild Head Trauma

Celil Yılmaz¹, Sibğatullah Ali Orak¹, Çisil Çerçi Kubur,¹ Aslı kübra Atasever¹, Muzaffer Polat¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

e-mail: clyilmaz@yahoo.com, mavihhsan@gmail.com, cisilcerci@gmail.com, akubrat@gmail.com,
polatmuzaffer@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-0951-8258

ORCID: 0000-0002-1955-5431

ORCID: 0000-0002-1822-3777

ORCID: 0000-0003-2608-0443

ORCID: 0000-0002-1291-6417

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Celil Yılmaz

Gönderim Tarihi / Received:24.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 08.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.999004

Öz

Çocuklarda inme beyin tümörleri kadar sıktır ve çocukluk çağında ilk on ölüm nedeni arasındadır. Kafa travması geçiren çocuklarda, hemorajik inme, iskemik inmeye göre daha sık görülmektedir. Hafif kafa travması sonrası 2 yaş altı çocuklarda beyin anatomik özellikleri ve mekanik vazospazm gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılan lentikülostriat inme sık bildirilmektedir. Aileler ve hekimler tarafından çoğunlukla önemsenmeyen hafif kafa travmalarının her zaman masum olmadığını dikkat çekmek amacıyla acil servisimize ve nöroloji polikliniğimize kısa zaman aralıkları ile başvuran iki yaş altındaki 2 olguyu sunduk. Sunulan olgularda sonuç olarak iskemik inmenin travma sonrası geç klinik bulgu göstermesi ve/veya hafif klinik bulgularla başvurusu nedeniyle 2 yaş altı çocuklarda iyi bir anamnez, dikkatli nörolojik muayenenin yanında mutlaka diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleme tetkikleri ile ayrıntılı olarak değerlendirilmesi yararına ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, İnme, İskemi, Lentikülostriat, Travma.

Abstract

Strokes in children are as common as brain tumors and are among the top ten causes of death in childhood. Hemorrhagic stroke is more common in children with head trauma than ischemic stroke. Lenticulostriate stroke, which has tried to be explained by mechanisms such as anatomical features of the brain and mechanical vasospasm, is frequently reported in children under two years of age after mild head trauma. To draw attention to the fact that mild head injuries, which are often disregarded by families and physicians, are not always innocent, we discussed two cases under the age of two referred to our emergency department and neurology outpatient clinic in short time intervals. In conclusion, we determined that ischemic stroke tends to show late clinical findings after trauma and/or presents with mild clinical findings in children under 2 years of age. So approaching head trauma requires with a well-questioned anamnesis, careful neurological examination with diffusion-weighted MRI examinations.

Key Words: Child, Ischemia, Lenticulostriate, Stroke, Trauma.

1. Giriş

İnme, serebral kan akımının (rüptür ya da tıkanmaya ikincil) azalmasına bağlı serebral fonksiyonunun fokal ani kaybı olarak tanımlanır [1]. Çocuklarda inme en az beyin tümörleri kadar sıktır ve çocukluk

çağında ilk on ölüm nedeni arasındadır. Çocukluk çağı inme insidansı yılda 2-13/100.000 olarak bildirilmektedir [2]. Kafa travması geçiren çocuklarda, hemorajik inme, iskemik inmeye göre daha sık görülmektedir [3]. Bununla birlikte hafif

kafa travması sonrası 2 yaş altı çocuklarda beynin anatomik özellikleri ve mekanik vazospazm gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılan lentikülostriat inme sık bildirilmektedir [4].

