



İSTANBUL  
ÜNİVERSİTESİ  
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul  
Faculty of Medicine



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## DİZİNLER/INDEXING AND ABSTRACTING

Web of Science - Emerging Sources Citation Index (ESCI)

TÜBİTAK-ULAKBİM TR Dizin

CABI Global Health Database



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## SAHİBİ/OWNER

Prof. Dr. Tufan TÜKEK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

## SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ/RESPONSIBLE MANAGER

Prof. Dr. Bülent BAYRAKTAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

## YAZIŞMA ADRESİ/CORRESPONDENCE ADDRESS

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yayın Komisyonu  
Turgut Özal Cad. Çapa, Fatih, 34093, İstanbul, Türkiye  
Telefon / Phone: +90 (212) 414 21 61  
E-mail: [itfdergisi@istanbul.edu.tr](mailto:itfdergisi@istanbul.edu.tr)  
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/iuitfd>  
<http://iupress.istanbul.edu.tr/tr/journal/jmed>

## YAYINCI/PUBLISHER

İstanbul Üniversitesi Yayınevi/Istanbul University Press  
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 212 440 00 00

---

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.  
Authors bear responsibility for the content of their published articles.

Yayın dili İngilizce ve Türkçe'dir.  
The publication languages of the journal are English and Turkish.

Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında, yılda dört sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.  
This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published quarterly in January, April, July and October.

---

**Yayın Türü/Publication Type:** Yaygın Süreli/Periodical

---



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## DERGİ YAZI KURULU/EDITORIAL MANAGEMENT

### Baş Editör/Editor-in-Chief

Birsen KARAMAN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [bkaraman@istanbul.edu.tr](mailto:bkaraman@istanbul.edu.tr)

Ayşe KUBAT ÜZÜM – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye – [ayse.kubat@istanbul.edu.tr](mailto:ayse.kubat@istanbul.edu.tr)

### Baş Editör Yardımcıları/Co-Editors in Chief

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [funda.gungor@istanbul.edu.tr](mailto:funda.gungor@istanbul.edu.tr)

Tzevat TEFİK – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [tztefik@istanbul.edu.tr](mailto:tztefik@istanbul.edu.tr)

### Alan Editörleri/Section Editors

Achmet ALİ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [achmet.ali@istanbul.edu.tr](mailto:achmet.ali@istanbul.edu.tr)

Aydin AYDOSELİ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [aydin.aydoseli@istanbul.edu.tr](mailto:aydin.aydoseli@istanbul.edu.tr)

Zafer CEBECİ – İstanbul Türkiye İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [zafer.cebeci@istanbul.edu.tr](mailto:zafer.cebeci@istanbul.edu.tr)

Nalan ÇAPAN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [nalan.capan@istanbul.edu.tr](mailto:nalan.capan@istanbul.edu.tr)

Ali Fuat Kaan GÖK – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [afkgok@istanbul.edu.tr](mailto:afkgok@istanbul.edu.tr)

Mine KARAGÜLLE – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [mkgulle@istanbul.edu.tr](mailto:mkgulle@istanbul.edu.tr)

Çiğdem KEKİK ÇINAR – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [cigdem.kekik@istanbul.edu.tr](mailto:cigdem.kekik@istanbul.edu.tr)

Bengüsu MİRASOĞLU – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [bengusu.mirasoglu@istanbul.edu.tr](mailto:bengusu.mirasoglu@istanbul.edu.tr)

Lütfiye ÖKSÜZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [oksuzl@istanbul.edu.tr](mailto:oksuzl@istanbul.edu.tr)

Nuray ÖZGÜLNAR – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [nuray.ozgulnar@istanbul.edu.tr](mailto:nuray.ozgulnar@istanbul.edu.tr)

Bilge Şadan ÖZSAİT SELÇUK – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye – [ozsaitb@istanbul.edu.tr](mailto:ozsaitb@istanbul.edu.tr)

Şule ÖZTÜRK SARI – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [sule.ozturk@istanbul.edu.tr](mailto:sule.ozturk@istanbul.edu.tr)

Ayşe PALANDUZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [apalanduz@istanbul.edu.tr](mailto:apalanduz@istanbul.edu.tr)

Beldan POLAT – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [beldanp@istanbul.edu.tr](mailto:beldanp@istanbul.edu.tr)

Zeynep SOLAKOĞLU – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [zeynep@istanbul.edu.tr](mailto:zeynep@istanbul.edu.tr)

İsmail Cem SORMAZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [ismail.sormaz@istanbul.edu.tr](mailto:ismail.sormaz@istanbul.edu.tr)

Nermin Görkem ŞİRİN İNAN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [nermingo@istanbul.edu.tr](mailto:nermingo@istanbul.edu.tr)

Deniz TUĞCU – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [deniz.tugcu@istanbul.edu.tr](mailto:deniz.tugcu@istanbul.edu.tr)

Yasemin YALÇINKAYA – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [yasemin.yalcinkaya.78@istanbul.edu.tr](mailto:yasemin.yalcinkaya.78@istanbul.edu.tr)

Halil YAZICI – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [halildir@istanbul.edu.tr](mailto:halildir@istanbul.edu.tr)

Alev YILMAZ – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [alev.yilmaz@istanbul.edu.tr](mailto:alev.yilmaz@istanbul.edu.tr)

Cafer Sadık ZORKUN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [zorkun@istanbul.edu.tr](mailto:zorkun@istanbul.edu.tr)

### Dil Editörleri/Language Editors

Elizabeth Mary EARL – İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye – [elizabeth.earl@istanbul.edu.tr](mailto:elizabeth.earl@istanbul.edu.tr)

Alan James NEWSON – İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye – [alan.newson@istanbul.edu.tr](mailto:alan.newson@istanbul.edu.tr)

### İstatistik Editörü/Statistics Editor

Halim İŞSEVER – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [hissever@istanbul.edu.tr](mailto:hissever@istanbul.edu.tr)

### Tanıtım Yöneticisi/Publicity Manager

Tzevat TEFİK – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [tztefik@istanbul.edu.tr](mailto:tztefik@istanbul.edu.tr)

### Editorial Asistan/Editorial Assistant

Birgül TAŞTEMİR – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonu, İstanbul, Türkiye – [itfdergisi@istanbul.edu.tr](mailto:itfdergisi@istanbul.edu.tr)



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

---

- Atila ARINCI – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [aarinci@istanbul.edu.tr](mailto:aarinci@istanbul.edu.tr)
- Pınar Bayrak TOYDEMİR – Utah Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ARUP Laboratuvarı, Salt Lake USA – [pınar.toydemir@hsc.utah.edu](mailto:pınar.toydemir@hsc.utah.edu)
- Nilgün BOZBUĞA – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr](mailto:nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr)
- Şükrü H. EMRE – Yale Üniversitesi, Yale Tıp Fakültesi, New Haven, CT Amerika – [sukru.emre@yale.edu](mailto:sukru.emre@yale.edu)
- Haluk ERAKSOY – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [eraksoyh@istanbul.edu.tr](mailto:eraksoyh@istanbul.edu.tr)
- Simin GÖRAL – Pennsylvania Üniversitesi, Perelman Tıp Fakültesi, Pennsylvania, Amerika – [simin.goral@uphs.upenn.edu](mailto:simin.goral@uphs.upenn.edu)
- Nilüfer GÖZÜM – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [nilgozum@istanbul.edu.tr](mailto:nilgozum@istanbul.edu.tr)
- Hülya GÜL – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [hulyagul@istanbul.edu.tr](mailto:hulyagul@istanbul.edu.tr)
- Fahrettin KELEŞTEMUR – Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [kelestemur@yeditepe.edu.tr](mailto:kelestemur@yeditepe.edu.tr)
- Abdullah KUTLAR – Augusta Üniversitesi, Georgia, Amerika – [akutlar@augusta.edu](mailto:akutlar@augusta.edu)
- Sacit Bülent OMA – Yale Üniversitesi, Yale Tıp Fakültesi, New Haven, CT, Amerika – [sacit.omay@yale.edu](mailto:sacit.omay@yale.edu)
- Betigül ÖNGEN – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [ongenb@istanbul.edu.tr](mailto:ongenb@istanbul.edu.tr)
- Beyza ÖZÇINAR – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [bozcinar@istanbul.edu.tr](mailto:bozcinar@istanbul.edu.tr)
- Altay SENCER – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [altayser@istanbul.edu.tr](mailto:altayser@istanbul.edu.tr)
- Yasemin ŞANLI – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [yasemin.sanli@istanbul.edu.tr](mailto:yasemin.sanli@istanbul.edu.tr)
- M.Öner ŞANLI – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [sanlio@istanbul.edu.tr](mailto:sanlio@istanbul.edu.tr)
- Reha TOYDEMİR – Utah Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Salt Lake Amerika – [reha.toydemir@hsc.utah.edu](mailto:reha.toydemir@hsc.utah.edu)
- E. Murat TUZCU – Cleveland Clinic, Abu Dhabi, BAE – [tuzcue@ccf.org](mailto:tuzcue@ccf.org)
- Bernd WOLLNIK – Göttingen Üniversitesi, Göttingen, Almanya – [bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de](mailto:bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de)
- Pınar YAMANTÜRK ÇELİK – İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye – [ymntrkp@istanbul.edu.tr](mailto:ymntrkp@istanbul.edu.tr)
- Mehmet Emin ADİN – Yale Üniversitesi, Yale Tıp Fakültesi, New Haven, CT Amerika – [mehmet.adin@yale.edu](mailto:mehmet.adin@yale.edu)

2015 yılından itibaren Dergimizin yayın kurulunda görev yapmış olan, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Öğretim Üyemiz, Sayın Prof. Dr. Hakan ERTİN'i ani bir şekilde kaybettik.

Sayın Hocamızın hatırasına saygıyla, kendisinin yakın çalışma arkadaşı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ'ın yazısını yayımlıyoruz.

**Prof. Dr. Birsen KARAMAN**  
Editör

## PROF. DR. HAKAN ERTİN'İN ARDINDAN...

Bir dostun vefatından sonra onun hakkında yazı yazmak şüphesiz her zaman zordur. Bu yazma eylemi özellikle son 14 yılı yoğun bir şekilde birlikte geçirdiğiniz ve beraber çok şeyler yaptığınız ve birçok şeyi paylaştığınız biriye daha da zordur. O insanla birlikte geçmişinizden bazı parçalar kopar ve gider.

Prof. Dr. Hakan Ertin'le ömrünün son 14 yılını yoğun bir şekilde birlikte geçirdik. Bu zaman süreci içerisinde bende üç Hakan Ertin portresi kristalleşmekte. Birincisi bir aile ferdi olarak, ikincisi bir arkadaş ve bir dost olarak, üçüncüsü ise bir akademisyen ve ilim adamı olarak Hakan Ertin.

Onunla olan samimi bağımızdan dolayı onun aile fertlerini tanıma imkânı buldum. O, hanımına çok değer veren bir eş, çocukları için kendi hayatını şekillendirmiş iyi bir baba idi. Aile fertlerinin üzüntüsü ve derdi aynı zamanda onun üzüntüsü ve derdi idi. Hatta kendi başına gelmiş kötü bir olaya aile fertleri üzüldüğü için daha çok üzülebilen birisi idi. Aynı şekilde kendisinin ve eşinin akrabalarının sorunlarıyla yakından ilgilenir, onların sorunlarını çözmek için uğraşır ve bunun için gereken zaman ve enerjiyi esirgemezdi.

Onun güler yüzlülüğü, mütevazılığı, samimi yaklaşımı onunla hemen arkadaşlık kurabilmeyi kolaylaştıran en önemli meziyetleri arasında idi. İnsanlar arası ilişkilerde karşısındakini kırmamaya önem verirdi. Sırf karşısındakini kırmamak adına, söylemek isteyip de söylemekten vaz geçtiği çok şeyler olmuştur. Bu, belki kendisinin de nazik, ince ve hassas bir iç dünyasına sahip olmasından kaynaklanıyordu. O iyi bir arkadaş, uzun yollara çıkılabilecek bir yoldaş ve kendisiyle ağır yükler kaldırılabilir bir dosttu.

Onunla 2007 yılında akademisyenlerin mutlak tanışma mekanlarından olan uluslararası bir kongrede tanışmıştık. Yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı hemen birbirimize kaynaştık. Ondan sonra ben yurt

dışında olduğum halde telefonla sürekli ve düzenli konuşmalarımızla aramızdaki ilmi ve insani bağlar güçlendi. Bu bağ o kadar güçlü hale geldi ki, hem şahsi, hem de aile olarak Almanya'da bir düzen kurmuş olmama rağmen tekrar Türkiye'ye dönmeye karar vermeme çok etkili oldu. Buradaki ortak amacımız ülkemiz için kendi alanımızda güzel, faydalı ve kalıcı bilimsel çalışmalar yapmak, ilim dünyamızı çalışmalarla zenginleştirip ileriye götürecektir talebeler yetiştirmekti. 2012 yılında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nde göreve başlamamdan sonra bu hedefler için birlikte oldukça yoğun olan bir çalışma maratonuna başladık.

Hakan Hoca üniversitede sadece kendisinden istenileni yapıp, maaşını alan standart akademisyenlerden değildi. O, öğrencilere dersleri iyi bir şekilde vermek için gayret sarf eden, dersi daha iyi anlatmak için farklı yöntemlere başvuran biriydi. Öğrencilerle ilişkilerini derslerin dışına da taşır, onlarla sohbet eder ve onların dertlerini dinlerdi. Bu özelliklerinden dolayı da öğrenciler tarafından çok sevilirdi. İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun olmakla övünür, bu aidiyet duygusunu öğrencilere de özellikle birinci sınıflara verdiği derslerde aşıları. Özellikle lisansüstü öğrencileriyle daha sıkı bir ilişki içinde olup onlarla yoğun bir şekilde birlikte çalışırdı. Bu çalışmalar, özellikle son zamanlarda ortak makale ve kitap çalışmalarına dönüşmüştü.

Tıp Tarihi ve Etik alanı onun için sadece bir meslek alanı değil, aynı zamanda ömrünü vakfettiği bir alandı. Tıp Tarihi'nde Osmanlı Tıp Tarihi ve fakültemizin tarihi, ilgi ve çalışma alanları arasındaydı. İstanbul Tıp Fakültesi'nin tarihine yapılan mesnetsiz son sahiplenmelerle canla başla savaştı ve bu konuda yürütülen hukuki süreçlere azami katkı sağladı. Onun gayret ve teşvikleriyle selefim olan sayın Prof. Dr. Nuran Yıldırım'ın yazmış olduğu 'Tıphane-i Amire ve Mekteb-i Tibbiye-yi Şahane'den İstanbul Tıp Fakültesi'ne adlı

## PROF. DR. HAKAN ERTİN'İN ARDINDAN...

çok değerli kitap bu 'mesnedsiz tarih çalmalarına' kanaatimce bilimsel anlamda en iyi cevap olmuştur.

Bilimsel olarak ilgilendiği ve çalışmalar yürüttüğü Tıp Etiği alanları ise oldukça geniştir. Editörlüğünü yaptığı son kitaplarının başlıklarına baktığımızda bu ilgi alanlarının genişliğinin boyutunu görebiliriz. Bu kitaplar 'Tıp ve Fetva', 'Hayat ne Zaman Başlar, ne Zaman Biter', 'Büyük Veri ve Etik', 'Bedene Yapılan Müdahaleler', 'Prof. Dr. Nuran Yıldırım Armağan Kitabı' ve 'Health, Culture and the Human Body' başlıklarını taşıyordu. Bu kitapların birçoğunun editörlüğünde öğrencilerinin de isminin editör olarak yer alması, onların yetişmesine ve onların emeklerine duyduğu saygının bir göstergesi olarak anlaşılmalıdır. Burada belirtilmesi gereken hüzünlü bir durum ise tek telif eser olarak kaleme aldığı 'Modern Tıp ve Etik-1' kitabının başlığının bizlerde bıraktığı beklenti ve heyecandı. Kitabın başlığındaki bir rakamını görünce bu kitap serisinin devam etmesini ümit etmiş ve beklemiştik. Ona ve biz okuyucularına nasip değilmiş.

Hakan Hoca'nın ilim hayatında şüphesiz BETİM (Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi) önemli bir yer tutar. Resmi olarak kuruluşu 2012 olsa da BETİM'in kuruluş mazisi eskilere dayanır. Bu merkezde tıp, beşeri ve sosyal bilimleri bir araya getirmiş ve tıbbın sorun alanlarına diğer disiplinlerden bakılmasını amaçlamıştır. Alanında ilk ve tek olan ve Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesinde faaliyetlerde bulunan bu sivil toplum örgütü, ilgili alanda çok sayıda bilimsel toplantı ve eğitim faaliyetlerine ev sahipliği yapmıştır. Son 9 yıl içerisinde Tıp Tarihi ve Tıp Etiğinin dünyada duayenleri diyebileceğimiz kişileri misafir etmiştir. Robert Veatch, John Harris, Darly Macer, Michael Thai, Dieter Bimbacher, Werner F. Kümmel, Heike Baranzke, Monika Bobbert ve Hans-Martin Sass gibi isimler bunlardan sadece bazılarıdır. Bu ve diğer önemli isimler BETİM'de sadece konferans vermekle kalmamış, aynı zamanda öğrencilerle tanışmış, sohbet etmiş ve onlarla samimi bağlar kurmuştur. Yine öğrencilere yönelik çalışma alanlarında çok sayıda kurslar, seminerler ve tartışma toplantıları düzenlenmiştir. Ülkemiz açısından yeni sayılabilecek tüm bu faaliyetlerde Hakan Hoca'nın hep bir motor fonksiyonu olmuştur. Bu arada gelecek kişilerin doğru tespiti, seyahatin organizasyonu, kaynak bulma gibi zor işlerin üstesinden gelen özel yeteneklerini de vurgulamak gerekir.

Şüphesiz ilim dünyasında yukarıda bahsedilen özellikleri taşımak gerçek bir ilim adamı olmayı gerektirir. Hakan Hoca'nın gerçek bir ilim adamı olduğunu bir anımla paylaşmak isterim. Hakan Hoca 2019-2020 yıllarında İngiltere'nin Exeter Üniversitesi'nde TÜBİTAK projesiyle 8 aylığına araştırma amaçlı bulundu. Bu yurt dışı seyahatinin onu her yönüyle etkilediğini ve bilimsel çalışmalar ve eğitim konusunda azmini arttırdığına şahidim. Hakan Hoca'yla vefatından önce neredeyse veda mahiyetinde iki uzun konuşmamız oldu. Bu konuşmaların birinde tüm hayatında Exeter Üniversitesi'nde geçirdiği günlerinin hayatının en güzel günlerinden olduğunu söylemişti. Eğer bir kişi ailesinden, sevdiklerinden ve vatanından uzak kaldığı halde sadece daha çok okuyabildiği, yazabildiği ve düşünebildiği için o zamanı en güzel zaman adediyorsa o kişi gerçek ilim adamıdır. İşte böylesi bir ilim adamının tam verimli olacağı çağda hayata veda etmesi hem arkadaşlarını, dostlarını, hem meslektaşlarını ve öğrencilerini, hem de şüphesiz ailesini derinden etkilemiş ve ziyadesiyle üzmüştür.

Prof. Dr. Hakan Ertin 15 Mart 2021 tarihinde bir kalp krizi neticesinde hayatını kaybetti. Ertesi gün definden önce kendisi için İstanbul Tıp Fakültesi'nde düzenlenen anma töreni yapıldı. Editörlüğünü yaptığı ve ilim dünyasında bir hayli ilgi görmüş olan bir kitabı 'Hayat ne zaman başlar ne zaman biter' başlığını taşıyor. Törende bu kitaba atfen 'Hayat gerçek bir dostu tanıdığınız zaman başlar, hayat gerçek bir dostu kaybettiğiniz zaman sona erer' demiştim. Evet aslında hayatımızın içinde birçok hayatlar yaşıyoruz. Zaman geçtikçe bu cümlenin doğruluğunu daha da hissediyor insan.

O fedakâr bir eş ve baba, güzel ve nazik bir arkadaş, kaliteli bir ilim adamıydı.

Tam meyvelerini vereceği çağda aramızdan ayrıldı ve sevenlerini üzdü.

Ardında iyilik, güzellik, nezaket, güzel öğrenciler ve değerli ilmi eserler bıraktı.

Güle güle güzel insan!

Seni her daim hayırla anacağız.

Duayla yad edeceğiz ve mirasına sahip çıkacağız.

Allah rahmet eylesin.

Mekânın cennet olsun.

İlhan İlkılıç



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AMAÇ KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili İngilizce ve Türkçe'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, kendi alanında uluslararası literatürde saygın bir yere sahip davetli araştırmacıların yaptığı derleme makaleleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92





# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are English and Turkish.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews articles by invited researchers who have a reputable place in the international literature in their field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process.

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

All published content is available online, free of charge.

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili İngilizce ve Türkçe'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, kendi alanında uluslararası literatürde saygın bir yere sahip davetli araştırmacıların yaptığı derleme makaleleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

## EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta isimleri, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikirselsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

## YAZARLARA BİLGİ

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

## MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

## YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

**Kapak sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

**Anahtar sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

### Makale Türleri

**Özgün araştırma:** Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Davetli derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış davetli yazılar değerlendirmeye alınır. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak

**Tablo 1.** Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	50	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Davetli Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	1	1

## YAZARLARA BİLGİ

olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Davetli Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgu sunumu:** Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

### Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

### Resim ve resim altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ay-

ılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yetersizliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

### REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyacı duymaları duru-

## YAZARLARA BİLGİ

munda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

## KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and se-

curity in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

**Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

**Erken çevrimiçi yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
  - Makalenin türü
  - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
  - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
  - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
  - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
  - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
  - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



## YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
  - Makalenin kategorisi
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
  - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
  - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
  - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
  - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
  - Makale ana metin bölümleri
  - Kaynaklar
  - Finansal destek (varsa belirtiniz)
  - Çıkar çatışması (varsa belirtiniz)
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Editör: Birsen Karaman

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih,  
İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



## INSTRUCTION TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are English and Turkish.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews articles by invited researchers who have a reputable place in the international literature in their field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

## EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted

with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Istanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.





## INSTRUCTION TO AUTHORS

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

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

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.



## INSTRUCTION TO AUTHORS

### MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

**Title page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,

- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

**Abstract:** A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

**Keywords:** Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

### Manuscript types

**Original articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

## INSTRUCTION TO AUTHORS

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Invited review articles:** Invited reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. The invited reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Invited Review Articles.

**Case reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion sub-headings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

### Figures and figure legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

**Table 1.** Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	50	6	7 or total of 15 images
Invited Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	1	1

## INSTRUCTION TO AUTHORS

through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue

raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

## REFERENCES

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal article:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Book section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,

## INSTRUCTION TO AUTHORS

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

**Books with a single author:** Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference proceedings:** Bengisson S. Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or technical report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt. 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

**Manuscripts accepted for publication, not published yet:** Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

**Epub ahead of print articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts published in electronic format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
  - The category of the manuscript
  - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
  - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
  - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
  - Confirming that last control for fluent English was done.
  - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
  - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Agreement Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
  - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
  - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
  - The category of the manuscript
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Short title (running head) both in Turkish and in English
  - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
  - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
  - ORCIDs of all authors.



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## INSTRUCTION TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
  - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
  - Main article sections
  - References
  - Grant support (if exists)
  - Conflict of interest (if exists)
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: Birsen Karaman

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 149** **EVALUATION OF THE CHARACTERISTICS AND CLINICAL RESULTS OF THE PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 PNEUMONIA IN THE PROVINCE OF MUS: A STATE HOSPITAL EXPERIENCE**  
*TÜRKİYE'NİN MUŞ İLİNDEKİ COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE HASTANEYE YATIRILAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: İKİNCİ BASAMAK HASTANE DENEYİMİ*  
Aysun BENLİ, Emir RESULOĞLU, İlke KARADAĞLI, Ayşe Nur CEYLAN, Mustafa Taner YELER, Gürkan DANIŞAN, Cihan BÜYÜKSÜTÇÜ, Mehmet BALCI, Şinasi KORKMAZ, Bilal AKDEMİR, Adil Akın YILDIRAN, Cemal YAŞAR
- 158** **EVALUATING LABORATORY PARAMETERS OF COVID-19 CASES WITH UNDERLYING CHRONIC DISEASES**  
*KRONİK HASTALIĞI OLAN COVID-19 VAKALARININ LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*  
Muhammed Emin DEMİRKOL, Musa KAYA, Süleyman ÖZSARI, Emine ÖZSARI
- 165** **EXPRESSION OF SELECTED miRNAs IN CIRCULATING BLOOD OF EARLY AND LATE-ONSET ALZHEIMER DISEASE PATIENTS**  
*ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI ALZHEİMER HASTALARININ PERİFERİK KANLARINDA SEÇİLMİŞ miRNA'LARIN ANLATIM DÜZEYİ*  
Gamze GÜVEN, Ebba LOHMANN, Çağrı GÜLEÇ, Başar BİLGİÇ, Ebru ÖZER, Haşmet HANAĞASI, Hakan GÜRVİT, Nihan ÜNALTUNA
- 175** **POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH DIFFERENT ICTAL PROPAGATION PATTERNS IN SCALP EEG**  
*YÜZEYEL EEG'DE FARKLI İKTAL YAYILIM PATERNLERİ GÖSTEREN İLACA DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ HASTALARDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ*  
Nermin Görkem ŞİRİN, Bedia MARANGOZOĞLU, Ebru YILMAZ, Ayşen GÖKYİĞİT, Betül BAYKAN, Candan GÜRSES, Nerses BEBEK
- 181** **EVALUATION OF QTC INTERVAL IN CIRRHOSIS PATIENTS WITH VARICEAL HEMORRHAGE**  
*VARİS KANAMASI OLAN SİROZ HASTALARINDA QTC İNTERVALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*  
Rezan KARAALİ, Umut PAYZA, Ahmet KAYALI, Firdevs TOPAL, Fatih Esad TOPAL
- 186** **HOLOPROSENCEPHALY: CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF 127 ANTENATAL CASES**  
*HOLOPROSENSEFALİ: 127 ANTENATAL OLGUNUN ETYOPATOGENEZİNDE KROMOZOM ANOMALİLERİ*  
Birsen KARAMAN, Selvi ERGİN, Hülya KAYSERİLİ, Atıl YÜKSEL, Nihan Bilge SATKIN, İbrahim Halil KALELİOĞLU, Recep HAS, Seher BAŞARAN
- 192** **CLINICOPATHOLOGIC FEATURES OF PROBABLY MALIGNANT ADNEXAL MASSES WITHOUT SIGNS OF ASCITES AND CARCINOMATOSIS**  
*ASİT VE KARŞİNOMATOZİS BULGUSU OLMAYAN YÜKSEK OLASILIKLA MALİGN ADNEKSİYEL KİTLELERİN KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ*  
Harika YUMRU ÇELİKSOY, Hamdullah SÖZEN, Hatice Merve BAKTIROĞLU, Samet TOPUZ, Yavuz SALİHOĞLU
- 197** **IN VIVO USE OF N-BUTYL-2-CYANOACRYLATE IN CLEFT PALATE SURGERY AND A COMPARISON OF ITS EFFICACY WITH SUTURE MATERIAL**  
*IN VIVO MODELDE YARIK DAMAK CERRAHİSİNDE N-BUTİL-2-SİYANOAKRİLATIN KULLANIMI VE ETKİNLİĞİNİN SÜTÜR MATERYALİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI*  
Furkan KARABULUT, Serhat ÖZBEK
- 208** **RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVELS AND SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS IN OBESE SUBJECTS**  
*OBEZ OLGULARDA ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ*  
Aylin PIHTILI, Züleyha BİNGÖL, Esen KIYAN
- 214** **THE EFFECT OF ARTERIAL STIFFNESS ON DISEASE PROGRESSION AND MORTALITY IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS**  
*KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ARTERİYEL SERTLİĞİN BÖBREK PROGRESYONU VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ*  
Edip ERKUŞ, Süleyman KARAKÖSE, Pervin ÖZKAN KURTGÖZ, Vedat GENÇER, İbrahim GÜNEY

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 221** **NUTRITIONAL STATUS AND URINARY IODINE LEVELS OF SCHOOL-AGED CHILDREN: IS THERE A CORRELATION?**  
*OKUL YAŞINDAKİ ÇOCUKLARIN BESLENME VE ÜRİNER İYOT DÜZEYLERİ ARASINDA BİR İLİŞKİ VAR MI?*  
Yetunde T OLASINDE, Omotayo O ADESIYUN, Rasaq R OLAOSEBIKAN, Adeola OLASINDE, Olayinka R IBRAHİM, Samuel K ERNEST
- 227** **KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA KİLLER İMMÜNOGLOBULİN LİKE RESEPTÖR GEN DÜZEYLERİ VE OTOİMMÜN OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ**  
*KILLER IMMUNOGLOBULINE LIKE RECEPTOR GENE ANALYSIS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND ITS RELATION WITH AUTOIMMUNITY*  
Murat ÖZBALAK, Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL, Selin BERK, Tuğrul ELVERDİ, Ayşe SALİHOĞLU, Ahmet Emre EŞKAZAN, Ezgi Pinar ÖZBALAK, Cem AR, Şeniz ÖNGÖREN, Zafer BAŞLAR, Yıldız AYDIN, Seda EKİZOĞLU, Asuman ÇELEBİ, Ayşe Nur BUYRU, Teoman SOYSAL
- 237** **HEMATOLOJİK KANSER TANISI ALAN BİREYLERDE DİSTRES VE ALEKSİTİMİNİN İNCELENMESİ**  
*INVESTIGATING OF DISTRESS AND ALEXITHYMIA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL CANCER*  
Didem AYHAN, Neşe MERCAN, Reyhan DOĞAN, Çiğdem YÜKSEL
- 245** **ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİYELİT İLE BAŞVURAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
*EVALUATION OF CASES PRESENTING WITH MYELITIS IN CHILDHOOD*  
Mahmut ASLAN, Serdal GÜNGÖR

### DERLEME/REVIEW

- 249** **AKRABA DIŞI KÖK HÜCRE VERİCİSİ ARAŞTIRILMASINDA KEMİK İLİĞİ VE KORDON KANI BANKACILIĞININ ÖNEMİ**  
*THE IMPORTANCE OF BONE MARROW AND CORD BLOOD BANKING IN THE SEARCH OF UNRELATED STEM CELL DONORS*  
Fatma SAVRAN OĞUZ
- 256** **COVID-19'DA İMMÜN YANITLAR**  
*IMMUN RESPONSES IN COVID-19*  
Bülent ÇAKAL
- 264** **EGZERSİZ VE NÖROGENEZ**  
*EXERCISE AND NEUROGENESIS*  
Mehmet ÜNAL
- 269** **DOĞUM VE PELVİK TABAN DİSFONKSİYONU**  
*DELIVERY AND PELVIC FLOOR DYSFUNCTION*  
Nezihe KIZILKAYA BEJİ, Elif Zahide ÇELEBİ, Nilgün AVCI

### OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 275** **HİDRADENOMA PAPİLLİFERUM OF THE VULVA: CASE REPORT**  
*VULVAR HİDRADENOMA PAPİLLİFERUM: OLGU SUNUMU*  
Ayhan ATIGAN, Derya KILIÇ, Yeliz ARMAN KARAKAYA, Ömer Tolga GÜLER
- 278** **OLGU SUNUMU: AZİTROMİSİN PROVOKASYONU ESNASINDA ANAFİLAKSİ**  
*CASE REPORT: ANAPHYLAXIS DURING AZITHROMYCIN PROVOCATION*  
Ayşe SÜLEYMAN, Esra ÖZEK YÜCEL, Sevgi SİPAHİ ÇİMEN, Zeynep HIZLI DEMİRKALE, Cevdet ÖZDEMİR, Zeynep TAMAY, Nermin GÜLER
- 281** **DEPRESYON VE KİŞİLİK DEĞİŞİKLİLERİ İLE ORTAYA ÇIKAN GLİOBLASTOMA: BİR OLGU SUNUMU**  
*GLIOBLASTOMA PRESENTED WITH DEPRESSION AND PERSONALITY CHANGES: A CASE REPORT*  
Yaşar KAPICI, Olga BAYAR KAPICI, Aslı EGELİ, Atilla TEKİN





## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### HATA BİLDİRİMİ/CORRIGENDUM

**285** | CORRIGENDUM: ANAEROBIC BACTERIA ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS IN A UNIVERSITY HOSPITAL AND RESISTANCE OF ANAEROBIC GRAM-NEGATIVE RODS TO ANTIBIOTICS

*HATA BİLDİRİMİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ANAEROP BAKTERİLER VE ANAEROP GRAM-NEGATİF ÇOMAKLARIN ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ*

Lütfiye ÖKSÜZ

# EVALUATION OF THE CHARACTERISTICS AND CLINICAL RESULTS OF THE PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 PNEUMONIA IN THE PROVINCE OF MUS: A STATE HOSPITAL EXPERIENCE

## TÜRKİYE'NİN MUŞ İLİNDEKİ COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE HASTANEYE YATIRILAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: İKİNCİ BASAMAK HASTANE DENEYİMİ

Aysun BENLİ<sup>1</sup> , Emir RESULOĞLU<sup>2</sup> , İlke KARADAĞLI<sup>3</sup> , Ayşe Nur CEYLAN<sup>4</sup> , Mustafa Taner YELER<sup>5</sup> , Gürkan DANIŞAN<sup>6</sup> , Cihan BÜYÜKSÜTÇÜ<sup>7</sup> , Mehmet BALCI<sup>8</sup> , Şinasi KORKMAZ<sup>9</sup> , Bilal AKDEMİR<sup>10</sup> , Adil Akın YILDIRAN<sup>11</sup> , Cemal YAŞAR<sup>11</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Mus State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Mus, Turkey

<sup>3</sup>Mus Provincial Directorate of Health, Department of Public Health, Mus, Turkey

<sup>4</sup>Mus State Hospital, Department of Medical Microbiology, Mus, Turkey

<sup>5</sup>Mus State Hospital, Department of Medical Biochemistry, Mus, Turkey

<sup>6</sup>Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Sakarya, Turkey

<sup>7</sup>Mus State Hospital, Department of Emergency Medicine, Mus, Turkey

<sup>8</sup>Mus State Hospital, Department of Pediatrics, Mus, Turkey

<sup>9</sup>Mus State Hospital, Department of Pulmonary Medicine, Mus, Turkey

<sup>10</sup>Mus Korkut State Hospital, Department of Internal Medicine, Mus, Turkey

<sup>11</sup>Mus State Hospital, Department of Anesthesiology, Mus, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.B. 0000-0003-0679-0990; E.R. 0000-0002-3274-4878; İ.K. 0000-0002-9332-6848; A.N.C. 0000-0002-0049-6873; M.T.Y. 0000-0002-2774-5112; G.D. 0000-0003-2052-0006; C.B. 0000-0001-7987-2669; M.B. 0000-0003-2394-5771; Ş.K. 0000-0003-1135-5555; B.A. 0000-0003-3223-1500; A.A.Y. 0000-0002-4410-5475; C.Y. 0000-0001-7896-0640

**Cite this article as:** Benli A, Resuloglu E, Karadagli I, Ceylan AN, Yeler MT, Danisan G, et al. Evaluation of the characteristics and clinical results of the patients hospitalized with COVID-19 pneumonia in the province of Mus: a state hospital experience. J Ist Faculty Med 2021;84(2):149-57. doi: 10.26650/IUITFD.2021.812574

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to determine the characteristics of COVID-19 pneumonia patients, and also predict factors affecting the severity of the disease.

**Methods:** This is a retrospective, single-center study. Hospitalized COVID-19 pneumonia patients aged over 18 years between March 19<sup>th</sup> 2020, and May 19<sup>th</sup> 2020 were included in the study. The demographic, and clinical characteristics of patients, and factors associated with severe COVID-19 were analyzed. Mul-

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada COVID-19 pnömonili hastalarının özelliklerini ve aynı zamanda hastalığın şiddetini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 19 Mart - 19 Mayıs 2020 tarihlerinde hastanede yatan, 18 yaş ve üstü, COVID-19 pnömonili hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve şiddetli COVID-19 ile ilişkili faktörler analiz edildi. Şiddetli COVID-19'u öngören faktör-

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** aysunb@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 20.10.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 09.12.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 10.12.2020 • **Accepted/Kabul:** 28.12.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 09.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

tivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the factors predicting the severity of COVID-19.

**Results:** A total of 228 patients with COVID-19 pneumonia were recorded. The mean age of the patients was 51±19 years, and 136 (59.6%) were men. Of the patients, 47.4% had at least one comorbidity. Intensive care unit (ICU) admission, and mortality were detected in 29 (12.7%), and in 17 (7.5%) patients respectively. No mortality was detected in non-severe disease. Our results revealed that dyspnea (OR:7.449 95% CI 2.444-22.708,  $p<0.001$ ), fatigue (OR:5.968 96% CI 2.155-16.526,  $p:0.001$ ), elevation of LDH (OR: 4.288 95% CI 1.109-16.584,  $p:0.035$ ) and elevation of D-dimer (OR:3.242 95% CI 1.106-9.501,  $p:0.032$ ) levels at admission were major independent predicting factors for severe COVID-19 disease.

**Conclusion:** Dyspnea, fatigue, elevation of LDH and D-dimer levels are closely related to severe disease in COVID-19. In addition to typical pneumonia signs, fatigue, LDH, and D-dimer can be used as valuable indicators at admission for distinguishing severe COVID-19 pneumonia patients in the early stage. Therefore, this may lead to improved outcomes in patients hospitalized with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, clinical characteristics, severity, predicting factors

leri değerlendirmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** COVID-19 pnömonisi olan toplam 228 hasta kaydedildi. Hastaların ortalama yaşı 51±19 yılı, 136'sı (%59,6) erkekti. Hastaların %47,4'ünde en az bir komorbidite vardı. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölüm sırasıyla 29 (%12,7) ve 17 (%7,5) hastada tespit edildi. Ağır olmayan hastalarda ölüm tespit edilmedi. Başvuru anındaki dispne (OR:7,449 %95 CI 2,444-22,708,  $p<0,001$ ), halsizlik (OR:5,968 %95 CI 2,155-16,526,  $p:0,001$ ), LDH yüksekliği (OR:4,288 %95 CI 1,109-16,584,  $p:0,035$ ) ve D-dimer yüksekliği (OR:3,242 %95 CI 1,106-9,501,  $p:0,032$ ) şiddetli COVID-19 hastalığı için başlıca bağımsız öngörücü faktörlerdi.

**Sonuç:** Dispne, halsizlik, LDH ve D-dimer seviyelerinin yükselmesi şiddetli COVID-19 ile yakından ilişkilidir. Tipik pnömoni belirtilerine ek olarak, ağır COVID-19 pnömonili hastaları erken evrede ayırt etmek için başvuru sırasındaki halsizlik, LDH ve D-dimer değerli göstergeler olarak kullanılabilir. Başvuruda bu göstergeleri değerlendirmek COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda daha iyi sonuçlara yol açabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, pnömoni, klinik özellikler, hastalık şiddeti, belirleyici faktörler

## INTRODUCTION

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a respiratory tract disease, whose common symptoms include fever, cough, dyspnea, fatigue and myalgia, which are similar to those of SARS and MERS (1). The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 outbreak caused by the SARS-CoV-2 virus a pandemic on 11 March, 2020 (2). The first COVID-19 case was also detected on 11 March, 2020 in Turkey (3). Starting in Wuhan, Hubei Province, China, the global dissemination rate has accelerated, and community spread is ongoing in many countries and there were 37,326,080 confirmed cases and 1,073,973 deaths worldwide as of August 30<sup>th</sup>, 2020 (4). The total number of patients in Turkey was 335,533, the total number of deaths reached 8,837 on the same date (5). SARS-CoV-2 can cause mild, moderate, severe or critical COVID-19 symptoms. Although most infections are not severe, patients with severe or critical disease are more common among hospitalized patients. COVID-19 has caused hospitalization, readmission and mortality particularly among older adults, and has become a major public health issue (6, 7).

Mus is a small city on the east of Turkey with a population of 408,809. The city has a second-line hospital. We hospitalized our first COVID-19 patient on March 19<sup>th</sup> in Mus, and after this date, the number of cases gradually increased. In this clinical study we aimed to evaluate the epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of adult COVID-19 patients who were hospitalized

in a second-line hospital as well as to determine the risk factors affecting the severity of the disease in patients.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design and participants

Our research was designed as a retrospective, descriptive single center study. COVID-19 was diagnosed on the basis of COVID-19 guide by the Turkish Ministry of Health which is updated in the process (first version was published in January 2020 under the title '2019-nCoV Guide') (8). Hospitalized pneumonia cases aged over 18 years between 19.03.2020-19.05.2020 were included in the study. Not all cases were laboratory-confirmed. Some cases were radiologically compatible with COVID-19. Outpatients, asymptomatic patients and radiologically unconfirmed patients were excluded. Written informed consent was waived in light of the urgent need to collect the data. This study was approved by the Ethics Committee of Elazığ Firat University (30 June 2020, 2020/10-04).

### Data collection

Researchers collected data from patients' electronic medical records. The epidemiological data, exposure history, symptoms and signs, laboratory results, underlying comorbidities, thorax computerized-tomography (CT) scans, real-time PCR (RT-PCR) detection results, therapies applied for COVID-19, survival data, and length of hospital stay were obtained and recorded in the study forms. Symptoms, signs, laboratory data and thorax CT scans of the patients were collected at admission.

### Study definitions and grading criteria for COVID-19

A laboratory-confirmed case was defined as a positive result on RT-PCR for the presence of SARS-CoV-2 in both nasal and pharyngeal swab specimens. Measurement of body temperature over the forehead above 37.7°C was considered as fever. A lymphocyte count less than 1,000/ $\mu$ L was evaluated as lymphopenia. People who had close contact with a COVID-19 patient in the last 14 days were considered as exposed patients. Abnormal laboratory results were determined in accordance with the reference ranges in the hospital laboratory. According to WHO COVID-19 guide; patients were divided into three groups as moderate pneumonia, severe pneumonia, and critical disease based on patients' symptoms, signs, laboratory and imaging results at admission (9). Moderate pneumonia is defined as the clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea) but no signs of severe pneumonia, including  $SpO_2 \geq 90\%$  on room air. Severe pneumonia is defined as clinical signs of pneumonia in addition to one of the following: respiratory rate over 30 breaths/min, severe respiratory distress, or  $SpO_2 < 90\%$  on room air. COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis and septic shock were considered as critical patients. Patients with moderate pneumonia were considered as non-severe, patients with severe pneumonia and critical disease were considered as having severe disease in the comparison of patients' data. Thorax CT findings of COVID-19 patients were classified as typical, indeterminate and atypical appearance in accordance with the recommendations of the American College of Radiology (10). All thorax CT scans were re-evaluated by the radiologist and recorded again according to this classification. The mortality was defined as all-cause in-hospital death.

### Laboratory confirmation

Microbiological diagnosis of COVID-19 was performed by both nasal and pharyngeal sampling. Bio-speedy viral nucleic acid buffer (Bioeksen R&D Technologies Ltd, Turkey) was used for nucleic acid extraction from viral transport media. Bio-Rad CFX Connect RT-PCR detection system (California, USA) device and Bio-speedy COVID-19 RT-PCR detection kit (Bioeksen R&D Technologies Ltd, Turkey) was used for the RT-PCR process. The kit manufacturer's instructions were followed for the extraction, and PCR processes.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were reported as percentages and compared using the Chi-square test, and the Fisher's Exact test. Continuous variables were presented as means  $\pm$  standard deviations (SDs). When measurements were normally distributed, an independent group t-test was used. Otherwise, the Mann-Whit-

ney U test was used. A logistic regression was used to explore the predicting factors associated with the severe disease. Categorical variables with  $p < 0.05$  in univariate analyses were entered into multivariate logistic regression models. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated for independent variables. A  $p$  value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

### Demographic and clinical characteristics

Between March 19<sup>th</sup>, 2020, and May 19<sup>th</sup>, 2020, 277 patients were hospitalized with COVID-19, and 228 patients met the inclusion criteria. The mean age of the patients was  $51 \pm 19$  years, and 59.6% were male. The most common symptoms were cough (60.5%), dyspnea (46.1%), fatigue (35.1%) and fever (31.1%). Of the patients, 28.1% had a history of contact with a COVID-19 patient, and 15.8% of the patients had travel history in the last 14 days. One hundred and eight patients (47.4%) had at least one comorbidity. Hypertension and diabetes mellitus (DM) were the most common comorbidities with a rate of 28.5%, and 15.8% respectively. One hundred and seventy one of the 228 patients (75%) had moderate pneumonia, 41 patients (18%) had severe pneumonia, and 16 patients (7%) had critical disease. The CURB-65 score of 49 patients (21.5%) was two and above. Mean age and rate of the patients over 65 years old were higher in severe patient group ( $p < 0.001$ ). In addition, comorbidities of severe patients were significantly higher ( $p < 0.001$ ). The detailed demographic and clinical characteristics and comparison of the patients' data are shown in Table 1.

### Laboratory and radiologic findings

At admission, elevation of CRP (77.6%), LDH (65.9%) and D-dimer (48.8%) levels were the prominent abnormal laboratory parameters in patients. Lymphopenia, thrombocytopenia, anemia, elevation of C-reactive protein (CRP), D-dimer, ferritin, procalcitonin, creatinine, lactate dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK) were found to be significant in severe disease. The rate of COVID-19 diagnosis with RT-PCR was 44.7%. RT-PCR tests of 145 patients have been performed in our hospital since April 13<sup>th</sup> 2020. The quantification cycle (Cq) results of 82 patients with positive COVID-19 RT-PCR were also evaluated. No significant difference was found in terms of PCR positivity rate and mean Cq values in the comparison of severe and non-severe patients. Thorax CT was performed for all patients, and 64.9% had typical thorax CT findings in terms of COVID-19. The remaining patients had atypical and indeterminate thorax CT findings. The detailed laboratory and radiologic findings of the patients are shown in Table 2.