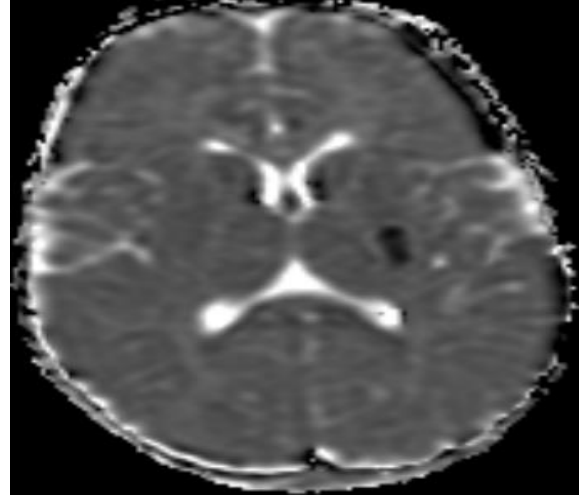
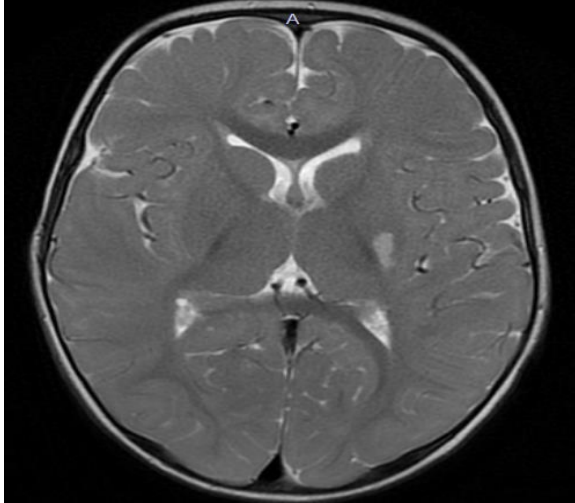
Küçük çocuklarda düşme, günlük hayatta çok sık karşılaşılan bir durumdur ve çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Hafif kafa travması sonrası iskemik inme gelişebileceğini dikkat çekmek amacıyla acil servisimize ve nöroloji polikliniğimize kısa zaman aralıkları ile başvuran iki yaş altındaki 2 olguyu sunduk.

2. Olgu

2.1 Birinci Olgu

Daha önceden nörogelişimi yaşına uygun olan 14 aylık erkek çocuk, acil servisimize boynunu tutamama, oturamama, sağ kol ve sağ bacak hareketlerinde azalma ile başvurdu. Öyküde 2 gün önce yaklaşık 30 cm yükseklikteki koltuktan düşme sonrası bu yakınmalarının ilk 1 saat içinde geliştiği,

dış merkeze başvurduğu, orada çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'de fraktür, kanama, ödem saptanmadığı ve eve gönderildiği öğrenildi. Yapılan nörolojik muayenesinde; bilinç açık, aksiyel hipotonisite, sağ kolda kas gücü 1/5 ve sağ bacakta kas gücü 2/5 saptandı. Hastanın çekilen konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (MR) da sol lateral lentikülostriat arter sulama sahası olan putamen ve kaudat nükleus gövdesinde iskemi ile uyumlu bulgular saptandı (Görüntüleme 1,2). İskemi etrafında kanama saptanmadı. İskemik inmeye yönelik yapılan hemogram, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan lipitleri, vaskülit göstergeleri, homosistein, protein C, protein S ve diğer tromboz panelleri normal saptandı. Ekokardiyografi ve boyun doppler ultrason da patoloji yoktu. MR anjiyografide tromboz ve arteriyovenöz malformasyon ve rüptüre yönelik bulgulara rastlanmadı.