### Treatment, prognosis and clinical outcomes

Hydroxychloroquine (94.3%) as an antiviral therapy, azithromycin (84.6%) as an antibiotic therapy, and low-molecu-

**Table 1:** Demographic, clinical characteristics and outcomes of the patients with non-severe and severe disease

	Total patient (n= 228)	Patients with non-severe disease (n= 171)	Patients with severe disease (n= 57)	p value
<b>Age (mean±SD)</b>	51.26±19.60	47.30±18.85	63.14±16.99	<b>&lt;0.001</b>
≥65 years (n,%)	73 (32%)	42 (24.6%)	31 (54.4%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Male gender (n,%)</b>	136 (59.6%)	104 (60.8%)	32 (56.1%)	0.533
<b>Symptoms (n,%)</b>				
Fever	71 (31.1%)	50 (29.2%)	21 (36.8%)	0.283
Cough	138 (60.5%)	98 (57.3%)	40 (70.2%)	0.085
Dyspnea	105 (46.1%)	62 (36.3%)	43 (75.4%)	<b>&lt;0.001</b>
Fatigue	80 (35.1%)	47 (27.5%)	33 (57.9%)	<b>&lt;0.001</b>
Myalgia	29 (12.7%)	19 (11.1%)	10 (17.5%)	0.207
Sore throat	22 (9.6%)	18 (10.5%)	4 (7%)	0.437
Headache	16 (7%)	16 (9.4%)	0	<b>0.014</b>
Nasal discharge	5 (2.2%)	4 (2.3%)	4 (1.8%)	1
Diarrhea	3 (1.3%)	2 (1.2%)	1 (1.8%)	1
Anosmia	7 (3.1%)	6 (3.5%)	1 (1.8%)	0.683
Palpitation	8 (3.5%)	8 (4.7%)	0	0.206
Confusion	6 (2.6%)	4 (2.3%)	2 (3.5%)	0.641
<b>Comorbidity (at least one) (n,%)</b>	108 (47.4%)	66 (38.6%)	42 (73.7%)	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension	65 (28.5%)	37 (21.6%)	28 (49.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes mellitus	36 (15.8%)	19 (11.1%)	17 (29.8%)	<b>0.001</b>
Chronic obstructive pulmonary disease	31 (13.6%)	17 (9.9%)	14 (24.6%)	<b>&lt;0.005</b>
Coronary artery disease	19 (8.3%)	13 (7.6%)	6 (10.5%)	0.580
Heart failure	15 (6.6%)	8 (4.7%)	7 (12.3%)	0.062
Asthma	11 (4.8%)	9 (5.3%)	2 (3.5%)	0.735
Chronic kidney disease	10 (4.4%)	3 (1.8%)	7 (12.3%)	<b>0.003</b>
Malignancy	9 (3.9%)	4 (2.3%)	5 (8.8%)	<b>0.045</b>
Obesity	5 (2.2%)	2 (1.2%)	3 (5.3%)	0.101
Organ transplantation	1 (0.4%)	1 (0.6%)	0	1
Other immunosuppressive conditions	1 (0.4%)	0	1 (1.8%)	0.250
<b>CURB-65 (n,%)</b>				
0-1	179 (78.5%)	155 (90.6%)	24 (42.1%)	<b>&lt;0.001</b>
≥2	49 (21.5%)	16 (9.4%)	33 (57.9%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Close contact with COVID-19 patient (n,%)</b>	64 (28.1%)	44 (25.7%)	20 (35.1%)	0.173
<b>Travel history (n,%)</b>	26 (15.8%)	24 (14%)	12 (21%)	0.207
<b>Duration of hospitalization, days (mean±SD)</b>	7.44±5.19	5.94±0.21	11.96±1.00	<b>&lt;0.001</b>
<b>Intensive care support (n,%)</b>	29 (12.7%)	3 (1.8%)	26 (45.6%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mechanical ventilation (n,%)</b>	18 (7.9%)	0	18 (31.6%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mortality (n,%)</b>	17 (7.5%)	0	17 (29.8%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oxygen support at discharge (n,%)</b>	15 (7.1%)	8 (4.7%)	7 (17.5%)	<b>0.011</b>

lar-weight-heparin (LMWH) (68%) as a supportive therapy were the most frequently used medical therapies for our hospitalized COVID-19 patients. We used tocilizumab

therapy in 6 patients and convalescent plasma therapy in 12 patients. These supportive therapies, favipravir, lopinavir/ritonavir, antibiotics, corticosteroids, LMWH

**Table 2:** Laboratory and radiologic findings of the patients with non-severe and severe disease

	Total patient (n= 228)	Patients with non-severe disease (n= 171)	Patients with severe disease (n= 57)	p value
<b>PCR positivity (n, %)</b>	102 (44.7%)	75 (43.9%)	27 (47.4%)	0.645
Cq value (mean±SD)	32.97±6.71	32.84±6.49	33.34±7.49	0.967
<b>Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) (mean±SD)</b>	4.98±6.11	4.35±4.87	6.87±8.62	<b>0.026</b>
<b>Abnormal laboratory results (n,%)</b>				
Leukocyte >11,000 cell/μl	49/228 (21.5%)	32 (18.7%)	17 (29.8%)	<b>0.077</b>
Neutrophil >7,800 (cell/μl)	46/228(20.2%)	30 (17.5%)	16 (28.1%)	0.086
Lymphocyte <1,000 (cell/μl)	46/228 (20.2%)	29 (17%)	17 (29.8%)	<b>0.036</b>
Platelet <142,000 (cell/μl)	27/228 (11.8%)	14 (8.2%)	13 (22.8%)	<b>0.003</b>
Hemoglobin <12 (g/dL) (female) <13.5 (g/dL) (male)	44/228 (19.3%)	25 (14.6%)	19 (33.3%)	<b>0.002</b>
CRP >5 (mg/L)	177/228 (77.6%)	125 (73.1%)	52 (91.2%)	<b>0.004</b>
D-dimer >500 (μg/L)	103/211 (48.8%)	62 (40%)	41 (73.2%)	<b>&lt;0.001</b>
Ferritin >322 (ng/mL)	38/181 (21%)	20 (14.8%)	18 (39.1%)	<b>&lt;0.001</b>
Procalcitonin >0.50 (ng/mL)	23/204 (11.3%)	10 (6.6%)	13 (24.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Fibrinogen >450 (mg/dL)	11/123 (8.9%)	5 (6.1%)	6 (14.6%)	0.118
Creatinine >1.2 (mg/dL)	27/228 (11.8%)	13 (7.6%)	14 (24.6%)	<b>0.001</b>
AST >40 (U/L)	35/228 (15.4%)	24 (14%)	11 (19.3%)	0.340
ALT >41 (U/L)	31/228 (13.6%)	22 (12.9%)	9 (15.8%)	0.577
LDH >225 (U/L)	149/226 (65.9%)	99 (58.6%)	50 (87.7%)	<b>&lt;0.001</b>
CPK >190 (U/L)	43/223 (19.3%)	26 (15.6%)	17 (30.4%)	<b>0.015</b>
Troponin >0.06 (ng/mL)	10/205 (4.9%)	6 (4%)	4 (7.4%)	0.315
Triglyceride >150 mg/dL	45/160 (28.1%)	31 (26.5%)	14 (32.6%)	0.450
<b>Classification of thorax CT (n, %)</b>				
Typical	148 (64.9%)	107 (62.6%)	41 (71.9%)	0.200
Atypical	30 (13.2%)	24 (14%)	65 (10.5%)	0.497
Undetermined	50 (21.9%)	40 (23.4%)	10 (17.5%)	0.355

and dipyridamol were highly used in severe disease ( $p<0.05$ ). Four patients who had received tocilizumab and five patients who had received convalescent plasma therapy died. Oxygen supportive therapy was required in 76 patients (33.3%). Twenty nine patients (12.7%) required intensive care support, 18 (7.9%) required mechanical ventilation, and 17 (7.5%) died (Table 1). The mean age of the deceased patients was 72 years. All deceased patients except two had comorbidities. These two patients were aged 73 and 92 years with no previous comorbidities. Fifteen patients (7.1%) were discharged with oxygen support. Patients with non-severe disease had no hospital-mortality in this study. The detailed medical and supportive therapies of the patients are shown in Table 3.

#### Multivariate analysis for the disease severity

In the multivariate analysis, dyspnea (OR:7.449 (95% CI 2.444-22.708),  $p<0.001$ ), fatigue (OR:5.968 (95% CI 2.155-16.526),  $p:0.001$ ), elevation of LDH (OR:4.228 (95% CI 1.109-16.584),  $p:0.035$ ) and D-dimer (OR:3.442 (95% CI 1.106-9.501),  $p:0.032$ ) were found as the predicting factors for severe disease (Table 4).

#### DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to evaluate the outcomes of COVID-19 pneumonia in a second-line hospital in Turkey. In the multivariate analysis, dyspnea, fatigue, D-dimer level, and LDH level were the major independent predictors for the disease severity of COVID-19.

**Table 3:** Medical and supportive therapies of the patients

Therapies (n,%)	Total patient (n=228)
Oxygen supportive therapy	76 (33.3%)
Hydroxychloroquine	215 (94.3%)
Favipravir	48 (21.1%)
Lopinavir/ritonavir	6 (2.6%)
Oseltamivir	72 (31.6%)
Azithromycin	193 (84.6%)
Other antibiotics	54 (23.7%)
Tocilizumab	6 (2.6%)
Corticosteroid	5 (2.2%)
Convalescent plasma	12 (5.3%)
Low molecular weight heparin	155 (68%)
Dipiridamol	27 (11.8%)

Both clinical signs, and laboratory parameters have a significant role in predicting disease severity.

The incidence of severe and critically ill patients was higher than the incidence in similarly designed studies (11-13). This can be explained by the fact that, unlike others, mild patients without pneumonia were not included in our study. The ratio of the patients aged over 65 years was also higher than the ratio in previous studies, which scrutinized clinical outcomes of the patients from China and Turkey (11-14). The mean age of the patients and the ratio of the patients' aged over 65 years were found to be significantly higher in patients with severe disease similar to other studies (11, 14, 15). The disease was more common in men, as in the studies in which hospitalized COVID-19 patients were evaluated (7, 15, 16).

Cough, dyspnea, and fatigue were prominent symptoms at admission; however, fever (31.1%) and lymphopenia (20.2%) were not detected at a high rate unlike other studies (14-16). The reason of the low frequency of fever may be due to previously used antipyretic drugs and also we did not record fever data during hospitalization. Low incidence of lymphopenia can be explained by the genetic factors of the people living in this region and variability of their immune response against the disease. Pollitt et al., indicated in a review that the relationship between genetic susceptibility to SARS-CoV-2 and disease severity was still in its infancy, and further studies may clarify this issue (17). Also, this result may be misleading because only the number of lymphocytes at admission was analyzed.

**Table 4:** Multivariate analysis of predicting factors for severe disease in COVID-19

	p value	Odds ratio	95 % CI
Age (≥65 years)	0.223	2.035	0.649-6.378
<b>Dyspnea</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>7.449</b>	<b>2.444-22.708</b>
<b>Fatigue</b>	<b>0.001</b>	<b>5.968</b>	<b>2.155-16.526</b>
Hypertension	0.154	0.388	0.106-1.426
Diabetes mellitus	0.070	3.306	0.908-12.036
Chronic obstructive pulmonary disease	0.672	1.320	0.365-4.776
Chronic kidney disease	0.661	1.738	0.146-20.622
Malignancy	0.451	2.782	0.195-39.681
Lymphocyte <1,000 (cell/μl)	0.917	0.941	0.301-2.944
Platelet <142,000 (cell/μl)	0.277	2.120	0.547-8.222
Hemoglobin <12 (g/dL) (female), <13.5 (g/dL) (male)	0.187	2.213	0.681-7.190
CRP >5 (mg/L)	0.540	0.646	0.160-2.616
Procalcitonin >0.50 (ng/mL)	0.260	2.284	0.542-9.625
Ferritin >322 (ng/mL)	0.307	1.855	0.567-6.071
<b>D-dimer &gt;500 (μg/L)</b>	<b>0.032</b>	<b>3.242</b>	<b>1.106-9.501</b>
Creatinine >1.2 (mg/dL)	0.733	1.298	0.290-5.811
<b>LD H&gt;225 (U/L)</b>	<b>0.035</b>	<b>4.288</b>	<b>1.109-16.584</b>
CPK >190 (U/L)	0.913	1.067	0.334-3.404

Mean duration of hospitalization, comorbidity, dyspnea and fatigue incidence were found to be significantly higher in patients with severe disease (p<0.001). Comorbidity was previously found to be associated with poorer clinical outcomes, and mortality (11, 15, 16, 18, 19). The higher incidence of patients with at least one comorbidity may have caused high mortality in this study. In similarly designed studies, mortality was found to be lower. This result was not consistent with our findings. However, this could be due to the fact that they included the patients without pneumonia in their analyses and also the comorbidity rate was lower in these studies (14, 15). Hypertension and diabetes mellitus were the leading comorbidities in our study as shown in previous studies, also the frequency of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was higher than all

of these (11, 13, 16, 19-22). Unlike other studies, the frequency of obesity and malignancy was lower (7, 23-25).

The CURB-65 score is a clinical prediction rule that has been validated for predicting mortality in community-acquired pneumonia. In our study, CURB-65 was associated with severe disease in COVID-19. This score was also found to be associated with a poor outcome in COVID-19 pneumonia previously (26). However, the role of this scoring in making the decision of hospitalization is still controversial, therefore further studies are needed (27).

Close contact with a COVID-19 patient was present in 28.1% of the patients, and household contact was detected in 18.8% of patients. This data suggests that virus transmission within the family is substantial and that some measures should continue at home throughout the pandemic in suspicion of illness.

Hospital mortality rates in Wuhan, China were between 3.7-28.2% when the outbreak first emerged (15, 16). A report from Italy showed that in-hospital mortality rate was 11.9% between June and August 2020 (28). The mortality rate was reported as 21%. Also, the mortality in patients receiving mechanical ventilation was reported as 88.1% in another study involving 5,700 patients in New York, US (7). These studies have significantly higher mortality rates compared with the rates in our study. As we have mentioned before, age and comorbidity are the factors which affect the mortality. Also, unlike the situation in many other countries, the number of cases did not overload the capacity of healthcare services in Turkey and it is still easy to reach medical care.

In a meta-analysis, Henry and et al. summarized laboratory changes in patients with severe or fatal COVID-19 (29). They recommended close monitoring of leukocyte count, lymphocyte count, platelet count, IL-6 and serum ferritin as markers for potential progression to critical illness. Except IL-6 level, we were able to evaluate other biomarkers, and ten of them were found to be significant in severe disease. LDH level was found as an independent predicting factor for the severity and mortality of COVID-19 previously (30, 31). In addition, researchers indicated that LDH level can be used to monitor the treatment response in COVID-19 pneumonia (32). Fatigue was identified as the prognostic symptom of COVID-19 patients in a study which evaluated 655 laboratory-confirmed COVID-19 cases (33). In addition, dyspnea and elevation of D-dimer were also found as predicting factors in disease severity previously (23, 34-37). All of these are similar to our results.

This study has some limitations. Our data was collected retrospectively, and the number of cases was lower. We only collected the clinical characteristics and laboratory data at hospital admission. Changes in laboratory parameters and disease signs during hospitalization were

not mentioned in the study. In addition, some patients were discharged with oxygen and LMWH therapy, but we do not have clinical information about the long-term follow-up of these patients.

In conclusion, we summarized the outcomes of the patients with COVID-19 pneumonia in the first two months of the pandemic in Turkey and compared the characteristics of the patients according to disease severity. All current therapies that could be applied to COVID-19 patients in line with the recommendations of the Turkish Ministry of Health were successfully applied in our hospital. Dyspnea, fatigue, increased D-dimer and LDH were found as independent predictors of severe disease in COVID-19 in multivariate analysis. Not only lymphocyte count and D-dimer but also LDH can be used as a valuable indicator for distinguishing severe COVID-19 patients at an early stage, so this may lead to improved outcomes in patients hospitalized with COVID-19. In addition to typical pneumonia symptoms such as cough, fever and dyspnea, fatigue should be questioned in COVID-19 patients. Patients with fatigue should be monitored more closely due to the possibility of severe disease.

---

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Elazığ Fırat University (Date:30.06.2020, No:2020/10-04).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.B., E.R., C.B., M.B.; Data Acquisition- A.B., M.T.Y., A.N.C., G.D., C.Y., A.A.Y., Ş.K.; Data Analysis/Interpretation- A.B., İ.K.; Drafting Manuscript- A.B., E.R., A.N.C., M.T.Y., M.B.,Ş.K., B.A.; Critical Revision of Manuscript- A.B., İ.K., G.D., C.B., A.A.Y., C.Y.; Final Approval and Accountability- A.B., E.R., İ.K., A.N.C., M.T.Y., G.D., C.B., M.B., Ş.K., B.A., A.A.Y., C.Y.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Elazığ Fırat Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:30.06.2020, Sayı:2020/10-04).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.B., E.R., C.B., M.B.; Veri Toplama- A.B., M.T.Y., A.N.C., G.D., C.Y., A.A.Y., Ş.K.; Veri Analizi/Yorumlama- A.B., İ.K.; Yazı Taslağı- A.B., E.R., A.N.C., M.T.Y., M.B.,Ş.K., B.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.B., İ.K., G.D., C.B., A.A.Y., C.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B., E.R., İ.K., A.N.C., M.T.Y., G.D., C.B., M.B., Ş.K., B.A., A.A.Y., C.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.



## REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [CrossRef]
2. World Health Organization (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 (cited 2020 September 3). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Fahrettin Koca. Turkey remains firm, calm as first coronavirus case confirmed. *Daily Sabah* (cited 2020 September 3). <https://www.dailysabah.com/turkey/turkey-remains-firm-calm-as-first-coronavirus-case-confirmed/news>
4. World Health Organization (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard (cited 2020 October 12). [https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw\\_Y\\_8BRBiEiwA5MCBJiyxQ0YP6Vo3QHGiDPb5aJQJvnXF-nboDdGbE9awiry9LI65CBRiBoC9P0QAvD\\_BwE](https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjw_Y_8BRBiEiwA5MCBJiyxQ0YP6Vo3QHGiDPb5aJQJvnXF-nboDdGbE9awiry9LI65CBRiBoC9P0QAvD_BwE)
5. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). Türkiye COVID-19 Hasta Tablosu (cited 2020 October 12). <https://covid19.saglik.gov.tr>
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. [CrossRef]
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323(20):2052-9.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİOLOJİ VE TANI, 29 June 2020 (cited 2020 July 3). Available from: URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf>
9. World Health Organization (2020). Clinical management of COVID-19: Interim guidance (cited 2020 July 3). <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
10. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020;35(4):219-27. [CrossRef]
11. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* 2020 Apr 9. [CrossRef]
12. Güner R, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B, Aypak A, Kaya Kalem A, Eser F, et al. COVID-19 experience of the major pandemic response center in the capital: Results of the pandemic's first month in Turkey. *Türk J Med Sci* 2020;50(8):1801-9. [CrossRef]
13. Başaran NÇ, Uyaroğlu OA, Dizman GT, Özişik L, Şahin TK, Taş Z, et al. Outcome of Non-Critical COVID-19 Patients with Early Hospitalization and Early Antiviral Treatment Outside the ICU. *Türk J Med Sci* 2020 Jul 28. [CrossRef]
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [CrossRef]
15. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(6):767-72. [CrossRef]
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [CrossRef]
17. Pollitt KJG, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, Cruz CSD, Nebert DW, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Human Genomics* 2020 May 12. [CrossRef]
18. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020 May 14. [CrossRef]
19. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics* 2020;10(14): 6372-83. [CrossRef]
20. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763-70. [CrossRef]
21. Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, Dodurgalı R, Çalışkaner F, Özsarı A, et al. First wave in COVID-19 pandemic: A single center experience. *Klimik Dergisi* 2020;33(3):223-9. [CrossRef]
22. Sümer Ş, Ural O, Aktuğ-Demir N, Çifci Ş, Türkseven B, Kılınçer A, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 cases followed in Selçuk University Faculty of Medicine. *Klimik Dergisi* 2020;33(2):122-7. [CrossRef]
23. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, Silva J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 — Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 May 8 [CrossRef]
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574-81. [CrossRef]
25. Özger HS, Yıldız PA, Gaygısız Ü, Dikmen AU, Gülmez ZD, Yıldız M, et al. The factors predicting pneumonia in COVID-19 patients: preliminary results of a university hospital in Turkey. *Türk J Med Sci* 2020;50(8):1810-6. [CrossRef]
26. Tomlins J, Hamilton F, Gunning S, Sheehy C, Moran E et al. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients] with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort. *J Infect* 2020 Aug 8. [CrossRef]
27. Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrrouk V, Fantin B, et al. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect* 2020 Sep. [CrossRef]
28. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy Report based on available data on October 4th, 2020 (cited 2020 October 6). [https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_4\\_october\\_2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_4_october_2020.pdf)

29. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging* 2020;12(12):11245-58. [\[CrossRef\]](#)
31. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* 2020;38(9):1722-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Wu M, Yao L, Wang Y, Zhu X, Wang X, Tang P, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res* 2020 Jul 6. [\[CrossRef\]](#)
33. Li J, Chen Z, Nie Y, Ma Y, Guo Q, Dai X, et al. Identification of Symptoms Prognostic of COVID-19 Severity: Multivariate Data Analysis of a Case Series in Henan Province. *J Med Internet Res* 2020 Jun 30. [\[CrossRef\]](#)
34. Jain V, Yuan J. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* 2020 May 25. [\[CrossRef\]](#)
35. Hu C, Su F, Dai J, Lu S, Wu L, Chen D, et al. Prediction Model of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases Shows the Leading Risk Factor of Hypocalcemia. *Research Square* 2020 Jul 14. [\[CrossRef\]](#)
36. Rod JE, Trespalacios OO, Ramirez JC. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica.* 2020;54:60. [\[CrossRef\]](#)
37. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care* 2020 Jul 10. [\[CrossRef\]](#)

# EVALUATING LABORATORY PARAMETERS OF COVID-19 CASES WITH UNDERLYING CHRONIC DISEASES

## KRONİK HASTALIĞI OLAN COVID-19 VAKALARININ LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Muhammed Emin DEMIRKOL<sup>1</sup> , Musa KAYA<sup>2</sup> , Süleyman ÖZSARI<sup>3</sup> , Emine ÖZSARI<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu, Turkey

<sup>2</sup>Zonguldak Atatürk State Hospital, Department of Emergency Medicine, Zonguldak, Turkey

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Public Health Bolu, Turkey

<sup>4</sup>Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Bolu, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** M.E.D. 0000-0001-6262-6103; M.K. 0000-0003-4962-2575; S.Ö. 0000-0002-7160-3381; E.Ö. 0000-0001-5842-7849

**Cite this article as:** Demirkol ME, Kaya M, Ozsari S, Ozsari E. Evaluating laboratory parameters of COVID-19 cases with underlying chronic diseases. J Ist Faculty Med 2021;84(2):158-64. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0101

### ABSTRACT

**Objective:** COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 which was initially detected in China during the last days of 2019 has spread to the whole world in a short period of time causing a pandemic with devastating results. In performing this study, we aimed to reveal the differences in laboratory findings of COVID-19 cases accompanied by chronic diseases compared to the cases without any pre-existing medical condition.

**Methods:** This is a retrospective cross-sectional study and consists of 226 patients diagnosed with COVID-19 who applied to health institutions in Bolu, Turkey between 11.03.2020 and 26.05.2020.

**Results:** The mean age of the patients included in the study was 61.95±16.82 (min:32-max:93), 126 (55.8%) of the patients were women and 100 (44.2%) were men. Seventy-five (33.2%) had at least one chronic disease. The most prevalent comorbid diseases in our patients were found to be hypertension (15.9%), chronic obstructive pulmonary disease (14.6%) and diabetes mellitus (9.7%). Findings such as leukocytosis, basophilia and neutrophilia, elevated CRP, elevated D-DIMER and elevated LDH, which are relatively common in COVID-19 cases, were more extensive in cases accompanied by underlying diseases.

**Conclusion:** Impaired laboratory findings of COVID-19 patients with concomitant chronic diseases are more severe than the group without additional disease. We recommend that there can be more studies in which all parameters that may affect the results are evaluated.

**Keywords:** COVID-19, chronic diseases, laboratory findings

### ÖZET

**Amaç:** 2019 yılının son günlerinde ilk olarak Çin'de tespit edilen SARS-CoV-2 (Yeni Tıp Coronavirüs) virüsünün sebep olduğu COVID-19 enfeksiyonu kısa bir zaman diliminde, bütün dünyaya yayılarak yıkıcı sonuçlara sebep veren pandemiye yol açmıştır. Bu çalışma ile kronik hastalığı olan COVID-19 vakalarının eşlik eden herhangi bir hastalığı olmayan vakalara kıyasla laboratuvar bulgularındaki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma kesitsel tipte retrospektif özellikte olup 11.03.2020 ve 26.05.2020 tarihleri arasında Bolu'daki sağlık kurumlarına başvurup COVID-19 tanısı almış 226 hastadan oluşmaktadır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 226 hastanın yaş ortalamasının 61,95±16,82 olduğu (min:32-mak:93); 126'sı (%55,8) kadın, 100'ü (%44,2) erkek hasta olup, 75 (%33,2)'inin kronik bir hastalığının olduğu saptanmıştır. Hastalarımızda en sık görülen komorbid hastalıkların hipertansiyon (%15,9), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%14,6) ve diabetes mellitus (%9,7) olduğu görüldü. COVID-19 vakalarında sık olarak rastlanan lökositoz, nötrofil ve bazofilinin; ayrıca CRP, LDH ve D-DİMER yüksekliğinin, komorbid hastalığı olan vakalarda olmayanlara göre daha yaygın olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** Eşlik eden kronik hastalıkları olan COVID-19 hastalarına ait bozulmuş laboratuvar bulguları ek hastalığı olmayan gruba göre daha ciddi seyretmektedir. Sonuçları etkileyebilecek tüm parametrelerin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, kronik hastalıklar, laboratuvar bulguları

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** medemirkol@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 14.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 20.05.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 12.08.2020 • **Accepted/Kabul:** 09.09.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 15.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Following its emergence in China in the last days of 2019, COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 (Novel Coronavirus) spread all over the world in a short period of time, causing a pandemic with devastating results (1). As shown in prior studies, the main symptoms are known to be fever, cough and dyspnea. However, apart from the most common ones, various symptoms such as headache, malaise, diarrhea, nausea, vomiting, and runny nose are likely to be encountered. Although the disease manifests itself with mild symptoms in most of the cases, it has been revealed that vital organs such as heart, liver and kidney may be affected as much as the respiratory system with a rapid progression causing ARDS and/or sepsis (2). The incidence of clinical findings and the prognosis of the disease in the presence of co-existing diseases have been previously investigated and it has been concluded that severe disease is more common in patients with underlying chronic diseases (3).

It has been found that the duration of hospitalization stay is longer and the incidence of serious complications and mortality are higher in patients with comorbid diseases (4, 5). Some previous studies have investigated the severity of the disease, the requirement of mechanical ventilation and intensive care and the mortality rates in COVID-19 cases with underlying chronic diseases. In this retrospective study, we aimed to reveal the differences in biochemical laboratory parameters of COVID-19 patients with underlying chronic diseases compared to those without chronic diseases. Through this study, we will have the opportunity to evaluate the incidence of laboratory abnormalities in COVID-19 cases in cases with underlying chronic diseases.

## MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional and retrospective study. The study was conducted with COVID-19 patients whose diagnosis was confirmed by Real-time PCR (RT-PCR) test after being admitted to health institutions affiliated with the City Health Administrative of Bolu, Turkey between 11.03.2020 and 26.05.2020. Ethical approval of the study was obtained from Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Date: 22.07.2020, Number: 335). The hospital information management system was used for data collection. Laboratory parameters such as white blood cell count (WBC), red blood cell count (RBC), lymphocyte count (LYM), basophil count (BASO), neutrophil count (NEU), hemoglobin concentration (HGB), platelet count (PLT), plateletcrit (PCT), C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH) and D-DIMER were analyzed in all the COVID-19 patients.

The analysis of the data was carried out in the SPSS ver. 21 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Descriptive statistical methods (frequency, arithmetic mean, standard deviation, cross tables) were used. The suitability of the distribution of the data to the normal distribution was checked by the skewness and kurtosis coefficients and the  $\pm 1$  interval was taken as reference. For normally distributed data, Independent Samples T Test and one-way ANOVA (One Way ANOVA) were used, and data, which were not suitable for normal distribution, were analyzed with Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis test. For data, which fit a normal distribution, Scheffe test was used in case of homogeneity of variances from post-hoc tests. Chi-square test was used in the analysis of categorical data.

## RESULTS

The mean age of 226 patients included in the study was found to be  $61.95 \pm 16.82$  years (min:32-max:93); 110 (48.7%) of the patients were found to be aged 32-64 and 116 (51.3%) were 65 and over. One hundred twenty-six (55.8%) of the patients were women and 100 (44.2%) were men. Of 226 patients, 75 (33.2%) had chronic diseases (Table 1).

**Table 1:** Demographic features of the patients

Demographic features	$\bar{x} \pm SS$	min-max	
Mean age	61.95± 16.82	32-93	
		n	%
Age groups	32-64	110	48.7
	65 and over	116	51.3
Gender	Female	126	55.8
	Male	100	44.2
Presence of chronic diseases	Yes	75	33.2
	No	151	66.8

The proportion of hypertension (HT), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, malignancy, cardiovascular diseases, chronic renal failure and cerebrovascular diseases were 36 (15.9%), 33 (14.6%), 22 (9.7%), 8 (3.5%), 6 (2.7%), 5 (2.2%) and 2 (0.9%), respectively (Table 2).

The deviations in the reference ranges of the laboratory parameters were as follows; the rate of WBC, RBC, LYM, HGB and PLT parameters which were below the reference range was found to be higher in patients with underlying chronic disease compared to those without chronic diseases and the rate of NEU, D-DIMER, LDH and CRP parameters which were above the reference range was higher in patients with chronic diseases

**Table 2:** Distribution of underlying chronic diseases

	Presence of chronic diseases		n	%
	Yes	No		
HT	Yes		36	15.9
	No		190	84.1
Diabetes	Yes		22	9.7
	No		204	90.3
Malignancy	Yes		8	3.5
	No		218	96.5
COPD	Yes		33	14.6
	No		193	85.4
Heart diseases	Yes		6	2.7
	No		220	97.3
Cerebrovascular diseases	Yes		2	0.9
	No		224	99.1
Chronic renal failure	Yes		5	2.2
	No		221	97.8

HT: Hypertension, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

(Table 3). As for the comparison of the results of the laboratory parameters according to presence or absence of underlying chronic diseases, BASO, NEU, D-DIMER, LDH, CPR and WBC differed significantly ( $p < 0.05$ ). The mean BASO, NEU, D-DIMER, LDH, CRP and WBC values of the patients with underlying chronic diseases were found to be statistically significantly higher than those without any chronic disease (Table 4).

WBC, RBC, HGB, NEU, MONO and CRP values were significantly higher for female patients, while PLT and PCT values were significantly higher for male patients. LYM, BASO, D-DIMER and LDH values did not differ significantly according to sex. RBC, LYM and HGB were significantly higher for female patients, while NEU, D-DIMER and CRP values were significantly higher for male patients. WBC, BASO, PLT, MONO, LDH and PCT values did not differ significantly according to age groups (Table 5).

## DISCUSSION

In this study, performed to analyze the laboratory abnormalities of COVID-19 cases with underlying chronic diseases, we revealed that HT was the most common comorbidity among our patients compatible with prior studies (6, 7). It has been reported that the severity and mortality of COVID-19 infection in patients with a diagnosis of HT may show an increase even in patients aged under 50 (8). COPD and diabetes were the other common underlying diseases among our COVID-19 patients. Also patients with diabetes (9) and those with a history of COPD and/or smoking have been found to be associated with increased risk of severe disease and mortality (10). Other co-existing chronic diseases were heart diseases, cerebrovascular diseases, malignancies and chronic renal failure in our patients. Venkatesulu et al., concluded that COVID-19 infection is more severe with increasing need for intensive care and significantly increased mortality rates in cancer patients compared to other cases (11). Similarly, it is known that the course of COVID-19 infection may be unfavorable in cases accompanied by cardiovascular and cerebrovascular diseases (12).

**Table 3:** Results of laboratory parameters according to reference ranges

Parameters	Presence of chronic diseases			Absence of chronic diseases		
	Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)	Low n (%)	Normal n (%)	High n (%)
WBC (4.5-11.0)	27 (36%)	45 (60%)	3 (4%)	24 (15.9%)	102 (67.5%)	25 (16.6%)
RBC (3.90-5.50)	15 (20%)	57 (76%)	3 (4%)	17 (11.3%)	129 (85.4%)	5 (3.3%)
LYM (1.1-5.1)	35 (46.6%)	40 (53.4%)	0 (0%)	53 (35.1%)	98 (64.9%)	0 (0%)
HGB (11.5-17.5)	13 (17.3%)	61 (81.3%)	1 (1.3%)	21 (13.9%)	130 (86.1%)	0 (0%)
BASO (0-0.1)	-	65 (86.7%)	10 (13.3%)	-	131 (86.8%)	20 (13.2%)
PLT (140-400)	17 (22.6%)	58 (77.4%)	0 (0%)	17 (11.3%)	134 (88.7%)	0 (0%)
PCT (0-9.99)	-	75 (100%)	0 (0%)	-	150 (99.3%)	1 (0.7%)
NEU (1.8-7.3)	3 (4%)	41 (54.7%)	31 (41.3%)	4 (2.6%)	109 (72.2%)	38 (25.2%)
D-DIMER (0-0.55)	-	20 (26.7%)	47 (62.7%)	-	65 (43.0%)	70 (46.4%)
LDH (125-220)	1 (1.3%)	13 (17.3%)	51 (68%)	1 (0.7%)	52 (34.4%)	89 (58.9%)
CRP (0-5)	-	9 (12%)	66 (88%)	-	51 (33.8%)	100 (66.2%)

WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, LYM: Lymphocyte, BASO: Basophil, NEU: Neutrophil, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, PCT: plateletcrit, CRP: C - reactive protein, LDH: Lactate Dehydrogenase

**Table 4:** Comparison of laboratory parameters according to presence or absence of underlying diseases

	Patients with chronic diseases	Patients without chronic diseases	p-value
	Median (Min-Max)**		
RBC	4.45 (2.99-5.78)	4.64 (1.08-6.53)	0.275
LYM	1.30 (0.32-4.36)	1.39 (0.28-4.75)	0.799
HGB	13.20 (8.10-18.20)	13.70 (3.69-17.20)	0.088
BASO	0.068 (0.00-0.50)	0.046 (0.00-0.80)	<b>0.035*</b>
PLT	239 (67-712)	212 (20.50-511.0)	0.085
NEU	6.68 (0.39-21.70)	4.60 (0.00-17.40)	<b>0.001*</b>
MONO	0.60 (0.10-1.78)	0.50 (0.05-1.80)	0.056
D-DIMER	1.01 (0.19-19.93)	0.58 (0.03-16.89)	<b>0.011*</b>
LDH	290 (113-1491)	244 (54-644)	<b>0.010*</b>
CRP	38 (0-355)	30 (0-242)	<b>0.042*</b>
	Mean±Std. Deviation***		
WBC	9.48±4.34	7.78±3.56	<b>0.002*</b>
PCT	0.19±0.071	0.180±0.055	0.275

\*A value of p<0.05 was taken as statistically significant, \*\* Mann-Whitney U test, \*\*\* Independent Sample t test; WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, LYM: Lymphocyte, BASO: Basophil, NEU: Neutrophil, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, PCT: plateletcrit, CRP: C - reactive protein, LDH: Lactate Dehydrogenase

In a study conducted with 212 patients, 42% of whom had at least one chronic disease, it was reported that COVID-19 infection led to a longer hospital stay and poor prognosis in the presence of comorbid diseases. Moreover, it has been suggested that underlying chronic diseases are highly likely to increase mortality rates by causing severe damage to vital organs such as heart, liver and kidney (13). Some laboratory tests are required to detect the dysfunction of these essential organs. The results of the tests can not only support the diagnosis of COVID-19, but also provide information about the prognosis. It has been shown that certain laboratory tests such as complete blood count, LDH, CRP, AST and ALT may be supportive in the diagnosis of COVID-19 even if a confirmation is provided via a RT-PCR test. Accordingly, increased levels of AST, ALT, LDH and CRP and lymphopenia are the most common laboratory abnormalities in COVID-19 infection (14). Furthermore, increased levels of D-DIMER may be used as a helpful tool in both diagnosis and prognosis of COVID-19 infection (15).

About gender and age for underlying diseases, there are few researches, especially with angiotensin converting enzyme (ACE) 2 receptor polymorphism (16-20). Ambrossino et al., underlined that being male and having chronic diseases like DM and HT are more relatively about mortality (16). Circulating ACE2 activity is increased in cardiovascular complications, so COVID-19 can be more serious in younger than older patients (17). Most re-

searchers also state that morbidity and mortality could be connected with smoking, obesity, and proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-6, or C-reactive protein (18-20). In our study, WBC, RBC, HGB, NEU and monocyte values were lower in males than females, also CRP and PCT were higher in males, which was statistically different. About ages, RBC, LYM and HGB were lower in the 32-64 group whereas CRP, D-DIMER and NEU were statistically higher in the 65 and above group.

In this study, we aimed to reveal to what extent the laboratory tests, which have been previously shown to be helpful in the of diagnosis and prognosis of COVID-19, differ in cases with underlying chronic disease compared to those without any comorbidity. We found that the laboratory abnormalities such as lymphopenia, elevated CRP, LDH and D-DIMER, which are mostly anticipated findings in COVID-19 infection, have a higher incidence in cases that have underlying chronic diseases.

In addition, we also determined that the mean values of D-DIMER, CRP and LDH were statistically significantly higher in the group with chronic disease. Since COVID-19 cases with chronic comorbid diseases have a poor prognosis and higher mortality rates, it is inevitable to see more laboratory abnormalities compared to the other COVID-19 cases. Even though we could not make a clear evaluation regarding mortality because of the very low mortality rate among the cases in our study, previ-

**Table 5:** Comparison of laboratory parameters according to gender and age

<b>Comparison of laboratory parameters according to age</b>			
	<b>Female</b>	<b>Male</b>	<b>p-value</b>
	<b>Median (Min-Max)**</b>		
WBC	8.47 (1.80-25.20)	6.40 (1.25-18.50)	<b>0.001*</b>
RBC	4.74 (1.71-6.00)	4.41 (1.08-6.53)	<b>0.000*</b>
LYM	1.30 (0.30-4.75)	1.36 (0.28-4.46)	0.839
HGB	14.10 (5.50-18.20)	12.65 (3.69-18.80)	<b>0.000*</b>
BASO	0.60 (0.00-0.50)	0.06 (0.00-0.80)	0.388
PLT	206.5 (20.50-712.00)	235.50 (67.00-477.00)	<b>0.004*</b>
NEU	5.91 (0.00-21.70)	4.12 (0.39-17.40)	<b>0.001*</b>
MONO	0.66 (0.10-1.80)	0.42 (0.05-1.61)	<b>0.000*</b>
D-DIMER	0.77 (0.03-19.93)	0.61 (0.11-18.79)	0.527
LDH	243.50 (54.90-1491.00)	259.00 (113.00-686.00)	0.700
CRP	52.50 (0.00-272.00)	11.90 (0.00-355.00)	<b>0.000*</b>
	<b>Mean±Std. Deviation***</b>		
PCT	0.17±0.06	0.19±0.05	<b>0.001*</b>
	<b>32-64</b>	<b>65 and over</b>	<b>p-value</b>
	<b>Median (Min-Max)**</b>		
WBC	7.00 (3.10-25.20)	8.07 (1.25-18.50)	0.122
RBC	4.83 (2.99-6.53)	4.34 (1.08-5.78)	<b>0.000*</b>
LYM	1.79 (0.28-4.75)	1.02 (0.30-4.36)	<b>0.000*</b>
HGB	14.00 (7.30-18.20)	12.80 (3.69-17.20)	<b>0.000*</b>
BASO	0.05 (0.00-0.18)	0.57 (0.00-0.80)	0.283
PLT	215.00 (67.00-477.00)	215.00 (20.50-712.00)	0.838
NEU	4.50 (1.30-21.70)	6.45 (0.00-17.40)	<b>0.001*</b>
MONO	0.56 (0.06-1.80)	0.57 (0.05-1.78)	0.425
D-DIMER	0.42 (0.03-13.40)	1.27 (0.16-19.93)	<b>0.000*</b>
LDH	241.00 (143.00-1491.00)	266.00 (54.90-686.00)	0.128
CRP	9.36 (0.00-265.00)	50.20 (0.00-355.00)	<b>0.000*</b>
	<b>Mean±Std. Deviation***</b>		
PCT	0.185±0.059	0.182±0.063	0.758

\* Statistically significant since p <0.05, \*\* Mann-Whitney U test, \*\*\* Independent Sample t test; WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell, LYM: Lymphocyte, HGB: Hemoglobin, BASO: Basophil, NEU: Neutrophil, MONO: Monocyte, PLT: Platelet, PCT: Plateletcrit, CRP: C - reactive protein, LDH: Lactate Dehydrogenase

ous studies have shown that the presence of co-existing chronic diseases leads to many serious complications including increased mortality rates (5, 8-12). Considering patients with poor prognosis will have more laboratory abnormalities than others, our study, which revealed

more abnormal laboratory findings in patients with underlying chronic diseases, showed an expected result in accordance with many prior studies, which suggested that the presence of comorbidities is associated with a poor prognosis.

## CONCLUSIONS

Laboratory abnormalities, which are indicative for prediction of poor prognosis, are inclined to be more common in patients with underlying chronic diseases. We suggest that laboratory abnormalities should be considered to be used in prediction of complications of COVID-19 patients, especially in those with underlying chronic diseases.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Date:22.07.2020, No:335).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.E.D., M.K.; Data Acquisition- M.E.D., M.K., S.Ö.; Data Analysis/Interpretation- M.E.D., M.K., E.Ö.; Drafting Manuscript- M.E.D., M.K.; Critical Revision of Manuscript- M.E.D., M.K., E.Ö., S.Ö.; Final Approval and Accountability- M.E.D., M.K., E.Ö., S.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:22.07.2020, Sayı:335).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.E.D., M.K.; Veri Toplama- M.E.D., M.K., S.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- M.E.D., M.K., E.Ö.; Yazı Taslağı- M.E.D., M.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.E.D., M.K., E.Ö., S.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- M.E.D., M.K., E.Ö., S.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES




1. Wu Z, Mc Googan JM. 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):1239-42. [CrossRef]
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. [CrossRef]
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. [CrossRef]
4. Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients. *Expert Rev Respir Med* 2020;1-4. [CrossRef]
5. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):1017-25. [CrossRef]
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506. [CrossRef]
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43. [CrossRef]
8. Zhang J, Wu J, Sun X, et al. Association of hypertension with these verity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020;148:e106. Published online 2020 May 28. [CrossRef]
9. Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2020: 1-6. [CrossRef]
10. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoSOne* 2020;15(5):e0233147. [CrossRef]
11. Venkatesulu BP, Chandrasekar VT, Girdhar P, et al. A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *medRxiv.* Preprint 2020 May 29. [CrossRef]
12. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono PEJ, July J. Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 – Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8):104949. Published online 2020 May 14. [CrossRef]
13. Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients. *Expert Rev Respir Med* 2020;1-4. Published online 2020 Apr 28. [CrossRef]
14. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1095-9. [CrossRef]
15. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1324-9. [CrossRef]
16. Ambrosino I, Barbagelata E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico O, Politi C, et al. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2020;90:138. [CrossRef]
17. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility / Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X- Chromosome in Males?. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3474. [CrossRef]
18. Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol* 2020;128(6):1533-8. [CrossRef]



19. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):29. [\[CrossRef\]](#)
20. Neha C, Tsering P, Kavita S, Rahul K, Brian B, Qadar P. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;319(3):E562-7. [\[CrossRef\]](#)

# EXPRESSION OF SELECTED miRNAs IN CIRCULATING BLOOD OF EARLY AND LATE-ONSET ALZHEIMER DISEASE PATIENTS

## ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI ALZHEIMER HASTALARININ PERİFERİK KANLARINDA SEÇİLMİŞ miRNA'LARIN ANLATIM DÜZEYİ

Gamze GÜVEN<sup>1</sup> , Ebba LOHMANN<sup>2,3</sup> , Çağrı GÜLEÇ<sup>4</sup> , Başar BİLGİÇ<sup>5</sup> , Ebru ÖZER<sup>1</sup> , Haşmet HANAĞASI<sup>5</sup> , Hakan GÜRVT<sup>5</sup> , Nihan ÜNALTUNA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>University of Tübingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegenerative Diseases, Germany

<sup>3</sup>DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany

<sup>4</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Behavioural Neurology and Movement Disorders Unit, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** G.G.0000-0001-8576-5843; E.L.0000-0001-8695-7919; Ç.G. 0000-0002-1256-9574; B.B.0000-0001-6032-0856; E.Ö.0000-0002-7092-7624; H.H.0000-0001-9645-7707; H.G. 0000-0003-2908-8475; N.Ü.0000-0003-0562-0455

**Cite this article as:** Guven G, Lohmann E, Gulec C, Bilgic B, Ozer E, Hanagasi H, et al. Expression of selected miRNAs in circulating blood of early and late-onset Alzheimer disease patients. J Ist Faculty Med 2021;84(2):165-74. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0061

### ABSTRACT

**Objective:** Inflammation and associated microRNAs (miRNA) both play essential roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The expression profile of miRNAs in an AD brain, also reflected in the peripheral blood mononuclear cells, may give support to the inflammatory changes seen in the course of AD. We aimed to investigate the expression levels of specific inflammatory miRNAs (mir-146a, mir-144, mir-34a) in both blood leukocytes and plasma of AD patients and to evaluate their potential usability as biomarkers in AD diagnosis and to also demonstrate whether the expression of these miRNAs differ between early and late-onset AD patients.

**Methods:** We investigated the expression levels of miRNAs in 16 early-onset and 26 late-onset AD patients and in their respective controls by using qRT-PCR.

**Results:** Plasma mir-144 levels were significantly different between EOAD and LOAD patients ( $p=0.015$ ). In addition, levels of leukocyte mir-34a were significantly down-regulated in EOAD compared to LOAD patients ( $p=0.027$ ). Our results also showed significant positive correlations between age and plasma mir-144 and leukocyte mir-34a expressions.

**Conclusion:** The differential expression of plasma mir-144 and leukocyte mir-34a between EOAD and LOAD patients might ref-

### ÖZET

**Amaç:** Enflamasyon ve ilişkili mikroRNA'lar (miRNA), Alzheimer hastalığının (AH) patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. AH beyininde görülen miRNA'ların anlatım profilindeki değişikliklerin periferik kan mononükleer hücrelerine de yansımış olması, AH sırasında görülen enflamatuvar değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Bu çalışmada, Alzheimer hastalarının hem periferik lökositlerinde hem de plazmalarında belirli enflamatuvar miRNA'ların (mir-146a, mir-144, mir-34a) anlatım düzeylerindeki değişiklikleri araştırmayı ve ve AH tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesini amaçladık. Ayrıca, bu miRNA'ların anlatımlarının erken ve geç başlangıçlı AH arasında farklılık gösterip göstermediğini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemini kullanarak 16 erken başlangıçlı ve 26 geç başlangıçlı AH hastası ve yaş-uyumlu kontrollerinde miRNA'ların anlatım düzeylerini araştırdık.

**Bulgular:** Plazma mir-144 anlatım düzeyinin erken ve geç başlangıçlı AH hastaları arasında anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık ( $p=0,015$ ). Ek olarak, lökosit mir-34a anlatım düzeyi erken başlangıçlı AH'de geç başlangıçlı AH hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,027$ ). Sonuçlarımız ayrıca, yaş ve plazma mir-144 ( $r=0,319$ ,  $p=0,02$ ) ile lökosit mir-34a

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** zgamzee@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 15.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 20.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 27.08.2020 • **Accepted/Kabul:** 07.09.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 09.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

lect age-dependent changes in miRNA expression and might be independent of the disease status.

**Keywords:** Alzheimer disease, miRNA, miRNA expression

( $r=0,414$ ,  $p=0,001$ ) anlatım düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösterdi.

**Sonuç:** Bulgularımız erken ve geç başlangıçlı AH hastaları arasında plazma mir-144 ve lökosit mir-34a anlatımlarında görülen farklılığın miRNA ekspresyonundaki yaşa bağlı değişiklikleri yansıttığını ve hastalık durumundan bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, miRNA, miRNA anlatımı

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease leading to cognitive decline, interfering with the activities of daily living. The main pathological hallmarks of the disease are extracellular protein deposits called amyloid plaques (A $\beta$ ) and intracellular deposits called neurofibrillary tangles, consisting of phosphorylated tau protein. Alzheimer's disease is divided into two groups according to the age of onset; early-onset (<65 years old) and late-onset (> 65 years old). Early-onset AD (EOAD) is mostly familial and caused by rare mutations in one of three responsible genes: *Amyloid precursor protein (APP)*, *Presenilin 1 (PSEN1)* and *Presenilin 2 (PSEN2)*. Late-onset AD (LOAD), a more common type of AD, is mostly sporadic. Numerous genetic and environmental factors pose risks for the development of AD, affecting the age at onset and the progression of the disease. Inflammation is one of the core factors in the pathogenesis of AD. The mechanisms underlying the process from A $\beta$  production to neurodegeneration partly depend on fluctuation in the expression of genes involved in inflammation, which suggests the transcriptional and/or post-transcriptional regulation of these genes. One of the regulatory factors that may play a role in this process is the behaviour of small non-coding RNA molecules called micro RNAs (miRNAs) that regulate gene expression in the post-transcriptional stage (1). miRNAs have fine-tuning roles in inflammatory processes, and their expression profiles are known to change in various diseases (2).

Studies have shown that the expression levels of several miRNAs have altered in AD and moreover, these changes have been reported not only in disease-related brain regions (3) but also in peripheral body fluids such as blood, cerebrospinal fluid (CSF), plasma and serum (4). Determination of these changes in peripheral samples enables these miRNAs to be used as non-invasive biomarkers for the early diagnosis of AD. Accordingly, studies have found significant differences in the expression levels of miRNAs, which involved a number of important pathways including inflammation, in peripheral mononuclear cells of Alzheimer's patients (5).

Therefore, in our study we first aimed to investigate whether the expression levels of specific inflammatory miRNAs could be identified in both peripheral blood

cells (leukocytes) and cell-free plasma of Alzheimer patients and to evaluate their potential usability as a biomarker in AD diagnosis in the Turkish cohort of AD patients. Secondly, our aim was to determine whether the expression of the selected miRNAs differed between early and late-onset AD.

In the selection of miRNAs included in our study, we considered that they showed altered expression profile in peripheral body fluids of AD patients as well as the fact that they were not previously studied in the Turkish population. Based on this, three candidate miRNAs (mir-146a, mir-144 and mir-34a) known to be involved in inflammatory processes and whose target genes are associated with A $\beta$  metabolism were selected for the study (Table 1). Mir-146a plays a key role in the negative feedback regulation of the inflammatory pathway activated by nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF $\kappa$ B) by suppressing the expression of its target gene; Interleukin-1 receptor-associated (*IRAK1*) (6). mir-144 is a negative regulator of ADAM10, a major  $\alpha$ -secretase responsible for cleaving APP, and up-regulation of mir-144 decreases expression of ADAM10 protein (7). Mir-34a is a NF $\kappa$ B regulated miRNA that is involved in inflammatory processes and through down-regulation of its target gene triggering receptor expressed in myeloid cells 2 (*TREM2*), it may be involved in AD pathogenesis (8).

## MATERIALS AND METHODS

### Patients and controls

The study population was comprised of 42 Turkish AD patients and 20 Turkish control subjects with no history of any major neurologic and psychiatric disease. Patients were separated into two groups according to age at onset; EOAD (n=16) and LOAD (n=26) and also controls were divided into two groups as young (age <65 yrs, n=8) and elderly (age  $\geq$ 65yrs, n=12). Participants were recruited in the Behavioural Neurology and Movement disorders Unit of the Neurology Department. All participants underwent detailed clinical and neuropsychological examination with neuroimaging. The diagnosis of dementia was based on the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's disease (9). A Mini Mental State Examination test (MMSE) was used to evaluate the global cognitive status in the

**Table 1:** Selected circulating miRNAs specifying their regulation status, source analysed, target genes and detection method

miRNA	Target gene	Source	miRNA detection method	Status	Reference
mir-146	<i>TRAF6, IRAK1, TSPAN12</i>	CSF	Microarray	increased	(14)
			qRT-PCR	increased	(25)
			qRT-PCR	decreased	(16)
			Microarray	increased	(15)
			Microarray/qRT-PCR	decreased	(17)
			qRT-PCR	decreased	(26)
mir-144	<i>ADAM10</i>	blood	Small RNA seq	decreased	(26)
			qRT-PCR	decreased	(29)
mir-34a	<i>TREM2, BECLIN1</i>	CSF	qRT-PCR	decreased	(27)
			Microarray	increased	(19)
			qRT-PCR	decreased	(28)
		plasma	qRT-PCR	decreased	(20)
			qRT-PCR	increased	(30)
			qRT-PCR	increased	(18)
blood	Microarray	increased	(26)		

CSF=Cerebrospinal fluid, PBMC=Peripheral blood mononuclear cell, qRT-PCR=quantitative real-time polymerase chain reaction

participants. The study was approved by the Ethics Committee of the University (Date:12/08/2014, No:1221). The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from the individual participants or the legal guardians of the subjects unable to consent.

#### Total RNA isolation from blood leukocytes and plasma

20 ml peripheral blood was collected into EDTA containing tubes to isolate leukocytes and plasma. Blood samples were centrifuged at 1400xg for 10 min and separated plasma samples were stored at -80°C for further use. Total RNA was isolated from peripheral blood leukocytes by using a miRNeasy Mini Kit (Qiagen) and from 600 µl of plasma by using a mirVana PARIS Isolation Kit (Applied Biosystems) according to the manufacturer's instructions. During the first step of the plasma RNA isolation protocol, 0.30 fmols synthetic miRNA-39 from *Caenorhabditis elegans* cel-miR-39 (Qiagen) was added to each sample to normalise and monitor the extraction efficiency in RNA isolation.

#### Quantitative real-time PCR

MicroRNAs were transcribed by using the Taqman MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems), with specific miRNA stem-loop primers according to the manufacturer's instructions. 15 µl reverse transcription (RT) reaction mixture consists of 0.15 µl of 100 mM dNTP, 1 µl of MultiScribe reverse transcriptase (50 U/µL), 1.5 µl of 10× RT

buffer, 0.19 µl of RNase inhibitor (20 U/µl), 4.16 µl of RNase-free water, 3µL of 5×miRNA-specific stem-loop RT primer and 5 µl of the RNA sample (1-10ng total RNA). RT reaction for each specific miRNA was performed at 16°C for 30 min, at 42°C for 30 min, and at 85°C for 5 min.

Quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) was performed to determine the expression levels of miRNAs using the TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems). A total of 10 µl qPCR reaction mix was composed of 1 µl TaqMan Small RNA Assay (Applied Biosystems), 5 µl LightCycler 480 Probes Master (Roche), 2 µl RNase-free water and 2 µl RT reaction product. The qRT-PCR was carried out on a LightCycler 480 system (Roche) under the following conditions: 95°C 10 min, 45 cycles of 95°C 15 s, and 60°C 1 min. All qRT-PCR reactions were run in triplicate. The relative expression level of each miRNA was calculated using the  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  method. RNU48 was used as an endogenous control in  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  calculations for the leukocyte samples. The Ct values of plasma samples were first normalised against cel-miR-39 and then against RNU6, as described previously (10).

#### Statistical analysis

Relative mRNA levels between groups were compared using a two-tailed Mann-Whitney U test. Correlations of miRNA levels with age and MMSE in all subjects and correlations of miRNA levels with age at onset in AD patients

were analysed using Spearman's correlation test. Descriptive statistical analysis of the groups was performed with an  $\chi^2$  test for the categorical variables, and a Student's t test for the continuous variables. We used receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and calculated the area under the curve (AUC) of the miRNAs to evaluate their sensitivity and specificity for distinguishing AD from controls or EOAD from LOAD. The criterion for significance was set at  $p < 0.05$ . The stability of the candidate reference gene expression in groups was evaluated by the NormFinder (11) and BestKeeper (12) programs. All statistical analyses were performed with SPSS 21.0 software (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

## RESULTS

### Characteristics of the study group

Demographic and clinical characteristics of the subjects are summarised in Table 2. As shown in table 2, mean MMSE scores were similar between EOAD and LOAD groups but as expected, lower than their age-matched controls.

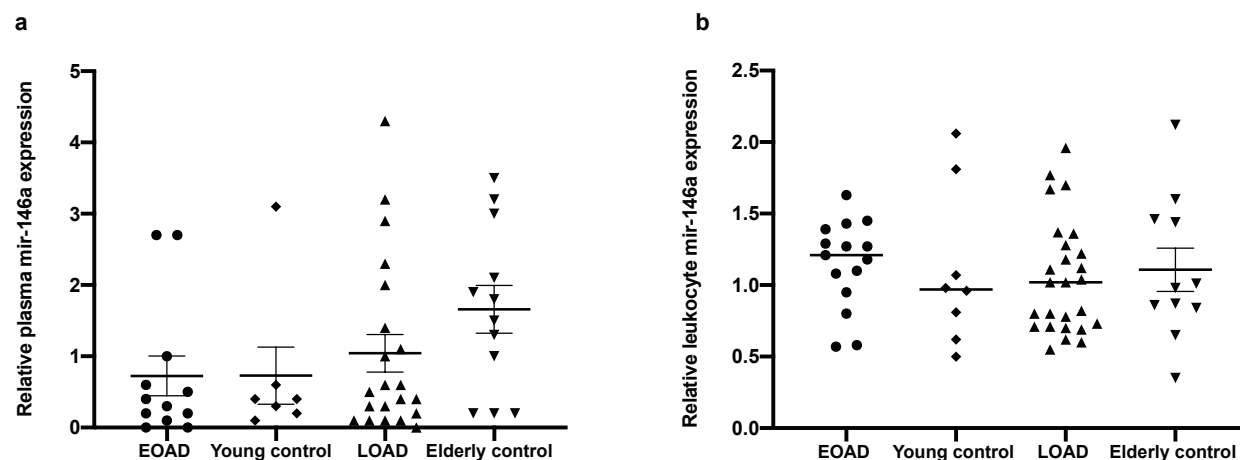
### miRNA expression levels mir-146a levels

The plasma and leukocyte expression levels of mir-146a did not show a significant difference between any of the AD patients and controls. Figure 1 shows plasma and leukocyte mir-146 expression in EOAD, LOAD groups and

**Table 2:** Descriptive characteristics of patient groups and controls

	EOAD (n=16)	Young controls (n=8)	p-value	LOAD (n=26)	Elderly controls (n=12)	p-value
Age at recruitment, years	58.3±9.6	54.25±8.44	0.33	76.5±4.4	73.7±5.3	0.09
Age of onset, years	53±8.8			71.6±4.5		
Gender, n (%)						
Male	4 (25)	4 (50)	0.22	9 (34.6)	5 (41.7)	0.67
Female	12 (75)	4(50)		17 (65.4)	7 (58.3)	
MMSE score	16.4±7.7 (n=12)	28.25±1.2 (n=4)	<b>0.009</b>	17.7±6.0 (n=25)	28.45±1.5 (n=11)	<b>&lt;0.001</b>
APOE $\epsilon$ 4 status, n (%)						
$\epsilon$ 4 carrier	6 (40)	2 (25)	0.47	12 (46.2)	2 (16.7)	0.08
$\epsilon$ 4 non-carrier	9 (60)	6 (75)		14 (53.8)	10 (83.3)	

Continuous variables are presented as mean±SD and dichotomous variables as percentage. A t-test was used for comparison of means and  $\chi^2$  test for percentages. Abbreviations: AD=Alzheimer's disease, MMSE=Mini mental state examination, n=number of individuals



**Figure 1:** Plasma (a) and leukocyte (b) mir-146a levels in EOAD, LOAD, young and elderly controls. Data are presented as a scatter plot with mean±SEM. EOAD=Early-onset Alzheimer Disease, LOAD=Late-onset Alzheimer Disease. plasma mir-146a: EOAD vs young control  $p=0.766$ , LOAD vs elderly control  $p=0.111$ , EOAD vs LOAD  $p=0.388$ , young control vs elderly control  $p=0.116$ ; leukocyte mir-146a: EOAD vs young control  $p=0.401$ , LOAD vs elderly control  $p=0.690$ , EOAD vs LOAD  $p=0.273$ , young control vs elderly control  $p=0.836$

their respective controls. Plasma mir-146a expression in EOAD group (mean±SEM; 0.725±0.28) was similar to young controls (mean±SEM; 0.729±0.39,  $p=0.766$ ) but lower levels of mir-146a were observed in LOAD group (mean±SEM; 1.04±0.26) than elderly controls (mean±SEM; 1.66±0.33), without any significance ( $p=0.111$ ; Figure 1a). Also, there was no significant difference between EOAD and LOAD patients, in terms of plasma mir-146a expression levels ( $p=0.388$ ). As shown in Figure 1b, leukocyte mir-146a expression was similar between EOAD (mean±SEM; 1.15±0.08) and young controls (mean±SEM; 1.10±0.19,  $p=0.401$ ), also similar between LOAD (mean±SEM; 1.05±0.08) and elderly controls (mean±SEM; 1.10±0.15,  $p=0.690$ ). In addition, there was no significant difference between the EOAD and LOAD groups ( $p=0.273$ ).

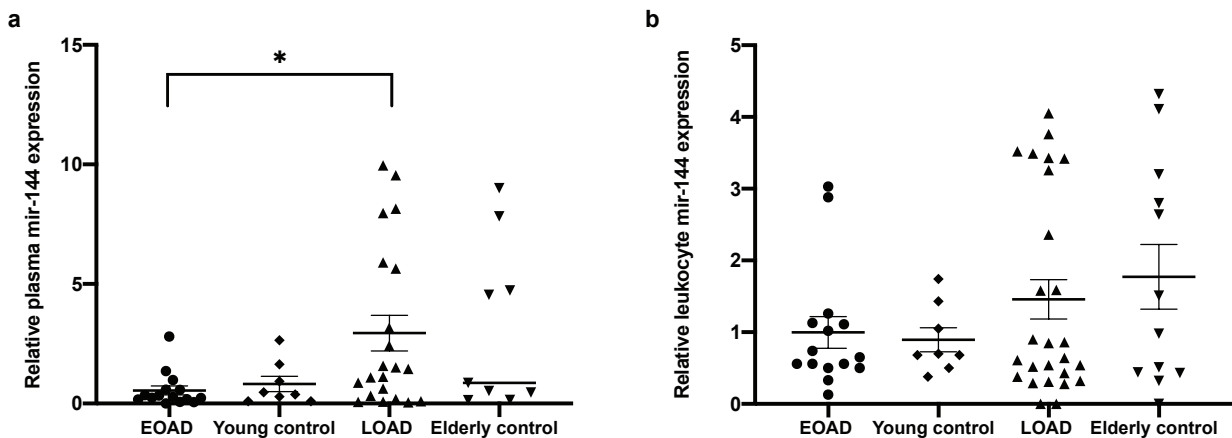
#### mir-144 levels

The plasma and leukocyte expression levels of mir-144 did not show any significant difference between AD patients and controls. Figure 2 shows plasma and leukocyte mir-144 expression in EOAD, LOAD groups and their respective controls. Plasma mir-144 levels did not differ significantly in EOAD (mean±SEM; 0.54±0.19) compared to young controls (mean±SEM; 0.82±0.32,  $p=0.366$ ) and in LOAD (mean±SEM; 2.94±0.74) compared to elderly controls (mean±SEM; 3.14±1.17,  $p=0.946$ ) but there was a significant decrease in EOAD compared to LOAD ( $p=0.015$ ; Figure 2a). Also, plasma mir-144 expression seems to be decreased in young controls compared with elderly, but this was not statistically significant ( $p=0.178$ ). As shown in Figure 2b, leukocyte mir-144 levels in EOAD (mean±SEM; 0.99±0.22) and young controls (mean±SEM; 0.89±0.17) were similar ( $p=0.746$ ). Also, no significant

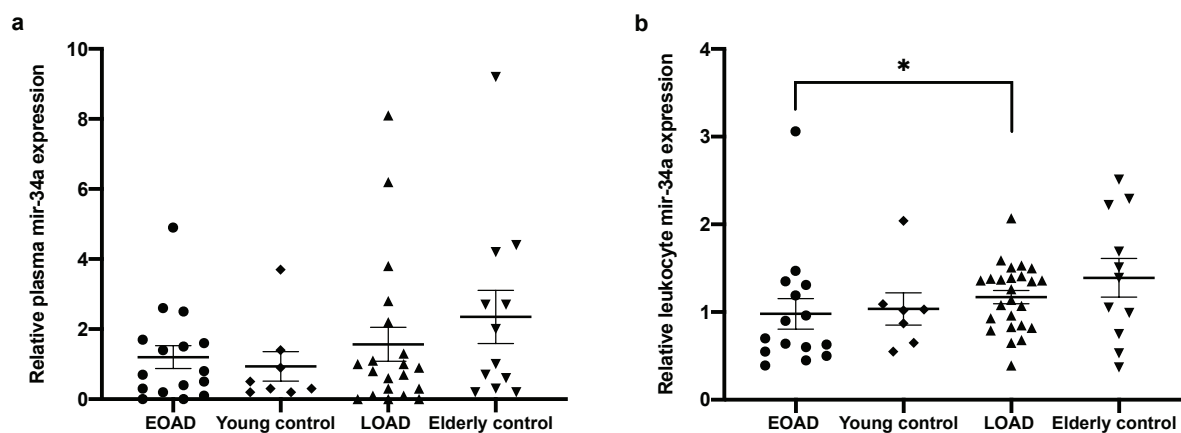
difference between the LOAD (mean±SEM; 1.46±0.27) and elderly controls (mean±SEM; 1.77±0.45) were found ( $p=0.637$ ). Although the leukocyte mir-144 level seems to decrease in EOAD patients compared to LOAD patients, no significant difference was found ( $p=0.787$ ). In addition, a lower leukocyte mir-144 level was observed in the young controls than in the elderly controls without any significance ( $p=0.537$ ).

#### mir-34a levels

The plasma and leukocyte expression levels of mir-34a did not show any significant difference between the AD patients and the controls. Figure 3 shows plasma and leukocyte mir-34a expression in EOAD, LOAD groups and their respective controls. Plasma mir-34a expression did not show a significant difference between EOAD (mean±SEM; 1.20±0.32) and young controls (mean±SEM; 0.94±0.42,  $p=0.623$ ) but mir-34a expression seems to decrease in LOAD (mean±SEM; 1.57±0.48) compared to elderly controls (mean±SEM; 2.35±0.76) without any significance ( $p=0.293$ ; Figure 3a). Besides, plasma mir-34a expression was similar between the EOAD and LOAD groups ( $p=1.000$ ). As shown in Figure 3b Leukocyte mir-34a levels did not differ significantly in EOAD (mean±SEM; 0.98±0.17) compared to young controls (mean±SEM; 1.04±0.18,  $p=0.481$ ) and in LOAD (mean±SEM; 1.17±0.07) compared to elderly controls (mean±SEM; 1.39±0.2;  $p=0.420$ ) but it was significantly decreased in the EOAD patients compared with the LOAD patients ( $p=0.027$ ). In addition, leukocyte mir-34a expression seems to decrease in the young controls compared with the elderly, but this was not statistically significant ( $p=0.342$ ).



**Figure 2:** Plasma (a) and leukocyte (b) mir-144 levels in EOAD, LOAD, young and elderly controls. Data are presented as a scatter plot with mean±SEM. \* $p<0.05$ , EOAD=Early-onset Alzheimer Disease, LOAD=Late-onset Alzheimer Disease. plasma mir-144: EOAD vs young control  $p=0.366$ , LOAD vs elderly control  $p=0.946$ , EOAD vs LOAD  $p=0.015$ , young control vs elderly control  $p=0.178$ ; leukocyte mir-144: EOAD vs young control  $p=0.746$ , LOAD vs elderly control  $p=0.637$ , EOAD vs LOAD  $p=0.787$ , young control vs elderly control  $p=0.537$



**Figure 3:** Plasma (a) and leukocyte (b) mir-34a levels in EOAD, LOAD, young and elderly controls. Data are presented as a scatter plot with mean±SEM. \*p<0.05, EOAD=Early-onset Alzheimer Disease, LOAD=Late-onset Alzheimer Disease. plasma mir-34a: EOAD vs young control p=0.623, LOAD vs elderly control p=0.293, EOAD vs LOAD p=1.000, young control vs elderly control p=0.163; leukocyte mir-34a: EOAD vs young control p=0.481, LOAD vs elderly control p=0.420, EOAD vs LOAD p=0.027, young control vs elderly control p=0.342

### ROC curve analysis

To evaluate the sensitivity and specificity of the significantly altered miRNAs, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used. The ROC curve analysis and calculated area under the curve (AUC) of significant miRNAs are presented in Table 3. Both plasma mir-144 and leukocyte mir-34a were sensitive to distinguish LOAD from EOAD (Figure 4a-b). The AUC for plasma mir-144 was 0.741 (95% CI, 0.577-0.905), with 71.4% sensitivity and 80% specificity. Similarly, the AUC for leukocyte mir-34a was 0.711 (95% CI, 0.533-0.888), with 44% sensitivity and 86.7% specificity. However, the diagnostic power values of plasma mir-144 and leukocyte mir-34a in differentiation of EOAD or LOAD patients from controls as measured

by AUC were lower than 0.70, indicating poor diagnostic value for distinguishing the patients from the controls (Table 3). As we performed ROC analysis for both miRNAs in all young and elderly individuals regardless of the disease status, both miRNAs were sensitive to distinguish young individuals from elderly, the AUC for plasma mir-144 was 0.711 (95% CI, 0.572-0.850), with 56.7% sensitivity and 82.6% specificity and the AUC for leukocyte mir-34a was 0.684 (95% CI, 0.540-0.829), with 63.9% sensitivity and 68.2% specificity.

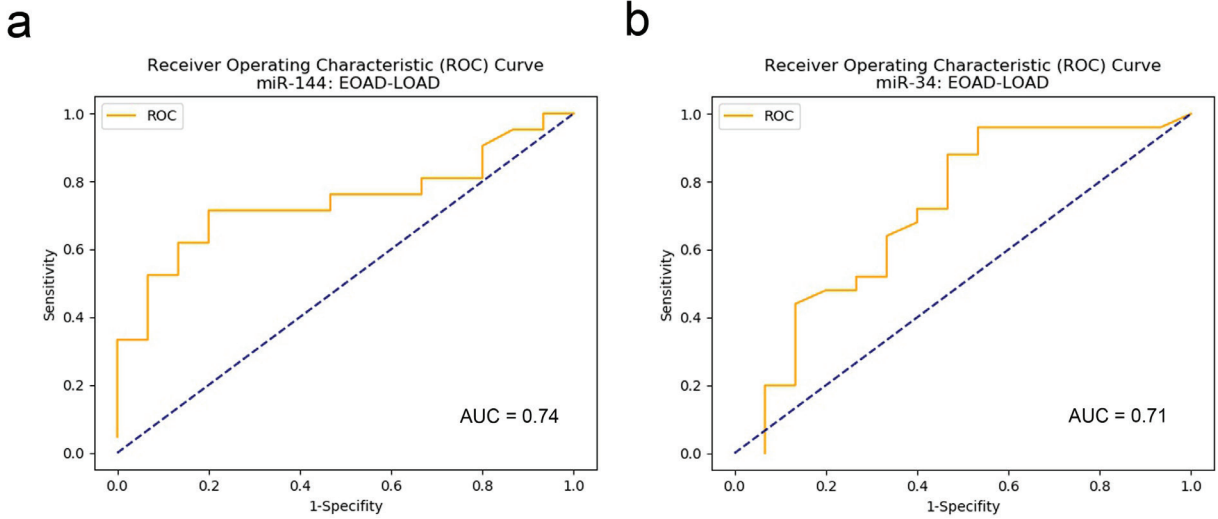
### Correlation analysis

Since the expression levels of the miRNAs may vary depending on age and the MMSE score, the relationship

**Table 3:** The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of significant miRNAs

	Cutoff value	AUC	Sensitivity	Specificity	95%CI	p-value	Distinguish between
plasma mir-144	≤0.58	0.741	0.714	0.800	0.577-0.905	0.015	EOAD from LOAD
	<0.38	0.617	0.625	0.667	0.371-0.862	0.366	EOAD from young control
	<4.55	0.492	0.444	0.714	0.265-0.719	0.946	LOAD from elderly control
	<0.53	0.694	0.667	0.625	0.438-0.951	0.178	young control from elderly control
	<1.09	0.711	0.567	0.826	0.572-0.850	0.009	young subjects from elderly subjects
leukocyte mir-34a	<1.36	0.711	0.440	0.867	0.533-0.888	0.027	EOAD from LOAD
	<1.02	0.595	0.571	0.667	0.353-0.837	0.481	EOAD from young control
	≤1.39	0.585	0.545	0.720	0.342-0.829	0.420	LOAD from elderly control
	<1.05	0.636	0.636	0.714	0.375-0.898	0.342	young control from elderly control
	<1.05	0.684	0.639	0.682	0.540-0.829	0.019	young subjects from elderly subjects

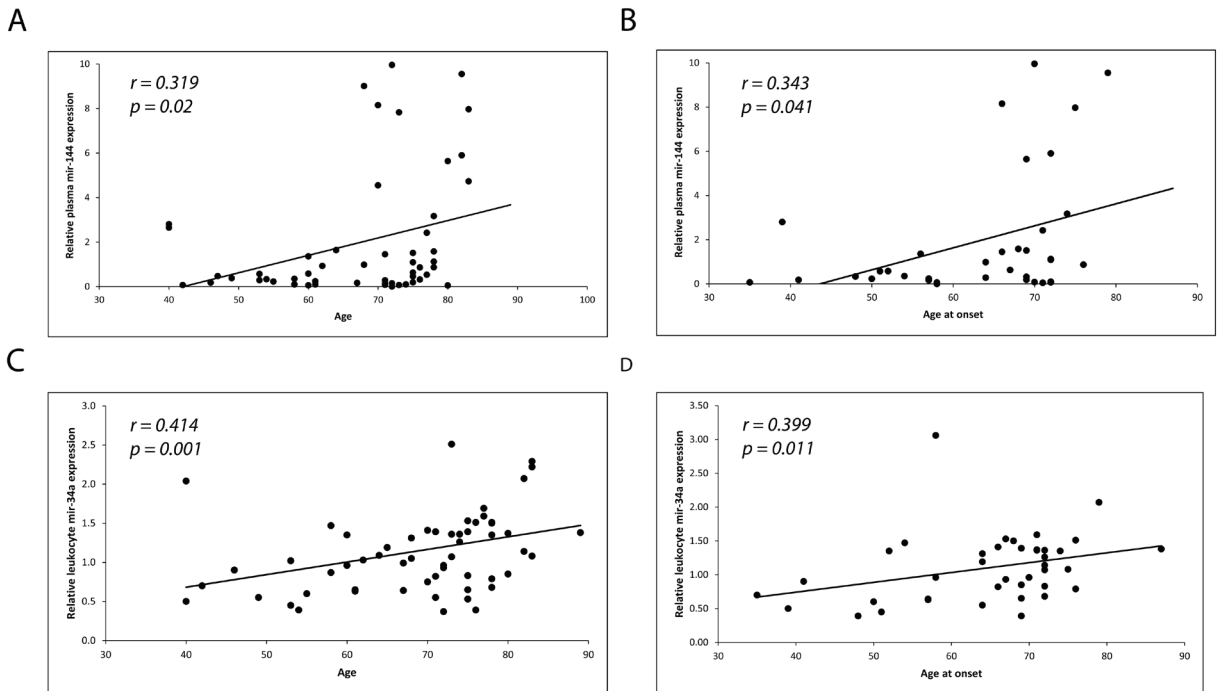
AUC=Area under curve, CI=Confidence interval



**Figure 4:** The receiver operating characteristic (ROC) curve plots of plasma miR-144 (a) and leukocyte miR-34a (b) for discriminative ability between EOAD and LOAD. AUC=Area under curve

between age, age of onset, MMSE and the expression levels of the miRNAs were examined by correlation analysis. The correlation analyses pointed out that plasma miR-144 levels were positively correlated with age and age of onset ( $r=0.319$ ,  $p=0.02$ ;  $r=0.343$ ,  $p=0.041$ ; respectively; Figure 5a-b). Also, leukocyte miR-34a expression lev-

els were positively correlated with age and age of onset ( $r=0.414$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.399$ ,  $p=0.011$ ; respectively; Figure 5c-d). There was no significant correlation between age, age of onset and levels of other miRNAs. No significant correlation was found between the MMSE score and levels of miRNAs.



**Figure 5:** Correlations of plasma miR-144 and leukocyte miR-34a expression levels with age (a-c) and age at onset (b-d). age at onset, r: Spearman's correlation coefficient



## DISCUSSION

The present work is a preliminary study with a small number of patients and miRNAs. We aimed to perform a comparative analysis of the selected miRNAs, the expression of which are known to change in AD patients. Therefore, we focused on three circulating miRNA (mir-146a, mir-144 and mir-34a) which were previously identified in microarray or RNA sequencing studies. The first aim of this study was to test whether the expression of specific miRNAs could be identified in both the cellular component (leukocyte) and cell-free plasma, and could serve as a peripheral biomarker in AD diagnosis. Then secondly, our next aim was to determine the expression levels of the selected miRNAs in AD patients and whether they differed in EOAD and LOAD. Distinct from previous studies where these miRNAs were investigated, our study is the first comparative study dealing with the cellular origin of the selected miRNAs. Since the cellular origin of a biomarker miRNA is important to explain the mechanism of the relation between the biomarker-miRNA and the disease, we used both cellular (leukocyte) and free (plasma) miRNA. Furthermore, the expression levels of some miRNAs are known to differ among populations (13) and to the best of our knowledge, the selected miRNAs have not been investigated within the Turkish population. Therefore, our study is the first in literature to investigate the mentioned miRNAs in Turkish AD patients.

AD-related alterations in the expression of miRNAs have been described by several studies and these alterations have been reported not only in disease-related brain regions but also in peripheral body fluids such as CSF (14-17), blood (18), plasma (19) and serum (20). Compared to brain tissue, peripheral samples, including blood, plasma, and serum are much easier to collect and determination of miRNA expression profiles in peripheral components enables these miRNAs to be used as a source of non-invasive biomarkers in AD diagnosis. So far, there has only been one study in literature to investigate the expression levels of miRNAs in Turkish AD patients (21). In their study Yılmaz et al. examined seven miRNAs (mir-9-5p, mir-29a-3p, mir-106a-5p, mir-106b-5p, mir-107, mir-125a-3p, and mir-125b-5p) whose target genes were associated with the A $\beta$  pathway, in blood samples of AD patients. They found that the expression levels of mir-9-5p, 106a-5p, mir-106b-5p and mir-107 were down-regulated in AD patients and indicated that these miRNAs conferred a protection against AD.

Mir-146a expression levels were reported to increase in AD mouse models and human AD brain (22, 23). Also, it has been shown that the expression of mir-146a was higher in the hippocampus and neocortex regions of a human AD brain, and the increase in the mir-146 level was associated with the severity of AD pathology (24). Higher levels of mir-

146a were also reported in CSF (14, 15, 25), plasma (19) and serum (20) samples of AD patients; on the contrary, lower levels of mir-146a were observed both in CSF (16, 17, 26), plasma (26, 27) and serum (28). A study by Kiko et al. showed decreased levels of plasma mir-146a in elderly AD patients (mean age:80.7 yrs) (15). However, that study included a small sample size, and there was a significant difference in age between patients and controls. A recent study by Maffioletti et al. showed no significant association in plasma mir-146a levels comparing AD patients and age-matched controls (29). Strikingly, in their study, Maffioletti et al. observed significantly higher mir-146a levels when AD patients were compared with age-unmatched controls (29). Furthermore, they found a positive correlation between mir-146a levels and age, which pointed out the influence of ageing on peripheral mir-146a levels. In these two studies, the mean ages of AD patients (80.7 and 74.6 years) were similar to the mean age of our LOAD patients (76.5 years). Unlike the study by Kiko et al. but in line with Maffioletti et al., we did not find a significant difference in plasma levels of mir-146a between LOAD patients and elderly controls (26, 29). Although there have been a few studies analysing plasma mir-146 expression in AD patients, such a study in blood leukocytes has not been performed so far. Therefore, our study is the first to examine leukocytes mir-146 expression in AD patients and we have found that the expression of leukocyte mir-146a does not significantly differ between each group, but is very similar. Overall, we can suggest that the differential expression of mir-146a detected in a human AD brain may not be present in leukocytes or plasma. However, it should be taken into consideration that our study and other studies investigating the peripheral mir-146a levels in AD patients were performed in small study cohorts.

Previously, mir-144 expression was found to be down-regulated in blood samples of AD patients (18, 30). Unlike Satoh et al., we found that blood mir-144 levels did not differ in early and late-onset patients compared to their age-matched controls. However, our study was conducted on a relatively small sample size compared with that of Satoh et al., thus, further research in larger cohorts will be needed to validate the reported results (30). Plasma mir-144 levels in AD patients have not been examined so far. Our results showed no significant difference in early and late-onset patients compared to their age-matched controls but we observed significantly increased plasma mir-144 levels in LOAD patients when compared with EOAD, and this increase was also detected in leukocytes although statistically non-significant. Moreover, we found that plasma mir-144 levels were positively correlated with age. Up-regulation of miR-144 was reported in the ageing primate cerebellum and cortex and also in the cortex of human AD brain (31). The increase of miR-144 levels suggested that miR-144 may play a regulatory role in the post-transcriptional regulation of certain genes in the

ageing brain (32). In line with this finding, both in plasma and leukocyte samples we observed lower levels of mir-144 in young controls than in elderly controls but due to the low number of individuals in each group, this decrease did not reach a statistical significance. Therefore, we can suggest that the differential expression of mir-144 between EOAD and LOAD groups might be independent of the disease status and results from an age-dependent increase in mir-144 expression.

mir-34a is up-regulated in the hippocampus of an AD brain (33) and the increased expression of miR-34a in AD brains correlated with the severity of AD pathology (34). Alterations in the expression of mir-34a were described in plasma samples of AD patients, although with contradictory results (10, 26, 27). Two studies (26, 27) showed lower levels of plasma mir-34a in AD patients while in one study, higher levels were observed (10). Unlike these studies, we did not find a significant difference in plasma mir-34a levels in early and late-onset patients compared to their age-matched controls. So far, two studies have investigated mir-34a expression in blood cells of AD patients (5, 10). In both studies, analyses were performed in elderly AD patients and higher mir-34a levels were observed. However, in our study blood leukocyte levels of mir-34a were not different in neither the EOAD nor the LOAD group compared to their respective controls. Strikingly, leukocyte mir34-a expression in EOAD patients was significantly lower than the expression in LOAD patients. Furthermore, young controls seem to have lower levels of leukocyte mir34-a expression than elderly controls. Thus, we can suggest that this differential expression of mir-34a between EOAD and LOAD might be due to the age-dependent changes in expression of mir34-a (35). In addition, the significant positive correlation of mir-34a expression with age was another finding of our study, in line with this evidence. Since studies examining peripheral mir-34a expression showed contradictory results, further studies are needed to clarify the role of mir-34a in AD.

To be used as a biomarker, a miRNA level is expected to have sufficient levels of specificity and sensitivity. Though our data demonstrated that relative expression levels of plasma mir-144 and leukocyte mir-34a seemed to distinguish EOAD from LOAD with significant specificity and sensitivity, these findings were due to dependence of both miRNAs on the age, consistent with the results of the correlation analyses.

In conclusion, our results could suggest that the differential expression of miRNAs between EOAD and LOAD groups might be independent of the AD disease status and result from age-dependent changes. Also, altered expression of miRNAs in the brain may not be correlated in plasma or blood cells. The relatively small sample size is the main limitation of our study. Future studies

with larger cohorts are needed to validate results reported here, and reveal whether miRNA changes specific to EOAD and LOAD could be used as a biomarker.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date:12.08.2014, No:1221).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- G.G., Ç.G.; Data Acquisition- G.G., E.Ö., E.L., B.B., H.G., H.H.; Data Analysis/Interpretation- G.G., Ç.G., N.Ü.; Drafting Manuscript- G.G., B.B., E.L. Ç.G.; Critical Revision of Manuscript- H.H., H.G., E.Ö., N.Ü.; Final Approval and Accountability- G.G., E.L., Ç.G., B.B., E.Ö., H.H., H.G., N.Ü.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects (Project No:48601)

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:12.08.2014, Sayı:1221).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- G.G., Ç.G.; Veri Toplama- G.G., E.Ö., E.L., B.B., H.G., H.H.; Veri Analizi/Yorumlama- G.G., Ç.G., N.Ü.; Yazı Taslağı- G.G., B.B., E.L. Ç.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.H., H.G., E.Ö., N.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- G.G., E.L., Ç.G., B.B., E.Ö., H.H., H.G., N.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir (Proje No:48601).

## REFERENCES

1. O'Carroll D, Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacology* 2013;(38):39–54. [CrossRef]
2. Li Y, Kowdley KV. MicroRNAs in common human diseases. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2012;10(5):246-253. [CrossRef]
3. Wang M, Qin L, Tang B. MicroRNAs in Alzheimer's Disease. *Front Genet* 2019;(10):153. [CrossRef]
4. Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2019;56(9):6156–67. [CrossRef]
5. Schipper HM, Maes OC, Chertkow HM, Wang E. MicroRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells. *Gene Regul Syst Bio* 2007;1:263-74. [CrossRef]

6. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(33):12481-6. [[CrossRef](#)]
7. Cheng C, Li W, Zhang Z, Yoshimura S, Hao Q, Zhang C et al. MicroRNA-144 is regulated by activator protein-1 (AP-1) and decreases expression of Alzheimer disease-related a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *J Biol Chem* 2013;288(19):13748-61. [[CrossRef](#)]
8. Zhao Y, Bhattacharjee S, Jones BM, Dua P, Alexandrov PN, Hill JM, et al. Regulation of TREM2 expression by an NF- $\kappa$ B-sensitive miRNA-34a. *Neuroreport* 2013;24(6):318-23. [[CrossRef](#)]
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9. [[CrossRef](#)]
10. Bhatnagar S, Chertkow H, Schipper HM, Yuan Z, Shetty V, Jenkins S, Jones T, Wang E. Increased microRNA-34c abundance in Alzheimer's disease circulating blood plasma. *Front Mol Neurosci* 2014;7:2. [[CrossRef](#)]
11. Andersen CL, Ledet-Jensen J, Ørntoft T. Normalization of real-time quantitative RT-PCR data: a model based variance estimation approach to identify genes suited for normalization - applied to bladder- and colon-cancer datasets. *Cancer Research* 2004;64(15):5245-50. [[CrossRef](#)]
12. Pfaffl MW, Tichopád A, Prgomet C, Neuvians TP. Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper – Excel-based tool using pair-wise correlations. *Biotechnology Lett.* 2004;26(6):509-15. [[CrossRef](#)]
13. Huang RS, Gamazon ER, Ziliak D, Wen Y, Im HK, Zhang W, et al. Population differences in microRNA expression and biological implications. *RNA Biology* 2011;8(4):692-701. [[CrossRef](#)]
14. Alexandrov PN, Dua P, Hill JM, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. microRNA (miRNA) speciation in Alzheimer's disease (AD) cerebrospinal fluid (CSF) and extracellular fluid (ECF). *Int J Biochem Mol Biol* 2012;3(4):365–73.
15. Lukiw WJ, Alexandrov PN, Zhao Y, Hill JM, Bhattacharjee S. Spreading of Alzheimer's disease inflammatory signaling through soluble micro-RNA. *Neuroreport* 2012;23(10):621-26. [[CrossRef](#)]
16. Müller M, Kuiperij HB, Claassen JA, Kusters B, Verbeek MM. MicroRNAs in Alzheimer's disease: Differential expression in hippocampus and cell-free cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging* 2014;35(1):152-8. [[CrossRef](#)]
17. Lusardi TA, Phillips JI, Wiedrick JT, Harrington CA, Lind B, Lapidus JA et al. MicroRNAs in human cerebrospinal fluid as biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55(3):1223–33. [[CrossRef](#)]
18. Manzine PR, Pelucchi S, Horst MA, Vale FAC, Pavarini SCI, Audano M et al. MicroRNA 221 targets ADAM10 mRNA and is downregulated in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018;61(1):113–23. [[CrossRef](#)]
19. Dias IHK, Brown CL, Shabir K, Polidori MC, Griffiths HR. miRNA 933 expression by endothelial cells is increased by 27- hydroxycholesterol and is more prevalent in plasma from dementia patients. *J Alzheimers Dis.*2018;64(3):1009–17. [[CrossRef](#)]
20. Wu Y, Xu J, Xu J, Cheng J, Jiao D, Zhou C, Dai Y, Chen Q. Lower Serum Levels of miR-29c-3p and miR-19b-3p as Biomarkers for Alzheimer's Disease. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2017;242(2):129–36. [[CrossRef](#)]
21. Yılmaz ŞG, Erdal ME, Özge AA, Sungur MA. Can Peripheral MicroRNA Expression Data Serve as Epigenomic (Upstream) Biomarkers of Alzheimer's Disease? *OMICS* 2016;20(8):456-61. [[CrossRef](#)]
22. Li YY, Cui JG, Hill JM, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Increased expression of miRNA-146a in Alzheimer's disease transgenic mouse models. *Neurosci Lett* 2011;487(1):94-8. [[CrossRef](#)]
23. Lukiw WJ, Zhao Y, Cui JG. An NF-kappaB-sensitive micro RNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells. *J Biol Chem* 2008;283(46):31315-22. [[CrossRef](#)]
24. Sethi P, Lukiw WJ. Micro-RNA abundance and stability in human brain: specific alterations in Alzheimer's disease temporal lobe neocortex. *Neurosci Lett* 2009;459(2):100-4. [[CrossRef](#)]
25. Denk J, Boelmans K, Siegismund C, Lassner D, Arlt S, Jahn H. MicroRNA profiling of CSF reveals potential biomarkers to detect Alzheimer's disease. *PLoS One* 2015;10(5):e0126423. [[CrossRef](#)]
26. Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, Furukawa K, Arai H, Miyazawa T. MicroRNAs in plasma and cerebrospinal fluid as potential markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):253–9. [[CrossRef](#)]
27. Cosin-Tomás M, Antonell A, Lladó A, Alcolea D, Fortea J, Ezquerra M, et al. Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as Early Biomarkers of Alzheimer's Disease: Potential and Limitations. *Mol Neurobiol* 2017;54(7):5550-62. [[CrossRef](#)]
28. Dong H, Li J, Huang L, Chen X, Li D, Wang T, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dis Markers* 2015;2015:625659. [[CrossRef](#)]
29. Maffioletti E, Milanese E, Ansari A, Zanetti O, Galluzzi S, Geroldi C, et al. miR-146a Plasma Levels Are Not Altered in Alzheimer's Disease but Correlate With Age and Illness Severity. *Front Aging Neurosci* 2020;11:366. [[CrossRef](#)]
30. Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq Data Analysis Pipeline to Identify Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease from Public Data. *Biomark Insights* 2015;10:21-31. [[CrossRef](#)]
31. Persengiev S, Kondova I, Otting N, Koeppen AH, Bontrop RE. Genome-wide analysis of miRNA expression reveals a potential role for miR-144 in brain aging and spinocerebellar ataxia pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2011;32(12):2316. e17-27. [[CrossRef](#)]
32. Persengiev SP, Kondova II, Bontrop RE. The Impact of MicroRNAs on Brain Aging and Neurodegeneration. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012;2012:359369. [[CrossRef](#)]
33. Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, Waters M, Shi Y, Cannon B, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. *J Alzheimers Dis* 2008;14(1):27-41. [[CrossRef](#)]
34. Sarkar S, Jun S, Rellick S, Quintana DD, Cavendish JZ, Simpkins JW. Expression of microRNA-34a in Alzheimer's disease brain targets genes linked to synaptic plasticity, energy metabolism, and resting state network activity. *Brain Res* 2016;1646:139-151. [[CrossRef](#)]
35. Owczarż M, Budzińska M, Domaszewska-Szostek A, Borkowska J, Polosak J, Gewartowska M, et al. miR-34a and miR-9 are overexpressed and SIRT genes are downregulated in peripheral blood mononuclear cells of aging humans. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017;242(14):1453-61. [[CrossRef](#)]

# POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY WITH DIFFERENT ICTAL PROPAGATION PATTERNS IN SCALP EEG

## YÜZEYEL EEG'DE FARKLI İKTAL YAYILIM PATERNLERİ GÖSTEREN İLACA DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ HASTALARDA POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

Nermin Görkem ŞİRİN<sup>1</sup> , Bedia MARANGOZOĞLU<sup>1</sup> , Ebru YILMAZ<sup>2</sup> , Ayşen GÖKYİĞİT<sup>2</sup> , Betül BAYKAN<sup>2</sup> , Candan GÜRSES<sup>2</sup> , Nerses BEBEK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** N.G.Ş.0000-0001-8792-2929; B.M. 0000-0003-0667-2329; E.Y. 0000-0002-6025-2248; A.G. 0000-0003-4914-1712; B.B. 0000-0002-3360-659X; C.G. 0000-0002-3752-1825; N.B. 0000-0002-4749-1471

**Cite this article as:** Sirin NG, Marangozogl B, Yilmaz E, Gokyigit A, Baykan B, Gurses C, et al. Positron emission tomography in patients with drug resistant temporal lobe epilepsy with different ictal propagation patterns in scalp EEG. J Ist Faculty Med 2021;84(2):175-80. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0053

### ABSTRACT

**Objective:** In presurgical evaluation, positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18 (FDG-PET) is an important tool in identifying epileptogenic area. The aim of this study was to evaluate glucose metabolism in FDG-PET in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) showing 'switch-of lateralisation' (SL) and 'bilateral asynchrony' (BA) in ictal scalp EEG and compare their results with patients with TLE and none of these patterns.

**Methods:** Twenty-four patients with TLE showing SL and/or BA in at least one of their seizures in video-EEG monitoring and 38 patients with TLE and without these patterns who had epilepsy surgery and a follow-up at least 5-years were included. The clinical, electrophysiological and imaging features were evaluated and a statistical comparison was performed between the groups.

**Results:** Bilateral hypometabolism was more frequent in patients with SL and/or BA (39%) than in patients without these patterns (0%,  $p=0.040$ ) in parallel with bilateral interictal epileptiform discharges and bilateral abnormalities in MRI. The presence of unilateral or bilateral hypometabolism was not related to postsurgical outcome in patients with SL and/or BA.

**Conclusion:** The possibility of low accuracy in the lateralisation of hypometabolism in FDG-PET might be interpreted cautiously in TLE with bilateral independent ictal activity like SL and BA.

### ÖZET

**Amaç:** Temporal lob epilepsili (TLE) hastaların cerrahi öncesi değerlendirilmesinde epileptojenik alanın belirlenmesi amacıyla yapılan flurodeoksiglukoz F 18'li positron emisyon tomografisi (FDG-PET) incelemesi önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu çalışmada, yüzeysel iktal EEG kayıtlarında 'switch-of lateralizasyon' ve/veya 'bilateral asenkroni' izlenen TLE'li hastalarının interiktal FDG-PET incelemelerinde glukoz metabolizma verilerinin incelenmesi ve bu paternlerin izlenmediği TLE hastaları ile karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Video-EEG monitörizasyon (VEM) incelemesinde en az bir nöbetinde 'switch-of lateralizasyon' ve 'bilateral asenkroni' saptanan 24 TLE'li hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, bu iktal paternlerin izlenmediği, epilepsi cerrahisi geçirmiş ve 5 yıllık izlemi olan TLE hastaları belirlendi. Klinik, elektrofizyolojik ve görüntüleme bulguları değerlendirildi ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak kıyaslandı.