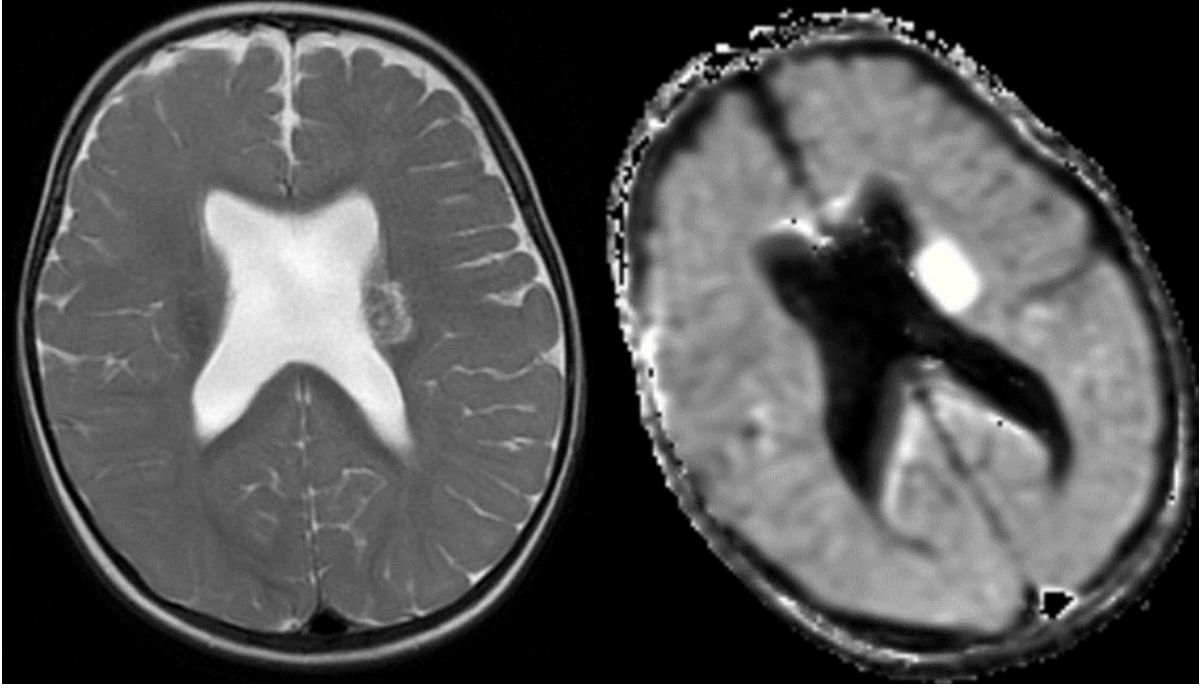
Resim 1 ve 2. Konvansiyonel ve Difüzyon MR'da sol lateral lentikülostriat arter sulama sahası olan putamen ve kaudat nükleus gövdesinde iskemi ile uyumlu alanlar.

2.2. İkinci Olgu

On iki aylık erkek çocuğu koltuktan sırt üstü düşme sonrası yaklaşık yarım saat içinde başlayan sağ kol ve bacakta güçsüzlük, desteksiz oturamama yakınması ile dış merkez acil servise başvurmuş. İlk olgumuzda olduğu gibi yapılan BT'de patoloji saptanmaması üzerine taburcu edilmiş. Düşmeden 72 saat geçmesine rağmen yakınmaları devam etmesi üzerine çocuk nöroloji polikliniğimize başvurdu. Yapılan muayenesinde patolojik olarak sağ nazolabial sulkusta silinme (santral fasiyal paralizi), sağ kolda kas gücü 1/5 ve sağ bacakta kas

gücü 2/5 olarak saptandı (Görüntüleme 3,4). İzlemi sırasında davranışsal duraksamanın eşlik ettiği sağ kolda fokal tonik nöbetler gözlemlendi. İlk olguda olduğu gibi iskemik inme etiyojisine yönelik laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmadı.

Her iki hastamıza da asetil salisilik asit (5 mg/kg/gün) başlandı. Taburculukta fizyoterapi programına alındı. İlk olguda bulgular tam düzeldi; ikinci olguda kas gücü 4/5 seviyesine kadar yükseldi.



Resim 3 ve 4. Konvansiyonel ve Difüzyon MR'da sol putamen ve kaudat nükleus gövdesinde T2 hiperintens, difüzyon ağırlıklı MR sekanslarında sol bazal ganglionik bölgede

3. Tartışma

Hafif kafa travmaları, çocuklarda çok yaygın görülmekte olup, sıklıkla ciddi komplikasyonlara yol açmamaktadır [5]. Ancak %2-3 gibi düşük oranlarda bazal ganglion internal kapsül (BGİK) inmesine yol açarak, ciddi nörolojik defisitlere neden olabilmektedir [6,7].

Küçük çocuklarda BGİK inmelerinin çoğu küçük travmalar sonucu gelişir. Burada gelişen inme mekanizması, motorlu taşıt kazası gibi büyük travmalardan farklıdır. Etkilenen çocuklarda koşarken düşme ayrıca sandalye, yatak gibi alçak mesafelerden düşme öyküsü vardır [8,9]. Her iki hastamızda da koltuktan düşme gibi gözardı edilebilecek bir travma öyküsü vardı.

Hafif derecede kafa travması sonrası gelişen BGİK inmeli çocukların çoğu 2 yaş altındadır [10,11]. Bizim hastalarımızın da yaşı da literatürle benzerlik göstermekteydi.

Travma sonrası semptomların ortaya çıkış süresi, çoğunlukla ilk birkaç dakika ile 6 saat arasında olup, 7 güne kadar da uzayabilmektedir [6,12]. Jain ve arkadaşları hafif travma sonrası gelişen BGİK inmesinde, semptomların çıkış sürenin ortalama ilk 2 saat olduğunu ve tüm çocukların 24 saat içinde bulgu verdiğini göstermişlerdir [10]. Bizim hastalarımızdan ilki düşmeden 24 saat sonra, ikincisi ise 72 saat sonra bize başvurursa da; aileler yakınmalarının ilk 1 saat içerisinde başladığını belirttiler. Dış merkezlerde hastaların tedavi başlanmadan eve gönderilmesini; klinik bulguların çok hafif olması ve/veya ayrıntılı nörolojik muayene yapılmaması ve tomografilerde de kanama saptanmamasına bağladık. Bu yüzden çocuk

hastalarda anamnez ve kliniğin, en az görüntüleme yöntemleri kadar değerli olduğu kanısına vardık.

Lentikülostriat arterler mobil olan subaraknoid boşluk (ekstraserebral segmentler) ve sabit olan intraserebral segmentlerde uzanım gösterir [13]. Bu anatomik seyir nedeniyle, ani hareket kaynaklı gerilmeye karşı savunmasızdır ve intima üzerinde travma yaratarak vazospazm ve/veya tromboz ile sonuçlanabilir [5,14]. Ayrıca lentikülostriat arterler ile orta serebral arter gövdesi arasındaki anatomik ilişki, fetal yaşamdan çocukluk ve erişkinliğe kadar değişmektedir. Bebeklik döneminde; lentikülostriat arter ve orta serebral arter arasında keskin bir açı olması ve ekstraserebral segmentlerin daha kısa seyretmesi; lentikülostriat arteri travmaya daha dayanıksız hale getirmektedir [13,15].

Ayrıca bazı çalışmalarda hafif kafa travması sonrası gelişen BGİK inmeli hastaların BT görüntülemelerinde lentikülostriat arterlerde kalsifikasyonlar saptanmıştır. Bu kalsifiye arteriopatinin (mineralize anjiopatinin) de iskemik patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [12]. Ancak her iki olgumuzun çekilen BT görüntülemesinde kalsifikasyon saptanmadı.

Travma sonrası görüntülemelerde ilk tercih edilen kontrastsız BT, intrakraniyal kanamaların saptanması için kullanılmaktadır. Bununla birlikte BT, iskemik inmeli çocuklarda %40 oranında tanı koymada başarısızdır [16]. Mc Glennan C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MR ile akut iskemik inme saptanan çocukların %47'sinin, öncesinde çekilen BT'lerinin normal olduğunu bildirilmişlerdir [17].

İskemik inmeyi düşündüren klinik durumlarda görüntüleme olarak sedasyona ihtiyaç duyulmaması ve kısa sürede çekilebilmesi nedeniyle difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ön plana çıkmaktadır [18]. Özellikle de erken dönem inmeyi göstermede difüzyon ağırlıklı MR, konvansiyonel MR ve BT 'ye göre üstün olup, % 88-100 arasında yüksek duyarlılık ve % 86-100 oranında yüksek özgüllüğe sahip olması nedeniyle tercih edilen bir tetkik olmuştur [19,20,21].

Kafa travması geçiren hastalarımız acil servislere başvurmakta olup, günümüzde bu hasta gruplarının görüntüleme endikasyonları için çok geniş olgu serileri ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Günümüzde BT taraması travmatik beyin yarananmasının teşhisinde referans test olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, radyasyona maruz kalma, farklı kanser risklerinin artması çocuklarda kullanımında önemli sınırlamalarını oluşturmaktadır. Ayrıca kafa travmaları olan çocuklarda ayrıntılı anamnez ve dikkatli nörolojik muayenenin objektif olarak değerlendirilmesindeki güçlükler ve diğer sosyal problemler çocuk hasta grubundaki hafif kafa travmalarının yönetiminde birçok zorluğa yol açmaktadır [22,23,24]. Bu sorunları aşmak için hafif kafa travmaları çocuklarda yüksek riskli çocukları tespit etmek için duyarlılığı yüksek olan Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) puanlama sistemi ile çocuklarda BT endikasyonu değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Pediatri alanında PECARN, hafif kafa travmalı çocuklarda yüksek riskli çocukların belirlenmesinde iyi bir tarama aracıdır. Ancak 2 yaş altındaki çocuklarda bu tarama aracının duyarlılığı azalmaktadır [25]. Bizim olgularımızın da 2 yaş altında olması bu görüşü destekler nitelikte idi.