**Bulgular:** VEM'de 'switch-of lateralizasyon' ve/veya 'bilateral asenkroni' izlenen TLE'li hastalarda (%39), bu paternlerin izlenmediği gruba kıyasla (%0) FDG-PET incelemelerinde bilateral temporal hipometabolizma görülme oranı daha fazlaydı ( $p=0.040$ ). Bu oran, bilateral interiktal epileptiform aktivite ve bilateral manyetik rezonans görüntüleme anomalileri için de benzerdi. Opere olmuş ve VEM incelemelerinde 'switch-of lateralizasyon' ve/veya 'bilateral asenkroni' izlenen TLE'li hastalar içerisinde FDG-PET'de bilateral temporal hipometabolizma varlığı, cerrahi sonrası sonlanım açısından farklılık göstermemektedir.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** gorkemsirin@yahoo.com.tr

**Submitted/Başvuru:** 10.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 07.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.10.2020 • **Accepted/Kabul:** 02.11.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 23.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

**Keywords:** Temporal lobe epilepsy, ictal propagation patterns, switch-of lateralisation, bilateral asynchrony, FDG-PET, functional imaging

**Sonuç:** Sonuçlarımız, cerrahi öncesi değerlendirmede VEM'de 'switch-of lateralizasyon' ve/veya 'bilateral asenkroni' izlenen TLE'li hastalarda FDG-PET bulgularının lateralizasyon değerlerinin dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Temporal lobe epilepsisi, iktal yayılım paternleri, switch-of lateralizasyon, bilateral asenkroni, FDG-PET, fonksiyonel görüntüleme

## INTRODUCTION

In drug resistant temporal lobe epilepsy (TLE), previous studies indicated the efficacy of surgery to achieve seizure freedom, to improve the quality of life and to reduce the mortality rate (1-5). For a successful surgery, it is crucial to identify epileptogenic area where epileptic seizures generate in the brain (2, 6). For this purpose, an intensive set of clinical, electrophysiological and imaging findings are viewed as presurgical evaluation (2, 4, 6). Interictal positron emission tomography (PET) is one of the functional imaging techniques, used in the assessment of the epileptogenic area (7-9).

PET with flourodeoxyglucose F 18 (FDG-PET) becomes an important tool in presurgical evaluation in TLE (7, 9, 10). An unilateral anterior temporal hypometabolism predicted surgical freedom in 79-82% of the patients with TLE, even in the presence of normal magnetic resonance imaging (MRI) (11-16). In patients with a nonlateralised ictal scalp electroencephalography (EEG), unilateral hypometabolism in FDG-PET was present in 72% of seizure-free patients with TLE (16).

Ictal scalp EEG propagation was studied for more than three decades in TLE (17-21). 'Switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' were two ictal scalp EEG propagation patterns, showing bilateral epileptogenicity and an unfavourable outcome after epilepsy surgery. However, our group have published recently that 75% of the patients with these propagation patterns were seizure-free in the presence of unilateral consistent interictal epileptiform discharges (IED) (17). The relation between FDG-PET hypometabolism and these different ictal EEG propagation patterns had not been studied previously.

The aim of this study was to evaluate the FDG-PET results in patients with TLE showing 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' in ictal scalp EEG and to compare them with the seizure free TLE patients without these unusual ictal propagation patterns.

## MATERIALS AND METHODS

Drug resistant patients with TLE who underwent scalp video-EEG monitoring (VEM) for epilepsy surgery between 2000-2014 were reviewed in our department. TLE was diagnosed according to clinical, electrophysiological and neuroimaging findings.

'Switch-of lateralization' and 'bilateral asynchrony' were defined according to the first definition by Steinhoff et al. (20). Seizures with ictal discharges lateralized to one hemisphere/temporal lobe at seizure onset, followed by lateralization of ictal discharges to contralateral hemisphere/temporal lobe for more than 10 seconds are grouped as 'switch-of lateralization'. In seizures with bilateral asynchrony pattern, ictal discharges are lateralized to one hemisphere/temporal lobe and during the course of seizure, the difference between the frequency of ictal discharges of two hemispheres/temporal lobes are more than 1 Hz for more than 10 seconds.

Patients with TLE who were seizure free for at least 5 years after surgery were included to study as a control group.

The clinical, electrophysiological and neuroimaging features were evaluated retrospectively. In VEM, IEDs were considered unilateral when more than 70% of them were restricted to unilateral temporal lobe (22). Hippocampal sclerosis (HS) was diagnosed in the presence of atrophy in T1 weighted images and hyperintensity in T2/FLAIR weighted images in MRI. Interictal FDG-PET hypometabolism was evaluated visually by a blinded examiner (EY) who had experience in functional neuroimaging in patients with epilepsy. Surgical outcome was evaluated according to Engel's classification (23). Engel Class I was grouped as seizure-free and Engel Class II-IV as not seizure-free.

Statistical analyses were performed by using SPSS version 20.0. Chi-square and Mann-Whitney U tests were used to compare results between patient groups. *p* values less than 0.05 were considered as significant.

The local ethics committee approved the study and all patients gave written informed consent.

## RESULTS

Twenty-four patients with TLE showing 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' in at least one of their seizures in VEM and 38 TLE patients without these patterns were included to the study. Patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' were younger than patients without these patterns (Table 1). Epilepsy duration were longer in patients without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' than those with (Table

**Table 1:** Clinical, electrophysiological and imaging features of the patients with TLE

	TLE with SL and/or BA (n=24)	TLE without SL and/or BA (n=38)	p
Age, years	36.5±7.7	41.5±7.9	<b>0.014</b>
Epilepsy duration, years	23.7±8.3	30.1±8.2	<b>0.009</b>
FDG-PET temporal hypometabolism, n (%) <sup>*</sup>			<b>0.040</b>
Unilateral	11 (61.1)	9 (90)	
Bilateral	7 (38.9)	0 (0)	
Normal	0 (0)	1 (10)	
Interictal epileptiform discharges, n (%)			<b>0.003</b>
Unilateral	9 (37.5)	26 (68.4)	
Bilateral	12 (50.0)	4 (10.5)	
Normal	3 (12.5)	8 (21.1)	
Outcome after surgery, n (%) <sup>†</sup>			<b>0.024</b>
Seizure-free	12 (70.6)	36 (94.7)	
Not seizure-free	5 (29.4)	2 (5.3)	
MRI			<b>0.014</b>
Unilateral	16 (66.7)	35 (92.1)	
Bilateral	4 (16.7)	3 (7.9)	
Normal	4 (16.7)	0 (0)	

<sup>\*</sup>Eighteen patients in 'switch-of lateralization' and 'bilateral asynchrony' group had FDG-PET test whereas 10 in non 'switch-of lateralization' and 'bilateral asynchrony' group had FDG-PET test; <sup>†</sup>Seventeen patients in 'switch-of lateralization' and 'bilateral asynchrony' group had epilepsy surgery; TLE; temporal lobe epilepsy, SL; switch-of lateralization, BA; bilateral asynchrony, FDG-PET; position emission tomography with flourodeoxyglucose F 18, MRI; magnetic resonance imaging

1). Seventeen patients in 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' group had undergone epilepsy surgery (17/24, 71%).

Among 24 patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony', 18 had a FDG-PET study while FDG-PET test was performed in only 10 of 38 patients without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony'. Eleven of patients with 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' had unilateral temporal hypometabolism (11/18, 61%), whereas 9 of patients without these patterns had unilateral temporal hypometabolism (9/10, 90%), showing a significant difference (Table 1). None of the patients with these ictal propagation patterns had a normal FDG-PET study. Patients with 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' had significantly more bilateral IED and a poorer outcome after surgery than patients without these patterns (50% vs 11% for bilateral IED and 29% vs 5% for not seizure-free,  $p < 0.05$ ).

MRI showed unilateral and bilateral lesions (HS in 19 and unilateral temporal cavernoma in one) in 16 and 4 of 24 patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony', respectively (67% and 17%) whereas unilateral HS was present in 35 of 38 patients without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' and bilateral in three (92% and 8%). None of the patients without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' had normal MRI. However, normal MRI was present in four patients

with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony'. Patients without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' were more likely to have unilateral MRI lesions compared to patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' with a statistically significant level.

Among the patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' and who had surgery (17), an FDG-PET study was conducted of 12 patients. Four of eight patients showing unilateral temporal hypometabolism were seizure-free while the remaining four were not seizure-free after surgery. There were four patients showing bilateral temporal hypometabolism whose surgical outcome was seizure-free in two and not seizure-free in the other two. The group difference did not show any significance between the pattern of hypometabolism in the FDG-PET tests and the surgical outcome.

Intracranial VEM was performed on 6 of patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony'. The decision for intracranial VEM was made by the epilepsy surgery team in our unit, and consisted of an epileptologist, a neurosurgeon, a radiologist, and nuclear medicine radiologists. Among these patients, four had bilateral and one had unilateral hypometabolism in the FDG-PET studies. One patient did not have an FDG-PET study. Five of the six patients having intracranial VEM, were seizure-free.

## DISCUSSION

Ictal scalp EEG propagation patterns like 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' are under recognised electrophysiological patterns which are underestimated in the presurgical evaluation of patients with TLE. Steinhoff et al. described these patterns in the late-90s and showed that these patterns were associated with bilateral IED (20). Similarly, in our study, we also found that bilateral IED was more frequent in the presence of 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony'. Likewise, bilateral temporal hypometabolism in FDG-PET studies was more common in patients showing these ictal EEG propagation patterns.

FDG-PET is a noninvasive functional imaging technique which evaluated dysfunctional cortical areas showing disrupted glucose metabolism. The pathophysiology of the dysfunctional areas was not precisely understood. However, several hypotheses have been described including diaschisis, decreased synaptic density, neuronal loss, and the enhancement of the inhibitory processes over the epileptogenic areas (24, 25). Additionally, factors related to seizures might play a role in the change of glucose metabolism in both the epileptogenic area and the related parts of the brain (26, 27). Unilateral hypometabolism was found in TLE (66-100%) and suggested to be related to a favourable outcome after surgery in patients with normal MRI even though the lack of IEDs (13, 16, 25, 28). In TLE associated with HS, unilateral restricted hypometabolism in the mesial temporal region was highly suggestive of an excellent outcome after surgery (29, 30). The results of the FDG-PET studies identifying epileptogenic area in extra-temporal lobe epilepsy were less satisfying (31-33). The relation between hypometabolism in FDG-PET studies and ictal scalp EEG patterns had not been studied before.

Previous studies implied that 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' was related to bilateral IED (17-20). In the presence of these patterns, the false lateralisation of ictal EEG onset and non-lateralised semiology were also more frequent (18, 19, 34). In accordance with these previous studies, we also found that bilateral IED were more common in patients with these patterns in scalp EEG recordings.

Our study revealed more frequent bilateral hippocampal abnormalities in MRI in patients with TLE showing 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' patterns in scalp ictal EEG when compared to those without 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony'. These results were similar with a previous neuroimaging study (35). Patients with bilateral independent seizure onset in scalp ictal EEG figured as right and left seizure onset in different seizures and ictal propagation patterns like 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' had bilateral prolonged hippocampal T2 relaxation time in MRI studies of patients with TLE-HS (35). In this study, an interesting

finding was the relation between bilateral independent seizure onset and the relatively predominant T2 changes in the anterior temporal regions while unilateral T2 changes were present. Abnormalities localised to the anterior temporal region in MRI might imply the role of hippocampal commissure in the propagation of ictal discharges in 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' (17, 35) and emphasise the theory of unilateral hippocampal focus with disrupted ictal propagation. However, this data has not been verified by another MRI study evaluating structural temporal pole abnormalities (36). More studies are needed to clarify the role of hippocampal commissure in bilateral independent ictal activity like 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' in TLE.

Studies with patients with TLE revealed that 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' were related to poor outcome after surgery when compared with the patients without these patterns in scalp ictal EEG (18, 19, 34). However, it has been previously suggested that unilateral IED might predict favourable outcomes even in the presence of these patterns (17). The present study showed an increased frequency of being non-seizure free after surgery in patients with TLE and 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony'. In our control group, 95% of the patients were seizure free for 5-years following the surgery which was higher than previously reported (18, 37-39). This could be explained by the high incidence of HS (92%) in this group.

In our study, patients with bilateral independent ictal activity in scalp EEG were slightly younger and had shorter epilepsy duration when compared to those without. Several studies have investigated epilepsy duration and surgical outcome in TLE (37, 40-43). Some of these reports found that longer epilepsy duration (more than 20 years) was related to poorer outcomes after surgery while others found no relation between these parameters (37, 41-43). Although some authors suggested the possibility of secondary epileptogenesis in TLE (44-46), this hypothesis needs to be proved in future studies (47). Regarding the fact that both groups in our study had a longer epilepsy duration than 20 years, we consider that the effect of age does not play an important role in our results.

Within the patients with 'switch-of lateralisation' and/or 'bilateral asynchrony' who had surgery, FDG-PET findings have failed to predict the surgical outcome. In the presence of these patterns, it was known that the reliability of the lateralisation value of electrophysiological parameters decrease (18, 19, 34). The results of presurgical evaluation should be interpreted cautiously, including FDG-PET studies. Although a previous study suggested the possible role of unilateral IED in predicting the favourable outcome, the low number of patients with these patterns might lead to misinterpretation (17). Hence, in-

tracranial monitoring should be considered to identify the epileptogenic area, in appropriately selected cases with a clear hypothesis of the epileptogenic area.

## CONCLUSION

Patients with TLE having bilateral independent ictal activity like 'switch-of lateralisation' and 'bilateral asynchrony' in scalp EEG monitoring showed bilateral temporal hypometabolism in FDG-PET studies in parallel with bilateral abnormalities in interictal EEG and MRI. In the presence of these patterns, it is important to be aware of unreliable information about the lateralisation of the epileptogenic area, also gathered from the PET studies.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved from local ethics committee (Date:19/11/2014, No:1738).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.G.Ş., B.M., C.G., N.B.; Data Acquisition- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Data Analysis/Interpretation- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Drafting Manuscript- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., E.Y., N.B.; Critical Revision of Manuscript- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Final Approval and Accountability- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı yerel etik komiteden alınmıştır (Tarih:19/11/2014, Sayı:1738).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.G.Ş., B.M., C.G., N.B.; Veri Toplama- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Veri Analizi/Yorumlama- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Yazı Taslağı- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., E.Y., N.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.; Son Onay ve Sorumluluk- N.G.Ş., B.M., C.G., B.B., A.G., E.Y., N.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;127(Pt 9): 2018-30. [CrossRef]
2. Miller JW, Hakimian S. Surgical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3 Epilepsy):730-42. [CrossRef]
3. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-8. [CrossRef]
4. Ryvlin P, Rheims S. Predicting epilepsy surgery outcome. *Curr Opin Neurol* 2016;29(2):182-8. [CrossRef]
5. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1388-95. [CrossRef]
6. Rosenow F, Bast T, Czech T, Feucht M, Hans VH, Helmstaedter C, et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia* 2016;57(8):1215-20. [CrossRef]
7. Ergun EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. *Semin Nucl Med* 2016;46(4):294-307. [CrossRef]
8. Theodore WH. Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. *Semin Nucl Med* 2017;47(1):44-53. [CrossRef]
9. Miletich RS. Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Neurology. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(5, Neuroimaging): 1636-54. [CrossRef]
10. Horky LL, Treves ST. PET and SPECT in brain tumors and epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22(2):169-84. [CrossRef]
11. Capraz IY, Kurt G, Akdemir O, Hirfanoglu T, Oner Y, Sengezer T, et al. Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015;29:63-8. [CrossRef]
12. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharan A, et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):342-8. [CrossRef]
13. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127(Pt 10):2276-85. [CrossRef]
14. Yang PF, Pei JS, Zhang HJ, Lin Q, Mei Z, Zhong ZH, et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with PET-positive, MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;41:91-7. [CrossRef]
15. Gok B, Jallo G, Hayeri R, Wahl R, Aygun N. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology* 2013;55(5):541-50. [CrossRef]
16. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. *Seizure* 2007;16(6):509-20. [CrossRef]
17. Sirin NG, Yilmaz E, Bebek N, Baykan B, Gokyigit A, Gurses C. Unusual ictal propagation patterns suggesting poor prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: Switch of lateralization and bilateral asynchrony. *Epilepsy Behav* 2018;86:31-6. [CrossRef]



18. Sirin NG, Gurses C, Bebek N, Dirican A, Baykan B, Gokyigit A. A quadruple examination of ictal EEG patterns in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: onset, propagation, later significant pattern, and termination. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(4):329-38. [[CrossRef](#)]
19. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(5):564-70. [[CrossRef](#)]
20. Steinhoff BJ, So NK, Lim S, Luders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology* 1995;45(5):889-96. [[CrossRef](#)]
21. Napolitano CE, Orriols MA. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol* 2010;27(4):285-91. [[CrossRef](#)]
22. Alvim MKM, Morita ME, Yasuda CL, Damasceno BP, Lopes TM, Coan AC, et al. Is inpatient ictal video-electroencephalographic monitoring mandatory in mesial temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis? A prospective study. *Epilepsia* 2018;59(2):410-9. [[CrossRef](#)]
23. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;42(2):282-6. [[CrossRef](#)]
24. Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2007;20(2):194-202. [[CrossRef](#)]
25. von Oertzen TJ. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci. *Curr Opin Neurol* 2018;31(2):184-91. [[CrossRef](#)]
26. Bouvard S, Costes N, Bonnefoi F, Lavenne F, Manguiere F, Delforge J, et al. Seizure-related short-term plasticity of benzodiazepine receptors in partial epilepsy: a [<sup>11</sup>C] flumazenil-PET study. *Brain* 2005;128(Pt6):1330-43. [[CrossRef](#)]
27. Benedek K, Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2006;21(1):26-31. [[CrossRef](#)]
28. Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Seed PT, Elwes RD, Jarosz J, Morris RG, et al. Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;54(9):1811-21. [[CrossRef](#)]
29. Chassoux F, Artiges E, Semah F, Laurent A, Landre E, Turak B, et al. F-FDG-PET patterns of surgical success and failure in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2017;88(11):1045-53. [[CrossRef](#)]
30. Farooque P, Hirsch L, Levy S, Testa F, Mattson R, Spencer D. Surgical outcome in adolescents with mesial temporal sclerosis: Is it different? *Epilepsy Behav* 2017;69:24-7. [[CrossRef](#)]
31. Elwan S, Alexopoulos A, Silveira DC, Kotagal P. Lateralizing and localizing value of seizure semiology: Comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery. *Seizure* 2018;61:203-8. [[CrossRef](#)]
32. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med* 2002;43(9):1167-74.
33. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3):623-42. [[CrossRef](#)]
34. Kang SY, Lee SA, Yim SB, Lim YM, Kang JK, Lee JK. Factors contributing to clinical seizure lateralization in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol* 2005;54(4):191-8. [[CrossRef](#)]
35. Okujava M, Schulz R, Hoppe M, Ebner A, Jokeit H, Woermann FG. Bilateral mesial temporal lobe epilepsy: comparison of scalp EEG and hippocampal MRI-T2 relaxometry. *Acta Neurol Scand* 2004;110(3):148-53. [[CrossRef](#)]
36. Caboclo LO, Garzon E, Oliveira PA, Carrete H, Jr., Centeno RS, Bianchin MM, et al. Correlation between temporal pole MRI abnormalities and surface ictal EEG patterns in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2007;16(1):8-16. [[CrossRef](#)]
37. Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 1999;40(7):899-903. [[CrossRef](#)]
38. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005;65(6):912-8. [[CrossRef](#)]
39. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7(6):525-37. [[CrossRef](#)]
40. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A. Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;47(3):179-88. [[CrossRef](#)]
41. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128(Pt 2):395-404. [[CrossRef](#)]
42. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR, Jr., Cascino GD, Sharbrough FW, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 1998;51(2):465-71. [[CrossRef](#)]
43. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98(4):751-63. [[CrossRef](#)]
44. Gupta PC, Dharampaul, Pathak SN, Singh B. Secondary epileptogenic EEG focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1973;14(4):423-6. [[CrossRef](#)]
45. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42(4):318-35. [[CrossRef](#)]
46. Gollwitzer S, Scott CA, Farrell F, Bell GS, de Tisi J, Walker MC, et al. The long-term course of temporal lobe epilepsy: From unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings. *Epilepsy Behav* 2017;68:17-21. [[CrossRef](#)]
47. Holmes MD, Dodrill CB, Wilensky AJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Unilateral focal preponderance of interictal epileptiform discharges as a predictor of seizure origin. *Arch Neurol* 1996;53(3):228-32. [[CrossRef](#)]

# EVALUATION OF QTC INTERVAL IN CIRRHOSIS PATIENTS WITH VARICEAL HEMORRHAGE

## VARİS KANAMASI OLAN SİROZ HASTALARINDA QTC İNTERVALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rezan KARAALI<sup>1</sup> , Umut PAYZA<sup>1</sup> , Ahmet KAYALI<sup>1</sup> , Firdevs TOPAL<sup>2</sup> , Fatih Esad TOPAL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** R.K. 0000-0003-1831-2566; U.P. 0000-0002-5297-1066; A.K. 0000-0003-2557-0600; F.T. 0000-0001-8270-8309; F.E.T. 0000-0002-9941-4224

**Cite this article as:** Karaali R, Payza U, Kayali A, Topal F, Topal FE. Evaluation of QTc interval in cirrhosis patients with variceal hemorrhage. J Ist Faculty Med 2021;84(2):181-5. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0055

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we investigated the effect of the QTc interval in cirrhosis patients on mortality and morbidity in esophageal variceal hemorrhages.

**Material and Method:** It was retrospectively scanned in a single-centred design. The QTc intervals before and during the bleeding were calculated. The demographic characteristics and mortality status were recorded.

**Results:** Bleeding was detected in 117 of the 156 patients. A total of 83% of these were male, and 17% were female. The QTc interval in these patients measured at the time of bleeding was longer than that measured before bleeding ( $p<0.001$ ). The QTc interval of the patients who died due to bleeding was found to be 509.9 ms. It was calculated for males as 520.6 ms, and 487.4 ms for females. In the ROC analysis that was conducted for the QTc in terms of mortality, the sensitivity was 82.4% and specificity was 79.7% for 464.0 ms in males (AUC:0.785; 95% CI 0.724-0.825). The sensitivity was 77.8% and the specificity was 90.0% for QTc's 454.0 ms cutoff value for females (AUC:856; 95% CI 0.812-0.862).

**Conclusion:** The QTc interval is prolonged in the case of esophageal variceal hemorrhage in patients diagnosed with cirrhosis. A prolonged QTc interval is associated with mortality and morbidity of patients.

**Keywords:** Emergency department, cirrhosis, QTc interval, variceal hemorrhage

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada QTc intervalinin siroz hastalarında meydana gelen özofagus varis kanamasının mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, retrospektif, tek merkezli yapıldı. Hastaların kanama öncesi ve kanama anındaki QTc intervalleri hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri ve mortalite durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Yüz elli altı hastanın 117'sinde kanama saptandı. Bunların %83'ü erkek, %17'si kadındı. Kanama anında ölçülen QTc intervali kanama öncesi ölçülenden uzundu ( $p<0,001$ ). Kanama nedeniyle ölen hastaların QTc süresi 509,9 ms olarak bulundu. Erkekler için hesaplanan QTc değeri 520,6 ms ve kadınlar için hesaplanan 487,4 ms idi. Mortalite açısından QTc için yapılan ROC analizinde, erkeklerde 464,0 ms için sensitivite %82,4 ve spesivite %79,7 olarak bulundu (AUC:0,785; 95% CI 0.724-0,825). Kadınlarda QTc'nin 454,0 ms, cutoff değeri için sensitivite %77,8 ve spesivite %90,0 olarak bulundu (AUC:856; 95% CI 0.812-0,862).

**Sonuç:** Siroz tanısı olan hastalarda özofagus varis kanaması durumunda QTc intervali uzamaktadır. Uzun QTc intervali hastaların mortalite ve morbiditesi ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, siroz, QTc intervali, varis kanaması

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** rezantahtaci@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 10.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 07.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.10.2020 • **Accepted/Kabul:** 05.11.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 01.04.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Cirrhosis is among the most common diseases in terms of hospitalisation and mortality rates worldwide because of the damage to liver cells caused by infections, alcohol, drugs, or hereditary enzyme deficiency (1). Patients are at risk of mortality because of the damage caused by cirrhosis in the liver, as well as its effects on the heart. Cirrhosis causes cardiomyopathy (CCM), which causes weak contraction and relaxation of the heart. CCM has significant electrophysiological changes, which can be detected with Electrocardiogram (ECG) (1, 2). Depolarisation and repolarisation of the ventricles are delayed because of the slow-down of the transmission in the myocardia, which, in return, causes the prolongation of QT interval in the ECG (3). The prolongation in the QT interval causes increased heart rate, decreased myocardial contraction strength, and diastolic dysfunction. The deterioration in the transmission in the ventricle increases the risk of ventricular arrhythmia, especially polymorphic ventricular tachycardia, which can result in ventricular fibrillation and sudden death (2, 4, 5). It was shown in previous studies that the prolonged QT interval because of cirrhosis was directly proportional to the severity of cirrhosis, and there is healing after liver transplantation. For this reason, it is used as the marker of the severity of the disease (1).

Another fatal condition in cirrhotic patients is Gastrointestinal Bleeding (GIB), which is caused mostly by the rupture of the gastro-esophageal varicose veins (6, 7). No matter based on rupture of the gastro-esophageal varicose veins, the 6-week mortality rate of GIB is 0-30% (6). The anemia, hypotension and tachycardia that appear because of the bleeding also cause myocardial ischemia. For this reason, the clinical condition is even more severe in patients with CCM and prolonged QT (8). However, although acute GIB prolongs the QT in patients with cirrhosis without underlying cardiac disease, there was no such effect in those without cirrhosis (6, 8).

In this study, the effect of the esophageal variceal hemorrhage on the QT interval was examined in patients diagnosed with cirrhosis. The effects of the changes in the QT interval on mortality and morbidity of the disease were also investigated in the presence of active bleeding.

## MATERIAL AND METHOD

### Study setting and population

The study was conducted in the Emergency Department of our hospital in a retrospective and single-centre design between January 2009 and December 2019. Our hospital has the largest gastroenterology unit in the area with 50 beds, receiving an average of 65,000 admissions on an annual basis. In addition, the third-degree emergency department is the one that receives the highest emergency service admissions.

Patients diagnosed with cirrhosis and referred to the emergency department with acute gastrointestinal bleeding were scanned in the database of our hospital according to the ICD-10 Diagnostic Code (K 74). The patients with traumas, pregnant women, malignancies, cardiac diseases like heart failure and arrhythmia were excluded from the study. The patients who were over the age of 18, whose QTc intervals were normal in their ECGs that were evaluated in the database, and who had sufficient data available in their files, were included in the study.

### Data collection

The demographic characteristics of the patients like age and gender were recorded from the hospital database. Comorbid disease status was also recorded. The cirrhosis severity was evaluated and recorded according to Child-Pugh Scoring (9, 10). All the Emergency Department admissions of the patients with/without bleeding were recorded according to their protocol numbers. According to the endoscopy reports performed after each admission, bleeding because of the varicose vein was recorded. The ECGs that were taken during routine check-ups no later than 30 days before the admissions due to bleeding were accepted as basic ECG of the patients. In admissions to the Emergency Department with GIB, the ECGs taken before endoscopy were considered as bleeding period ECGs. The ECGs that were taken at the time of hospitalisation for follow-ups of the patients with bleeding in endoscopy were recorded from the archive data as post-bleeding ECGs.

The QT interval was calculated with extremity derivation DII by starting from the QRS complex according to the descending end of the T wave isoelectric line (3). The corrected QT (QTc) value was calculated by using the Bazett Formula. The Bazett Formula is called as QT interval in milliseconds divided into the square root of the RR interval seconds by using the RR interval between the previous and measured complex (11). The American Heart Association (AHA) guide, which issued for extended an QTc period, was taken as the basis. In this Guideline, if the QTc is >460 ms in females, and >450 ms in males, it is considered that the QTc is prolonged (12).

The 30-day mortality of the patients after/as of the admission with bleeding was recorded.

### Statistical method

The statistical analysis of the data was carried out with the IBM Statistics version 24.00 program. The continuous distribution of the data was examined with the Kolmogorov Smirnov Test. The Mann Whitney U Statistical Analysis was used in the comparison of the continuous data between the two groups. A p value <0.05 was considered to be statistically significant.

### Ethical considerations

Permission for the study was obtained from Izmir Katip Çelebi University, Atatürk Education and Research Hospital Ethics Committee (21.01.2020 - 2019-GOKAE-1360). The entire study process was conducted in line with the Helsinki Declaration.

### RESULTS

A total of 156 patients were included in line with the inclusion criteria in our study. All cases had a total of 326 admissions in the Emergency Service because of Gastrointestinal Bleeding (GIB). A total of 118 (76%) of the patients were male, and 38 (24%) were female. The mean age of males was  $61.07 \pm 12.47$ , and the mean age of females was  $57.11 \pm 10.81$ . The mean age of the patients was correlated with their gender. No statistically significant differences were detected between the mean age of males and females who were examined ( $p > 0.05$ ).

According to the endoscopy reports in the database, 117 (76%) of the patients had bleeding. Esophageal variceal hemorrhage was detected in 104 (83%) of the male patients, and in 13 (17%) of the female patients. There was a statistically significant difference between the GIB rates of the male and female cases ( $p > 0.05$ ). A total of 18% of the patients had additional comorbidities; and 29.87% were Child-A, 35.06% Child-B, and 35.07% were Child-C cirrhosis.

Mortality due to GIB was detected in 56 (35.9%) of the patients who were included in the study. A total of 49 (31.4%) of the male patients died because of esophageal variceal hemorrhage.

The mean QTc calculated from ECGs before the bleeding of all patients was found to be 395.5 ms. The QTc value of the male patients was calculated as 398 ms, and that of the female patients was 387.1 ms. No statistical difference was detected in the calculated QTc values of male and female cases.

The mean QTc of the patients who had bleeding was determined to be 473.4 ms in endoscopy. The QTc values of the patients with bleeding were found to be statistically and significantly higher than the QTc values before bleeding ( $p < 0.001$ ). The QTc of male patients with bleeding was 478.7 ms, and 455.1 ms in female patients. A statistical difference was detected in the QTc values calculated from male and female patients who had bleeding ( $p = 0.023$ ).

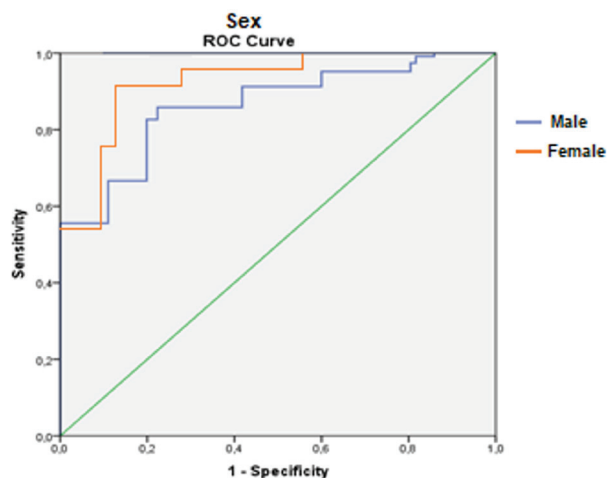
The QTC intervals of the patients who died because of GIB was found to be 509.9 ms. The QTc value calculated for males was 520.6 ms, and 487.4 ms for females. When the mean values of male patients who died because of bleeding were evaluated, the surviving cases had statis-

tically significant differences in terms of the QTc values. When the mean values of female patients who died because bleeding was evaluated, the surviving cases had statistically significant differences in terms of the QTc values (Table 1).

**Table 1:** QTc values in case of bleeding and death by gender

	Male	Female	Total	p
<b>Before bleeding</b>	398.0 ms	387.1 ms	395.5 ms	0.309
<b>During bleeding</b>	478.7 ms	455.1 ms	473.4 ms	<b>0.023</b>
<b>Death due to bleeding</b>	520.6 ms	487.4 ms	509.9 ms	<b>0.041</b>

The QTc cut-off value was calculated in patients who died because of bleeding. This value was 464.0 ms in males. The sensitivity of QTC cutoff value was 82.4%, and the specificity was 79.7% (AUC:0.785; 95% CI 0.724-0.825). This value was 454.0 ms in females. The sensitivity of QTc cutoff value was 77.8%, and specificity was 90.0% (AUC:856; 95% CI 0.812-0.862) (Graphic 1).



**Graphic 1:** Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of QTc interval in predicting mortality

When the QTc values according to bleeding status and mortality were evaluated, there was a statistically significant difference between the QTC values in males based on bleeding and mortality ( $p_{\text{bleeding}} = 0.001$  and  $p_{\text{mortality}} < 0.001$ , respectively). A statistically significant difference was detected in females based on their bleeding and mortality status ( $p_{\text{bleeding}} = 0.016$  and  $p_{\text{mortality}} < 0.001$ , respectively). In this respect, in the case of bleeding in both genders, the QTC intervals were prolonged and the QTc was longer in mortal cases.

## DISCUSSION

Cirrhosis progresses with the destruction of the liver and heart cells. It has complications like portal hypertension, acid, variceal hemorrhage, encephalopathy, hepatorenal-hepatopulmonary syndrome, and hepatocellular carcinoma. Cirrhotic Cardiomyopathy (CCM), in which the systolic and diastolic function deteriorate in the heart, is also observed (5, 11). The CCM was first described by Kowalski and Abelmann as increased cardiac output, decreased stroke volume, normal blood pressure, and decreased systemic resistance (14). In the following years, the diagnostic criteria of the cirrhotic CCM were defined by Figueiredo, and the QTc interval was among the supportive criteria (15).

Bokardiva et al. reported that 46% of the 586 cirrhosis patients developed CCM in their study conducted on cirrhotic CCM prevalence. The QTc interval was prolonged in 75.8% of patients diagnosed with CCM. The risk factors like diabetes, alcohol, hypertension, hypothyroidism, which prolong the duration of QTc, were excluded in this study (2). In his study conducted on Hepatitis C (HCV) patients, Abbas et al. found that QTc was longer than normal in 24.5% of these patients. They also compared patients who had cirrhosis with patients who did not have cirrhosis, and reported that 57.9% of HCV cirrhosis patients had prolonged QTc intervals (1). Mashod Ali et al. conducted a study and evaluated the relation between the severity of cirrhosis and the QTc interval. They evaluated the severity of cirrhosis according to Child-Turcotte-Pugh Classification, and reported that the QTc interval was prolonged in all stages of cirrhosis. In the same study, they emphasised that 72% of Class C patients had QTc intervals longer than expected. It was shown that as the severity of cirrhosis increases, the effects on the heart will also increase, and prolonged QTc intervals in cirrhosis indicated the severity of cirrhosis and cardiac exposure (5). Zambruni et al. reported that the final stage of the effects of cirrhosis on the heart was the prolongation of the QTc intervals. They reported that QTc prolongation indicated high damage to the liver and heart cells (17).

In the present study, the subgroup of patients diagnosed with cirrhosis with pathological and radiological findings and those who had endoscopically-proven esophagus varicose was examined. The QTc interval was detected to be at normal limits in ECG carried out before bleeding of these patients who admitted with GIB complaints. It was also calculated that QTc was prolonged before bleeding in all cases that had bleeding. However, it was found that the male patients with variceal hemorrhage in esophagus had significantly longer QTc interval compared to female patients. We believe that the developing cardiomyopathy and portal hypertension cause a cardiac effect. In addition, we see the ischemia caused by anemia devel-

oping due to bleeding and circulatory disorder on the heart as a prolongation of QTc interval in ECG. However, we also believe that this higher effect in male patients might have occurred because of a higher prevalence of cardiac events and lower cardiac reserves in males. Parallel to our study, Peter et al. conducted a study on cirrhosis patients and showed that the QTc interval was prolonged in cirrhosis patients, and that QTc was longer when variceal hemorrhage developed in these patients (QTc: 468). They also noted that the difference between these two values was an independent risk factor in predicting Hepatorenal syndrome. In this respect, they argued that QTc was a good tool in predicting the severity of cirrhosis and the risk of bleeding (13).

In Zhao et al.'s study, they classified cirrhosis patients according to QTc intervals. Similar to the results of the present study, they reported that there was a significant relation between GIB and QTc prolongation. They also argued that the probability of GIB would be high in cirrhosis patients with a long QTc interval (18). In Trevisani et al.'s study, patients who applied for non-cirrhosis due to upper GIB were evaluated. They compared the ECGs of patients with GIB before and after bleeding, and found that the QTc values were prolonged at the time of bleeding, and only returned to the baseline after 6 months. They also argued that the QTc prolongation detected in patients was associated with GIB (8). In our study, it was found that the normal QTc interval before bleeding was prolonged when bleeding occurred. Our findings support the findings of previous studies.

Another result of our study was that the QTc prolongation after bleeding was associated with mortality. There was a strong and linear relation between QTc intervals and mortality in both genders. The onset of QTc prolongation in patients with cirrhosis is also increased in direct proportion to mortality. As QTc is prolonged, mortality increases. Biselli et al. evaluated the effect of MELD-Na score and QTc interval on 6-week mortality. They included patients who lived for at least one day after bleeding in their study, and recommended a new scoring that included the MELD-Na score and QTc. He argued that this new scoring was more specific and sensitive in predicting mortality (6). Parallel to the findings obtained in our study, Biselli et al. revealed the strong relation of QTc with mortality.

## CONCLUSION

QTc is an easy-to-calculate, non-invasive and reliable method for these patients. We believe that this prolongation in QTc interval in patients especially with high-volume bleeding like esophagus variceal hemorrhage will be a guide to indicate mortality and morbidity. For this reason, we believe that the changes in the QTc interval should be closely monitored in patients diagnosed with cirrhosis.

## Limitations

Although the study was conducted in a hospital with the largest gastroenterology unit in the region, it was done as a single-centre. In addition, it is necessary to support the results with further studies to be conducted with wider patient groups.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Education and Research Hospital Ethics Committee (Date:21.01.2020-2019, No:GOKAE-1360).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- R.K.; Data Acquisition- R.K., F.T., A.K., H.M.B.; Data Analysis/Interpretation- R.K., U.P., F.E.T., A.K.; Drafting Manuscript- R.K., A.K.; Critical Revision of Manuscript- U.P., F.T., F.E.T.; Final Approval and Accountability- R.K. U.P., A.K., F.T., F.E.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:21.01.2020-2019, Sayı:GO-KAE-1360).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-R.K.; Veri Toplama-R.K., F.T., A.K.; Veri Analizi/Yorumlama- R.K., U.P., F.E.T., A.K.; Yazı Taslağı- R.K., A.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- U.P., F.T., F.E.T.; Son Onay ve Sorumluluk- R.K. U.P., A.K., F.T., F.E.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.









**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Abbas A, Khan F, Rehman S, Ahsan O, Afzal A. Comparison of QTC interval prolongation in cirrhotic and non-cirrhotic chronic hepatitis c patients. *Annals of Pims* 2018;14(2):135-8.
2. Bokarvadia R, Jain M, Kedarisetty C, Varghese J, Venkatarama J. prevalence and clinical presentation of cirrhotic cardiomyopathy: a single centre experience from Southern India. *Indian Journal Of Gastroenterology* 2019; 38(2):150-7. [CrossRef]
3. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTC interval prolongation: A Review. *Am J Cardiol* 1993;72:23-5. [CrossRef]
4. Elming H, Brendorp B, Køber L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002;6:289-94. [CrossRef]
5. Ali M, Shahzad A, Adil IK, Alam S, Noor H, Imran A, Ganito N. Frequency of Corrected QT Interval in Patients With Cirrhosis. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMCC)* 2016;20(2):79-81.
6. Biselli M, Gramenzi A, Lenzi B, Dall'Agata M, Pierro ML, Perricone G, et al. Development and validation of a scoring system that includes corrected QT interval for risk analysis of patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1388-97. [CrossRef]
7. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008;57:814-20. [CrossRef]
8. Trevisani F, Di Micoli A, Zambruni A, Biselli M, Santi V, Erroi V, et al. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(10):1510-5. [CrossRef]
9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. In: Child, C.G., Ed., *The Liver and Portal Hypertension*, Saunders, Philadelphia, 1964.P.50-64.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9. [CrossRef]
11. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:53-70. [CrossRef]
12. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardio* 2009;53(11):982-91. [CrossRef]
13. Peter G, George PC, Villyoth MP, Sivaraman S, Hamza RE, Sriji SBK, et al. QT interval prolongation: A risk factor for development of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *Tropical Gastroenterology* 2014;35(3):157-63. [CrossRef]
14. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953;32(10):1025-33. [CrossRef]
15. Figueiredo A, Bermejo FR, Perdigo R, Marcelino P. The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:539412. [CrossRef]
16. Pudila R, Peloucha R, Prausa R, Vasatovab M, Hulekc P. Heart failure in patients with liver cirrhosis. *Cor et Vasa* 2013;55(4):391-6. [CrossRef]
17. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44(5):994-1002. [CrossRef]
18. Zhao J, Qi X, Hou F, Ning Z, Zhang X, Deng H, et al. Prevalence, risk factors and in-hospital outcomes of qtc interval prolongation in liver cirrhosis. *Am J Med Sci* 2016;352(3):285-95. [CrossRef]

# HOLOPROSENCEPHALY: CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN THE ETIOPATHOGENESIS OF 127 ANTENATAL CASES

## HOLOPROZENSEFALİ: 127 ANTENATAL OLGUNUN ETYOPATOGENEZİNDE KROMOZOM ANOMALİLERİ

Birsen KARAMAN<sup>1,2</sup> , Selvi ERGİN<sup>2</sup> , Hülya KAYSERİLİ<sup>2,4</sup> , Atıl YÜKSEL<sup>3</sup> , Nihan Bilge SATKIN<sup>2</sup> , İbrahim Halil KALELİOĞLU<sup>3</sup> , Recep HAS<sup>3</sup> , Seher BAŞARAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Child Health Institute, Pediatric Basic Sciences, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup>Koç University, School of Medicine, Medical Genetics Department, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** B.K. 0000-0001-8640-0176; H.K. 0000-0003-0376-499X; A.Y. 0000-0002-6487-0860; S.E. 0000-0002-5817-624X; B.N.S. 0000-0003-2257-4294; İ.H.K. 0000-0003-1349-2561; R.H. 0000-0002-1372-8506; S.B. 0000-0001-8668-4746

**Cite this article as:** Karaman B, Ergin S, Kayserili H, Yuksel A, Satkin NB, Kalelioglu IH, et al. Holoprosencephaly: chromosomal abnormalities in the etiopathogenesis of 127 antenatal cases. J Ist Faculty Med 2021;84(2):186-91. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0071

### ABSTRACT

**Objective:** Holoprosencephaly (HPE, #MIM 236100) is the most common developmental defect of midline cleavage in the human forebrain. Environmental, genetic, and multifactorial causes are involved in its etiology. About half of the cases have chromosome aberrations such as trisomies 13 and 18, triploidy and structural imbalances. Single gene mutations have been shown in ~25% of cases. In this retrospective study, we aimed to determine the etiological factors related to HPE in 127 fetuses.

**Material and Method:** This study comprises 127 prenatally diagnosed fetal HPE samples from a period of 25 years, which were evaluated by karyotyping, fluorescence in situ hybridization (FISH) and aCGH investigation.

**Results:** A total of 64 (50.39%) chromosome aberrations were identified in this cohort. The predominant chromosomal abnormality was trisomy 13 (n=38), which was followed by trisomy 18 (n=8) and triploidy (n=5). Terminal 7q deletion was the most frequent structural anomaly (n=10, of which 5 were de novo deletion, 4 were an unbalanced product of maternal translocations and one unknown in origin) and the deletion of 18p was detected in one case. In the remaining two cases, we detected trisomy 20 and pericentric inversion 11 coincidentally.

**Conclusion:** This study, indicates that in the presence of clinical findings suggesting HPE, cytogenetic and molecular cytogenetic studies should be performed. An aCGH study must also be done for submicroscopic chromosomal anomalies, to determine

### ÖZET

**Amaç:** Holoprosensefali (HPE, #MIM 236100), ön beyin orta hat bölünmesinde en sık görülen gelişimsel bozukluktur. Etiyolojisinde, çevresel, genetik ve multifaktöriyel hastalıklar rol oynamaktadır. Vakaların yaklaşık yarısında, trizomi 13 başta olmak üzere, trizomi 18 ve triploidi gibi sayısal anomaliler ve yapısal kromozom anomalileri bulunmaktadır. Olguların ~%25'inde tek gen mutasyonları gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışmada fetal dönemde saptanan 127 fetüste HPE etiolojisinde rol oynayan faktörlerin araştırılması planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, 25 yıllık bir periyotta fetal ultrasonografide HPE tanısı konmuş 127 fetusta yapılan klasik karyotipleme, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve aCGH incelemelerinin sonuçlarını içermektedir.

**Bulgular:** Bu kohortta olguların 64 (%50,39)'ünde bir kromozom anomalisi tespit edildi. En sık görülen sayısal kromozomal anomalisi beklediği gibi trizomi 13 (n=38) idi, bunu sırasıyla trizomi 18 (n=8) ve triploidi (n=5) izlemiştir. Yapısal kromozom anomalilerinden terminal 7q delesyonu en sık görülen anomaliydi (n=10, 5'i de novo, 4'ü maternal translokasyonun dengesiz ürünü, 1 olgunun kökeni ise bilinmiyordu). Bir olguda 18. kromozomun p kolunda bir delesyon saptandı. Kalan 2 olguda tesadüfi olarak trizomi 20 ve 11. kromozomda perisentrik bir inversiyon saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma, HPE klinik bulguların varlığında sitogenetik ve moleküler sitogenetik çalışmaların birlikte veya tamamlayıcı olarak yapılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle aCGH ça-

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** bkaraman@istanbul.edu.tr

**Submitted/Başvuru:** 09.06.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 15.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 08.09.2020 • **Accepted/Kabul:** 19.10.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 31.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

their sizes, real breakpoints and identify possible novel genes that might play a role in HPE etiology.

**Keywords:** Holoprosencephaly, HPE, #MIM 236100, nervous system malformations, prenatal diagnosis

İşması submikroskopik yapısal kromozomal anomalilerin boyutlarını ve kırk noktalarını, bölgede yer alan genleri belirlemekte olduğu kadar HPE etiolojisinde rol oynayabilecek olası yeni genleri tanımlamak için de yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Holoprosensefali, HPE, #MIM 236100, merkezi sinir sistemi, prenatal tanı

## INTRODUCTION

Holoprosencephaly (HPE, #MIM 236100), resulting from failed forebrain separation during early embryogenesis, is the most common developmental defect in humans with an incidence of 1:250 in first trimester fetuses and 1:10 000 in newborns (1).

This malformation of the forebrain is often associated with a wide spectrum of facial anomalies, from severe to mild, such as cyclopia with proboscis, hypoplasia of the nose with a single nostril, agenesis of the premaxilla, cleft lip/palate, midfacial hypoplasia, single maxillary central incisor and hypotelorism. According to central nervous system (CNS) findings, HPE is classified into 4 groups: (i) alobar, when the hemispheres are not separated and a "monoventricle" is formed; (ii) semilobar, when the hemispheres and ventricles are partly separated and the interhemispheric fissure is only posteriorly present; (iii) lobar, when the cerebral hemispheres and lateral ventricles are separated but variable regions may partly or mildly be fused, and the peripheral olfactory nerves and bulbs are absent, and (iv) the middle interhemispheric fusion variant (MIHV), when the posterior-frontal and parietal lobes are not separated and the corpus callosum is absent (2-5).