G. WANG ve arkadaşları, PubMed veri tabanı incelemesinde hafif kafa travması sonrası BGİK inme ile ilgili arama terimleri kullanarak Mayıs 2019'a kadar olan bir literatür araştırması yapmış ve otuz vakayı arama kriterlerine uygun olarak bulmuşlardır. Bu literatürlerin gözden geçirilmesinden sonra risk faktörleri, patofizyoloji, klinik özellikler, radyolojik özellikler, tedavi ve prognoz açısından bir akış şeması önermişlerdir [4]. Biz de hafif kafa travması sonrası gelişen BGİK inmeli hastalara bu akış şemasının uygulanmasının tanı ve tedaviye odaklanma konusunda daha hızlı bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

4.Sonuç

Hafif kafa travmaları sonrası geç klinik bulgu gösteren ve/veya hafif klinik bulgularla başvuran 2 yaş altı çocuklarda ayrıntılı anamnez, dikkatli nörolojik muayene ve BT'nin yanında mutlaka diffüzyon ağırlıklı MR görüntülemesi yapılması düşünülmelidir.

Referanslar

- 1.Bektaş, Ö, Teber, S, Deda, G, İnme ve Serebrovasküler Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2018, 14(1):148-163.
- 2.Lynch, JK, Hirtz, DG, DeVeber, G, Nelson, KB, Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002, 109:116–123.
- 3.L. Shaffer, P. M. Rich, K. R. E. Pohl, and V. Ganesan, "Can mild head injury cause ischaemic stroke?" *Archives of Disease in Childhood*. 2003, vol. 88, no. 3, pp. 267–269.
- 4.Wang, G, Luan, Y, Feng, L, Yu, J, Current status of infarction in the basal ganglia-internal capsule due to mild head injury in children using PRISMA guidelines. *Exp Ther Med*. 2020, Feb; 19(2): 1149–1154.
- 5.Nabika, S, Kiya, K, Satoh, H, Mizoue, T, Oshita, J, Kondo, H, Ischemia of the internal capsule due to mild head injury in a child. *Pediatr Neurosurg* .2007, 43: 312-315.
- 6.Kieslich, M, Fiedler, A, Heller, C, Kreuz, W, Jacobi, G, Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: A report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002, 73: 13-16.
- 7.Provenzale, JM and Sorensen, AG, Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*.1999, 173: 1459-1467.
- 8.Dharker, SR, Mittal, RS, Bhargava, N, Ischemic lesions in basal ganglia in children after minor head injury. *Neurosurgery*.1993, 33: 863-865.
- 9.Ahn, JY, Han, IB, Chung, YS, Yoon, PH, Kim, SH, Posttraumatic infarction in the territory supplied by the lateral lenticulostriate artery after minor head injury. *Childs Nerv Syst*. 2006, 22: 1493-1496.
10. Jain, P, Kishore, P, Bhasin, J, Arya, SC: Mineralizing angiopathy with basal ganglia stroke in an infant. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015, 18: 233-234.
11. Yang, FH, Wang, H, Zhang, JM, Liang, HY, Clinical features and risk factors of cerebral infarction after mild head trauma under 18 months of age. *Pediatr Neurol*. 2013, 48: 220-226.
- 12.Lingappa, L, Varma, RD, Siddaiahgari, S, et al., Mineralizing angiopathy with infantile basal ganglia stroke after minor trauma. *Dev Med Child Neurol*. 2014, 56:78–84.
- 13.Marinkovic, SV, Milisavljevic, MM, Kovacevic, M.S and Stevic ZD: Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments, *Stroke*, 1985, 16, 1022-1029.
- 14.Rana, KS, Behera, MK, Adhikari, KM, Ischemic stroke following mild head injury is it the cause. *Indian Pediatr*. 2006, 43: 994-997.
- 15.Donzelli, R, Marinkovic, S, Brigante, L, de Divoitiis, O, Nikodijevi, c I, Schonauer, C, Maiuri, F, Territories of the perforating (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery. *Surg Radiol Anat*. 1998, 20: 393-398.
- 16.Rafay, MF, Pontigon, AM, Chiang, J, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2009, 40:58-64.
- 17.McGlennan, C, Ganesan, V, Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol*.2008, 50:537–540.
- 18.Manus, J, Donahue, Nomazulu Dlamini Aashim, Bhatia, and Lori, C, Jordan, Neuroimaging advances in pediatric stroke. *Stroke*, 2019, 50(2), 240–248.
- 19.Marks, MP, de Crespi,ny A, Lentz D, Enzmann, DR, Albers, GW, Moseley, ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging, *Radiology*, 1996, 199, 403–408.
- 20.Gonzalez, RG, Schaefer, PW, Buonanno, FS, et al., Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset, *Radiology*, 2019, 210,,155–162.
- 21.Lovblad, KO, Laubach, HJ, Baird, AE, et al., Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998, 19:1061–1066,1998
22. Fred, HL., Drawbacks and limitations of computed tomography: views from a medical educator. *Tex Heart Inst J*. 2004,31(4):345–348.