HPE is an etiologically heterogeneous condition, which can result from chromosome aberrations, single gene mutations or environmental factors. Chromosomal aberrations are the most common etiological factor, detected in about 50% of affected individuals. Numerical (trisomy 13, trisomy 18 and triploidy), as well as structural chromosomal anomalies including submicroscopic aberrations have been associated with HPE. Structural chromosomal anomalies led the way in identifying the genes and pathways related to HPE. After the identification of Sonic Hedgehog (SHH) at 7q36 in 1996, 14 genes and 35 related loci have been published (6-8). *ZIC2* at 13q32, *SIX3* at 2p21, *TGIF1* at 18p11.3, *PTCH1* at 9q22 are reported as major causative genes and mutations in those genes are identified in about 25% of chromosomally normal cases (9-12). Single gene mutations are mostly identified in postnatal than in prenatal cases since major chromosome aberrations are lethal (13, 14).

We report here the results of classical and molecular karyotyping in 127 fetuses with HPE detected antenatally by ultrasonographic or fetal MRI evaluation.

## MATERIAL AND METHOD

This study consists of classical karyotyping, and molecular cytogenetic examination of 127 samples from fetal tissue following the prenatal diagnosis (PD) of HPE. The examinations were carried out at the Medical Genetics Department of Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, during a time span of 25-years. Fetal ultrasonography (USG) and invasive procedures were performed at the Perinatology Division of the Obstetrics and Gynecology Department of the same faculty. Fetal tissue samples were obtained by chorionic villus sampling (n=34), amniocentesis (n=26) and fetal blood sampling (n=67). Karyotype analysis was performed using G-banded chromosomes at 500-550 band levels (except for 4 cases, examined at 400-450 band-levels). After 2007, cases with normal karyotype or a deletion encompassing the 7q36 band were further investigated with FISH using subtelomeric probe 7q36.3 (n=36) (Cytocell, Cambridge, UK). After 2011, aCGH was performed in 29 cases using Agilent SurePrintG3 CGH+SNP Microarray Kit (4x180K), according to the manufacturer protocol. These works were a part of routine clinical genetic evaluation. Written informed consent was obtained from the parents for all genetic tests. This study was approved by the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine research ethics committee (2011/1275-642, 27.07.2011).

## RESULTS

This study consists of 127 fetal samples with antenatal suspicion of HPE from a single center over a period of 25 years and is the largest series for prenatal work-up of HPE with cytogenetic and molecular cytogenetic analysis. The mean maternal age at the diagnosis was 30.5 years (range 16 to 45). The male to female sex ratio of fetuses was 1.2:1. Postmortem physical examinations were performed in 55, and fetal autopsy in 18 fetuses, for confirmation of HPE. The mean gestational age at the time of USG diagnosis was 21.7 weeks (range 11-38).

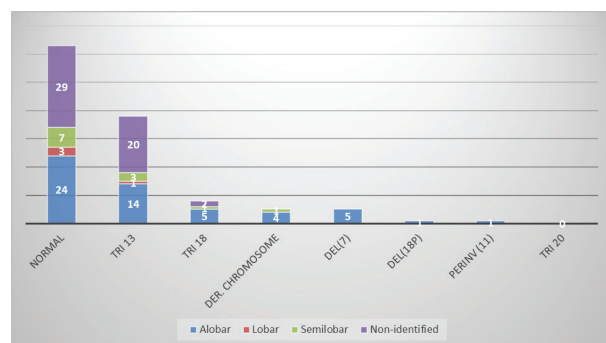
Fifty-four of the fetuses (42.51%) presented with alobar, 12 (9.44%) with semilobar, four with lobar HPE (3.14%), one with MIHV (0.787%) and in 56 (44.09%) the HPE sub-classification was not performed (Table 1). Two fetuses with a normal result were monozygotic twins. One of the twin pair presented with HPE, although its partner did not display any USG findings of HPE, a minor form could not be excluded. Five families with a history of more than one affected fetus with HPE had normal cytogenetic results.



**Table 1:** Distribution of HPE types among chromosomal abnormalities

	n=127	% ratio in all cases	% ratio in anomalies
<b>Normal karyotype</b>	63	49.6	
<b>Chromosome abnormalities</b>	64	50.4	
<b>Trisomy 13</b>	38	29.9	59.4
<b>Trisomy 18</b>	8	6.29	12.5
<b>Triploidy</b>	5	3.93	7.8
<b>Derivative chromosomes</b>	5 (4 mat+1 unknown)	3.93	7.8
<b>7q deletion</b>	5 (dn)	3.93	7.8
<b>18p deletion</b>	1	0.78	1.56
<b>Trisomy 20</b>	1	0.78	1.56
<b>Pericentric inversion</b>	1	0.78	1.56

Chromosomal aberrations were found in 64 of 127 fetuses (50.39%) of which 62 (48.81) were considered to be causatively related to the brain malformation. The results are summarized in Figure 1. Of the 57 fetuses investigated by classical karyotyping between 1994 and 2007, 25 (43.85%) had visible chromosome anomalies (trisomy 13 in 17 cases, triploidy in two, trisomy 18 in one, a derivative chromosome 7 as an unbalanced product of a maternal translocation in three, de novo 7q terminal deletion in one). After 2007, 70 fetal samples were karyotyped, and chromosome anomalies were detected in 39 (55.71%). The detailed description of the anomalies were as follows; trisomy 13 in 21, trisomy 18 in seven, triploidy in three, a *de novo* terminal deletion of 7q in four (two being the MZ twin pair), a derivative chromosome 7 as an unbalanced product of a maternal translocation in one and deletion 18p detected in one case. In addition to those chromosome aberrations which



**Figure 1:** Fetal USG classification of HPE and their relation to karyotype abnormality  
 DER: Derivative, Tri: Trisomy, DEL: Deletion, PERINV: Pericentric inversion

all involve at least one HPE gene, two further presumably unrelated anomalies were detected: one was a pericentric inversion of chromosome 11 inherited from healthy a father, and the other non-mosaic trisomy 20.

Five cases in 4 pregnancies (counted as 2 because one case was twin) maternal unbalanced translocations were identified after fetal karyotyping. All were related to the 7q36 band, and the reciprocal breakpoints were 3p23, 3q28, 15q26.2 and 21q23.3. All cases with normal karyotype (n=34) were further investigated with FISH using a subtelomeric 7q probe, and four were found to have a 7q microdeletion. One case had a 3.5 Mb deletion of 18p encompassing the *TGIF1* gene with a MLPA P070 probe set. In 29 fetal samples with normal karyotype, aCGH study was performed, and four fetuses with 7q microdeletion were identified. We detected 7q deletion and 9p duplication in aCGH examination in one case (~11,5 Mb with coordinates 147,250,584-158,816,094 and 22,3 Mb with coordinates 0-22,266,593), karyotype and FISH analysis of this case were normal. Retrospectively, those two aberrations were missed by karyotyping due to the poor quality of the chromosome preparations (at 400-450 band level). All remaining 26 cases with normal karyotypes also had normal aCGH results. ACGH results revealed that the *de novo* 7q microdeletions had identical coordinates (158,816,094) at q terminal breakpoints, but proximal breakpoints varied and deletion sizes differed for each case except the monozygotic twins (147,250,584; 150,997,359; 152,468,942; and 153,380,709).

## DISCUSSION

HPE arises from developmental failure at the rostral end of the neural tube during early embryogenesis (15). The phenotypic spectrum shows inter and intrafamilial variability, from severe CNS and facial anomalies to clinically normal phenotypes (16, 17). It is estimated that only 70% of obligate carriers show minor clinical features of HPE, suggesting incomplete penetrance and variable expression (16). Thus, chromosomal abnormalities, including numerical, structural, and submicroscopic imbalances were the cause of half of all HPE cases in the present report. All instances, involved known HPE genes.

Gene mutations can also cause both syndromic and non-syndromic HPE. It has been suggested that 25% of HPE cases carry a mutation in a single gene (18). Teratogenic and environmental agents have also been reported as aetiological factors. Determining the etiology of HPE is important for genetic counselling, especially in estimating the recurrence risk. When numerical aberrations are detected, the recurrence risk is low; although, taking germ line mosaicism into account, foetal karyotyping should be recommended for future pregnancies (19). In cases with structural chromosomal abnormalities, parental studies must be performed to exclude balanced rear-

rangement with high recurrence risk. The same is true if a submicroscopic alteration is detected by molecular cytogenetic techniques. Another reason for parental studies is phenotypic variability. If a gene mutation or a7q36 microdeletion is detected by mutation analysis, karyotyping and/or FISH, parental studies should be performed to exclude an undetected minor manifestation or even incomplete penetrance, and the parents should also be examined clinically. The MZ twin pair with discordant phenotype displaying *de novo* 7q36 microdeletion is a very impressive example of the variable phenotypes caused by the same mutation in *SHH* (possibly due to epigenetic mechanisms) (20).

The proportion of chromosome anomalies in live births with HPE ranges from 25- 45%, and it is distinctly higher in early pregnancy, since numerical abnormalities frequently result in a non-viable foetus. The rate of chromosomal abnormalities in our cohort was 50.4%, and we further confirmed that observation. The mean gestational age at the time of USG diagnosis was 20.1 weeks for cases with numerical chromosome anomalies, and this did not differ significantly from foetuses with structural imbalances and chromosomally normal foetuses (22.5 and 22 weeks, respectively). The detection rate of chromosomal imbalances was 43.9% in the first period of the study, when only classical karyotyping was available. After the implementation of molecular cytogenetic techniques in 2007, a total of 36 chromosomal imbalances were diagnosed in 70 foetuses with HPE (51.42%). Theoretically, if the karyotype resolution had been high (>550 band level) in all cases (which is unfortunately not the case in a diagnostic laboratory), with the exception of the 18p microdeletion and three other cases all cytogenetic aberrations in the cohort could have been identified.

According to previously published data, trisomy 13, including cryptic rearrangements, comprises up to 75% of the chromosome anomalies in HPE. It has also been reported that about approximately 20% of the anomalies had were triploidy and 1%-2% had trisomy 18 (21, 22). In our cohort, the detection frequencies of trisomy 13, trisomy 18, and triploidy were 59.4, 12.5 and 7.8%, respectively, with much lower rates for trisomy 13 and triploidy but a higher frequency of trisomy 18 than previously reported. This finding might be a coincidence, because targeted sequencing of HPE-related genes was not performed and the aberration is probably confined to extra-foetal tissues. *De novo* or familial 7q deletions were also observed at significant rates (7.8%-7.8% respectively) in our cohort, probably due to the targeted FISH analysis for 7q microdeletions. In our cohort, we detected two incidental chromosome abnormalities, one, of them with a paternally transmitted inv(11), and the other with trisomy 20. The inv(11) is probably not related to HPE in the foetus since it was also present in the healthy father as well, the region does not involve a known

HPE gene (1-3). The significance of trisomy 20 in extra embryonic cells is unclear, and to the best of our knowledge, no cases of HPE with prenatal diagnosis of trisomy 20 have been reported.

Structural chromosomal anomalies associated with HPE have also been reported. In HPE, structural chromosome anomalies are mostly seen in 13q, 18p11.2, 7q36, 3p24, p21 and 21q22.3 regions. These regions are also the loci where autosomal dominant inherited HPE genes are localized (23). Structural chromosome anomalies have resulted in the identification of novel genes associated with HPE. In this cohort, the four identified unbalanced products of maternal reciprocal translocations had one breakpoint at 3p23, 3q28, 15q26.2, 21q22.3, and shared a terminal breakpoint at 7q36. In all these cases, the HPE phenotype is presumably related to monosomy of 7q36->qter, which encompasses the *SHH* locus. However, in one, the derivative chromosome had a concomitant duplication of 3p23->pter, which may have contributed to the phenotype, as the association between 3p duplication and HPE is well documented (24). Ginocchio et al. reviewed HPE cases with 3p duplications and almost all had lobar HPE (24). Our case also displayed lobar HPE. Another unbalanced offspring of a balanced reciprocal translocation was monosomic for 7q36->qter and trisomic for 21q22.3->qter. The minimal critical region of HPE1 locus is on 21q22.3 the the monosomy of this region is associated with HPE; however, HPE has rarely been reported in association with trisomy 21 (25). Only one case with partial duplication of 21q22.3 and monosomy 18p11.2 as an unbalanced product of a maternal translocation has been reported to display HPE, which can be attributed to the monosomy 18p, which includes *TGIF1* gene (26). Another familial case reported by Balci et al. showed a clear association between HPE and with monosomy 18p (27). A *de novo* terminal deletion of 18p was identified in our cohort by multiplex ligation-dependent probe amplification, and confirmed by subtelomeric FISH studies, and HPE was associated with haploinsufficiency of the *TGIF1* gene located at 18p11.

Bendavid et al. demonstrated that submicroscopic aberrations are a most frequent causes of HPE, with 17% of *de novo* anomalies detected by aCGH analysis (28). Performing aCGH in 29 cases with normal karyotype revealed one chromosome anomaly that should have been detected by karyotyping, but was missed due to poor quality chromosome preparations. All other CNVs identified were in known recurrent regions.

To date, more than 14 genes have been associated with non-syndromic HPE. *SHH* (HPE3) located on 7q36 was described first, and is the most frequent causative gene in nonchromosomal and nonsyndromic HPE, accounting for approximately 12% of cases (18). According

to Raam et al. in all non-syndromic HPE patients with normal chromosomes, molecular analysis should be performed for the most common genes *SHH*, *ZIC2*, and *SIX3* as a first step (29). If no mutation is found, then *TGIF1* and *GLI* family zinc finger 2 should be analysed. Mutations in the four major genes (*SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF1*) were identified in 25% of cases. The *SHH*, *SIX3*, and *TGIF1* mutations were inherited in more than 70% of these cases, whereas 70% of *ZIC2* mutations occurred *de novo*. There was a positive correlation between the severity of the brain malformation and facial features for *SHH*, *SIX3* and *TGIF1* mutations, but no such correlation was shown for *ZIC2*. The most severe HPE types were associated with *SIX3* and *ZIC2* mutations, whereas microforms were associated with *SHH* mutations (30). HPE was found in five families in our cohort in at least two pregnancies, and only one of these families was consanguineous (the parents were first cousins). In one case with normal karyotype, a physical examination of the parents revealed that the mother had a single maxillary central incisor, and in the consanguineous family, both parents had hypotelorism. Molecular studies were performed on the two families with normal karyotypes and causative genes were *SHH* in one family (Solomon' personnel communication) and *SIX3* in the other (Duborg' personnel communication).

Families are understandably concerned about the recurrence risk of HPE; therefore, the delineation of HPE etiology is very important for genetic counselling and the monitoring of future pregnancies. If a genetic aetiology is found, prenatal diagnosis should be recommended in the first trimester of subsequent pregnancies. However, the wide spectrum of the phenotypic variation should be taken into consideration, and USG examination is crucial.

## CONCLUSION

When HPE is diagnosed prenatally, physical examination and cytogenetic analysis of the parents is essential. If high-resolution chromosome analysis is performed, almost all aberrations, including specific microdeletions, can be detected in more than half of the patients. As the identification of submicroscopic aberrations aids in the identification of new loci and genes, aCGH should be performed as a secondary test in cases with normal karyotype. If aCGH studies also reveal normal results, sequencing of related genes should be the third test performed. However, incomplete penetrance and variable phenotypic presentation should be taken into consideration during genetic counselling.

We are planning to investigate single gene disorders in cases where chromosome anomalies are not detected by any available technique in this study.

**Note:** The editor in chief was not involved in the evaluation, peer-review and decision processes of the article, and these processes were carried out by the associate editors.

**Acknowledgment:** The authors wish to special thanks to Prof. Dr. Albert Schinzel for his critical review of the manuscript. We are grateful to the family members for their participation in this study.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date:27.07.2011, No:2011/1275-642).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Data Acquisition- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Data Analysis/Interpretation- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Drafting Manuscript- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Critical Revision of Manuscript- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Final Approval and Accountability- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the Research Fund of Istanbul University (Project No:6155, 17468 and 615722730)

**Not:** Makalenin değerlendirme, hakem ve karar süreçlerinde baş editör yer almamış, ilgili yardımcı editörler tarafından süreçler yürütülmüştür.

**Teşekkür:** Yazarlar, makalede eleştirel değerlendirmesi için Prof. Dr. Albert Schinzel'e ve aile üyelerine çalışmaya katılmaları nedeniyle teşekkür ediyorlar.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:27.07.2011, Sayı:2011/1275-642).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Veri Toplama- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Veri Analizi/Yorumlama- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Yazı Taslağı- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.; Son Onay ve Sorumluluk B.K., S.E., H.K., A.Y., N.B.S., İ.H.K., R.H. S.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje No: 6155, 17468 ve 615722730).

## REFERENCES

1. Solomon BD, Lacbawan F, Mercier S, et al. Mutations in ZIC2 in human holoprosencephaly: description of a novel ZIC2 specific phenotype and comprehensive analysis of 157 individuals. *J Med Genet* 2010;47(8):513-24. [\[CrossRef\]](#)
2. Cohen HL & Sivit CJ. Holoprosencephaly. In: Cohen HL, Sivit CJ. (eds.) *Fetal and pediatric ultrasound: a casebook approach*. New York: McGraw-Hill. 2001.
3. Muenke M, Beachy PA. Genetics of ventral forebrain development and holoprosencephaly. *Curr Opin Genet Dev* 2000;10(3):262-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Barkovich A, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(2):431-40.
5. Hahn JS, Barnes PD, Clegg NJ. Septopreoptic holoprosencephaly: a mild subtype associated with midline craniofacial anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(9):1596-601. [\[CrossRef\]](#)
6. Belloni E, Muenke M, Roessler E, et al. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14(3):353-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14(3):357-60. [\[CrossRef\]](#)
8. Rosenfeld JA, Ballif BC, Martin DM, et al. Clinical characterization of individuals with deletions of genes in holoprosencephaly pathways by aCGH refines the phenotypic spectrum of HPE. *Hum Genet* 2010;127(4):421-40. [\[CrossRef\]](#)
9. Brown SA, Warburton D, Brown LY, et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue of Drosophila odd-paired. *Nat Genet* 1998;20(2):180-3. [\[CrossRef\]](#)
10. Wallis DE, Roessler E, Hehr U, et al. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1999;22(2):196-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Gripp KW, Wotton D, Edwards MC, et al. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet* 2000;25(2):205-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Ming JE, Kaupas ME, Roessler E, et al. Mutations in PATCHED-1, the receptor for SONIC HEDGEHOG, are associated with holoprosencephaly. *Hum Genet* 2002;110(4):297-301. [\[CrossRef\]](#)
13. Pineda-Alvarez DE, Dubourg C, et al. Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(1):93-101. [\[CrossRef\]](#)
14. Dubourg C, Lazaro L, Pasquier L, et al. Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: Mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004;24(1):43-51. [\[CrossRef\]](#)
15. Lewis AJ, Simon EM, Barkovich AJ, et al. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: a distinct cliniconoradiologic subtype. *Neurology* 2002;24;59(12):1860-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Cohen MM, Jr. 1989. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 1989;40(3):211-35. [\[CrossRef\]](#)
17. Ming JE, Muenke M. Holoprosencephaly: from Homer to Hedgehog. *Clin Genet* 1998;53(3):155-63. [\[CrossRef\]](#)
18. Solomon BD, Bear KA, Wyllie A, et al. Genotypic and phenotypic analysis of 396 individuals with mutations in Sonic Hedgehog. *J Med Genet* 2012;49(7):473-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Wraith JE, Super M, Watson GH, Phillips M. Velo-cardio-facial syndrome presenting as holoprosencephaly. *Clin Genet* 1985;27(4):408-10. [\[CrossRef\]](#)
20. Heijmans BT & Mill J. Commentary: The seven plagues of epigenetic epidemiology. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):74-87. [\[CrossRef\]](#)
21. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1256-62. [\[CrossRef\]](#)
22. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):285.e1-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Schell U, Wienberg J, Kohler A, et al. Molecular characterization of breakpoints in patients with holoprosencephaly and definition of the HPE2 critical region 2p21. *Hum Mol Genet* 1996;5(2):223-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Ginocchio VM, De Brasi D, Genesis R, et al. Sonic Hedgehog deletion and distal trisomy 3p in a patient with microphthalmia and microcephaly, lacking cerebral anomalies typical of holoprosencephaly. *Eur J Med Genet* 2008;51(6):658-65. [\[CrossRef\]](#)
25. Basu S, Kumar A, Das BK. Down syndrome (trisomy 21) with premaxillary agenesis and semilobar holoprosencephaly. *Am J Med Genet A* 2009;149A(11):2578-80. [\[CrossRef\]](#)
26. Chen CP, Chern SR, Wang W, et al. Prenatal diagnosis of partial monosomy 18p(18p11.2-->pter) and trisomy 21q(21q22.3-->qter) with alobar holoprosencephaly and premaxillary agenesis. *Prenat Diagn* 2001;21(5):346-50. [\[CrossRef\]](#)
27. Balcı S, Tumer C, Karaca C, Bartsch O. Familial ring (18) mosaicism in a 23-year-old young adult with 46,XY,r(18)(:p11-->q21:)/46,XY karyotype, intellectual disability, motor retardation and single maxillary incisor and in his phenotypically normal mother, karyotype 47,XX,+r(18)(:p11-->q21:)/46,XX. *Am J Med Genet A* 2011;155A(5):1129-35. [\[CrossRef\]](#)
28. Bendavid C, Rochard L, Dubourg C, et al. Array-CGH analysis indicates a high prevalence of genomic rearrangements in holoprosencephaly: an updated map of candidate loci. *Hum Mutat* 2009;30(8):1175-82. [\[CrossRef\]](#)
29. Raam MS, Solomon BD, Muenke M. Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr* 2011;48(6):457-66. [\[CrossRef\]](#)
30. Mercier S, Dubourg C, Garcelon N, et al. New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet* 2011;48(11):752-60. [\[CrossRef\]](#)

# CLINICOPATHOLOGIC FEATURES OF PROBABLY MALIGNANT ADNEXAL MASSES WITHOUT SIGNS OF ASCITES AND CARCINOMATOSIS

## ASİT VE KARSİNOMATOZİS BULGUSU OLMAYAN YÜKSEK OLASILIKLA MALİGN ADNEXİYEL KİTLELERİN KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Harika YUMRU ÇELİKSOY<sup>1</sup> , Hamdullah SÖZEN<sup>1</sup> , Hatice Merve BAKTIROĞLU<sup>1</sup> , Samet TOPUZ<sup>1</sup> ,  
Yavuz SALİHOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** H.Y.Ç. 0000-0002-8936-5211; H.S. 0000-0003-1894-1688; H.M.B. 0000-0001-8931-8397; S.T. 0000-0002-9069-0185; Y.S. 0000-0002-1097-0727

**Cite this article as:** Yumru Celiksoy H, Sozen H, Baktiroglu HM, Topuz S, Salihoglu Y. Clinicopathologic features of probably malignant adnexal masses without signs of ascites and carcinomatosis. J Ist Faculty Med 2021;84(2):192-6. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0038

### ABSTRACT

**Objective:** Our objective was to assess the patients who have probable early stage ovarian cancer.

**Material and Method:** Between 2010-2018, 208 patients with isolated adnexal masses who underwent surgery due to presumed malignancy were analyzed. We excluded patients with radiologic evidence of ascites and tumour implants.

**Results:** According to the final pathology reports, 52 (25%) of 208 patients had benign tumours, 46 (22%) were borderline, and 110 (53%) patients' tumours were malignant. The most unexpected benign tumours were serous cystadenofibroma. Of the malignant tumours, 3 were uterine sarcomas, 8 were metastatic ovarian tumours (all gastrointestinal origin), and 99 were primary ovarian cancers. Seventy-six of 99 primary ovarian cancers were epithelial and 23 were nonepithelial. The most common histologic types were respectively serous and endometrioid adenocarcinoma. Seventy-six percent of primary ovarian cancers were early stage (stage 1-2) and 24% were advanced stage (stage 3-4).

**Conclusion:** Patients with a suspicious adnexal mass, even if ascites or carcinomatosis are not existing, have a high rate of malignancy and should be managed considering this risk.

**Keywords:** Adnexal mass, ovarian cancer, malignancy

### ÖZET

**Amaç:** Amacımız muhtemelen malign adneksiyel kitlesi olan hastaları değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2018 yılları arasında salt adneksiyel kitlesi olan ve malignite riski nedeniyle ameliyat yapılan 208 hastanın medikal verileri incelendi. Radyolojik olarak asit ve tümöral implant bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Nihai patoloji raporlarına göre 208 hastanın 52'si (%25) benign, 46'sı (%22) borderline ve 110'u (%53) malign idi. En beklenmedik benign tümör seröz kistadenofibrom idi. Malign tümörlerin 3'ü uterin sarkom, 8'i metastatik over kanseri (tümü gastrointestinal kaynaklı), 99'u primer over kanseri idi. Doksan dokuz primer over kanserinin 76'sı epitelyal, 23'ü nonepitelyal idi. En sık görülen histolojik tipler sırasıyla, seröz ve endometrioid adenokarsinom idi. Primer over kanserlerinin %76'sı erken evrede (evre 1-2), %24'ü ileri evrede (evre 3-4) idi.

**Sonuç:** Şüpheli adneksiyel kitlesi olan hastalarda, asit veya karsinomatosis bulgusu olmasa bile, yüksek malignite riski mevcuttur ve bu risk göz önünde bulundurularak yönetilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Adneksiyel kitle, over kanseri, malignite

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** harika.yumru@istanbul.edu.tr

**Submitted/Başvuru:** 10.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 07.07.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.10.2020 • **Accepted/Kabul:** 24.11.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 23.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## BACKGROUND

Adnexal masses are one of the leading causes of admission to the gynecology outpatient clinic and the underlying cause could be malignancy. Ovarian cancer is a common cause of death among women; catching it in the early stage is the main issue (1). Complex adnexal masses are already considered as high-risk lesions and surgical removal is advised, but the route is important (2). Procedure and quality of primary surgery (e.g. laparotomy/laparoscopy, incision type, complete debulking, etc.) and surgeon's experience and knowledge play a major role in the prognosis of ovarian cancer. Studies have shown that consultant gynecologic oncologists (GO) improve the survival and centralization of ovarian cancer is warranted and cost-effective (3, 4). On the other hand, minimally invasive surgery (MIS) is recommended for adnexal masses presumed to be benign, but not for likely malignant tumours. MIS is suitable for patients but carries the risk of tumour cell dissemination and trocar site metastasis due to cyst rupture (5, 6). Thus, in district hospitals, gynecologists should be able to easily distinguish patients who need to be referred to tertiary hospitals with gynecologic oncology units, and GOs should make the right management and surgical plans. For this purpose, many methods have been developed; some of them are too complex to be used in daily practice, and some include markers that cannot be attained everywhere (7).

Our objective was to assess the patients with probable early-stage ovarian cancer. For this purpose, we included suspicious isolated adnexal masses and excluded patients with radiologic evidence of ascites and tumour implants.

## MATERIAL AND METHOD

After receiving approval from the ethics committee of Istanbul University, medical records of 264 patients who were referred to our gynecologic oncology clinic and underwent surgery for suspicious isolated adnexal masses between January 2010 and December 2018, were abstracted. Two hundred eight patients were included in the study because there were missing data for 56 patients. Patients aged under 18 or above 85 years, had pregnancy, had a history of malignancy, had undergone surgery for borderline ovarian tumour (BOT) or ovarian cancer and had signs of ascites, pleural effusions, bowel obstruction, omental cake or tumoural implants were excluded from the study. All patients underwent transvaginal or transrectal and transabdominal two-dimensional (2D)-USG by a GO during gynecologic evaluations. The presence of a multilocular cystic lesion, solid areas, bilateral lesions were noted. Tumour size was based on the largest diameter on USG. Serum CA125 levels were measured preoperatively using an ECLusys CA125 II assay (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan). Patients who were

suspected of having isolated adnexal masses according to USG findings, CA125 levels, and menopausal status, underwent magnetic resonance imaging (MRI) and evaluated in our department's weekly multidisciplinary team conference. Patients with presumed malignancy were underwent laparotomy and masses were sent for frozen section analysis. According to the results of the preoperative frozen section, a surgical procedure was performed with consideration to age and fertility requirements. In some circumstances, re-staging was performed. The final histopathologic diagnosis was considered as the gold standard for defining outcomes. Tumours were classified and staged according to the World Health Organization (WHO) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classifications. If the patient was amenorrheic for one year or if the patients who had undergone hysterectomy were aged 50 years or older, they were accepted as postmenopausal.

## Statistics

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 version was used for all statistical analyses. Kruskal-Wallis H analysis and the Chi-square test were used as nonparametric methods, and one-way analysis of variance (ANOVA) was used as a parametric method. P values <0.05 were considered statistically significant.

Data are expressed as mean±standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR). Categorical values were expressed as absolute numbers and percentages. The post hoc test was used for variables with significant differences to identify which groups had the difference.

## RESULTS

Almost all patients were symptomatic and the most common symptoms were abdominal pain and bloating. One hundred three patients were in the premenopausal period and 105 patients were in the postmenopausal period. According to the definite pathology reports, 52 (25%) of the 208 patients had benign masses, 46 (22%) had borderline tumours and 110 (53%) had malignant tumours. There was 86% compatibility between frozen section and final pathology, and the re-staging surgery rate was 4.3%. The characteristics of the patients are given in Table 1. The age and menopausal status of the prognostic factors were significantly different only in the borderline group, all other factors were similar between the groups. The most common histological subtype was serous borderline tumours in premenopausal and serous adenocarcinomas in postmenopausal period. The most unexpected benign tumours were serous cystadenofibromas among all the patients.

Three of the 110 malignant tumours were uterine sarcomas, 8 were metastatic ovarian tumours (all gastrointestinal origin), and 99 were primary ovarian cancers. Sev-

**Table 1:** Characteristics of patients

Prognostic factors	Benign (n=52)	Borderline (n=46)	Malignant (n=110)	$\chi^2$	P
Age (y)	51.5 ( $\pm$ 13.7)	41.6 ( $\pm$ 13.4)	51.9 ( $\pm$ 16.0)	F=8.32*	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.1 (24-32)	26 (24-29.3)	27.3 (25-31)	3.437	0.18
Gravidity	3 (1-4)	1 (0-3)	2.5 (1-4)	4.862	0.09
Parity	2 (0.5-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	5.555	0.06
<b>Menopause status, n (%)</b>					
Premenopausal	22 (42.3)	32 (69.6)	49 (44.5)	9.565	<0.05
Postmenopausal	30 (57.7)	14 (30.4)	61 (55.5)		
Tumour diameter, cm	11 (7-15)	10 (6-14)	10.5 (8-17)	2.208	0.33
<b>Laterality, n (%)</b>					
Unilaterally	43 (82.7)	32 (69.6)	94 (85.5)	5.470	0.07
Bilaterally	9 (17.3)	14 (30.4)	16 (14.5)		
<b>USG findings, n (%)</b>					
Solid	25 (17.3)	26 (8.7)	66 (11.8)	3.132	0.54
multiloculated	9 (48.1)	4 (56.5)	13 (60)		
solid+multiloculated	18 (34.6)	16 (34.8)	31 (28.2)		
CA125,U/ml	55.5 (20-204)	63 (23-213)	98 (28-261)	1.969	0.37

\* For age, one-way variance analysis is done and f value is given; BMI: Body-mass index

enty-six of the 99 primary ovarian cancers were epithelial and 23 were nonepithelial. Seventy-five of the primary ovarian cancers were early stage (stage 1-2) and 24 were advanced stage (stage 3-4); the most common types were serous (n=23) and endometrioid (n=22) adenocarcinoma, respectively. Forty-one of the 46 borderline tumours were early stage, and five were advanced stage.

Among the various histologic subtypes, serous cystadenofibromas accounted for most false-positive cases (Table 2). Bilateralism was present in 39 (19%) cases and 77% of them were borderline or malignant. Although not statistically significant, solid findings were more common in malignant cases.

**Table 2:** False-positive (benign) cases

Benign	n=52
Serous cystadenofibroma	12
Endometriosis	2
Dermoid cyst	3
Tubo-ovarian abscess	5
Fibroma/thecoma	8
Leiomyoma	7
Mucinous cystadenoma	8
Brenner tumour	2
Sex cord tumour	2
Noroendocrine tumour	2
Struma ovarii	1

## DISCUSSION

In the United States, it is estimated that there is a 5 to 10% lifetime risk for women undergoing surgery for a suspected ovarian neoplasm (8), and these are associated with a significant risk of malignancy. McDonald et al. found 48% ovarian malignancy in 272 patients with complex or solid adnexal masses (9). Advanced ovarian cancer has a 20-47% five-year survival rate, and 70-90% in the early stage (10). For the patients with early-stage ovarian cancer, comprehensive surgical staging and treatment by a consultant GO is recommended to improve survival (11, 12). Catching ovarian cancer in the early stages, would lead to better planning of treatment and more acceptable prognoses. However, it is widely recognized that ovarian malignancy is difficult to detect during its early stages.

Transvaginal USG should be the first-choice modality in patients with suspicious isolated ovarian masses (11), but is not sufficient alone. The American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) recommends referral of women with a pelvic mass to a GO if any are present; elevated CA125 levels, nodular, fixed pelvic masses, ascites, evidence of metastases or an elevated score on a formal risk assessment test such as the multivariate index assay (MIA), Risk of Malignancy Index (RMI), or the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) or one of the ultrasound-based scoring systems from the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group (7). The United States Food and Drug Administration (FDA) has approved the MIA and ROMA to further assess the risk

of ovarian cancer in adult women with an already identified adnexal mass (13, 14). However, human epididymis protein 4 (HE4) and other markers of MIA cannot be tested in low-resource settings. The RMI is recommended by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), who expressed that the 'RMI-1' is the most utilized, widely available, and validated effective triaging system for women with suspected ovarian cancer (15). However, its use in BOTs and early-stage ovarian cancer is limited (16, 17). MRIs identify the adnexal lesions well, and could be regarded as a reliable non-invasive modality for patients with indeterminate lesions (18).

The RCOG said that laparoscopy could be performed even in postmenopausal women if RMI <200, (10) but according to our high false negative rates, it is hazardous. Occult malignancy must always be considered. The main problems are stage I invasive diseases and surgical staging of these cases. Inadvertent rupture of a malignant mass makes it stage 1C1 and patients need to take adjuvant chemotherapy; a thorough exploration of the abdominal cavity is not enough in this situation (19, 20). On the other hand, BOTs are stage I tumours in more than 90% of cases and behave like benign tumours in almost all cases. Aggressive surgical treatment by specialized oncologic surgeons is not reasonable in these cases. Nevertheless, port-site metastasis is still an issue for BOTs (21).

In a multi-centered study, ultrasound-based rules (B and M-rules) were applied to 1066 patients with persistent adnexal masses (n=1233). These rules worked rather well for endometriomas, dermoid cysts, simple cysts and advanced invasive malignancies, but they did not work well for hydrosalpinx, peritoneal cysts, abscesses, fibromas, rare benign tumours, Stage I borderline tumours and Stage I primary invasive malignancies (22). In a meta-analysis, comparing the ability of 19 methods to pre-operatively discriminate between benign and malignant adnexal masses, the Simple Rules had a sensitivity of 93% and a specificity of 81% when classifying inconclusive tumours as malignant and were found superior to all other methods (16), but they did not isolate adnexal masses in our group of patients.

In 2016, IOTA group published a study and emphasised that despite the combination of simplicity and excellent performance, important limitations of the Simple Rules were the inconclusive results in a proportion of cases and the absence of an estimated risk of malignancy. The ability to provide accurate risk estimates is highly relevant for risk stratification and individualized patient management. They declared that type of centre also needed to be included in our risk estimation, because the risk of a malignant tumour is higher in oncology centres than in others. They found that ascites was the most predictive of

malignancy and irregular multilocular-solid tumours with a diameter of  $\geq 100$  mm were the least predictive. Type of centre had a coefficient of 0.9 (23). In our study we did not include ascites because it is known as an apparent sign of advanced-stage malignancy. We did not find any sonographic findings that were statistically different between groups, only solid images were more common in malignant cases even though not statistically significant.

In our study, the misestimation rate was %25 in adnexal masses which were presumed malignant, based on both USG and MRI findings. It had an original setting but we did not use specific risk modelling or a scoring system, its subjectivity and retrospective design was the main limitation.

This study revealed that ovarian malignancy rate was high among cases classified as suspicious isolated adnexal mass, even without ascites or carcinomatosis. We used MRI but in the low-resource settings, these masses should be characterized by USG with simple methods. For this purpose, further prospective studies need to be designed for the detection of borderline and non epithelial ovarian tumours and especially stage I ovarian cancers instead of advanced stage ovarian cancers.

---

**Acknowledgement:** We would like to thank David F. Chapman for language editing of the manuscript.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date:07.05.2019-616, No:2019/538).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- H.Y.Ç., S.T., Y.S.; Data Acquisition- H.Y.Ç., H.M.B.; Data Analysis/Interpretation-H.S.; Drafting Manuscript- H.Y.Ç., H.M.B.; Critical Revision of Manuscript- H.S., S.T., Y.S.; Final Approval and Accountability- H.Y.Ç., H.S., H.M.B., S.T., Y.S.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Teşekkür:** Makalenin İngilizce düzenlemeleri için David F. Chapman'a teşekkür ederiz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:07.05.2019-616, Sayı:2019/538).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- H.Y.Ç., S.T., Y.S.; Veri Toplama- H.Y.Ç., H.M.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.S.; Yazı Taslağı- H.Y.Ç., H.M.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.S., S.T., Y.S.; Son Onay ve Sorumluluk- H.Y.Ç., H.S., H.M.B., S.T., Y.S.



**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

- Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, Savelli L, Franchi D, Epstein E, Kaijser J, Van Belle V, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Lanzani C, Scala F, Bourne T, Timmerman D, International Ovarian Tumour Analysis Group Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014;349:g5920. [\[CrossRef\]](#)
- Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006;367:1558–60. [\[CrossRef\]](#)
- Greving JP, Vernooij F, Heintz APM, van der Graaf Y, Buskens E. Is centralization of ovarian cancer care warranted? A cost-effectiveness analysis *Gynecol Oncol* 2009;113:68–74. [\[CrossRef\]](#)
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82. [\[CrossRef\]](#)
- Demir RH, Marchand GJ. Adnexal Masses Suspected to Be Benign Treated with Laparoscopy. *JLS*. 2012;16(1):71–84. [\[CrossRef\]](#)
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Gynecologists' Committee on Practice, Practice Bulletin No. 174: evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2016;128:e210–26. [\[CrossRef\]](#)
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S4. [\[CrossRef\]](#)
- McDonald JM, Doran S, DeSimone CP, Ueland FR, DePriest PD, Ware RA, Saunders BA, Pavlik EJ, Goodrich S, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Predicting risk of malignancy in adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2010 Apr;115(4):687-94. [\[CrossRef\]](#)
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the fallopian tube. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:S145 [\[CrossRef\]](#)
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:E244–57. [\[CrossRef\]](#)
- Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-98. [\[CrossRef\]](#)
- U.S. Food and Drug Administration. OVA1 Next Generation. 510(k) substantial equivalence determination decision summary. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K150588.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf). Retrieved June 24, 2016.
- U.S. Food and Drug Administration. ROMATM (HE4 EIA + Architect CA125 10TM). 510(k) summary. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/K103358.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf). Retrieved June 24, 2016
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top Guideline No. 34. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. July 2016
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghani S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449–62. [\[CrossRef\]](#)
- Malla VG, Tuteja A, Singh P. Rethinking the Role of Serum Cancer Antigen 125 and Risk of Malignancy Index in Indian Women with Ovarian Masses: Newer Perspectives and Review of Literature. *Journal of SAFOG* 2018;10(2):110-117. [\[CrossRef\]](#)
- Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA. Indeterminate adnexal masses at ultrasound: effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol*. 2011;21(6):1301–10. [\[CrossRef\]](#)
- Iglesias DA, Ramirez PT. Role of minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2011 Sep;12(3):217-29. [\[CrossRef\]](#)
- Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Feb;26(1):93-109. [\[CrossRef\]](#)
- Morice P, Camatte S, Larregain-Fournier D, Thoury A, Duvillard P, Castaigne D. Port-site implantation after laparoscopic treatment of borderline ovarian tumours. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 2):1167-70. [\[CrossRef\]](#)
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:681-90. [\[CrossRef\]](#)
- Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the simple rules from the international ovarian tumour analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:424–37 [\[CrossRef\]](#)

# IN VIVO USE OF N-BUTYL-2-CYANOACRYLATE IN CLEFT PALATE SURGERY AND A COMPARISON OF ITS EFFICACY WITH SUTURE MATERIAL

## IN VIVO MODELDE YARIK DAMAK CERRAHİSİNDE N-BUTİL-2-SİYANOAKRİLATIN KULLANIMI VE ETKİNLİĞİNİN SÜTÜR MATERYALİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Furkan KARABULUT<sup>1</sup> , Serhat ÖZBEK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Kütahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Education and Research Hospital, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Kütahya, Turkey

<sup>2</sup>Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Bursa, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** F.K.0000-0002-6668-3495; S.Ö.0000-0001-5689-0979

**Cite this article as:** Karabulut F, Ozbek S. In vivo use of n-butyl-2-cyanoacrylate in cleft palate surgery and a comparison of its efficacy with suture material. J Ist Faculty Med 2021;84(2):197-207. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0065

### ABSTRACT

**Objective:** In this experimental work, we aimed to compare the efficacy of two different methods of combining the mucoperiosteal flaps in an animal model: using a tissue adhesive material N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran®2) and the classical suturing technique in cleft palate surgery.

**Methods:** Rats were separated into group A and B. In group A (n=12) mucoperiosteal flaps were brought together with absorbable suturing material, while in group B (n=12), adhesive material was used for the same purpose. Palatal mucosa healing was evaluated histologically in terms of inflammatory cell infiltration, fibroblastic activity and vascularization on the postoperative 8<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> days.

**Results:** As a result of this experimental study, there were no differences macroscopically in palatal mucosa healing in both groups. Histologically, on day 8, the inflammation severity was higher in the suture material group and the difference was statistically significant. On day 16, fibroblastic activity was significantly lower in the suture material group. There was no significant difference between the groups in terms of vascularity.

**Conclusion:** As a result of these findings, Glubran®2 was found to be easily usable and effective with low complication rates, moreover, it was a practical tissue adhesive material for merging mucosal flaps in the midline of the palate.

**Keywords:** Cyanoacrylate, suture, cleft palate

### ÖZET

**Amaç:** Bu deneysel çalışma, mukozal yapılarda etkili olan bir çeşit doku yapıştırıcısı olan N-butil-2-siyanoakrilatın (Glubran®2) hayvan modelinde damak onarımında etkinliğini kanıtlamak ve damak mukoza iyileşmesinde sütür materyali ile bu yapıştırıcının etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Sıçanlar iki ana gruba ayrıldı. Grup A'da (n=12) mukoperiosteal flepler sütür materyali ile bir araya getirilirken, grup B'de (n=12) mukoperiosteal flepler doku yapıştırıcı ile bir araya getirildi. Damak mukoza iyileşmesi, histolojik olarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite ve vaskülarizasyona bakılarak, postop 8. gün ve 16. günde değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmanın sonucunda; dikiş materyaliyle doku yapıştırıcısı arasında makroskobik bir fark saptanamamıştır. Histolojik olarak, 8. günde, dikiş grubunda inflamasyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Dikiş grubunda 16. günde, fibroblastik aktivitenin istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük olduğu görüldü. Vaskülarite açısından, iki grup arasında benzer değerler görüldü.

**Sonuç:** Bu bulgular neticesinde, N-butil-2 siyanoakrilat'ın yarık damak cerrahisinde, mukozal fleplerin orta hatta tespitinde (sütür tekniklerinin uygulanması zor olan bu dar cerrahi sahada) kolay uygulanabilen, etkin ve komplikasyon oranı düşük, cerrah açısından zaman kaybı yaratmayacak bir materyal olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Siyanoakrilat, sütür, yarık damak

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** drfurkankarabulut@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 10.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 17.09.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.12.2020 • **Accepted/Kabul:** 03.01.2021 • **Published Online/Online Yayın:** 01.04.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

The palate consists of two major parts, the soft and hard palate, which separate the oral cavity from the nasal cavity. In cleft palate patients, the deficiency of mucosa and bone tissue in the hard palate is the main pathology, while the lack of mucosal tissue in the soft palate is accompanied by velar muscle insufficiency (1).

Palate cleft repair can be grouped in two stages anatomically and functionally. Anatomic repair aims to guide proper maxilla development and to create an adequate nasal base. It aims to provide functional repair, mobile soft palate and velopharyngeal competence. The objectives of cleft palate surgery are normal speech, closure of anatomical defect, correction of dentoalveolar deformity, and reduction of growth retardation of maxillary bone. The success of cleft palate surgery depends on four variables. These are the type of cleft, the experience of the surgeon, the technique applied and the timing of the surgery (2).

Simple palate repair is performed by medializing the mucoperiosteal flaps prepared from cleft edges and suturing together in the midline. In palate surgery, the anatomical location of the palate in the narrow and deep region makes it especially difficult to suture the flaps. Abnormal haemorrhages and tissue necrosis due to trauma to the flaps during the suturing process (which is one of the most difficult parts of the palate surgery), adversely affect wound healing. The defect in wound healing causes complications such as infectious discharge and fistula in the postoperative period. Therefore, N-butyl-2-cyanoacrylate, which has proven its efficacy on mucosal surfaces and has an adhesive and haemostatic effect on tissues, can be used as an alternative to suture materials to prevent complications that may occur during palate surgery (3).

## MATERIAL AND METHOD

### Subjects

Twenty-four female Sprague Dawley rats weighing between 200-300 grams were obtained from Uludağ University Experimental Animals Application and Research Centre. The subjects were followed up in single rat cages for 12 hours in light, 12 hours in darkness, 65% ( $\pm 5$ ) humidity at 21 ( $\pm 3$ ) °C, post-operative 7 days of non-granulated aqueous food followed by standard rat feed. The study was carried out in Uludağ University Laboratory of Experimental Animals Breeding Application and Research Centre by the decision of the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Uludağ University dated 08.02.2018 and numbered 2018-02/02.

### Experimental groups

Twenty-four subjects were divided into 2 groups. Following creation of the cleft by tissue excision, bilateral mucoperiosteal flaps were combined with sutures (n=12) in

group A. In group B, bilateral mucoperiosteal flaps were combined with tissue adhesive (n=12). Each group was divided into two subgroups. These subgroups were sacrificed using the cervical dislocation method on the post-operative 8<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> days. Twenty-four preserved palate tissues from all subjects were fixed with formalin, in order to compare wound healing under the light microscope.

### Preoperative preparation and anaesthesia

Ketamine hydrochloride (Ketalar, Pfizer, 40 mg/kg dose) and xylazine (Rompun, Bayer, 5 mg/kg) were administered intramuscularly for anaesthesia. During the experiment, if necessary, a maintenance dose was given at the rate of half of the initial dose. Sterile drapes were applied to the surgical site which was cleaned with an antiseptic solution.

### Surgical technique

Following general anaesthesia, the subjects were placed in the supine position, the mouth was opened with the help of a retractor, and the palate was exposed. A headlamp and 6X magnification loupe were used for better evaluation of the surgical site. The soft tissue to be removed from the midline of the palate was marked with a pen (Figure 1). In all subjects, a tissue of 2 mm in thickness was excised and a defect was created in the standard palatal midline. Bilateral mucoperiosteal flaps were prepared on both sides of the defect starting from the incisive papilla through the last molar tooth (Figure 2). While the flaps were raised, both large palatine arteries were visualized and preserved. In group A, the flaps were sutured with 6-0 polydioxanone (PDS) (Figure 3a). In Group B, the flaps were attached to each other using tissue glue (Figure 3b). An Ethicon brand 6-0 round needle PDS was used as a suturing material in this study.