23. Wildenschild, D, Vaz, C, Rivers, M, Rikard, D, Christensen, B. Using X-ray computed tomography in hydrology: systems, resolutions, and limitations. *J Hydrol.* 2002;267(3):285–97.
24. Atabaki, SM, Hoyle, JD Jr, Schunk, JE, Monroe, DJ, Alpern, ER, Quayle, KS, et al.. Comparison of prediction rules and clinician suspicion for identifying children with clinically important brain injuries after blunt head trauma. *Acad Emerg Med.* 2016;23(5):566–575.
25. Ide, K, Uematsu, S, Tetsuhara, K, Yoshimura, S, Kato, T, Kobayashi, T. External validation of the PECARN Head trauma prediction rules in Japan, *Acad Emerg Med.* 2017, 24(3), 308–314.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu
Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0
Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





OLGU SUNUMU

CASE REPORT

CBU-SBED, 2022, 9(2): 346-348

Endovascular Treatment for an Adult Isthmic Aortic Coarctation with Complicated Anatomy

Komplike Anatomili Erişkin İstmik Aort Koarktasyonu için Endovasküler Tedavi

Funda Yıldırım^{1*}, Dilşad Amanvermez Şenarslan¹, Ömer Tetik¹

¹ Manisa Celal Bayar University, Department of Cardiovascular Surgery, Manisa, Türkiye.

e-mail: fundanizamoglu@yahoo.com, damanvermez@yahoo.com,

ORCID: 0000 0002 1577 0281

ORCID: 0000 0002 3316 6707

ORCID: 0000 0003 4471 2686

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Funda Yıldırım

Gönderim Tarihi / Received: 14.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 28.04.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1087379

Öz

Intraluminal stent-graft yerleştirilmesi erişkin aort koarktasyonu olan hastalarda yaşam süresini uzatmanın yanı sıra semptomların hafifletilmesi için tercih edilir.

Burada kompleks istmus anatomisi olan 44 yaşında bir aort koarktasyonu hastasının girişimsel tedavi uygulamasını sunduk. Sol subklavyen arter ostiumundan önce başlayan uzun segment darlığı, proksimal sol subklavyen arter anevrizması, desendan aorta multilobüle anevrizma, poststenotik dilatasyon ve kollateral oluşumu mevcuttu. Hastaya endovasküler stent-graft implantasyonu başarıyla uygulandı.

Konjenital aort koarktasyonlarının endovasküler girişimleri, hastaların uzun süreli tedavileri için cerrahiye tamamlayıcı ve alternatif tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Aort koarktasyonu, Endovasküler, Erişkin.

Abstract

The intraluminal stent-graft placement is preferred for alleviation of symptoms as well as prolonging life span of adult aortic coarctation.

We presented here the interventional treatment option of a 44 years-old aortic coarctation patient with complex isthmus anatomy, long segment stenosis beginning before the left subclavian artery ostia, proximal left subclavian artery aneurysm, multilobulated aneurysm of descending aorta, poststenotic dilatation and collateral formation. The patient was treated with endovascular stent-graft implantation successfully.

The endovascular interventions of congenital aortic coarctations are complementary and alternative treatment option to surgery for the long-term management of the patients.

Key Words: Adult, Coarctation of the Aorta, Endovascular.