### Histopathologic study

Half of the rats were sacrificed on the 8<sup>th</sup> day and the other half on the 16<sup>th</sup> day. Samples taken without deteriorating the integrity of the palate were kept in 10%

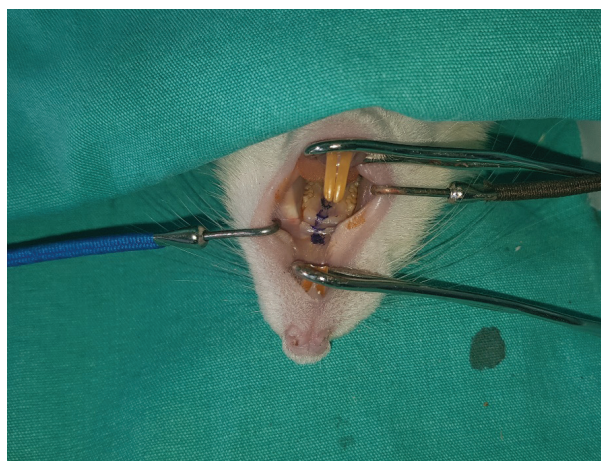


Figure 1: Drawing of the excision site



Figure 2: Preparation of mucoperiosteal flaps

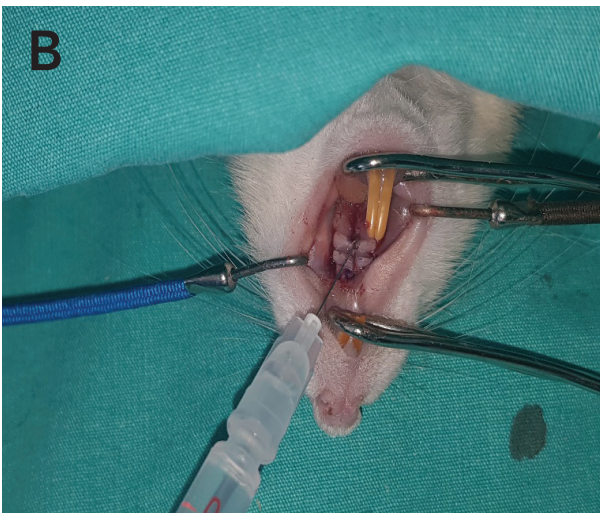
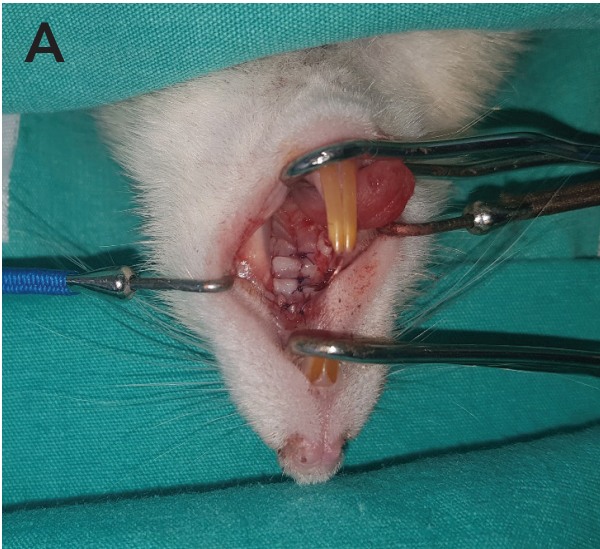


Figure 3: Suturing of mucoperiosteal flaps in group A and application of tissue adhesive group B

formaldehyde solution. After the formation of paraffin blocks, longitudinal sections of 2-3 micron in thickness were taken and stained with hematoxylin-eosin and masson trichrome. Histopathological changes in the palatal mucosa were evaluated by the same pathologist under 10X and 40X magnification with light microscopy. Vascularity, inflammatory cell infiltration and fibroblastic activity parameters were examined histopathologically, as described in previous studies (4). In the histopathological examinations, each parameter was divided into classes.

1. Inflammatory Cell Infiltration: 0-None 1-Mild 2-Moderate 3-Severe
2. Vascularity: 0-Insufficient 1-Sufficient 2-Rich
3. Fibroblastic activity: 0-None 1-Mild 2-Moderate 3-Dense

### Statistical evaluation

Mean, standard deviation, median lowest, highest, frequency and ratio values were used in descriptive statistics of the data. The distribution of variables was measured by the Kolmogorov Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used for the analysis of quantitative independent data. The SPSS 22.0 program was used during the analyses.

### RESULTS

#### Macroscopic results

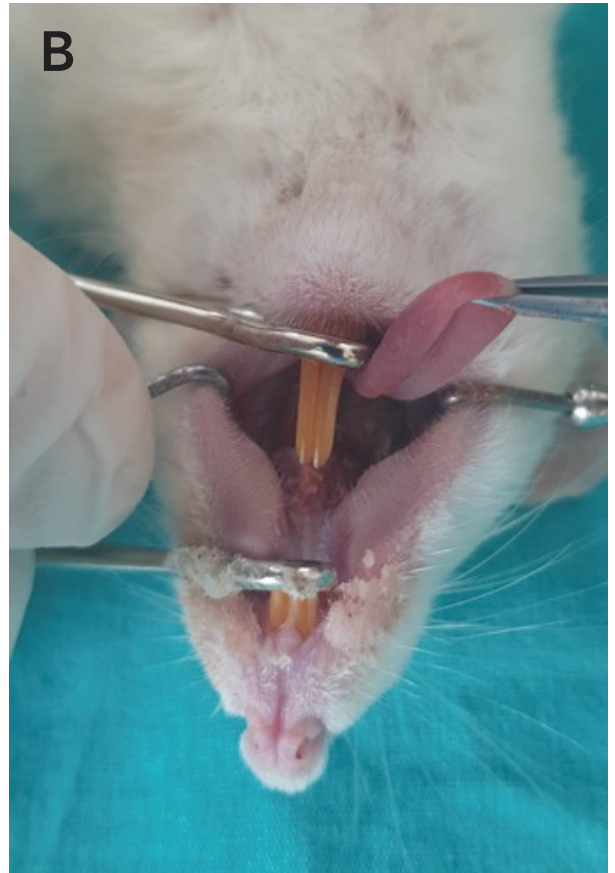
Macroscopically, a randomly selected rat palate from group A and group B was evaluated on the postoperative 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> days. All of the subgroups were evaluated on the eighth and sixteenth days. We evaluated the presence of necrosis in mucoperiosteal flaps, exudate accumulation, wound healing and infection. In all evaluations, the surgical site was photographed for macroscopic comparison.

There was no macroscopic difference on the first postoperative day. Only the adhesive-treated subject showed crusting due to adhesion on the wound (Figure 4). No flap necrosis and wound infection were detected.

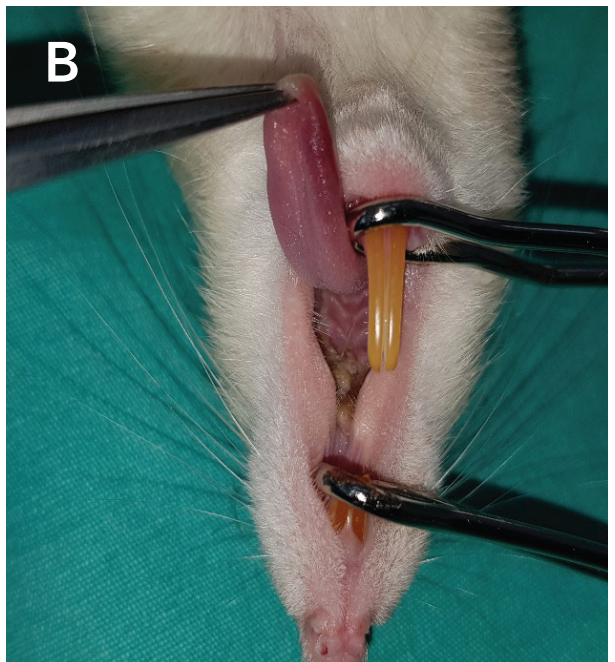
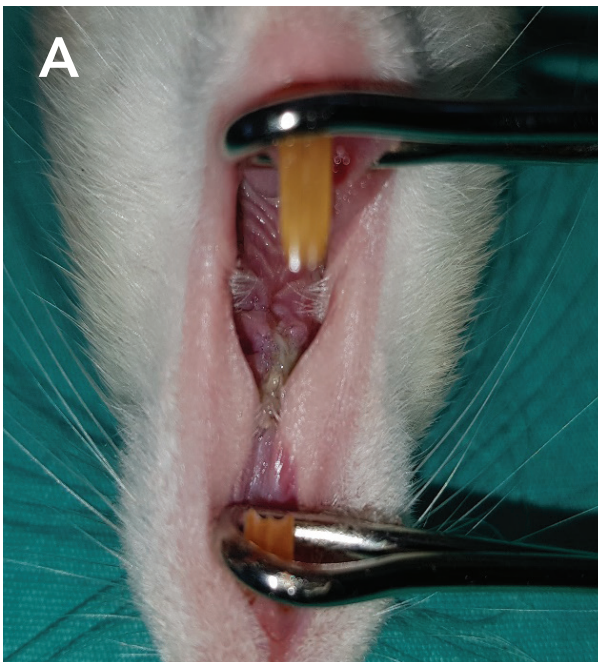
It was observed that more exudate was accumulated in the distal flap in the subject to which adhesive had been applied on the 4<sup>th</sup> postoperative day. The majority of PDS sutures were found to have disappeared (Figure 5). There was no infection.

On the postoperative 8<sup>th</sup> day, all exudates had disappeared, and wound healing had started in both groups. In some subjects of the suture and adhesive groups, partial necrosis was observed in the distal unilateral or bilateral flaps. All PDS sutures were lost. No infection was observed (Figure 6).

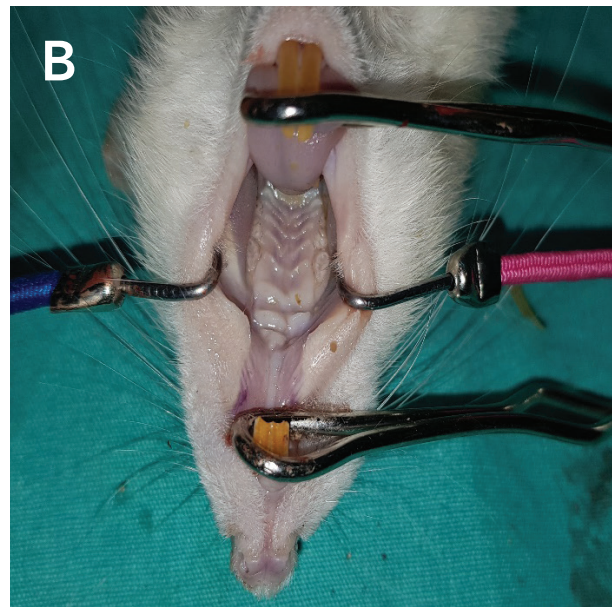
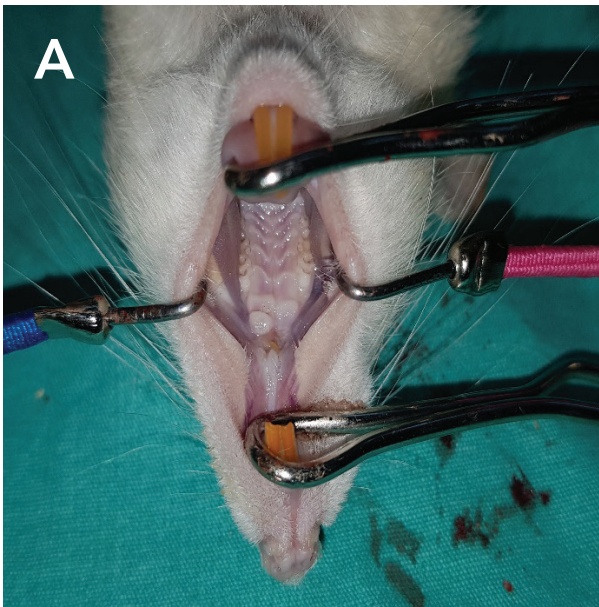
All wounds were healed on the 16<sup>th</sup> postoperative day. No macroscopic difference was observed (Figure 7).



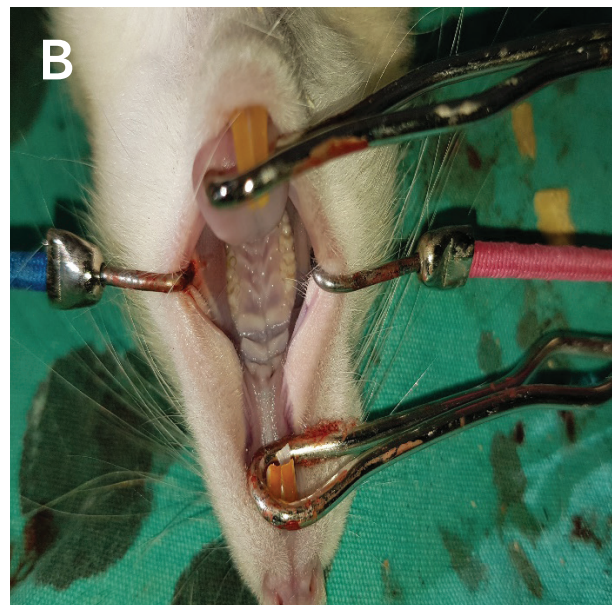
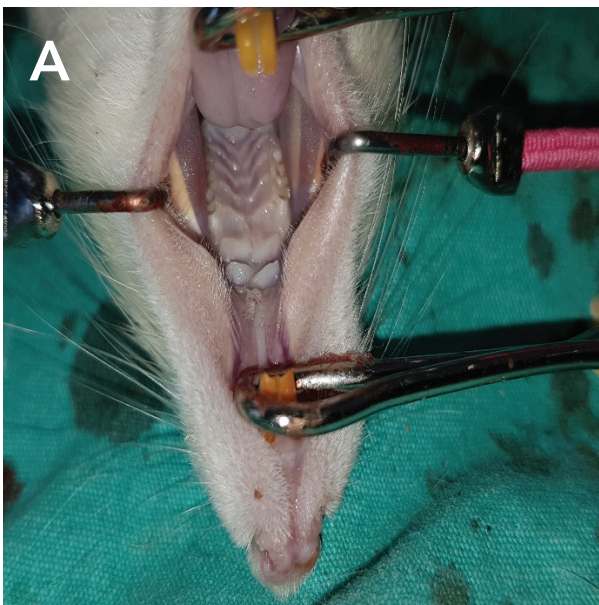
**Figure 4:** Postoperative 1<sup>st</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive



**Figure 5:** Postoperative 4<sup>th</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive



**Figure 6:** Postoperative 8<sup>th</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive



**Figure 7:** Postoperative 16<sup>th</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive

### Histopathological results

Sections taken from the palate were evaluated histopathologically in terms of inflammation, vascularization and fibroblastic activities. Histopathological evaluation was scored numerically. The results are summarized in Table 1, Table 2, and Table 3.

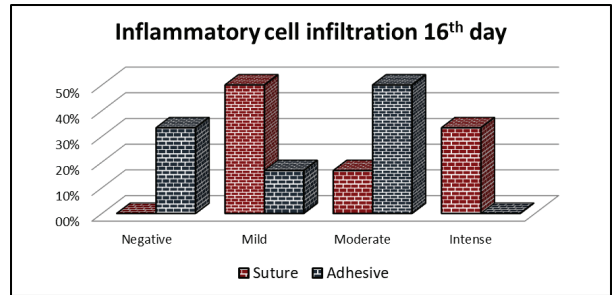
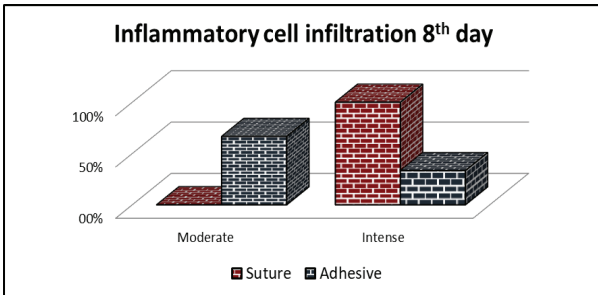
Wound granulation tissue, inflammation, increased vascularization, fibrous fusion and epithelial regeneration were examined by hematoxylin-eosin staining. Collagen synthesis was examined by masson trichrome staining (Figure 8).

Inflammatory granulation appearance was taken at 40x magnification on the 8<sup>th</sup> postoperative day (Figure 9). In the suture group, on the 8<sup>th</sup> postoperative day, vascular rich granulation tissue formation and epithelial generation appearance were taken at 10x magnification with Hematoxylin Eosin staining (Figure 10). On postoperative day 16, fibrous junction at the sutured repaired incision and epithelial regeneration in adhesive-bonded tissue was achieved at 10x magnification with Hematoxylin Eosin stain (Figure 11).

**Table 1:** Inflammatory cell infiltration (Histopathological results)

Score	8 <sup>th</sup> day		16 <sup>th</sup> day		Suture		Adhesive	
	Suture	Adhesive	Suture	Adhesive	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day
0	-	-	-	2	-	-	-	2
1	-	-	3	1	-	3	-	1
2	-	4	1	3	-	1	4	3
3	6	2	2	-	6	2	2	-

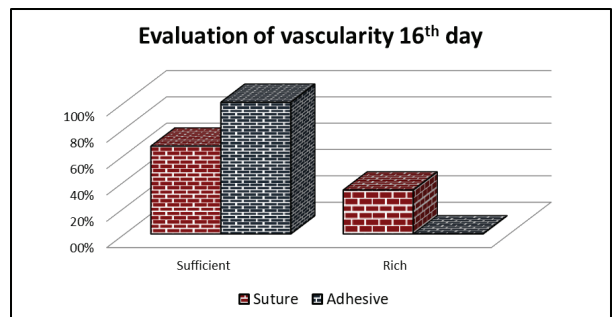
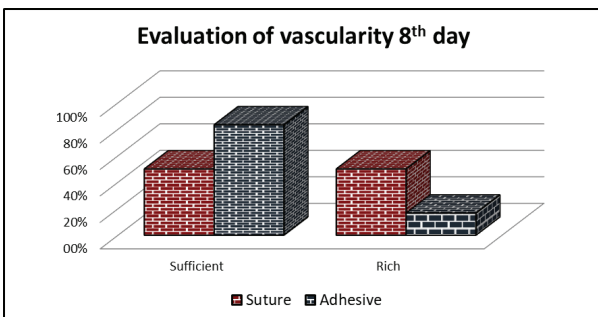
0: Negative, 1: Mild, 2: Moderate, 3: Intense



**Table 2:** Evaluation of vascularity (Histopathological results)

Score	8 <sup>th</sup> day		16 <sup>th</sup> day		Suture		Adhesive	
	Suture	Adhesive	Suture	Adhesive	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	3	5	4	6	3	4	5	6
2	3	1	2	-	3	2	1	-

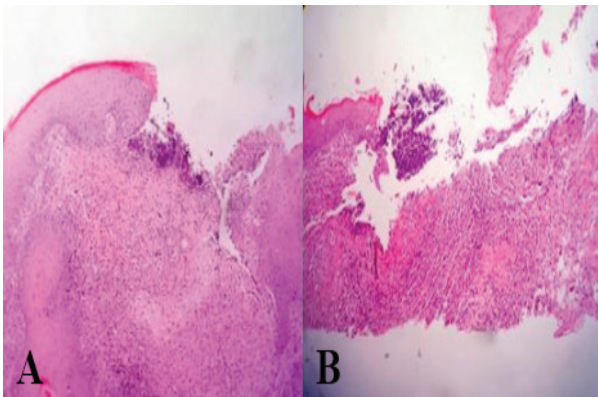
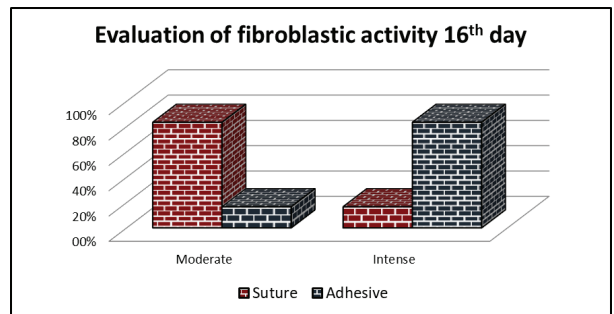
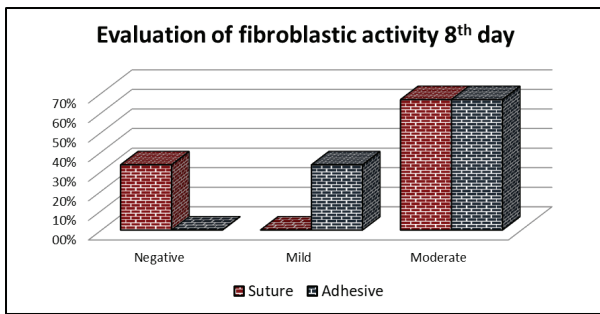
0: Insufficient, 1: Sufficient, 2: Rich



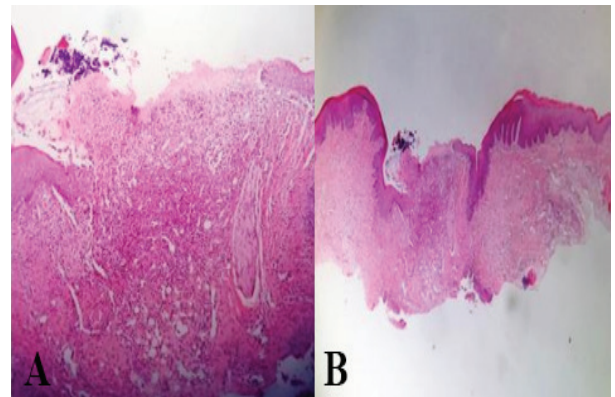
**Table 3:** Evaluation of fibroblastic activity (Histopathological results)

Score	8 <sup>th</sup> day		16 <sup>th</sup> day		Suture		Adhesive	
	Suture	Adhesive	Suture	Adhesive	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day	8 <sup>th</sup> day	16 <sup>th</sup> day
0	2	-	-	-	2	-	-	-
1	-	2	-	-	-	2	-	-
2	4	4	5	1	4	5	4	1
3	-	-	1	5	-	1	-	5

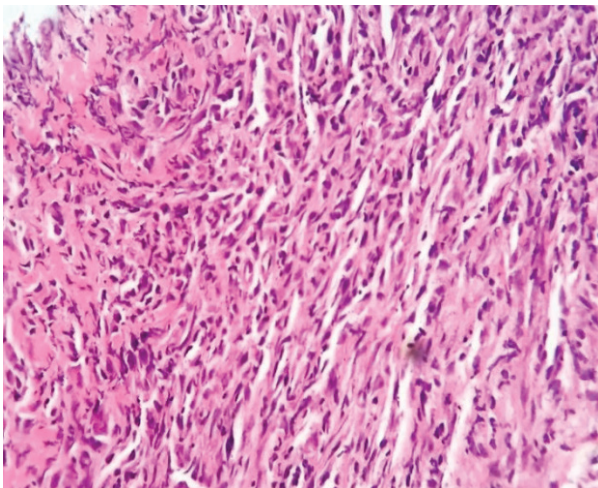
0: Negative, 1: Mild, 2: Moderate, 3: Intense



**Figure 8:** Inflammatory granulation tissue on the postoperative 8<sup>th</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive

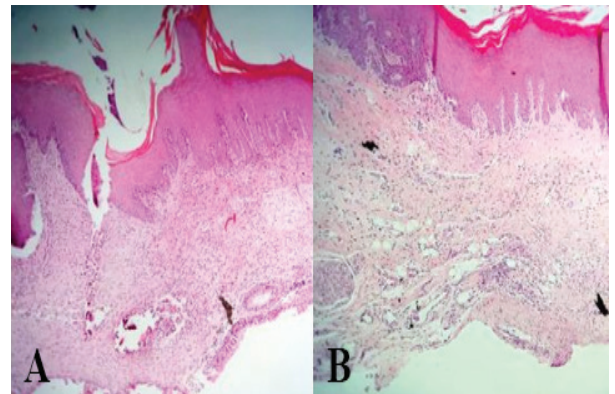


**Figure 10:** Vascular rich granulation tissue formation in the suture group on postoperative 8<sup>th</sup> day (A) Vascular rich granulation tissue (B) Epithelial regeneration



**Figure 9:** Inflammatory granulation tissue on the postoperative 8<sup>th</sup> day in the suture group at 40x magnification

On the 8<sup>th</sup> day, bacteria were observed in some selected suture group subjects (Figure 12). Bacterial colonization was observed in the wound on day 16 (Figure 13). Masson trichrome staining was used to display sufficient subepithelial collagen synthesis at 20x magnification (Figure 14).

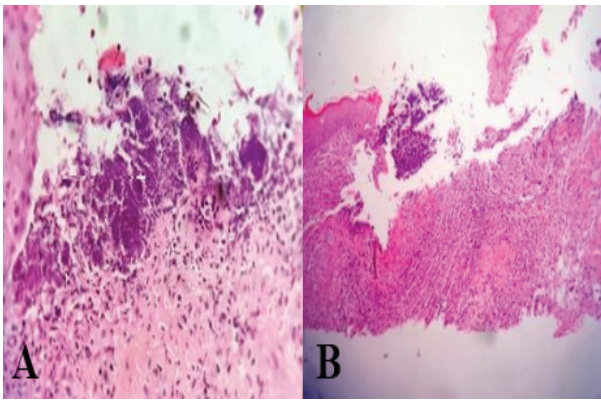


**Figure 11:** Fibrous junction at the repaired incision site at postoperative 16<sup>th</sup> day (A) Suture, (B) Adhesive

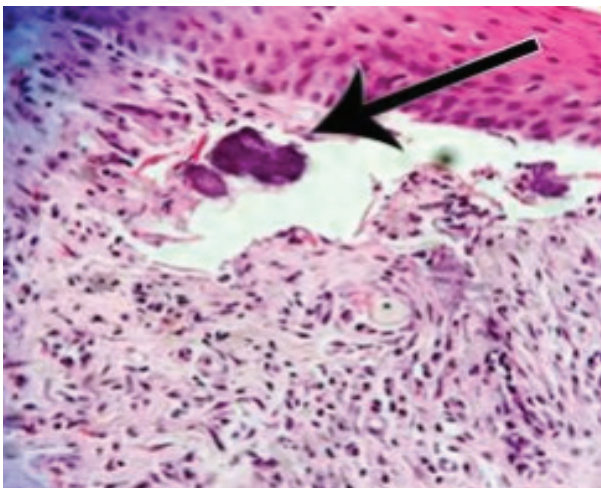
In the suture group, inflammatory cell infiltration was found to be significantly higher on the 8<sup>th</sup> day compared to the adhesive group ( $p < 0.05$ ). Inflammatory cell infiltration at day 16 did not differ significantly between the suture and adhesive groups ( $p > 0.05$ ) (Table 4).

In the suture and the adhesive group, assessment of the vascularity on the 8<sup>th</sup> day did not reveal any significant difference ( $p > 0.05$ ). It was the same on the 16<sup>th</sup> day ( $p > 0.05$ ) (Table 5).



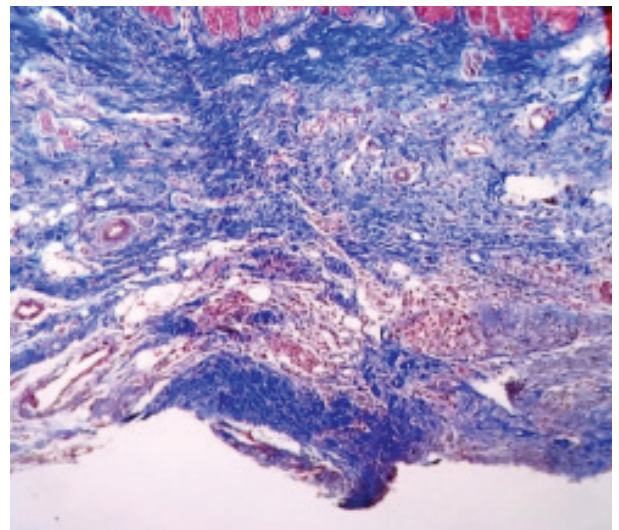


**Figure 12:** Fibrin exudate and bacterial colonies on the postoperative 8<sup>th</sup> day (A) Adhesive, (B) Suture



**Figure 13:** Bacterial colonies in inflammation

Fibroblastic activity on the 8<sup>th</sup> day in the suture and adhesive groups did not differ significantly ( $p>0.05$ ). The fibroblastic activity was significantly lower in the su-



**Figure 14:** Subepithelial sufficient collagen synthesis

ture group on day 16 compared to the adhesive group ( $p<0.05$ ) (Table 6).

#### DISCUSSION

Cleft palate is a disorder caused by the fusion problem of bones and soft tissues which separate the oral and nasal cavities. In a surgical approach, it is necessary to avoid traumatizing tissues during the correction of the anatomic deformities in the palate, and to protect the muscle and mucosa as much as possible.

One of the most important points in the surgical treatment of cleft palates is the fixation of mucosal flaps in the midline. In particular, it is necessary to suture the flaps in a way that is not taut and combine the flaps without damaging their edges.

**Table 4:** Inflammatory cell infiltration 8<sup>th</sup> day and 16<sup>th</sup> day

	Suture		Adhesive		p
	Avr±SD / n-%	Median	Avr±SD / n-%	Median	
8 <sup>th</sup> day	3±0,0	3,0	2,3±0,5	2,0	0,019 <sup>m</sup>
Moderate	0	0,0%	4	66,7%	
Intense	6	100%	2	33,3%	
16 <sup>th</sup> day	1,8±1,0	1,5	1,2±1,0	1,5	0,317 <sup>m</sup>
Negative	0	0,0%	2	33,3%	
Mild	3	50,0%	1	16,7%	
Moderate	1	16,7%	3	50,0%	
Intense	2	33,3%	0	0,0%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

**Table 5:** Evaluation of vascularity 8<sup>th</sup> day and 16<sup>th</sup> day

	Suture		Adhesive		p
	Avr±SD / n-%	Median	Avr±SD / n-%	Median	
8 <sup>th</sup> day	1,5±0,5	1,5	1,2±0,4	1,0	0,241 <sup>m</sup>
Sufficient	3	50%	5	83,3%	
Rich	3	50%	1	16,7%	
16 <sup>th</sup> day	1,3±0,5	1,0	1,0±0,0	1,0	0,138 <sup>m</sup>
Sufficient	4	66,7%	6	100%	
Rich	2	33,3%	0	0,0%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

**Table 6:** Evaluation of fibroblastic activity 8<sup>th</sup> day and 16<sup>th</sup> day

	Suture		Adhesive		p
	Avr±SD / n-%	Median	Avr±SD / n-%	Median	
8 <sup>th</sup> day	1,3±1,0	2,0	1,7±0,5	2,0	0,702 <sup>m</sup>
Negative	2	33,3%	0	0,0%	
Mild	0	0,0%	2	33,3%	
Moderate	4	66,7%	4	66,7%	
16 <sup>th</sup> day	2,2±0,4	2,0	2,8±0,4	3,0	0,027 <sup>m</sup>
Moderate	5	83,3%	1	16,7%	
Intense	1	16,7%	5	83,3%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

The presence and development of strong adhesive effects of cyanoacrylates have become an alternative to conventional treatment methods in many surgical fields.

N-butyl-2-cyanoacrylate is a good biological tissue adhesive due to its bacteriostatic, biodegradable, hemostatic, strong adhesive properties and tissue compatibility. The reason for choosing N-butyl-2-cyanoacrylate in our study is that it has strong bonding properties and good tissue compatibility in non-dry environments.

There is limited research in the literature about the use of N-butyl-2-cyanoacrylate in palate surgery. Öztürk et al. found a decrease in fistula rates in cases where tissue glue was used in cleft palate repair compared to closure with suture material (5). Türkaslan et al. used both suture and tissue glue in 15 cleft palate patients and found no complications during the postoperative follow-up period (6). In our study, unlike in the clinical trials, in order to compare the improvement in cleft palate surgery, in one group only glue was used and the other group only suturing was performed. Subsequently, the wound then healing was examined histopathologically and numerical data were generated.

In a study by Kumar et al. 2013, the effects of silk suture and N-butyl-2-cyanoacrylate on wound healing in the hu-

man oral mucosa were compared histopathologically and showed less inflammation in the adhesive used group on day seven (7). In this study by Kumar et al., it was seen that the intensity of inflammation was higher in the early period in the group in which suturing was used.

In our study, the severity of inflammation was significantly higher on the 8<sup>th</sup>-day in the suture group compared to the adhesive group (p<0.05). The increase in inflammation negatively affected wound healing and fibroblastic collagen activity on day 16. It was significantly lower in the adhesive group (p<0.05). It was thought that the severity of inflammation in the suture subjects was due to the penetration of foreign bodies and infectious agents into the space between the sutures. The most important feature of N-butyl-2-cyanoacrylate is that it provides a waterproof seal at the wound site. With this feature, it protects against foreign bodies and infectious agents.

Quinn et al. reported in their study that N-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive has an antibacterial effect, especially against gram (+) bacteria, *in vitro*. In addition, they reported that the N-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive can be used several times after initial opening of the container, and that cyanoacrylate forms are not contaminated by microorganisms (8).

The cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial capacities of biocompatible Glubran® and Glubran®2 tissue adhesives were measured in an in vitro study by Montanaro et al. When these adhesives were diluted, they found that their toxicity was acceptable and that they had a haemostatic effect by reducing the aPTT time. They also found that they did not inhibit bacterial growth, although they did prevent the spread of infection (9).

In our study, when tissue adhesive was applied to the wound, it was observed that it rapidly solidified at the point of contact with blood and provided effective haemostasis. Macroscopic evaluation showed that crusting continued on the first postoperative day. In some subjects with adhesive application, necrosis was observed in the distal mucoperiosteal flaps, similar to those in the sutured subjects. Therefore, it was thought that tissue necrosis was not adhesive-induced but may have been due to surgical technique. Macroscopically, there was no infection at the wound site in either experimental groups.

Macroscopically, there was no infection at the wound site in both experimental groups. However, during the histopathological examination, some subjects in the suture group demonstrated bacteria on the wound surface and within the wound. Bacterial colonies were observed in the surface of the wound in early stage, in a single subject. These findings support the idea that the adhesive reduces bacterial contamination, which is in accordance with the results the previous studies.

The adhesive and mechanical properties of Glubran®2 were tested in an in vitro study by Kull et al. (10). Strong binding ability and the high tensile and shear strength in biological tissues of the polymerized film has been shown by tensile tests. In our study, the palate flaps were fixed that they were not stretched to each other in the middle line in the subjects those had been applied adhesive. The most important problem encountered in the clinical practice of palate surgery is wound formation due to stretch flap closure. As a result of our study, we think that the complications can be reduced when adhesive is used together with the suture material. As we mentioned before, this study is an experimental study. Therefore, the results obtained can be a guide for their clinical practice. In this study also it has been found that the adhesive does not only attach flaps to each other, it has also been observed that it distributes the flaps homogeneously to the environment, fixes the flaps to the base and provides strong bonding. In the postoperative follow-up, flaps remained stable in the midline and no subjects had any wound detachment.

In our study, the rat palate was used to demonstrate the efficacy of N-butyl-2-cyanoacrylate in the palatal surgery. Wijdeveld et al. and in de Braekt et al. examined wound healing in Beagle dog palates and produced only mucosal defects without creating bone defects in the midline

of the palate (11,12). In another similar study, a similar cleft palate model was established in the rat palate. In this study, it has been investigated whether hyaluronic acid has an effect on maxilla development by reducing scar formation following cleft palate surgery (13). In our study, we created a cleft palate model similar to the previous studies. The aim of our study is not to repair the cleft palate but to show the effectiveness of tissue glue on the palate mucosa, although it does not exactly resemble the cases encountered in daily practice.

N-butyl-2-cyanoacrylate seems advantageous for the surgeon due to shortened operation time and its strong adhesive properties. Moreover, it provides haemostasis and has no tissue toxicity.

As a result of our study, successful results were obtained in combining the mucoperiosteal flaps with N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran®2) in rat palate. These results were evaluated statistically. In addition, there are findings that N-butyl-2-cyanoacrylate reduces complications such as foreign body reaction, granulation tissue formation, tissue necrosis and infection in rats.

The positive results obtained in our study do not show that tissue glue can only be used in the midline fixation of the flaps in the cleft palate. Another common condition seen in the palate is fistula formation. It is mostly seen as a secondary deformity. Surgical repair is difficult due to scarring of surrounding tissues and narrow and deep surgical area. Those require more sensitivity during surgery. For these reasons, it is thought that tissue adhesive may be an alternative to suture materials in palatal fistula repair.

As a result, it is thought that N-butyl-2-cyanoacrylate, which is used as a surgical tissue glue, is thought to be an alternative method for using together with suture materials because of its easy application, effectiveness and low complication rate in cleft palate operations and in fixation of the mucoperiosteal flaps in cleft palate operations in narrow surgical areas.

---

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Uludağ University (Date:08.02.2018, No:2018-02/02).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.K., S.Ö.; Data Acquisition- F.K., S.Ö.; Data Analysis/Interpretation- F.K., S.Ö.; Drafting Manuscript- F.K., S.Ö.; Critical Revision of Manuscript- F.K., S.Ö.; Final Approval and Accountability- F.K., S.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the Uludağ University Scientific Research Project. Project No: 2191

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Yerel Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:08.02.2018, Sayı:2018-02/02).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.K., S.Ö.; Veri Toplama- F.K., S.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- F.K., S.Ö.; Yazı Taslağı- F.K., S.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.K., S.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- F.K., S.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2191

## REFERENCES

1. Levi B, Brugman S, Wong VW, Grova M, Longaker MT, Wan DC. Palatogenesis: Engineering, pathways and pathologies. *Organogenesis* 2011;7(4):242-54. [CrossRef]
2. Kosowski TR, Weathers WM, Wolfswinkel EM, Al. E. Cleft palate. *Semin Plast Surg.* 2009;26(4):164-9. [CrossRef]
3. Hwang K, Lee JH, Kim YJ, Le S II. Palatoplasty: Suturing the mucoperiosteal flaps to the hard palate through hole. *J Craniofac Surg* 2009;20(3):916-7. [CrossRef]
4. Vastani A, Maria A. Healing of intraoral wounds closed using silk sutures and isoamyl 2-cyanoacrylate glue: A comparative clinical and histologic study. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(2):241-8. [CrossRef]
5. Öztürk H, Öztürk H, Duran H, Okur H. The Use of Glubran 2 in Management of Cleft Palate. *Düzce Tıp Fakültesi Derg* 2008;3:29-31.
6. Turkaslan T, Ozcan H, Dayicioglu D, Ozsoy Z. Use of adhesives in cleft palate surgery:a new flap fixation technique. *J Craniofac Surg* 2005;4:719-22. [CrossRef]
7. Kumar MS, Natta S, Shankar G, Reddy SHK, Visalakshi D, Seshiah G V. Comparison between Silk Sutures and Cyanoacrylate Adhesive in Human Mucosa- A Clinical and Histological Study. *J Int oral Health* 2013;5(5):95-100.
8. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med* 1995;13(4):581-5. [CrossRef]
9. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, et al. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials* 2000;22(1):59-66. [CrossRef]
10. Kull S, Martinelli I, Briganti E, Losi P, Spiller D, Tonlorenzi S, et al. Glubran®2 Surgical Glue: In Vitro Evaluation of Adhesive and Mechanical Properties. *J Surg Res* 2009;157(1):e15-21. [CrossRef]
11. Wijdeveld MGMM, Maltha JC, Gruppig EM, De Jonge J, Kuijpers-Jagtman AM. A histological study of tissue response to simulated cleft palate surgery at different ages in Beagle dogs. *Arch Oral Biol* 1991;36(11):837-43. [CrossRef]
12. In de Braekt MMH, Alphen FAM V, Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC. Wound Healing and Wound Contraction After Palatal Surgery and Implantation of Poly-(L-Lactic) Acid Membranes in Beagle Dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:359-64. [CrossRef]
13. Gökmen Z, MD. Effects of Hyaluronic Acid After the Cleft Palate Operation on the Growth of Maxilla in a Rat Model Cleft. Uludağ University, Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery Aesthetic Surgery, Master Thesis. Uludağ University; 2012.

# RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVELS AND SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS IN OBESE SUBJECTS

## OBEZ OLGULARDA ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ

Aylin PIHTILI<sup>1</sup> , Züleyha BİNGÖL<sup>1</sup> , Esen KIYAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.P. 0000-0001-8846-048X; Z.B. 0000-0002-1414-617X; E.K. 0000-0003-0023-6518

**Cite this article as:** Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E. Relationship between serum uric acid levels and sleep-related breathing disorders in obese subjects. J Ist Faculty Med 2021;84(2):208-13. doi: 10.26650/IUITFD.2020.822959

### ABSTRACT

**Objective:** We examined the serum uric acid (UA) levels among patients with sleep-related breathing disorders (SRBD) and the relationship between UA levels and obstructive sleep apnea (OSA) severity, nocturnal hypoxemia (NH) and obesity hypoventilation syndrome (OHS).

**Material and Method:** Subjects with body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> who, according to polysomnography results, have SRBD were included. Demographics, anthropometric measurements and serum UA were recorded. The apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) were recorded. The OSA severity was graded as mild (AHI 5-14 events/hour), moderate (AHI 15-29 events/hour) or severe (AHI  $\geq 30$  events/hour). NH was considered when sleep time spent with SpO<sub>2</sub> < 90% was  $\geq 30\%$ . PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg was considered OHS.

**Results:** The study included 159 patients with SRBD (79 female, 80 males, age: 50.0  $\pm$  10.5 years, BMI: 40.1  $\pm$  5.7 kg/m<sup>2</sup>). Seventy-six had OHS and 83 had pure OSA. NH was detected in 25.8% of patients. UA levels were higher in subjects with NH (6.22  $\pm$  1.37 mg/dl, 5.67  $\pm$  1.51 mg/dl, p=0.008). UA levels were similar in patients with OHS and pure OSA (5.91  $\pm$  1.25 mg/dl, 5.72  $\pm$  1.68 mg/dl, p=0.1). UA levels increased as OSA severity increased (mild: 5.03  $\pm$  1.41 mg/dl, moderate: 5.46  $\pm$  1.55 mg/dl, severe: 6.19  $\pm$  1.8 mg/dl, p=0.039). UA levels were higher in males with OSA (6.86  $\pm$  1.64 mg/dl, 4.84  $\pm$  1.10 mg/dl, p<0.001). UA levels were correlated with neck circumference (r=0.366, p<0.001), waist/hip ratio (r=0.358, p<0.001), OSA severity (r=0.224, p=0.005), AHI (r=0.250, p=0.001), ODI (r=0.291, p<0.001) and sleep time with SpO<sub>2</sub> < 90% (r=0.228, p=0.004). Male gender, waist/hip ratio and NH were factors independently related with UA levels (respectively; p<0.001, p=0.03, p=0.03).

**Conclusion:** In obese subjects with SRBD, serum UA levels were associated with male gender, NH and OSA severity.

**Keywords:** Nocturnal hypoxemia, obesity, obesity hypoventilation syndrome, obstructive sleep apnea, uric acid

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada obez ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (ÜİSB) olan olgularda serum ürik asit (ÜA) düzeyinin obstruktif uyku apne (OUA) şiddeti, nokturnal hipoksemi (NH) ve obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) ile ilişkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Uyku laboratuvarına başvuran vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan polisomnografi ile ÜİSB saptanan tüm olgular çalışmaya alındı. Demografik özellikler, antropometrik ölçümler ve serum ÜA düzeyleri kaydedildi. Apne-hipopne indeksi (AHI) ve ODİ (oksijen desaturasyon indeksi) hesaplandı. AHI 5-14 olay/sa hafif, 15-29 olay/sa orta ve  $\geq 30$  olay/sa ağır şiddette OUA olarak değerlendirildi. Nokturnal SpO<sub>2</sub> < %90 olan süre  $\geq 30$  ise NH kabul edildi. PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg ise OHS tanısı koyuldu.

**Bulgular:** Çalışmaya 159 ÜİSB olan olgu (79 kadın, 80 erkek, yaş: 50,0  $\pm$  10,5 yıl, VKİ: 40,1  $\pm$  5,7 kg/m<sup>2</sup>) dahil edildi. Olguların 76'sında OHS ve 83'ün de saf OUA tanısı mevcuttu. NH %25,8'inde (n=41) saptandı. NH olanlarda ÜA düzeyi anlamlı olarak yüksekti (6,22  $\pm$  1,37 mg/dl, 5,67  $\pm$  1,51 mg/dl, p=0,008). OHS olgularında ÜA düzeyi saf OUA olguları ile benzerdi (5,91  $\pm$  1,25 mg/dl, 5,72  $\pm$  1,68 mg/dl, p=0,1). OUA şiddeti arttıkça ÜA düzeyi artmaktaydı (hafif: 5,03  $\pm$  1,41 mg/dl, orta: 5,46  $\pm$  1,55 mg/dl, ağır: 6,19  $\pm$  1,8 mg/dl, p=0,039). Erkek OUA olgularında ÜA düzeyleri daha yüksekti (6,86  $\pm$  1,64 mg/dl, 4,84  $\pm$  1,10 mg/dl, p<0,001). ÜA düzeyi boyun çevresi (r=0,366, p<0,001), bel/kalça oranı (r=0,358, p<0,001), OUA şiddeti (r=0,224, p=0,005), AHI (r=0,250, p=0,001), ODİ (r=0,291, p<0,001), nokturnal SpO<sub>2</sub> < %90 geçen süre (r=0,228, p=0,004) ile korelasyon göstermekteydi. Erkek cinsiyet, NH ve bel/kalça oranı ÜA düzeyi ile bağımsız ilişkili faktörler olarak bulundu (sırasıyla; p<0,001, p=0,03, p=0,03).

**Sonuç:** ÜİSB olan obez olgularda, yüksek serum ÜA düzeyleri erkek cinsiyet, NH ve OUA şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Nokturnal hipoksemi, obezite, obezite hipoventilasyon sendromu, obstruktif uyku apne, ürik asit

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** draylin02@yahoo.com

**Submitted/Başvuru:** 10.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 17.09.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 25.12.2020 • **Accepted/Kabul:** 03.01.2021 • **Published Online/Online Yayın:** 01.04.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Sleep-related breathing disorders (SRBD) are a group of diseases that may include nocturnal hypoxemia (NH) such as obstructive sleep apnea (OSA) and obesity hypoventilation syndrome (OHS) (1). NH may lead to hyperuricemia by causing tissue hypoxia (1-3). Higher levels of serum uric acid have been shown to be associated with increased risk of hypertension, diabetes mellitus, peripheral artery disease and cardiovascular disease through systemic inflammation (4-7). It is known that SRBD are associated with obesity, systemic inflammation, hypertension and increased risk of cardiovascular diseases (1, 8-12). There are several previous studies that investigate the relationship between serum uric acid and OSA (13-25). However, studies evaluating the relationship between severity of OSA, NH and hyperuricemia are limited (14, 15, 19). Also, there is no study in the literature investigating the relationship between serum uric acid levels and OHS. Therefore, in this study we investigated the serum uric acid levels among patients with SRBD, as well as the relationship between uric acid levels and severity of OSA, NH and OHS.

## MATERIAL AND METHOD

This study evaluated adult subjects with a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> who were admitted to the sleep laboratory. Patients who were diagnosed as SRBD with polysomnography were included in the study. The exclusion criteria were presence of obstructive [Forced expiratory volume 1. second (FEV<sub>1</sub>)/Forced vital capacity (FVC) ratio <70%] or restrictive pulmonary diseases except obesity (FVC <80%), left heart failure, renal failure, gout disease, total sleep time less than four hours and drug usage affecting sleep architecture or uric acid levels (thiazids, loop diuretics, allopurinol or aspirin). Demographics, anthropometric measurements (neck circumference, waist/hip ratio), and comorbidities were recorded. Khosla and Lowe's formula ( $\text{weight}[\text{kg}]/\text{height}^2[\text{m}^2]$ ) was used to calculate the BMI. Neck circumference was measured at the level of the cricothyroid membrane. Waist circumference was measured from the midpoint of the last rib to the top of the iliac crest. Hip circumference was measured at the widest portion of the buttocks. Polysomnography, spirometry and arterial blood gas analysis (ABG) in the daytime were performed on all patients. Spirometry (ZAN 74N, Sydney, Australia) was performed according to approved standards (26). ABG analysis (Radiometer ABL 5, Copenhagen, Denmark) was performed after 15 minutes of rest in room air.

All-night polysomnography records were scored by a trained technician according to the American Academy of Sleep Medicine 2013 guidelines (27). The apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) were recorded. OSA was diagnosed if the AHI was  $\geq 5$ /hour with the presence of clinical symptoms or the AHI

was  $\geq 15$ /hour without any symptoms. The OSA severity was graded as mild (AHI 5-14 events/hour), moderate (AHI 15-29 events/hour) or severe (AHI  $\geq 30$  events/hour) (27). Patients with PaCO<sub>2</sub> >45 mmHg were diagnosed as OHS after ruling out other disorders that may cause alveolar hypoventilation. NH was considered when sleep time spent with SpO<sub>2</sub> <90% was  $\geq 30\%$  of the total sleep time. Serum uric acid level was measured in the blood sample taken in the morning of the sleep study. High serum uric acid level was defined as levels of serum uric acid >6.8 mg/dL in males and >6.0 mg/dL in females (28).

The study was carried out according to the principles of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Institutional Board of Istanbul University (Ethic No: 15.01.2021/68).

## Statistical analysis

SPSS 21.0 software (AIMS, Istanbul, Turkey) was used for statistical analysis. Continuous variables were presented as mean  $\pm$  SD and categorial variables as percentage. Non-parametric tests were used when the data were not normally distributed. Normal distribution of variables was calculated with the Shapiro-Wilk test. A Chi-square test was used for categorial variables. Group comparisons were performed with Student's t-test or Mann-Whitney's U test. One-way Anova was used for the comparison of groups of more than two. The relationship between the levels of uric acid and demographics, anthropometric measurements and polysomnographic data was analyzed with Spearman correlation. Logistic regression analysis was performed to determine the factors related to uric acid levels. A p value <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

In this study 170 subjects with BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> were evaluated. Polysomnography revealed 11 subjects without SRBD. We excluded these subjects and performed analysis on 159 subjects with SRBD (79 females, 80 males, age: 50.0 $\pm$ 10.5 years). The mean BMI was 40.1 $\pm$ 5.7 kg/m<sup>2</sup>. Of subjects, 37.7% (n=60) had class III obesity ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Most of the subjects had comorbidities (83.6%, n=133). The most common comorbidities were hyperlipidemia (n=94, 59.1%), hypertension (n=76, 47.8%), and diabetes mellitus (n=62, 38.9%). Of these 159 patients, 83 (52.2%) had pure OSA and 76 (47.8%) had OHS. Of the OHS subjects, three did not have OSA and the remaining had OSA. NH was detected in 25.8% (n=41) of 159 subjects. Demographics, spirometric measurements, ABG analysis, polysomnographic data and uric acid levels of OSA and OHS subjects are given in Table 1. Uric acid levels were similar among patients with OHS and pure OSA (Table 1). When we compare the data of patients with OHS and OSA subgroups, uric acid levels and the frequency of NH were higher in subjects with OHS than mild-mod-

**Table 1:** Demographics, spirometric measurements, arterial blood gas analysis, polysomnographic data, and uric acid levels of OSA and OHS subjects

	OSA (n=83)	OHS (n=76)	p value
Age	49.4±10.7	50.6±10.3	0.5
Gender (Female/Male)	47/36	32/44	0.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	38.7±4.2	41.6±6.6	0.001
Neck circumference (cm)	39.9±3.4	42.5±4.1	<0.001
Waist/hip ratio	0.9±0.1	1±0.1	0.2
Comorbidities (%)	81.9	85.5	0.7
Daytime PaO <sub>2</sub> (mmHg)	81.8±8.1	74.2±8.5	<0.001
Daytime PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	41.6±2.2	48.6±4.0	<0.001
FEV <sub>1</sub> (%)	100.4±18.6	95.6±18.1	0.1
FVC (%)	101.7±17.5	96.4±17.2	0.06
AHI (events/hour)	34±21.9	45.5±30.9	0.008
ODI (events/hour)	33±23.8	53±31.7	<0.001
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	94.4±2.2	90.6±7.2	<0.001
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	78.6±9.9	65.9±17.6	<0.001
Sleep time with SpO <sub>2</sub> <90% (%)	9.6±16.1	29.2±30.3	<0.001
Uric acid (ng/mL)	5.7±1.7	5.9±1.3	0.4
Hyperuricemia (%)	32.5	28.9	0.7

AHI: apnea hypopnea index; BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume 1. second; FVC: forced vital capacity; ODI: oxygen desaturation index; OHS: obesity hypoventilation syndrome; OSA: obstructive sleep apnea; PaO<sub>2</sub>: partial arterial oxygen pressure; PaCO<sub>2</sub>: partial arterial carbon dioxide pressure; SpO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

erate OSA (respectively, 5.9±1.3 mg/dl vs. 5.3±1.5 mg/dl, p=0.018; 39.5% vs. 6.9%, p<0.001). However, uric acid levels and the frequency of NH were similar in subjects with OHS compared to severe OSA (respectively, 5.9±1.3 mg/dl vs. 6.19±1.8 mg/dl, p=0.38; 39.5% vs. 20.5%, p=0.06).

For all obese patients with SRBD, uric acid levels were higher in patients with NH than without NH (6.22±1.37 mg/dl, 5.67±1.51 mg/dl, p=0.008). Differences between obese subjects with and without NH are given in Table 2.

For subjects with pure OSA, 47% (n=39) had severe OSA, 33.7% (n=28) had moderate OSA and 19.3% (n=16) had mild OSA. Of the OSA subjects, uric acid levels were higher in males than females (6.86±1.64 mg/dl vs. 4.84±1.10 mg/dl, p<0.001). Uric acid levels were not different between subjects with and without severe obesity (5.27±1.47 mg/dl vs. 5.89±1.73 mg/dl, p=0.13). Uric acid levels were similar among subjects with and without comorbidities (5.78±1.78 mg/dl vs. 5.45±1.18 mg/dl, p=0.499). Uric acid

**Table 2:** Differences between subjects with and without nocturnal hypoxemia (NH)

	Subjects with NH (n=41)	Subject without NH (n=118)	p value
Age	50.04±12.62	49.98±9.71	0.9
Gender (Female/Male)	15/26	64/54	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	41.82±7.21	39.51±4.93	0.02
Neck circumference (cm)	43.26±4.20	40.44±3.62	<0.001
Waist/hip ratio	0.98±0.08	0.94±0.08	0.005
Comorbidities (%)	87.8	82.2	0.5
Daytime PaO <sub>2</sub> (mmHg)	71.85±8.86	80.35±8.15	<0.001
Daytime PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.43±5.86	43.75±3.53	<0.001
AHI (events/hour)	65.32±27.52	30.52±20.39	<0.001
ODI (events/hour)	73.90±26.23	31.66±21.79	<0.001
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	86.43±7.89	94.69±1.68	<0.001
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	56.12±17.33	78.22±9.61	<0.001
Sleep time with SpO <sub>2</sub> <90% (%)	58.26±19.14	5.33±6.77	<0.001
Uric acid (ng/mL)	6.22±1.37	5.67±1.51	0.008
Hyperuricemia (%)	46.34	25.42	0.018

AHI: apnea hypopnea index; BMI: body mass index; NH: nocturnal hypoxemia; ODI: oxygen desaturation index; OHS: obesity hypoventilation syndrome; OSA: obstructive sleep apnea; PaO<sub>2</sub>: partial arterial oxygen pressure; PaCO<sub>2</sub>: partial arterial carbon dioxide pressure; SpO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

levels were not different between subjects with and without hypertension (5.89±2.1 mg/dl vs. 5.58±1.26 mg/dl, p=0.41), diabetes mellitus (5.82±2.1 mg/dl vs. 5.66±1.41 mg/dl, p=0.69) and hyperlipidemia (6.02±1.92 mg/dl vs. 5.36±1.28 mg/dl, p=0.06). Uric acid levels increased as OSA severity increased (mild OSA:5.03±1.41 mg/dl, moderate OSA:5.46±1.55 mg/dl, severe OSA:6.19±1.8 mg/dl, p=0.039). Age, BMI and comorbidity rates were similar between groups. As OSA severity increased, male gender dominance also increased. NH was found in 13.2% (n=11) of OSA subjects. For patients with OSA, uric acid levels were higher in subjects with NH than without NH (6.69±1.51 mg/dl vs. 5.58±1.67 mg/dl, p=0.025). Uric acid levels especially were higher in subjects with severe OSA compared to mild-moderate OSA (6.19±1.8 vs. 5.3±1.5, p=0.013). Demographics, ABG analysis, polysomnographic data and uric acid levels of subjects with different OSA severity are given in Table 3.

**Table 3:** Subjects with different obstructive sleep apnea (OSA) severity

	Severe OSA (n=39)	Mild-moderate OSA (n=44)	p value
Age	50.7±10.6	48.3±10.8	0.29
Gender (Female/Male)	17/22	30/14	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	39±3.9	38.4±4.5	0.48
Neck circumference (cm)	41.3±3.2	38.7±3.2	0.001
Waist/hip ratio	0.96±0.1	0.93±0.1	0.11
Comorbidities (%)	82	81.8	0.9
NH (%)	20.5	6.8	0.1
Daytime PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80.5±6.5	82.9±9.3	0.16
Daytime PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	41.8±2.2	41.5±2.2	0.51
AHI (events/hour)	53.4±16.0	16.8±6.4	<0.001
ODI (events/hour)	52.4±20.6	16.7±10.2	<0.001
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	93.7±2.3	95.0±2.0	<0.003
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	74.1±11.3	82.5±6.6	<0.001
Sleep time with SpO <sub>2</sub> <90% (%)	12.7±14.4	6.9±17.2	<0.001
Uric acid (ng/mL)	6.19±1.8	5.3±1.5	0.013
Hyperuricemia (%)	43.6	22.7	0.06

AHI: apnea hypopnea index; BMI: body mass index; NH: nocturnal hypoxemia; ODI: oxygen desaturation index; OHS: obesity hypoventilation syndrome; OSA: obstructive sleep apnea; PaO<sub>2</sub>: partial arterial oxygen pressure; PaCO<sub>2</sub>: partial arterial carbon dioxide pressure; SpO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

### Correlations for uric acid levels

For all patients with SRBD, uric acid levels were correlated with neck circumference ( $r=0.366$ ,  $p<0.001$ ), waist/hip ratio ( $r=0.358$ ,  $p<0.001$ ), OSA severity ( $r=0.224$ ,  $p=0.005$ ), AHI ( $r=0.250$ ,  $p=0.001$ ), ODI ( $r=291$ ,  $p<0.001$ ), mean SpO<sub>2</sub> ( $r=-0.198$ ,  $p=0.013$ ), lowest SpO<sub>2</sub> ( $r=-0.204$ ,  $p=0.01$ ) and sleep time spent with SpO<sub>2</sub><90% ( $r=0.228$ ,  $p=0.004$ ). Male gender, waist/hip ratio and NH were factors independently related with uric acid levels in regression analysis (retrospectively;  $p<0.001$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.03$ ).

### DISCUSSION

In our study population of obese patients with SRBD, we found that serum levels of uric acid were higher in patients with NH and higher in severe OSA. Male gender, waist/hip ratio and NH were factors independently related with uric acid levels.

In the literature there are studies that investigated serum levels of uric acid in patients with OSA. These studies re-

ported an association between OSA and high uric acid levels (13-25). However, there are only a few studies evaluating the association between levels of uric acid and OSA severity or NH (14, 15, 19).

To the best of our knowledge, this is one of the few studies that found a correlation between uric acid levels and NH in patients with SRBD. Similarly, Hira et al. reported that serum uric acid values correlated significantly with oxygen saturation percentage of total sleep time spent below 95% (14). In our study, uric acid levels were correlated with nocturnal mean saturation, lowest saturation and sleep time spent with SpO<sub>2</sub><90%.

Apneas during sleep cause a decrease in arterial oxygen saturation and tissue hypoxia. For this reason, it is expected that uric acid levels should increase in patients with OSA, especially severe OSA. In line with this, uric acid levels were correlated with AHI and ODI in our study. In contrast, there was no correlation between uric acid and AHI in the study of Hira (14). The exact biological mechanism underlying an association between the sleep variables and high serum uric acid is not clear. The hypothesized mechanism is that during hypoxia, the production of adenosine triphosphate (ATP) from adenosine diphosphate (ADP) is impaired, leading to a net degradation of ATP to ADP and adenosine monophosphate. This cascade leads to the release of intermediates of purine nucleotide (adenosine, inosine, hypoxanthine and xanthine). Uric acid is biosynthesized from these purine catabolic products and is the end product of ATP degradation. It increases in body fluids in the case of increased anaerobic metabolism induced by cellular hypoxia (1-3). In a cross-over study of 10 men exposed to six hours of intermittent hypoxia for four days, it was shown that there is an increase in uric acid production during the four days of intermittent hypoxia. It was suggested that this elevation in uric acid reflects the production of reactive oxygen species through the xanthine oxidase pathway (29). This study shows that reactive oxygen species overproduction modulates increased acute hypoxic ventilatory response. These mechanisms may be responsible for increased acute hypoxic ventilatory response in patients with OSA. So, the correlation between OSA and uric acid might have been mainly due to NH and intermittent hypoxemia.

Since uric acid is a marker of tissue hypoxia, it should increase in patients with OHS. However, there is no other study that investigated uric acid levels in patients with OHS. Our study is the first one and we found that uric acid levels were not different in subjects with and without OHS. Additionally, uric acid levels were not correlated with PaCO<sub>2</sub> in our study. On the other hand, uric acid levels were not higher in patients with OHS compared to patients with pure severe OSA. This result may be because of similar frequency of patients with NH in both groups of pure severe OSA and



OHS. Since there is no study to compare our results, this issue needs to be investigated in further studies.

Sunnetcioglu et al. reported that elevated levels of serum uric acid were associated with OSA severity (15). Similarly, in our study, serum uric acid levels were elevated in obese subjects with NH and severe OSA. Sunnetcioglu et al. did not investigate the relationship between serum uric acid levels and OHS and all of their patients were not obese.

Seetho et al. reported that OSA was associated with serum urate in severe obesity (13). According to the study of Seetho, there is evidence of an association between OSA and uric acid in severely obese females. Curiously, we found that male gender was an independently related factor for hyperuricemia in obese subjects with SRBD. In another study, Plywaczewski et al. showed that hyperuricemia is frequent in males with OSA (25).

Plywaczewski et al. reported that elevated uric acid levels are related to extreme obesity. But we found that uric acid levels were not different between subjects with and without malign obesity. Even though neck circumference and waist/hip ratio were found to be related to uric acid levels, there was not a correlation between BMI and levels of uric acid.

It has been shown that hyperuricemia is associated with hypertension, diabetes mellitus, peripheral artery disease and cardiovascular disease (4-7). These comorbidities are frequent in patients with SRBD. Hyperuricemia associated with the sleep variables may also be affected by the increased risk of cardiovascular disease seen in SRBD. However, elevated uric acid levels were not related to a higher prevalence of hyperlipidemia, diabetes mellitus and hypertension in our study.

This study has several strengths, including high quality, standardized data collection. This study is the first study investigating the relationship between serum uric acid levels and OHS. Nevertheless, there are limitations. It would be better including a healthy non-OSA control group or a non-obese group. The sample size of our study was relatively small. With a larger sample size, there might be a difference between patients with or without OHS in the case of uric acid levels.

In summary, this study shows a positive association between uric acid levels and male gender, OSA severity, and NH in patients with SRBD. Uric acid, as a marker of tissue hypoxia, may be useful in defining higher risk groups in obese patients with SRBD. Further prospective studies investigating uric acid levels in subjects with OHS are needed.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date:15.01.2021, No:68).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Z.B., E.K.; Data Acquisition- A.P., Z.B.; Data Analysis/Interpretation- Z.B.; Drafting Manuscript- A.P.; Critical Revision of Manuscript- Z.B., E.K.; Final Approval and Accountability- A.P.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:15.01.2021, Sayı:68).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Z.B., E.K.; Veri Toplama- A.P., Z.B.; Veri Analizi/Yorumlama- Z.B.; Yazı Taslağı- A.P.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.B., E.K.; Son Onay ve Sorumluluk- A.P.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, Makita H, Tsujino I, Miyamoto K, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122(5):1686-94. [CrossRef]
2. Rodwell VW. Metabolism of Purine and Pyrimidine Nucleotides. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th ed. Singapore: McGraw-Hill Education (Asia); 2006. p. 301-10.
3. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Over night urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):173-8. [CrossRef]
4. Janghorbani M, Ghanbari H, Aminorroaya A, Amini M. Relationship Between Serum Uric Acid and Incident Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes. *Rev Diabet Stud* 2018;14(4):354-63. [CrossRef]
5. Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol* 2015;73(7):533-8. [CrossRef]
6. Fouad M, Fathy H, Zidan A. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *J Bras Nefrol* 2016;38(4):403-10. [CrossRef]
7. Shankar A, Klein BE, Nieto FJ, Klein R. Association between serum uric acid level and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008;196(2):749-55. [CrossRef]

8. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015;29(12):705-12. [\[CrossRef\]](#)
9. Bouzerda A. Risque cardiovasculaire et syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Pan Afr Med J* 2018;29:47. [\[CrossRef\]](#)
10. Dredla BK, Castillo PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(11):137. [\[CrossRef\]](#)
11. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):459. [\[CrossRef\]](#)
12. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(7):569-76. [\[CrossRef\]](#)
13. Seetho IW, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, Wilding JP, et al. Serum urate and obstructive sleep apnoea in severe obesity. *Chron Respir Dis* 2015;12(3):238-46. [\[CrossRef\]](#)
14. Hira HS, Shukla A, Kaur A, Kapoor S. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: which is a better marker of hypoxemia? *Ann Saudi Med* 2012;32(1):37-42. [\[CrossRef\]](#)
15. Sunnetcioglu A, Gunbatar H, Yildiz H. Red cell distribution width and uric acid in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Respir J* 2018;12(3):1046-52. [\[CrossRef\]](#)
16. Zheng C, Song H, Wang S, Liu J, Lin T, Du C, et al. Serum Uric Acid Is Independently Associated with Risk of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Dis Markers* 2019;2019:4578327. [\[CrossRef\]](#)
17. Sari O, Akpak YK, Yerebasmaz N, Arslan I, Dagcioglu BF, Oral S. Evaluation of obstructive sleep apnea prevalence in mothers of infants with low birth weight and its relationship with serum uric acid levels as a hypoxia marker. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020:1-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Lai CH, Huang RJ, Wong JK, Chang SW, Chung AH, Chi YC, et al. Confounded by obesity and modulated by urinary uric acid excretion, sleep-disordered breathing indirectly relates to hyperuricaemia in males: A structural equation model. *J Sleep Res* 2020:e13108. [\[CrossRef\]](#)
19. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Kallergis E, Moniaki V, Mauroudi E, et al. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4573756. [\[CrossRef\]](#)
20. Fleming WE, Holty JC, Bogan RK, Hwang D, Ferouz-Colborn AS, Budhiraja R, et al. Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep* 2018;10:159-67. [\[CrossRef\]](#)
21. Chen Q, Lin G, Chen L, Huang J, Huang Y, Li P, et al. Does Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea Improve Uric Acid? A Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:4584936. [\[CrossRef\]](#)
22. Shi T, Min M, Sun C, Cheng C, Zhang Y, Liang M, et al. A meta-analysis of the association between gout, serum uric acid level, and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2019;23(4):1047-57. [\[CrossRef\]](#)
23. Kanbay A, Inonu H, Solak Y, Erden A, Uslu E, Yuksel SA, et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med* 2014;25(5):471-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Kosacka M, Brzecka A, Piesiak P, Korzeniewska A, Jankowska R. Soluble ligand CD40 and uric acid as markers of atheromatosis in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol* 2015;839:55-60. [\[CrossRef\]](#)
25. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Górecka D, Sliwiński P. [Hyperuricaemia in males with obstructive sleep apnoea (osa)]. *Pneumonol Alergol Pol* 2005;73(3):254-9.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38. [\[CrossRef\]](#)
27. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Terminology and Technical Specifications. Version 2.0.2. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2013. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org)
28. Wiener RC, Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Sleep Variables: Results from the National Health and Nutrition Survey 2005-2008. *Int J Inflamm* 2012;2012:363054. [\[CrossRef\]](#)
29. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux JV, Beaudin AE, Hartmann SE, et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(10):1002-9. [\[CrossRef\]](#)

# THE EFFECT OF ARTERIAL STIFFNESS ON DISEASE PROGRESSION AND MORTALITY IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS

## KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ARTERİYEL SERTLİĞİN BÖBREK PROGRESYONU VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Edip ERKUŞ<sup>1</sup> , Süleyman KARAKÖSE<sup>1</sup> , Pervin ÖZKAN KURTGÖZ<sup>1</sup> , Vedat GENÇER<sup>1</sup> , İbrahim GÜNEY<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Konya Research and Training Hospital, Nephrology Department, Konya, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** E.E. 0000 0002 7821 8275; S.K. 0000 0003 4680 7435; P.Ö.K. 0000 0002 4206 0525; V.G. 0000 0003 1459 2708; İ.G. 0000 0002 1646 2811

**Cite this article as:** Erkus E, Karakose S, Ozkan Kurtgoz P, Gencer V, Guney I. The effect of arterial stiffness on disease progression and mortality in chronic kidney patients. J Ist Faculty Med 2021;84(2):214-20. doi:10.26650/IUITFD.2020.0060

### ABSTRACT

**Objective:** Pulse wave velocity (PWV) is frequently used for arterial stiffness assessment in chronic renal disease (CRD). There are very few studies in the literature about the relationship between arterial stiffness and renal progression leading to mortality in CRD. Herein, we searched the relationship between arterial stiffness, and progression of kidney disease, leading to mortality in CRD patients.

**Methods:** 194 stage 3-5 CRD patients were included in the study. The patients were followed at least four years. The primary endpoints were initiation a renal replacement treatment and death. PWV was measured using the Mobil-O-Graph NG arteriography device.

**Results:** The study was completed with 194 patients within four years. During this period, out of 194 patients, 89 needed a renal replacement treatment (72 hemodialysis patients, 17 renal transplantation) and 15 died. Ninety of them are still being followed as predialysis CKD patient in the nephrology outpatient clinic. Increased PWV was detected as an independent predictive marker of mortality.

**Conclusion:** Our study demonstrated that PWV might be an independent predictor of mortality. In this sense, monitoring the PWV and taking measures in this direction can reduce the effect of arterial stiffness on mortality.

**Keywords:** Arterial stiffness, mortality, chronic renal disease

### ÖZET

**Amaç:** Nabız dalga hızı (NDH), vasküler kalsifikasyon tanısında kullanılan elektron ışını bilgisayarlı tomografi (EIBT) ile korelasyon gösterir ve kronik böbrek hastalığında (KBH) arteriyel sertlik değerlendirmesi için sıklıkla kullanılır. Literatürde KBH' da arteriyel sertlik ile böbrek progresyonu ve mortalite arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma vardır. Bu çalışmada KBH'da arteriyel sertlik ile böbrek hastalığının progresyonu ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında nefroloji polikliniğine başvuran evre 3-5 kronik böbrek hastaları çalışmaya alındı. Hastalar en az dört yıl takip edildi. Birincil sonuçları bir renal replasman tedavisi başlanması (renal transplantasyon, hemodiyaliz veya periton diyalizi) ve ölümdür. Nabız dalga hızı (NDH) Mobil-O-Graph NG (Stemberg Germany Stolberg Germany) arteriograf cihazı kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışma 4 yıl boyunca düzenli kontrole gelen 194 hasta ile tamamlandı. Bu süre zarfında 194 hastanın 89'unda renal replasman tedavisi (72 hemodiyaliz, 17 renal transplantasyon) gerekti ve 15'i öldü. Doksan hasta nefroloji polikliniğinde prediyaliz KBH'sı olarak izlenmektedir. Artan NDH, mortalitenin bağımsız bir prediktif belirteci olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, NDH'deki artışın mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu bulduk. Bu anlamda, NDH'nin izlenmesinin ve bu yönde önlemler alınmasının arteriyel sertliğin mortalite üzerindeki etkisini azaltabileceğini gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Arteriyel sertlik, mortalite, kronik böbrek hastalığı

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dr.ediperkus@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 14.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 20.05.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 12.08.2020 • **Accepted/Kabul:** 09.09.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 05.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## INTRODUCTION

Chronic renal disease (CRD) is a significant cause of morbidity and mortality and its prevalence varies between 11-13% worldwide (1). Arterial stiffness demonstrates resistance to the expansion of the vessel wall which is a flexible tissue. The arterial system, which has the ability to expand, contains the blood transmitted by the systole of the heart and thus ensuring the blood reaches the tissues with a smooth flow. Arterial elasticity plays a crucial role in cardiovascular physiology in terms of sustained oxygen and nutrient requirements to the tissues.

It is known that cardiovascular problems are more common in individuals with CRD and causes the reduction of life expectancy (2). Early and accelerated atherosclerosis is a substantial cause of increased cardiovascular mortality in this group of patients (3). Increased arterial stiffness occurs before atherosclerosis and is considered a risk factor for atherosclerosis (4). Even mild renal dysfunction is considered a medical condition leading to an increased cardiovascular risk (2). Increased inflammatory status starting from the early stages of CRD accelerates the coagulation cascade and atherosclerosis by causing platelet activation (3). This increased inflammatory process in CRD contributes to the process of atherosclerosis and endothelial dysfunction and plays an important role in the increase in cardiovascular mortality (4).

Pulse wave velocity (PWV) measurement is considered to be the most common, simple, reproducible, and noninvasive stiffness assessment method (5). PWV is also frequently used to detect the arterial stiffness in patients with renal insufficiency (6). There are few studies in the literature on the effect of arterial stiffness on renal progression and mortality in CRD.

The aim of this study was to determine the relationship between arterial stiffness and progression of chronic renal disease and mortality in patients with CRD.

## MATERIALS AND METHODS

This was a prospective observational study conducted at the University of Health Sciences, Konya Research, and Training Hospital. CRD patients (Stage 3-5) who were admitted to the nephrology outpatient clinic between December 2014-June 2015 were included in the study. At the first admission, the patients who were over 18 years old, not on a renal replacement treatment, without a history of cardiovascular disease or any signs of active infection were included in the study.

Age, gender, height, weight, waist circumference, body mass index, blood pressure, and smoking status of the patients were recorded at the beginning of the study. Blood pressure values of all patients were measured and

recorded using a calibrated sphygmomanometer with an appropriate size cuff. Guidelines of the European Society of Hypertension were applied during clinical blood pressure measurements (7). Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight by the square of the height. Waist and hip circumference were measured according to the recommendations of World Health Organization for obesity (8). Serum urea, creatinine, hemoglobin, sodium, potassium, phosphorus, calcium, albumin, parathormone (PTH), ferritin, total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, CRP, uric acid, creatine and protein in spot urine and venous blood gas values were recorded from routine laboratory tests. The eGFR was calculated using MDRD (Modification of Diet in Renal Disease ) formula (9).

PWV was measured using Mobil-O-Graph NG (Stemberg Germany Stolberg Germany) arteriography device. This device allows the measurement of all arterial stiffness parameters from the upper extremity through the brachial artery by the oscillometric method. The measurements were made after resting for at least five minutes in a room away from external stimuli, which was reserved for the study. In the last hour before the procedure, patients were asked not to take stimulants such as tobacco and coffee.

The patients were followed at least four years. The primary endpoints were renal replacement treatment (renal transplantation, hemodialysis or peritoneal dialysis) and death. We investigated the relationship between PWV and poor renal outcomes.

### Ethical issues

The research followed the Tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained, and the work was accepted by the University of Health Sciences, Konya Research, and Training Hospital ethics committee. The local ethics committee approved the study protocol (approval no: 48929119/774/28-25). This research has been supported by the University of Health Sciences, Konya Research, and Training Hospital.

### Statistical analysis

The analysis of the study was performed by using SPSS 22.0 (IBM) software. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data was normally distributed or not. The results are given as mean with standard deviation for normal distribution and as median (minimum-maximum) for skewed distribution. In pairwise comparisons, the T-test was used for normal distributions and the Mann Whitney-U test was performed for skewed distributions. The independent predictors of end-stage renal disease (ESRD) and mortality were determined by performing Cox-regression (Backward Stepwise) analysis. The independent predictors were those with  $P < 0.05$  in binary comparisons. Type-I error value was taken as 5% in all analyzes and P values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

## RESULTS

The study was completed with 194 patients as 39 patients did not come to regular control within four years. During this period, out of 194 patients, 89 needed renal replacement treatment (72 hemodialyses, 17 renal transplan-

tation) and 15 died. Ninety patients were followed in the nephrology polyclinic as predialysis CRD (Table 1). The underlying etiologies of chronic renal diseases of the patients were as follows; hypertension (HT; 38 patients, 19.6%), glomerulonephritis (GN;20 patients, 10.3%), diabetes mellitus (DM;58 patients, 29.9%), Polycystic kid-

**Table 1:** The demographic and laboratory results

Variables	non-ESRD (n=90)	ESRD (n=89)	non-mortality (n=179)	Mortality (n=15)
<b>Age (year)</b>	57.5 (23-83)	57 (19-81)	57 (19-83)	<b>64 (37-82)<sup>B</sup></b>
Gender (M/F)	36 (40%)/54 (60%)	<b>49 (55.1%)/40 (44.9%)<sup>A</sup></b>	94 (52.5%)/85 (47.5%)	6 (40%)/9 (60%)
Smoking (Yes /No)	7 (7.8%)/83 (92.2%)	13 (14.6%)/76 (85.4%)	20 (11.2%)/159 (88.8%)	1 (6.7%)/14 (93.3%)
<b>Follow up time (month)</b>	49 (25-52)	<b>19 (1-50)<sup>A</sup></b>	45 (1-52)	<b>23 (1-46)<sup>B</sup></b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4 (19.1-49.8)	28.5 (13.5-53.1)	29.3 (13.5-53.1)	30 (19.2-51.0)
Waist circumference (cm)	98.9±14.9	96.4±15.8	97.7±15.4	101.3±18.4
SBP (mmHg)	130 (105-172)	<b>142 (82-209)<sup>A</sup></b>	136.5 (82-149)	<b>151 (126-176)<sup>B</sup></b>
DBP (mmHg)	87 (47-117)	<b>94 (52-141)<sup>A</sup></b>	90 (47-141)	90 (66-107)
<b>DM (Yes/No)</b>	17 (18.9%)/73 (81.1%)	<b>30 (33.7%)/59 (66.3%)<sup>A</sup></b>	47 (26.3%)/132 (73.7%)	<b>11 (73.3%)/4 (26.7%)<sup>B</sup></b>
<b>Baseline eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	44.4 (15.6-60.1)	<b>22.3 (11.6-48.8)<sup>A</sup></b>	34.3 (11.6-60.0)	35.9 (18.1-56.4)
<b>Albumin (g/dl)</b>	4.1 (1.6-4.7)	<b>3.9 (1.8-4.5)<sup>A</sup></b>	4.0 (1.6-4.7)	<b>3.6 (2.9-4.2)<sup>B</sup></b>
<b>Hb (g/dl)</b>	13.3±1.9	<b>12.1±1.8<sup>A</sup></b>	12.7±2.0	12.4±1.6
Uric acid (mg/dl)	7 (2.8-11.1)	7 (3.9-10.9)	7.0 (2.8-11.1)	6.3 (4.9-12.4)
<b>Potassium (mEq/L)</b>	4.7 (3-6.5)	4.7 (3.6-7.2)	4.7 (3-7.2)	<b>5 (3.3-6)<sup>B</sup></b>
<b>Calcium (mg/dl)</b>	9.3 (7.5-10.6)	<b>8.7 (4.5-9.9)<sup>A</sup></b>	9.0 (4.5-10.6)	9 (8.5-10.1)
<b>Phosphorus (mg/dl)</b>	3.4 (1.9-4.9)	<b>3.8 (2.2-13.7)<sup>A</sup></b>	3.5 (1.9-13.7)	3.8 (2.6-5)
<b>PTH (ng/L)</b>	113.3 (10.3-799)	<b>219.8 (40-785)<sup>A</sup></b>	155.4 (10.3-799)	110.7 (20.8-489)
Total cholesterol (mg/dl)	204 (120-318)	210 (94-415)	205 (94-415)	201 (162-377)
LDL (mg/dl)	127±37.8	135 (48-278)	132.1±41.5	129.2±43.1
<b>HDL (mg/dl)</b>	41 (25-74)	38 (22-93)	40 (22-93)	<b>47.5 (29-62)<sup>B</sup></b>
Triglycerides (mg/dl)	150 (42-679)	159 (40-634)	153 (40-679)	143 (67-458)
CRP (mg/l)	3.54 (3.28-201)	3.54 (3-201)	3.44 (3.28-201)	6.01 (3.28-28.2)
<b>PWV (m/s)</b>	8.2±1.8	8.6±1.9	8.39±1.82	<b>9.94±2.13<sup>B</sup></b>
<b>Pulsepressure (mmHg)</b>	44.5 (28-93)	48.5 (23-94)	47 (23-94)	<b>56 (36-89)<sup>B</sup></b>
<b>Proteinuria (g/day)</b>	0.71 (0.07-12.72)	<b>2.94 (0.43-13.92)<sup>A</sup></b>	1.42 (0.07-13.92)	1.84 (0.11-6.62)

<sup>A</sup>p<0.05 as compared with non-ESRD <sup>B</sup>p<0.05 as compared with non-Mortality; LDL:low density lipoprotein; HDL:High density lipoprotein; BMI:Body mass index; SBP:Systolic blood pressure; DBP:Diastolic blood pressure; DM:Diabetes Mellitus; Hb:Hemoglobin; PTH:Parathormone; CRP:C-reactive protein; PWV:Pulse wave velocity

ney disease (PCKD; 20 patients, 10.3%), Amyloidosis (4 patients, 2.1%), Chronic tubulointerstitial nephritis (CTIN; 8 patients, 4.1%), urological problems (9 patients, 4.6%) and idiopathic (37 patients, 19.1%).

In our study, male gender, systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure (DBP), DM, baseline eGFR, Hgb, albumin, phosphorus, calcium, PTH, and 24-hour proteinuria were significantly different in patients that progressed to ESRD (Table 1). In the Cox-Regression analysis for these parameters, male gender, low eGFR, and Hgb, an increase in DBP, phosphorus, and proteinuria were found to be independent predictors of ESRD (Table 2).

Our study showed that age, DM, albumin, potassium, HDL cholesterol, PWV, SBP, and pulse pressure were statistically and significantly different for mortality in chronic renal disease. The presence of DM, hypoalbuminemia, increase in HDL, and PWV were found to be independent indices of mortality in Cox-Regression analysis for these parameters (Table 3). Each unit increase in PWV raised the mortality rate approximately 1.5 times.

## DISCUSSION

In this study, we found that an increase in PWV was an independent marker of mortality in CRD. We found that each unit increase in PWV raised the mortality rate approximately 1.5 times. Baumann M et al. showed that an

**Table 2:** COX-Regression analysis for ESRD

Variable	Model 1			Model 10		
	p	HR	(95%CI)	p	HR	(95%CI)
<b>Gender (male)</b>	<b>0.006</b>	<b>2.333</b>	<b>(1.281-4.250)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.576</b>	<b>(1.545-4.296)</b>
<b>Baseline eGFR</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.900</b>	<b>(0.872-0.929)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.905</b>	<b>(0.880-0.930)</b>
<b>Hemoglobine</b>	<b>0.0054</b>	<b>0.853</b>	<b>(0.726-1.003)</b>	<b>0.023</b>	<b>0.846</b>	<b>(0.733-0.977)</b>
<b>Phosphorus</b>	<b>0.098</b>	<b>1.206</b>	<b>(0.966-1.504)</b>	<b>0.032</b>	<b>1.221</b>	<b>(1.018-1.466)</b>
<b>DBP</b>	<b>0.115</b>	<b>1.020</b>	<b>(0.995-1.046)</b>	<b>0.037</b>	<b>1.019</b>	<b>(1.001-1.037)</b>
<b>Proteinuria</b>	<b>0.001</b>	<b>1.270</b>	<b>(1.105-1.461)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.246</b>	<b>(1.158-1.341)</b>
Calcium	0.717	1.091	(0.682-1.744)			
DM	0.729	1.117	(0.597-2.089)			
Albümin	0.860	0.932	(0.424-2.048)			
BMI	0.397	0.978	(0.928-1.030)			
PTH	0.895	1.000	(0.998-1.002)			
PWV	0.349	0.908	(0.743-1.111)			
SBP	0.926	1.001	(0.982-1.020)			
Smoking	0.473	1.328	(0.612-2.878)			

**Table 3:** COX-Regression analysis for mortality

Variables	Model 1			Model 5		
	p	HR	(95%CI)	p	HR	(95%CI)
<b>PWV</b>	<b>0.480</b>	<b>1.674</b>	<b>(0.400-6.996)</b>	<b>0.016</b>	<b>1.467</b>	<b>(1.074-2.004)</b>
<b>DM</b>	<b>0.045</b>	<b>0.235</b>	<b>(0.570-0.967)</b>	<b>0.051</b>	<b>0.281</b>	<b>(0.780-1.006)</b>
<b>Albumin</b>	<b>0.002</b>	<b>0.241</b>	<b>(0.097-0.597)</b>	<b>0.004</b>	<b>0.302</b>	<b>(0.133-0.683)</b>
<b>HDL</b>	<b>0.008</b>	<b>1.058</b>	<b>(1.015-1.103)</b>	<b>0.012</b>	<b>1.057</b>	<b>(1.012-1.103)</b>
Age	0.771	0.969	(0.783-1.199)			
Potassium	0.186	1.866	(0.741-4.703)			
SBP	0.981	0.999	(0.947-1.054)			
PulsePressure	0.917	1.003	(0.948-1.061)			

increased PWV was an independent marker of mortality after a study with 135 CRD patients and 42 month follow-up period. They reported that the mortality increased in patients with  $PWV \geq 10$  m/s. They also found that an increase of 10 m/s raised the mortality 5.1 times but PWV was not significant for the progression to ESRD (10). In our study, we found that a PWV increase was not a significant marker for predicting the progression of the disease. Similarly, Jacques Blacher et al. reported that the increase in PWV was an independent predictor of mortality in both groups (with and without ESRD) of patients after a  $78 \pm 46$  month follow-up period. They observed a 34% crude and 14% corrected increase in both cardiovascular and total mortality for each 1 meter / second increment in PWV (11).

Chen et al. conducted a study with 145 stage 3-5 CRD patients and reported that the increment of PWV was a determinant of progression of CRD to ESRD and mortality (12). On the other hand, in the Nephro Test study, with 186 stage 2-5 CRD patients and a 3.1-year follow-up period, no correlation was found between PWV and CRD progression (13). In our study, there was not a significant correlation between a PWV increase and progression to ESRD in CRD patients who were followed for four years. In our study, we considered those who had 25 ml/dak /1.73 m<sup>2</sup> or more decreases in eGFR compared to baseline value was meaningful for evaluating the progression to ESRD. However, Ford et al. reported that aortic stiffness had a predictive value to predict the CRD progression (14).

These different results in the studies might be attributed to differences in patient numbers, follow-up times, etiologies of CRD, and comorbidities.

Observational studies show that patients with CRD and normal blood pressure maintain glomerular filtration rate (GFR) better than hypertensive patients (15). In our study, systolic and diastolic blood pressure differed significantly between the end-stage renal failure and predialysis groups. In addition, there was a significant difference in SBPs between predialysis patients, and those resulted in mortality. Likewise, in a study by Ford et al, SBP showed a significant difference between the groups (14).

High pulse and systolic blood pressures suggest that arterial stiffness, cardiovascular events, and mortality may be higher in patients with CRD. Therefore, it can be thought that the cardiovascular event and mortality can be reduced by the treatment regimens applied to decrease the pulse pressure and systolic blood pressure.

Anemia might be a risk factor for the progression of renal disease to ESRD. Mohanram A et al. conducted a study with 1500 diabetic CRD patients with four years of follow up time and found that the risk of progressing to ESRD

was approximately two times higher in patients with low Hb values compared to patients with Hb values above 13.8 g/dL (16). In our study, low hemoglobin levels were also associated with renal progression. Anemia treatment in chronic kidney patients will not only reduce renal progression but also benefit cardiac dysfunction and increase exercise tolerance, improve signs and symptoms of the central nervous system, appetite, and sexual function.

In a prospective study (145 stage 3-5 CRD patients and with 15 month follow up time) by Tsai YC et al. showed that PWV, hypertension, low eGFR, and high phosphate levels were associated with renal disease progression (12). Similarly, in our study, hypertension, high phosphate level, and PWV increase were found to be associated with progression. Calcium phosphorus accumulation in the kidney interstitium can initiate an inflammatory reaction that causes interstitial fibrosis and tubular atrophy, thereby causing renal progression. There are several important methods in the treatment of hyperphosphatemia, which has such a negative effect on renal progression. Primarily, regulating diet and using phosphorus binders in predialysis patients and additionally, effective dialysis treatment for hemodialysis patients are important ways to control the phosphorus level.

Ford et al. reported that PWV, systolic blood pressure, and protein to creatinine ratio were associated with renal progression (14). A significant correlation was also found between progression and proteinuria and PWV according to our results. Matsushita et al. reported that decreased eGFR and albuminuria in chronic renal disease correlated with increased risk of cardiovascular events and all-causes of mortality (17). The Nord-Trondelag Health Study revealed that evaluation of proteinuria with eGFR is more significant in assessing the risk of progression to ESRD than eGFR alone. Out of 65589 adults who participating in the study, 124 patients progressed to ESRD after 10 years of follow-up. Both eGFR and proteinuria were independently associated with progression to ESRD (18). In our study, proteinuria and initial eGFR were found to be independent risk factors for the progression of chronic renal disease to ESRD.

Regardless of the primary event, proteinuria itself and its results like hypervolemia, and hyperlipidemia, negatively affect the course of kidney disease. Reducing proteinuria and albuminuria is important for preventing renal progression and increased mortality.

Various studies have shown that non-diabetic kidney disease progresses more rapidly in men (19-21). Proteinuria, severe hypertension, and smoking have not been shown to be a sex-independent risk factor for chronic renal disease progression in the literature. On the other hand, our study showed that male gender was an independent risk factor for the progression of CRD to ESRD.

Men and women with extremely high HDL cholesterol in the general population have paradoxically high all-cause mortality. In two prospective studies, the relationship between HDL cholesterol concentrations and all-cause mortality was U-shaped for both men and women, and excessively high and low concentrations were associated with a high risk of all-cause mortality (22). In a study conducted in the general population with a 326016 person-year follow-up, a U-shaped relationship with all-cause mortality was reported. Low and high HDL cholesterol concentration has been found to be associated with mortality (23). In our study, we found an independent relationship between high HDL cholesterol concentration and mortality. This finding seems to be supported by other studies.

Interestingly, in a prospective study, an independent relationship was detected between PWV and serum oxalic acid, glucose, and triglyceride in hemodialysis patients (24). In the future, conducting studies showing whether there is a relationship between cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, and PWV in predialysis CRD patients will contribute to the literature.

## CONCLUSIONS

In this study, we found that an increase in PWV was an independent predictor of mortality. We found that each unit increase in PWV raised the mortality approximately 1.5 times. We found that high HDL cholesterol has an independent relationship with mortality in CRD patients. In this sense, we have demonstrated that monitoring PWV which is a non-invasive measure and taking measures in this direction can reduce the effect of arterial stiffness which has an independent effect on mortality. This study will shed light in terms of future studies and measures.

**Limitations of the study:** The limitations of our study are that it is a single-center study, there are patients who have left the follow-up for different reasons during the four-year follow-up period and the PWVs of the patients were not measured again after four years. If patients had control PWV measurements at the end of four years, it would add value to the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ethical Committee of the University of Health Sciences Konya Research, and Training Hospital (No:48929119/774/28-25).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- E.E., İ.G.; Data Acquisition- E.E., P.Ö.K., V.G.; Data Analysis/Interpretation- İ.G., S.K.; Drafting Manuscript- E.E., S.K., P.Ö.K.; Critical Revision

of Manuscript- İ.G., V.G.; Final Approval and Accountability- E.E., S.K., P.Ö.K., V.G., İ.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by the University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı:48929119/774/28-25).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- E.E., İ.G.; Veri Toplama- E.E., P.Ö.K., V.G.; Veri Analizi/Yorumlama- İ.G., S.K.; Yazı Taslağı- E.E., S.K., P.Ö.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.G., V.G.; Son Onay ve Sorumluluk- E.E., S.K., P.Ö.K., V.G., İ.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından desteklenmiştir.

## REFERENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Jennifer A Hirst, Christopher A O'Callaghan, Daniel S Lasserson, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2016;11(7):e0158765. [CrossRef]
2. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd Edition. Mosby Elsevier 2007;839-40
3. Landray M, Wheeler D, Lip GY, Nwman DJ, Blann AD, Mc Glynn FJ, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):244-53. [CrossRef]
4. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(2): 218-23. [CrossRef]
5. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90. [CrossRef]
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52. [CrossRef]
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536. [CrossRef]



8. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva ,WHO Technical Report Series 894, 2000.
9. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54. [\[CrossRef\]](#)
10. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K, Heemann U: Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2–4. *J Hypertens*. 2014;32(4):899-903. [\[CrossRef\]](#)
11. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Sylvain Marchais, Gerard M London. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease *Kidney Int* 2003;63(5):1852-60. [\[CrossRef\]](#)
12. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Tsai YC, Tsai JC, Hsu PC et al. Brachial ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):724-32. [\[CrossRef\]](#)
13. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(5):967-74. [\[CrossRef\]](#)
14. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TPE, Rajkumar C, Holt SG., Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 2010;55(5):1110-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, Qiang Pan, Glenn M Chertow, John W Kusek, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015 ;162(4):258-65. [\[CrossRef\]](#)
16. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Totol RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(3):1131-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81. [\[CrossRef\]](#)
18. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1069-77. [\[CrossRef\]](#)
19. Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR, Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1430-7. [\[CrossRef\]](#)
20. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41(5):1311-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(2):85-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;38(32):2478-86. [\[CrossRef\]](#)
23. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-density lipoprotein cholesterol and mortality: too much of a good thing? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(3):669-72. [\[CrossRef\]](#)
24. Gulhan B, Turkmen K, Aydin M, Gunay M, Cıkman A, Kara M. The Relationship between Serum Oxalic Acid, Central Hemodynamic Parameters and Colonization by *Oxalobacter formigenes* in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med* 2015;5(3):164-74. [\[CrossRef\]](#)

## NUTRITIONAL STATUS AND URINARY IODINE LEVELS OF SCHOOL-AGED CHILDREN: IS THERE A CORRELATION?

OKUL YAŞINDAKİ ÇOCUKLARIN BESLENME VE ÜRİNER İYOT DÜZEYLERİ ARASINDA BİR İLİŞKİ VAR MI?