1. Introduction

Aortic coarctation confirms 6-8% of all congenital heart diseases [1]. The standard treatment is surgery and the mean life expectancy is 35 years [2]. But the development of surgical techniques and medical therapy in recent years have increased the life expectancy of these patients. Aneurysm, pseudoaneurysm, recurrent coarctation, aortic and cardiac dysfunction were encountered as long-term complications in some of the patients who had been treated surgically at young ages. The development of such complications leads to the search for alternative

treatment modalities. With the advent of balloon angioplasty and endovascular interventions, new treatment options could be used successfully.

2. Case Report

In this case report, we presented a 44 years-old male patient with aortic coarctation who is treated by an endovascular intervention. The patient was admitted to the out-patient clinic with the complain of arterial blood pressure difference between right and left upper extremity. He was hypertensive without any other complaint. The laboratory tests were normal. The computed tomography angiography (CTA)

demonstrated the stenosis at the beginning of left subclavian artery, coarcted segment with 4-5 mm opening at the distal of the left subclavian artery, multilobulated aneurysms and saccular aneurysm formation at the proximal of the left subclavian artery. Also poststenotic dilatation and increased collateral formation were observed. The patient was evaluated as suitable for interventional therapy according to the preoperative evaluation. The interval between the left common carotid and the left subclavian artery was appropriate for a secured gap for the deployment of the stent-graft. We performed the endovascular therapy with optimal conditions at the angiography laboratory.

Under general anesthesia, 6F sheath was introduced to the right brachial artery and the conventional angiography (arteriography) of the aorta was performed. The coarcted segment of the descending aorta was shown in Figure 1.

The right femoral artery was explored. The 22F, 24X152 mm sized Medtronic Valiant Thoracic stent-graft was passed. The stenotic segment of the coarcted descending aorta was passed by stent-graft



Figure 1. The angiographic view of the complex aneurysms and coarctation of the aorta

diligently. The system was deployed close to the left subclavian artery entrance with partial occlusion. It was dilated two times with the Medtronic Reliant balloon (AB 46 cm³, 12 F) (Figure 2).

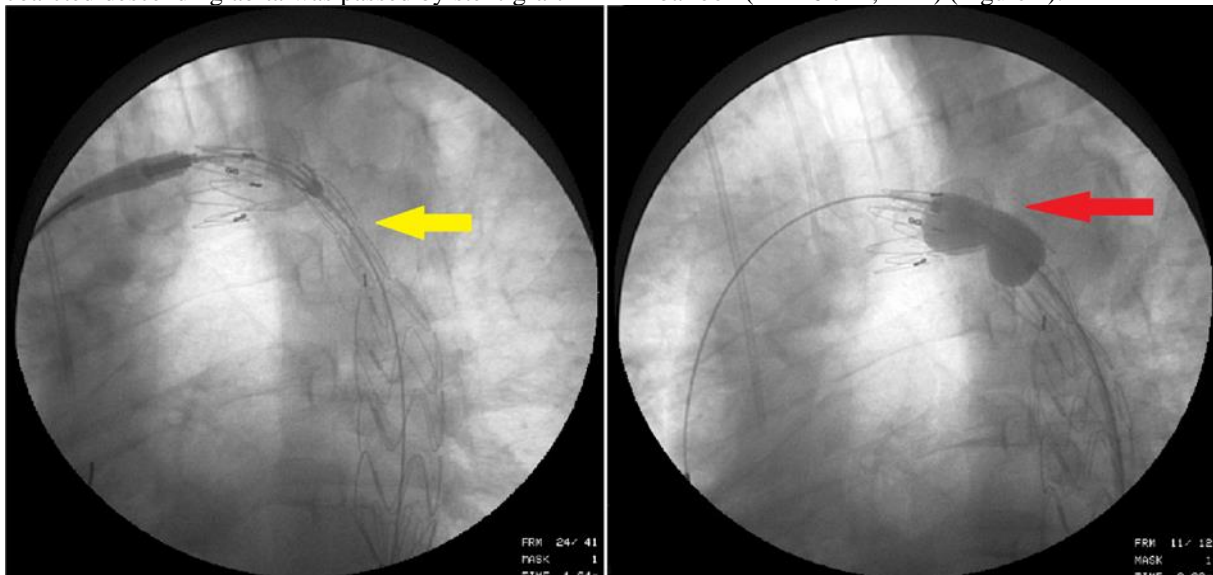


Figure 2: The fluoroscopy of the deployed stent-graft and the balloon angioplasty. Coarcted segment was demonstrated by arrow.

No residual stenosis was observed at the control angiography. Before the intervention, the right radial artery blood pressure was 179/96 mmHg; the left radial artery blood pressure was 140/85 mmHg. After the intervention they were 159/87 mmHg on the right; 112/83 mmHg on the left upper extremity showed us not any effect of the left subclavian artery circulation. The patient was discharged without any problem at the third postoperative day. The third month control 3D-CT angiographic view did not reveal any recoarctation or endoleak problem. (Figure3).

3. Discussion

Unrepaired coarctation may cause to congestive heart failure, aortic rupture, cerebral aneurysm and infective endocarditis [2]. For this reason, surgical or interventional therapy should be performed to eliminate these symptoms and to prolong the survival of the patients [3]. The endovascular therapy is an easy, safe and reliable intervention for the strict descending aortic coarctation of the appropriate patient. We preferred to use the balloon expandable stent-graft implantation to prevent elastic recoil of the coarcted segment of the descending aorta. This system also prevents the new

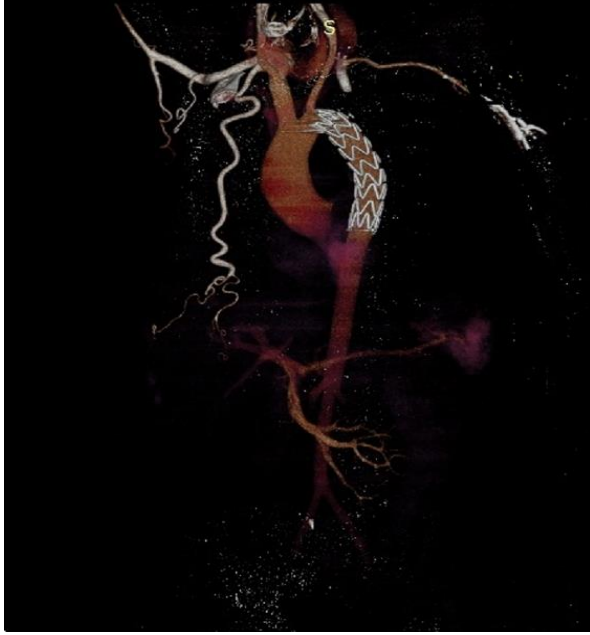


Figure 3. The 3D computerized tomography of the 3rd month control of the patient

aneurysm development and enlargement of the already existing aneurysm.

We performed the endovascular intervention without any trouble in this patient. This enabled us to perform the more easily actualized therapeutic option when compared to more difficult standard surgery. The endovascular interventions of the congenital adult aortic coarctations are now complementary alternative to surgery for the long-term management of patients with a good success rate and safety profile. It should be noted that the best result could be obtained in properly selected patient with appropriate anatomy. We prefer general anesthesia for coarctation patients for controlling blood pressure. During the deployment and staged dilatation of the endograft, the arterial blood pressure of the patient could easily be managed. The endovascular intervention for the complex coarctation anatomy provides better hemodynamic results and larger diameter gain which is almost equal to the native size of the descending aorta. The complications that could be seen during classic surgery such as laryngeal nerve injury, hemorrhage, thoracic duct damage and anastomotic problems are not observed.

This case report indicates that endovascular intervention is an alternative treatment modality for aortic coarctation which is managed practically without any complication. However, much information is still needed regarding to the long term course in stent-graft implanted patients with aortic coarctation [4]. We thought the importance of follow-up of these patients to determine the complications of endoluminal intervention.

In conclusion, the authors believed that for properly selected patients with adult coarctation of the aorta endovascular intervention should be used as an initial therapy.

References

1. Kim, Y.Y, Andrade, L, Cook, SC, Aortic coarctation, *Cardiology Clinics*, 2020, 38, 3, 337-351.
2. Choudhary, P, Canniffe, C, Jackson D.J, Tanous, D, Walsh, K, Celermajer, D.S. Late outcomes in adults with coarctation of the aorta, *Heart*, 2015,101(5),1190-5.
3. Usman, M.H.U, Rengifo-Moreno, P, Janzer, S.F, Inglessis-Azuaje, I, Coarctation of the aorta: Management, Indications for Intervention, and Advances in Care, *Current Treatment Options Medicine*, 2014,16,341.
4. Hornung, T.S, Benson, L.N, McLaughlin, P.R, Interventions for aortic coarctation, *Cardiology Review*, 2002, 10(3), 139-48.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