Yetunde T OLASINDE<sup>1</sup> , Omotayo O ADESIYUN<sup>2</sup> , Rasaq R OLAOSEBIKAN<sup>3</sup> , Adeola OLASINDE<sup>4</sup> , Olayinka R IBRAHİM<sup>5</sup> , Samuel K ERNEST<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Bowen University, Department of Paediatrics, Iwo, Nigeria

<sup>2</sup>University of Ilorin, Department of Paediatrics, Ilorin, Nigeria

<sup>3</sup>University of Ilorin Teaching Hospital, Department of Paediatrics, Department of Paediatrics, Ilorin, Nigeria

<sup>4</sup>Kwara State Ministry of Health, Ilorin, Nigeria

<sup>5</sup>Federal Medical Center, Department of Paediatrics, Katsina, Nigeria

**ORCID IDs of the authors:** Y.T.O. 0000-0002-8093-4721; O.O.A. 0000-0002-5127-1914; R.R.O. 0000-0002-3244-2212; A.O. 0000-0002-4354-9016; O.R.I. 0000-0002-2621-6593; S.K.E. 0000-0002-6408-9388

**Cite this article as:** Olasinde YT, Adesiyun OO, Olaosebikan RR, Olasinde A, Ibrahim OR, Ernest SK. Nutritional status and urinary iodine levels of school-aged children: is there a correlation? J Ist Faculty Med 2021;84(2):221-6. doi: 10.26650/UIITFD.2020.0081

### ABSTRACT

**Objective:** Impaired physical growth is one of the prolonged effects of deficient iodine, a micronutrient. Thus, this study aimed to determine the relationship between the urinary iodine levels and anthropometric indices in a population of schoolchildren in Ilorin, North-Central Nigeria.

**Material and Method:** This was a cross-sectional analytical study carried out among primary schoolchildren in Ilorin, North-Central Nigeria. We recruited a total of 492 children aged 6-12 years through a multi-staged systematic sampling technique. Anthropometry was determined using standard methods. We collected urine samples from the pupils and analysed them for iodine in the laboratory using the Sandell-Kolthoff method.

**Results:** Of the 492 children recruited, 13 (3.2%) were under weight, 23 (4.7%) were stunted, 21 (4.3%) had thinness and obesity was found in 7 (1.5%). The mean (SD) weight for age Z score (WAZ) was -0.216 (1.089), and height for age Z score (HAZ) was -0.073 (1.286). The mean weight for height z score (WHZ) and weight for age Z score (BAZ) were 1.036 (0.002) and -0.428 (0.976) respectively. A total of 26.5% of the schoolchildren had mild iodine deficiency, 0.4% had excess urinary iodine levels and no child had moderate or severe iodine deficiency. There was no relationship between the urinary iodine levels and anthropometric indices (WAZ  $p=0.665$ , HAZ  $p=0.978$ , WHZ  $p=0.375$ , and BAZ  $p=0.928$ ).

**Conclusion:** This study showed that there is no relationship be-

### ÖZET

**Amaç:** Bozulmuş fiziksel büyüme, bir mikrobesin olan iyotun eksikliğinin uzun süreli etkilerinden biridir. Bu çalışma, Kuzey-Orta Nijerya'daki Ilorin okulundaki bir popülasyonda idrarda iyot düzeyleri ile antropometrik endeksler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Nijerya'nın Kuzey-Orta Ilorin kentindeki ilkökul çocukları arasında yapılan kesitsel bir analitik çalışmadır. Bu çalışmaya, çok aşamalı sistematik örnekleme tekniği ile 6-12 yaş arası toplam 492 çocuk dahil edildi. Antropometri standart yöntemler kullanılarak belirlendi. Öğrencilerden idrar numuneleri toplandı ve Sandell-Kolthoff yöntemi kullanılarak laboratuvarında iyot açısından analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 492 çocuğun 13'ü (%3,2) yaşına göre kilosunun altında, 23'ü (%4,7) kısa boylu, 21'inde (%4,3) zayıflık vardı ve 7'de (%1,5) ise obezite saptandı. Yaş Z skoru (WAZ) için ortalama (SD) ağırlık -0,216 (1,089) ve yaş Z skoru (HAZ) için yükseklik -0,073 (1,286) idi. Boy z skoru (WHZ) ve yaş Z skoru (BAZ) için ortalama ağırlık sırasıyla 1,036 (0,002) ve -0,428 (0,976) idi. Okul çocuklarının toplam %26,5'inde hafif iyot eksikliği, %0,4'ünde aşırı idrar iyot düzeyi saptanırken çocukların hiçbirinde orta veya şiddetli iyot eksikliği yoktu. Üriner iyot düzeyleri ile antropometrik endeksler arasında ilişki yoktu (WAZ  $p=0,665$ , HAZ  $p=0,978$ , WHZ  $p=0,375$  ve BAZ  $p=0,928$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma beslenme indeksleri ile idrarda iyot düzeyleri

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** yeye1991@yahoo.com

**Submitted/Başvuru:** 28.06.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 18.11.2020 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 04.12.2020 • **Accepted/Kabul:** 16.12.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 23.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

tween nutritional indices and urinary iodine levels. Hence, nutritional status of schoolchildren may not reflect their iodine level.

**Keywords:** Iodine level, nutritional indices, relationship, hidden hunger, schoolchildren, Nigeria

arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, okul çocuklarının beslenme durumu iyot seviyelerinin bir yansıması olmayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İyot düzeyi, beslenme endeksleri, ilişki, gizli açlık, okul çocukları, Nijerya

## INTRODUCTION

Nutritional status reflects the balance or imbalance between the supply and demand of nutrients (1). The nutrition status of an individual is usually assessed through various methods including anthropometry, clinical and biochemical methods (1). Anthropometry is the commonest method of nutritional assessment (1). Anthropometric indices are derivatives of anthropometric measurements; and are expressed in standard deviation units from the reference mean or median value for the age and sex of the population (2). The anthropometric indices include Height-for-age (HAZ), which is an indicator of linear growth and reflects long term nutritional status of a child; Weight-for-height (WHZ), which measures body mass in relation to height or length and describes current nutritional status of the child and Weight-for-age (WAZ), which is a composite index of height-for-age and weight-for-height (1).

Whereas macronutrient deficiencies are easily identified using the anthropometric indices, micronutrient deficiency such as iodine deficiency may not be apparent (hidden hunger) (3). Although severe iodine deficiency causes stunting and mental retardation in-utero, available studies in older children showed conflicting findings (4-10). While previous and out-dated studies showed some form of relationship between goitre and anthropometric indices (6-10), very few studies assessed the relationship between urinary iodine level (a better and more reliable indicator of iodine nutritional status), and anthropometric indices (5,11). Muthayya et al. reported strong associations between stunting, vitamin A deficiency and iron deficiency anaemia but found that iodine deficiency (as measured by the urinary iodine level of schoolchildren) did not correlate with the prevalence of stunting or any of the micronutrient deficiencies (4). However, the review did not explore the relationship between other nutritional indices such as BMI, WAZ and WHZ and urinary iodine level (UIL).

Zimmermann et al., found a 100% increase in HAZ and WAZ scores over the baseline in a study of iodine-deficient Moroccan children who received iodised salt over a period of 10 months (11). In contrast, an interventional study that involved mildly iodine-deficient South African children reported no significant change in the baseline HAZ or WAZ scores of the subjects after treatment with iodine (11).

In Nigeria, a study in Ibadan, Southwestern Nigeria showed a positive correlation between HAZ and goitre (a measure of iodine status), however, the study did not assess the UIL, a more reliable measure of iodine status (10). A similar study in Southeastern Nigeria also found that stunting and underweight were associated with low UIL (5). However, only 36 of the 330 children studied had their urine tested for iodine.

In view of the various limitations and conflicting results of the earlier studies which compared iodine nutrition and nutritional status, there is a need to explore a possible relationship or otherwise between nutritional status and iodine nutrition using a more robust method of assessing iodine level (UIL) and nutritional indices (HAZ, WHZ, WAZ and BAZ). Hence, this study assessed the urinary iodine level and correlated it with anthropometric indices (HAZ, WHZ, WAZ and BAZ) in a population of schoolchildren in North-Central Nigeria.

## MATERIAL AND METHOD

This was a cross-sectional analytic study carried out between February and May 2016 in primary schools in Ilorin West Local Government Area (LGA). Ilorin west is one of the 16 LGAs in Kwara State, North-Central Nigeria. The recruitment of the subjects was through a multi-staged sampling technique. Using a table of random numbers, we selected 17 (6%) of the 255 registered primary schools in Ilorin West LGA from the school list obtained from the Kwara State Ministry of Education.

We recruited the number of children in each primary school by dividing the total number of pupils (sample size) by the total number of schools (17), i.e.,  $415/17=25.9$ . For easy recruitment of subjects, each primary school had 30 children recruited for the study. In each primary school, the recruitment of the pupils was from each class (basics 1-6). The number of children selected from each class was calculated by dividing the total number of children to be selected from that school by 6 (representing 6 classes from basics 1 to 6), i.e.,  $30/6=5$ . Where there was more than one class in an arm, we used a simple random balloting to pick a class for the sample population. We obtained relevant information from the parents/caregivers of the schoolchildren through a pretested structure questionnaire.

Anthropometry was taken using standard World Health Organisation (WHO) methods (12); and the anthropomet-

ric indices were derived according to the WHO classification. Each pupil had his/her weight measured in plain school uniform (extra clothing such as sweaters were removed and the pockets emptied) with a digital bathroom weighing scale (Camry, Model: E B9323H, China) with an accuracy of 100 g. The pupil stood over the centre of the scale with the body weight evenly distributed between both feet. The arms hung freely by the sides of the body with the palms facing the thighs, the head held up, face forward and the weight read to the nearest 100 g. Each pupil had the weighing scale adjusted to zero reading level before the measurement. Each child had his/her height measured in the upright position with his/her shoes removed; back, shoulders and buttocks perpendicular to the central axis, heels against the foot-board, knees together, and arms hanging loosely at the sides and the head in the Frankfurt plane with a stadiometer (Seca Model: 213, USA) with an accuracy of 0.1 cm. Each pupil stood erect with his back touching the vertical backboard of the stadiometer, looking straight ahead and holding his/her breath during the measurement. The moveable headpiece of the stadiometer was brought onto the upper most point on the head with sufficient pressure to compress the hair. The measurement was read off at maximal inspiration.

All the recruited pupils submitted 10 ml of casual (spot) urine sample in clean universal bottles with the lid tightly screwed. We transported the urine samples in icepacks to the University of Ilorin Research Laboratory for analysis using the Sand-ell-Kolthoff method. In brief, the Sand-ell-Kolthoff method measured the rate of colour disappearance of ceric ammonium sulphate in urine digested with ammonium persulfate (Sand-ell-Kolthoff reaction); the rate of colour disappearance as measured by a colour spectrophotometer determined the iodine content of the urine sample.

#### Ethical consideration

The Ethics and Research Committee of the University of Ilorin Teaching Hospital gave ethical clearance for this study. The parents/caregivers signed an informed consent, while children ten years and above signed the assent form. Kwara State Ministry of Education also approved the study. Furthermore, the Head Teachers of the selected schools gave permission for the study.

#### Data analysis

We analysed the data collected on the study proforma using the IBM-Statistical Package for Social Sciences (SPSS)<sup>™</sup> version 20.0 for windows. We used Anthroplus®, (WHO software for analysing anthropometric parameters) to calculate body mass index (BMI)-for-age, height-for-age, weight-for-age and weight-for-height Z scores based on the WHO Growth Reference dataset. Urinary iodine level was not normally distributed and was sum-

marised as the median value with interquartile ranges (IQR). Kruskal Wallis test was used to compare the median values of the UIL across the different strata of nutritional indices, while Pearson correlation test was used to assess the correlation between the anthropometric indices and UIL. We further evaluated the relationship between anthropometric indices and UIL using Odds ratio with 95% confidence interval and the level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Out of five hundred and ten pupils recruited into the study, 492 had complete data and giving a response rate of 96% from the seventeen primary schools in Ilorin, Kwara State. The mean±standard deviation age of the pupils was  $8.5 \pm 1.8$  years. Two hundred and forty-two (49.3%) of the children were males and 250 (50.7%) were females as shown Table 1. The overt clinical features of

**Table 1:** Socio-demographic, physical examination findings and urinary iodine level of schoolchildren

Variable	Frequency (n=492)	%
<b>Age (years)</b>		
6	71	14.5
7	91	18.5
8	79	16.0
9	89	18.1
10	82	16.6
11	51	10.3
12	29	5.9
<b>Sex</b>		
Male	242	49.3
Female	250	50.7
<b>Social class</b>		
High (class I & II)	282	57.3
Middle (class III)	139	28.2
Low (class IV & V)	72	14.5
<b>Examination findings (n=12)</b>		
Nail changes	9	75.0
Skin changes	1	8.3
Fluffy hair	1	8.3
Angular stomatitis	1	8.3
Goitre	0	0.0
<b>Iodine level</b>		
Mild deficiency	130	26.5
Normal	338	68.7
Above normal	22	4.4
Excess urinary iodine	2	0.4

Severe iodine deficiency: UIL=0-19 µg/L, Moderate iodine deficiency: UIL=20-49 µg/L, Mild deficiency: UIL=50-99 µg/L, Normal iodine level: UIL=100-199 µg/L, Above normal iodine level:UIL=200-299 µg/L, Excess urinary iodine: UIL=>300 µg/L

malnutrition namely fluffy hair, angular stomatitis, nail fissuring and skin changes were present in 12 (1.0%) of the pupils. No child had goitre (0/492,0%). One hundred and thirty (25.6%) of the subjects had mild iodine deficiency. None of the pupils had moderate or severe iodine deficiency as shown in Table 1.

Using the WHO classification, underweight was found in 13 (3.2%), stunting in 23 (4.7%), thinness in 21 (4.3%) and obesity in 7 (1.5%) of the pupils. The mean (SD) weight for age Z score (WAZ) was -0.216 (1.089) and height for age Z score (HAZ) was -0.073 (1.286). The weight for height z score (WHZ) and weight for age Z score (BAZ) were 1.036 (0.002) and -0.428 (0.976) respectively. The other details are shown in Table 2.

The median (IQR) urinary iodine level of the study population was 117.2 (99.6-148.6) µg/L. No significant difference was found when the median UIL was compared across each nutritional group as shown in Table 3 (p>0.05). Using the Pearson correlation test, there

**Table 2:** Anthropometric parameters of the school children

Variable	Frequency (n=492)	%
<b>Weight for age Z- score (n=412)*</b>		
<-2	13	3.2
-2+2	388	94.2
>+2	11	2.6
<b>Mean (SD)</b>	-0.216 (1.089)	
<b>Height for age Z- score</b>		
<-2	23	4.7
-2+2	439	89.2
>+2	30	6.1
<b>Mean (SD)</b>	-0.073 (1.286)	
<b>Weight for height Z-score</b>		
<-2	21	4.3
-2+2	443	90.1
>+2	28	5.6
<b>Mean (SD)</b>	1.036 (0.002)	
<b>BMI for age Z- score</b>		
<-2	21	4.3
-2+2	464	94.2
>+2	7	1.5
<b>Mean (SD)</b>	-0.428 (0.976)	

\*Weight for age z score not available for children >11 years

**Table 3:** Relationship between the urinary iodine level (UIL) and nutritional status of the schoolchildren

Variable	n	UIL			P value
		Median	Inter-quartile range	K	
<b>WAZ*</b>					
<-2	13	132.7	116.1-152.5	2.600	0.273
-2+2	388	117.2	101.4-149.3		
>+2	11	115.6	94.2-152.4		
<b>HAZ</b>					
<-2	23	112.2	99.5-134.4	1.485	0.476
-2+2	439	117.2	99.6-149.2		
>+2	30	110.8	91.5-148.3		
<b>WHZ</b>					
<-2	21	112.2	100.3-136.9	1.310	0.519
-2+2	443	117.2	99.6-149.2		
>+2	28	110.8	88.8-144.4		
<b>BAZ</b>					
<- 2	21	137.1	110.4-152.6	2.481	0.289
-2+2	464	117.2	99.6-148.6		
>+2	7	115.6	87.2-135.4		
			<b>r</b>		<b>p</b>
<b>WAZ*</b>	412		-0.021		0.665
<b>HAZ</b>	492		0.001		0.978
<b>WHZ</b>	492		-0.040		0.375
<b>BAZ</b>	492		0.004		0.928

\*Weight for age z score(WAZ) not available for children >11years  
 K:Kruskal Wallis; r:Pearson correlation coefficient; WAZ:weight-for-age Z score; HAZ:height-for-age Z score; WHZ:Weight-for-height Z-score; BAZ:BMI-for-age Z score

was no correlation between the nutritional indices and UIL. This is as shown in Table 3. The odds of a pupil being stunted and iodine deficient was 1.029, although not statistically significant, (CI=0.393-2.694, p=0.954) as shown in Table 4.

## DISCUSSION

Our study found no relationship between the iodine nutrition and nutritional status of children which contrasts with the previous studies in Nigeria (5,10). This study, however, supports the findings of Mutthaya in a global review of the prevalence of micronutrient deficiencies (4); that the global prevalence of iodine deficiency did not correlate significantly with the prevalence of stunting. The differences in our findings compared to the earlier works in

**Table 4:** Relationship between iodine status and anthropometric indices of schoolchildren

Variable	Iodine deficient (n)	Not iodine deficient (n)	OR	95% Confidence interval	p value
<b>WAZ</b>					
<-2	0	93	0.110	0.007-1.861	0.126
>+2	4	7	1.696	0.486-0.592	0.408
-2 to +2*	13	276			
<b>HAZ</b>					
<-2	6	16	1.016	0.388-2.660	0.975
>+2	11	17	1.752	0.796-3.855	0.163
-2 to +2*	113	306			
<b>WHZ</b>					
<-2	5	15	0.890	0.316-2.504	0.825
>+2	10	17	1.570	0.699-3.530	0.275
-2 to +2*	115	307			
<b>BAZ</b>					
<-2	4	15	0.692	0.225-2.125	0.520
>+2	3	4	1.945	0.429-8.817	0.388
-2 to +2*	123	319			

\*Reference; OR:odds ratio; WAZ:weight-for-age Z score; HAZ:height-for-age Z score; WHZ:Weight-for-height Z-score; BAZ:BMI-for-age Z score

Nigeria may be related to the difference in methodology between our study and the previous Nigerian studies. The study in Enugu, Nigeria sampled the urine of only a small proportion of the studied children (36 children compared with 492 children in our study). Furthermore, the present study assessed the urinary iodine level while the study in Ibadan assessed the goitre rate. Goitre rate tends to reflect longstanding iodine deficiency compared with UIL, which is an indicator of the current iodine status of an individual (13).

Also, we did not find any difference in the median UIL of underweight pupils and those with normal weight-for-age ratio. Similarly, the median UIL was comparable among the stunted pupils and those without stunting. These findings are in contrast to earlier findings in Morocco where iodine repletion significantly increased WAZ and HAZ scores (11).The inability to find any differences in this present study may be because the present study was not an interventional study and rather relied on information on the ongoing iodine fortification of salt as part of the country's nutritional policy (14).

The present study also showed no correlation between UIL and the nutritional indices (WAZ, HAZ, WHZ, and BAZ). This finding is similar to observation among Senegalese pupils where there was no association between micronutrient deficiency and stunting/thinness (15). This negates the findings of Nwamarah and Okeke who found a positive correlation between UIL and HAZ (5). The reason for this difference is not clear, but may be because this present study did not record any severe iodine deficiency unlike Nwamarah et al. who recorded a high prevalence (58%) of severe iodine deficiency (5). Furthermore, there was no association between children that were iodine deficient and those that had low anthropometric indices. This may be because most (90%) of the pupils we studied had normal nutritional indices.

Our study showed that children that have mild iodine deficiency may have normal anthropometric indices as observed in the study. This observation supports the fact that micronutrient deficiency may not be apparent from nutritional indices and hence the term hidden hunger has been coined. This term implies that the signs are not always visible in those affected by it. Globally, about two billion people reportedly suffer from hidden hunger, which is a chronic deficiency of micronutrients (3).

**Limitations:** This was a cross-sectional study rather than a longitudinal study that would show the iodine status of the schoolchildren over time.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved from the University of Ilorin Teaching Hospital Ethics Committee (Date:19.11.2015, No: PAN/1477).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Y.T.O., O.O.A., R.R.O., S.K.E.; Drafting Manuscript- O.R.I., Y.T.O., O.O.A., R.R.O., A.O., S.K.E.; Final Approval and Accountability- Y.T.O., O.O.A., R.R.O., A.O., O.R.I., S.K.E

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ilorin Üniversitesi Eğitim Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:19.11.2015, Sayı: PAN/1477).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.T.O., O.O.A., R.R.O., S.K.E.; Yazı Taslağı- O.R.I., Y.T.O., O.O.A., R.R.O., A.O.,

S.K.E.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.T.O, O.O.A., R.R.O., A.O., O.R.I., S.K.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

- 1 Puntis JWL. Clinical methods and anthropometry. In: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, Cooper P, Makrides M, Uauy R, et al. (eds). *Pediatric Nutrition in Practice*. Karger: Munich, Germany, 2015, pp 6-13.
- 2 World Health Organisation. *Global Database on Child Growth and Malnutrition: Child growth and their indicators*. Geneva, 2016.
- 3 Godecke T, Stein AJ, Qaim M. The global burden of chronic and hidden hunger: Trends and determinants. *Glob Food Sec* 2018;17:21-9. [\[CrossRef\]](#)
- 4 Muthayya S, Rah JH, Sugimoto JD, Roos FF, Kraemer K, Black RE. The global hidden hunger indices and maps: an advocacy tool for action. *PLoS One* 2013;8(6):e67860. [\[CrossRef\]](#)
- 5 Nwamarah JU, Okeke EC. A pilot study of iodine and anthropometric status of primary school children in Obukpa, a rural Nigerian community. *J Public Heal Epidemiol* 2012;4(9):246-52. [\[CrossRef\]](#)
- 6 Ersoy B, Gunes H, Gunay T, Yilmaz O, Kasirga E, Egemen A. Interaction of two public health problems in Turkish schoolchildren: nutritional deficiencies and goitre. *Public Health Nutr* 2006;9:1001-6. [\[CrossRef\]](#)
- 7 Koutras DA, Christakis G, Trichopoulos D, Dakou-Voutetaki A, Kyriakopoulos V, Fontanares P, et al. Endemic goiter in Greece: nutritional status, growth, and skeletal development of goitrous and nongoitrous populations. *Am J Clin Nutr* 1973;26(12):1360-8. [\[CrossRef\]](#)
- 8 Osman A, Khalid B, Tan T, Wu L, Ng M. Protein energy malnutrition, thyroid hormones and goitre among Malaysian Aborigines and Malays. *Asia Pac J Clin Nutr* 1992;1(1):13-20.
- 9 Brahmbhatt SR, Brahmbhatt RM, Boyages SC. Impact of protein energy malnutrition on thyroid size in an iodine deficient population of Gujarat (India): is it an aetiological factor for goiter? *Eur J Endocrinol* 2001;145(1):11-7. [\[CrossRef\]](#)
- 10 Sanusi RA, Ekerette NN. Nutrition and goiter status of primary school children in Ibadan, Nigeria. *African J Biomed Res* 2009;12(1):37-41.
- 11 Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, Mbhenyane X, Schoeman S, Biebinger R, et al. Treatment of iodine deficiency in school-age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):437-42. [\[CrossRef\]](#)
- 12 World Health Organisation. *WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. Geneva, 2006.
- 13 WHO. *Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations*. Geneva, 2013.
- 14 Akunyili DN. Achieving and sustaining universal salt iodization(USI): doing it well through regulation and enforcement. Lessons learned from USI in Nigeria. *SCN NEWS* 2007;35:43-7.
- 15 Fiorentino M, Bastard G, Sembène M, Fortin S, Traissac P, Landais E, et al. Anthropometric and micronutrient status of school-children in an urban West Africa setting: A cross-sectional study in Dakar (Senegal). *PLoS One* 2013;8(12):e84328. [\[CrossRef\]](#)

# KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA KİLLER İMMÜNOGLOBULİN LİKE RESEPTÖR GEN DÜZEYLERİ VE OTOİMMÜN OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ

## KILLER IMMUNOGLOBULINE LIKE RECEPTOR GENE ANALYSIS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND ITS RELATION WITH AUTOIMMUNITY

Murat ÖZBALAK<sup>1</sup> , Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL<sup>2</sup> , Selin BERK<sup>3</sup> , Tuğrul ELVERDİ<sup>4</sup> , Ayşe SALİHOĞLU<sup>4</sup> , Ahmet Emre EŞKAZAN<sup>4</sup> , Ezgi Pınar ÖZBALAK<sup>5</sup> , Cem AR<sup>4</sup> , Şeniz ÖNGÖREN<sup>4</sup> , Zafer BAŞLAR<sup>4</sup> , Yıldız AYDIN<sup>4</sup> , Seda EKİZOĞLU<sup>6</sup> , Asuman ÇELEBİ<sup>6</sup> , Ayşe Nur BUYRU<sup>6</sup> , Teoman SOYSAL<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.Ö. 0000-0002-3040-4052; I.E.Ö. 0000-0002-5289-7134; S.B. 0000-0001-7495-0218; T.E. 0000-0001-9496-5353; A.S. 0000-0002-8758-7945; A.E.E. 0000-0001-9568-0894; E.P.Ö. 0000-0003-1722-8602; C.A. 0000-0002-0332-9253; Ş.Ö. 0000-0002-2809-5510; Z.B. 0000-0002-1807-7351; Y.A. 0000-0002-1615-5256; S.E. 0000-0003-4785-8189; A.Ç. 0000-0003-0960-6351; A.N.B. 0000-0002-6920-1455; T.S. 0000-0002-7417-2118

**Cite this article as:** Ozbalak M, Erdogan Ozunal I, Berk S, Elverdi T, Salihoglu A, Eskazan AE, et al. Killer Immunoglobuline Like Receptor gene analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia and its relation with autoimmunity. J Ist Faculty Med 2021;84(2):227-36. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0037

### ÖZET

**Amaç:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniği'nde takip edilen 49 Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı, çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş olan Killer Immunoglobuline Like Receptor (KIR) gen düzeylerini, otoimmün olay gözlenmiş ve gözlenmemiş KLL hasta grupları arasında karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu doğrultuda otoimmün olay gözlenmiş olan 25 ve otoimmün olay gözlenmemiş 24 KLL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 32'si erkek, 17'si kadındır. Otoimmün hastalık gözlenen grup ile otoimmün olay gözlenmeyen KLL grubu arasında tanı anındaki yaş (60 vs 64) ve ortanca takip süresi (59 ay vs 71 ay), tanı anındaki parametreleri istatistik olarak benzerdir.

**Bulgular:** Gözlenen en sık otoimmün olay otoimmün hemolitik anemi (OIHA) iken onu immün trombositopeni (İTP) ve saf eritroid aplazi (PRCA) takip etmiştir. Otoimmün olay gözlenmiş hastaların tanı anında direkt antiglobulin testi pozitiflik oranı, otoimmün olay gözlenmemiş KLL hastalarına göre artmış olduğu

### ABSTRACT

**Objective:** Our study was performed on 49 chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients followed in the outpatient clinic of the Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Hematology. We aimed to analyze the relationship between auto-immune phenomena and CLL.

**Methods:** Twenty-five CLL patients with and 24 CLL patients without autoimmune phenomenon were included. Thirty-two of them were male and 17 were female. No statistically significant difference in the median age at diagnosis (60 vs 64) and in the median follow-up time (59 months vs 71 months) was detected. The initial diagnostic parameters were similar.

**Results:** In our autoimmune phenomenon cohort, the most frequent autoimmune disease was autoimmune hemolytic anemia (AIHA) followed by immune thrombocytopenia (ITP) and pure red cell aplasia (PRCA). The direct antiglobulin positivity at the time of diagnosis was increased in the autoimmune phenomenon group (p=0.024). Additionally, the stage of CLL in patients of

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** muratozbalak@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 14.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 07.09.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 14.12.2020 • **Kabul/Accepted:** 06.01.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 19.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



gözlenmiştir ( $p=0,024$ ). Ayrıca otoimmün olay gözlenen hastaların tanı anında KLL hastalık evrelerinin daha ileri olduğu görülmüştür ( $p=0,04$ ). Otoimmün olaylar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise, sayı az olmasına karşın, PRCA'da çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranının %30'un üstünde olma sıklığının arttığı gözlenmiştir ( $p=0,008$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda KIR genlerinin otoimmün olaylarla ilişkisi incelendiğinde, otoimmünite gözlenmeyen gruba göre herhangi bir istatistiki fark tespit edilememiştir. Daha iyi teknik şartlarda yeni çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, Killer immunoglobulinlike reseptör, otoimmünite, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura, saf eritroid aplazi

the autoimmune phenomenon group was more advanced than the other group ( $p=0.04$ ). Although the number of autoimmune phenomena was not high enough, the CD38 positive cell ratio over 30% in the peripheral blood was more frequent in PRCA group ( $p=0.008$ ).

**Conclusion:** We could not determine a relationship between autoimmunity in CLL and KIR genotypes. We believe that a new study in a larger cohort with superior technical conditions should be planned to find accurate responses to our study.

**Keywords:** Chronic lymphocytic leukemia, Killer immunoglobulinlike receptor, autoimmunity, autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura, pure erythroid aplasia

## GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), B hücrelerinden kaynaklanan, bir lenfoproliferatif neoplazidir. Tanı için çevresel kan sayımında en az 5000/ $\mu$ l B-lenfosit bulunması ve B hücre klonalitesinin akım sitometrisi ile teyit edilmesi gerekmektedir. Akım sitometrisinde KLL hücreleri hem T-hücre antijeni olan CD5, hem de B-hücre yüzey antijenleri olan CD19, CD20 ve CD23'ü eksprese ederler. CD20 ve CD79b seviyeleri, normal B lenfositlere oranla düşüktür (1). Tanı için gerekli ve yukarıda sayılan incelemeler dışında, sitogenetik testler (del17p, del11q gibi anomalileri göstermek için floresan in situ hibridizasyon (FISH)), lösemik hücrelerdeki mutasyon düzeyleri (Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70 (Zap70) veya CD38, immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesi (IGVH) gibi), serum markerları (CD23, timidin kinaz, beta-2 mikroglobulin (B2M) gibi), özellikle eşlik eden sitopeni varlığında kemik iliği incelemesi gibi testler prognozu öngörebilmek ve tedaviyi şekillendirmek üzere istenmektedir (1, 2).

KLL'de otoimmün olaylar, diğer lösemilere göre daha sık görülmektedir. Hamblin'in 2006 yılında yayınlanan derleminde, geniş serilerde otoimmün hemolitik anemilerin KLL ile ilişkilendirilme oranının %14 olduğu belirtilmiş, bu oranın ikinci en sık ilişkilendirilen hastalık olan sistemik lupus eritematozuskadaki (SLE) sıklığın iki katı olduğu vurgulanmıştır (3). Hodgson ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan derleminde, son dönemlerde yayınlanan çalışmalarda otoimmün sitopenilerin sıklığının %4,3 ila %9,7 arasında değiştiği belirtilmektedir. En sık görülen komplikasyon otoimmün hemolitik anemi (OİHA) iken (%7), otoimmün nötropeni ve saf eritroid aplazi (PRCA) daha nadir görülen komplikasyonlardır. Otoimmün sitopeniler; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek beyaz küre sayısı, kısa lenfosit ikilenme zamanı gibi klinik; beta 2 mikroglobulin, yüksek CD38 (>%30), yüksek Zap70, mutasyona uğramış IGVH genleri ve az riskli sitogenetik gibi biyolojik prognostik faktörler ile korelasyon göstermektedir (2, 4, 5). Otoimmün sitopenilerin varlığının evre belirlenmesinde herhangi bir katkısı yoktur. KLL'ye spesifik tedavi için tek başına gerekçe

oluşturmazlar ve otoimmün sitopeni gibi tedavi edilmeleri gerekir. Tedavilerinde kortikosteroidler, rituksimab, sitotoksik ajanlar, splenektomi, intravenöz immunoglobulin (IVIG), siklosporin, gibi seçenekler mevcuttur (3, 6).

Killer Immunoglobulin Like Reseptörleri (KIR) (CD158 olarak da bilinirler) NK hücrelerin ve bir grup T hücrelerin yüzeyinde eksprese olan bir transmembran glikoprotein ailesidir. Genleri 19q13.4 kromozomu üzerinde kodlanmıştır (7). KIR'lerin başlıca ligandı, hemen hemen tüm normal hücrelerde mevcut olan major histocompatibility complex (MHC) sınıf I (HLA-A, -B, veya -C) molekülleridir. Doğal öldürücü (NK) hücrelerin normal hücrelere toleransı ise KIR, NKG2A/CD94 ve CD85j'yi içeren MHC-I bağlayıcı inhibitör reseptörler ile gelişir. NK hücreler, terchen MHC-I sınıfı moleküller baskılanmış, yani kendi vücuduna ait olamayan hücrelere saldırırlar. KIR aracılıklı NK hücrelerin regülasyonu; viral enfeksiyon, kanser, hemotopoietik kök hücre transplantasyonu ve gebelik gibi durumlara vücudun yanıtında önemli rol üstlenir. Ayrıca NK hücrelerinin olgunlaşmasında da görevleri vardır (8, 9).

KIR genlerinin persistan/kronik ve tekrarlayan immün trombositopeni, latent otoimmün diabetes gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 11). Altı aktivatör (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*), 5 inhibitör (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL5*, *KIR3DL1*), 1 hem aktivatör hem inhibitör (*KIR2DL4*) ve 2 psödogen (*KIR2DP1*, *KIR3DP1*) olmak üzere 16 KIR geni tanımlanmıştır (7).

KIR gen düzeylerinin immün sistem, otoimmün olaylar ve tümöre karşı immün cevap üzerinde etkisi olduğu literatürde gösterilmiştir (11, 12). Karabon ve arkadaşlarının çalışmasında *KIR2DS3* ve *KIR2DL5* genlerinin, sağlıklı insanlara göre KLL hastalarında daha az sıklıkta gözleendiği, inhibitör genlerin daha fazla olduğu, HLA-Bw4 pozitif hastalarda *KIR3DS1* varlığında progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir (13). HLA-Bw4 allelinin, aynı zamanda NK hücrelerin aktivasyonunda ve dolayısıyla tümör lizisinde rol aldığı bilinmektedir. Junevik ve arkadaşları da, sitotoksik T hücrelerde artmış KIR (*KIR2DL1*,

KIR2DL2, KIR3DL1) ve CD94 ekspresyonunun, bozulmuş anti-tümör immün cevap ile ilişkisini ispat etmiştir (14).

KIR genlerinin ve hücre yüzeyinde ekspresyonlarının, tümörün progresyonunda etkili immün mekanizmaların aydınlatılmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde, KLL hastalarında KIR gen düzeylerinin, otoimmün olaylar ile ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Amacımız, bu çalışma ile otoimmün olay gözlenen KLL hastalarında, OİHA ile ilişkisi olduğu bilinen risk faktörlerinin ilişkisini araştırmak ve yine otoimmün olaylarının, KIR genotipleri ile ilişkisi hakkında literatüre yeni bir veri sunmaktır.

## OLGULAR VE YÖNTEM

### Olgular

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilip otoimmün olay gelişmiş 25 (12 OİHA, 4 İTP, 5 PRCA, 1 RA, 1 SLE, 1 Skleroderma, 1 Grave's hastalığı) ve bu olguların özelliklerine paralel, yine poliklinikte takip edilen, otoimmün olay gözlenmemiş 24 KLL tanılı olgu dahil edilmiştir. Hastaların tüm verilerine, poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak erişilmiştir. Alınan kan örneklerinde, sadece KIR genotiplenmesi yapılmıştır.

Direkt antiglobulin pozitifliği tek başına otoimmün olay tanısı için yeterli kabul edilmemiş, OİHA tanısı için serum ve kan hemoliz parametreleri de dikkate alınmıştır. Hastaların tanı sırasındaki evreleri tespit edilirken, eğer KLL ile eş zamanlı OİHA veya İTP tanısı da mevcut ise bu durum dikkatle değerlendirilmiştir. Evreleme (15, 16) diğer kriterler ile yapılmış ve evre bu otoimmün olaylara bağlı olarak bir üst basamağa taşınmamıştır.

Çalışmaya alındığında 18 veya 18 yaşından büyük olan, kan alınmasına izin veren dolayısıyla çalışmaya katılmak için onam formunu imzalayan, uluslararası KLL tanı kriterlerini dolduran hastalar dahil edilmiştir. Çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu (02 Nisan 2013 Karar No:A-20) tarafınca onaylanmıştır, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 32784) tarafınca desteklenmiştir.

### Yöntem

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden manüel DNA izolasyon yöntemi ile DNA elde edilmiştir. İnhibitör ve aktivatör KIR allellerinin (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5A/2DL5B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DP1 ve 3DP1) genotiplenmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) Olerup SSP KIR Genotiplenme kiti (LOT No: 78R) kullanılarak yapılmıştır (17).

İstatistiksel değerlendirme, STATA/SE 11,1 programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde chi kare (Fisher's exact test) kullanılmıştır.

## BULGULAR

### Demografik veriler ve hastaların tanı anındaki özellikleri

2003 ile 2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı polikliniği'nde tanısını almış, 25 otoimmün olay gözlenen ve 24 otoimmün olay gözlenmemiş olan toplam 49 KLL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tüm verilerine, poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak erişilmiştir. Hastaların 32'si erkek, 17'si ise kadındır. İki grubun ortanca yaş, ortanca takip süresi, cinsiyet oranları, tanı anındaki serum parametreleri gibi kriterleri birbirine benzerdir. Hastaların demografik verileri ve iki grup arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 1'de sunulmuştur.

### Hastaların otoimmün olay geliştirme risklerinin değerlendirilmesi

Hastalarda gözlenen otoimmün olaylar Tablo 2'de sunulmuştur. Hashimoto tiroiditi saptanan iki hastada, mevcut patoloji sonrası birinde OİHA ve diğerinde İTP tespit edilmiştir. PRCA tanılı bir hastaya sarkoidoz, RA tanılı hastaya ise paraneoplastik pemphigus eşlik etmiştir.

Hastaların otoimmün olay geliştirme açısından risk faktörleri Tablo 3'de detaylı sunulmuştur. Otoimmün olay gözlenen hastalarda, tanı anında direkt antiglobulin pozitifliğinin daha sık gözlendiği ( $p=0,024$ ) tespit edilmiştir. Ayrıca otoimmün olay gözlenen hastaların %32'si ileri evredeyken tanı almıştır; buna karşın otoimmün olay gözlenmeyen KLL hastalarındaki oran %8'dir ( $p=0,04$ ). Tanı anındaki yaş, erkek cinsiyet, serum B2M düzeyi, çevresel kan CD38 düzeyi gibi parametreler birbiriyle benzerlik göstermektedir. Kemik iliği Zap70 pozitifliği de iki grup arasında karşılaştırıldığında, otoimmünite gözlenen grupta oran 5/11 iken otoimmünite gelişmeyen grupta 2/9'dur. Fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm hastalarda bu parametre verisinin elimizde olmayışı ve sayının az olması nedeniyle Zap70 değerlendirmesine şüpheyle yaklaşılmalıdır.

Ayrıca otoimmün olayları, risk faktörleri açısından kendi içinde değerlendirme Tablo 4'de sunulmaktadır. Otoimmünite risk faktörleri incelendiğinde, gruplar arasında belirgin fark, sadece çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranında gözlenmiştir. Beş PRCA hastasının 4'ünün CD38 pozitif hücre oranı kaydı mevcuttur ve bunların üçünde çevresel kandaki CD38 pozitif hücre oranı, tanı anında %30'un üzerindedir. Diğer gruplarda ise bakılan tüm hastalarda oran, %30'un altındadır ( $p=0,008$ ).

### KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genlerinin gruplara göre değerlendirilmesinde ve otoimmünite gruplarına göre karşılaştırılmasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 5-6).

**Tablo 1:** Hastaların demografik verileri

		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
Yaş	Ortanca (aralık)	60 (45-73)	64 (39-77)	0,592
Takip süresi	Ortanca ay (aralık)	59 (7-126)	71 (5-148)	0,428
Cinsiyet	Erkek	17	15	0,686
	Kadın	8	9	
Rai evre	0	8	5	0,060
	I	3	9	
	II	5	8	
	III	4	0	
	IV	4	2	
Binet evre	A	10	11	0,156
	B	7	11	
	C	7	2	
Tanı anında	Lenfadenopati Var/Yok	18/7	17/7	0,928
	Hepatomegali Var/Yok	10/12	7/17	
	Splenomegali Var/Yok	14/8	8/16	
	LDH Yüksek/Normal	6/17	6/18	
	B2M Yüksek/Normal	17/4	16/5	
	Çevresel kan CD38 >%30 vs <%30	5/12	2/12	
	Çevresel kan CD23 <%40 vs >%40	5/15	3/14	
Del17p	Pozitif	2	3	0,117
	Negatif	21	7	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, Del17p: Kromozom 17p delesyonu; LDH: Laktat Dehidrogenaz; B2M: Beta-2 mikroglobulin

**Tablo 2:** Hastalarda gözlenen otoimmün olaylar

	n
Otoimmün hemolitik anemi	12
İmmün trombositopeni	4
Saf eritroid aplazi	5
Romatoid artrit	1
Sistemik lupus eritematozus	1
Sarkoidoz	1
Skleroderma	1
Paraneoplastik pemphigus	1
Hashimoto tiroiditi	2
Grave's hastalığı	1

## TARTIŞMA

### Kronik lenfositik lösemi ve otoimmünite

KLL'nin otoimmün olaylar ile ilişkisi 1960'lı yıllardan itibaren tanımlanmaya başlamıştır. Direkt antiglobulin testi pozitifliğinin, OİHA eşlik etsin veya etmesin, KLL hastalarında görülme sıklığı artmıştır. Bunun dışında PRCA ve İTP sıklığı da artmıştır. Literatürde immün sitopeni sıklığı %5 ile %38 arasında değişkenlik göstermektedir. En sık OİHA görülmeyle İTP, otoimmün nötropeni ve PRCA sıklığı daha

azdır. 1990'lardan itibaren, pürin analoglarının, özellikle fludarabinin, otoimmün sitopeniler ile ilişkili olabileceği endişesi uyanmıştır (18-20). Bu durumun, CD4+ T hücrelerinin, fludarabin ile uzamış baskılanmasının sonucu olabileceği düşünülmüştür. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T hücrelerin (Treg) otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu hücrelere fludarabinin etkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Mevcut kanıtlar ise, otoimmün sitopeni gelişiminde pürin analoglarının riskinin, diğer ajanlardan farklı olmadığına işaret etmektedir (22, 23). Literatürde KLL hastalarında otoimmün sitopeni gelişimi; ileri evre (24-26), ileri yaş (23, 26, 27), erkek cinsiyet (25, 27), yüksek lenfosit sayısı (27-29), kısalmış lenfosit ikilenme zamanı (26, 28) gibi klinik faktörler ve artmış B2M (23, 28), yüksek CD38 ekspresyon düzeyi (28), yüksek ZAP70 düzeyi (25, 29), mutasyona uğramamış IGVH genleri (25, 29), kötü prognozlu sitogenetik (25) gibi biyolojik faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Zent ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları 1750 hastalık çalışmalarında, kemik iliği yetmezliğine bağlı sitopeniler kötü prognoz ile ilişkili olmalarına karşın otoimmün olaylarla ilişkili sitopenilerin prognoza bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (25).

Hastaların değerlendirilmesinde, otoimmünite risk faktörleri olarak literatürde bildirilmiş kriterler açısından fluda-

**Tablo 3:** Hastaların otoimmün olay geliştirme risk faktörlerinin değerlendirilmesi

		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
Alkilleyiçi ajan kullanımı	Var	11 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	11	0,790
	Yok	14 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	12	
Fludarabin kullanımı	Var	7 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	4	0,382
	Yok	18 (Otoimmün olay gelişimi öncesinde)	19	
Erkek cinsiyet	Var	18	17	0,928
	Yok	7	7	
Yaş >65	Var	8	12	0,2
	Yok	17	12	
Tanı sırasında lenfosit >5000/ $\mu$ l	Var	23	20	0,156
	Yok	1	4	
Tanı sırasında yüksek B2M	Var	17	16	0,933
	Yok	5	5	
Tanı sırasında direkt antiglobulin	Pozitif	6	0	<b>0,024</b>
	Negatif	14	14	
Tanı sırasında ileri evre hastalık	Var	8	2	<b>0,04</b>
	Yok	17	22	
Zap70	Pozitif	5	2	0,279
	Negatif	6	7	
Çevresel kanda CD38 pozitif hücre oranı	>%30	5	2	0,316
	<%30	12	12	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; B2M: Beta-2 mikroglobulin; Zap70: Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70

rabin kullanımı, alkilleyiçi ilaç kullanımı, erkek hasta sayısı, 65 yaş üzeri hasta sayısı, tanı anındaki lenfosit sayısı, çevresel kan CD38, kemik iliği ZAP70, serum B2M seviyelerinde otoimmün olay gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında istatistikî fark saptanmamıştır. ZAP70 verisi tüm hastalarda olmadığı için, bu açıdan objektif bir değerlendirme yapmak mümkün olamamıştır. Akım sitometri analizinde rutin ZAP70 bakılmaması, bu durumun ana nedenidir. Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları arasında da en sık OİHA gözlenmiştir (n=12), onu İTP (n=4) ve PRCA (n=5) takip etmiştir. Ancak tanı anında direkt antiglobulin test pozitifliği, otoimmün olay gözlenen grupta daha fazla olarak tespit edilmiştir (Tablo 3; p=0,024).

Hastaların tanı sırasındaki hastalık evrelerini incelendiğinde, otoimmün olay gözlenen hastalarda ileri evrede tanı konmuş hasta sayısı daha fazladır (Tablo 1; p=0,04). Ayrıca otoimmün hastalık gözlenmiş grupta, tanı esnasında splenomegalisi olan hasta oranı daha fazla olsa dahi (%64 vs %33) bu fark istatistikî olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1; p=0,07). Daha yakından incelendiğinde, bu oran OİHA hastalarında %40 ve PRCA hastalarında %50 iken, tüm İTP olgularının dördünün de tanı sırasında splenomegalisi ol-

duğu gözlenmektedir. KLL hastalarında otoimmünitenin, poliklonal antikorlar tarafından indüklendiği düşünülmektedir. İleri evre, dalağı lösemik hücreler ile infiltre KLL hastalarında OİHA'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (27). KLL hastalarında lösemik hücrelerin antijen sunma özelliği bozulmuş olsa dahi, Rh antijeni sunma özellikleri sürmektedir (30). KLL hücrelerinin hasarlanmış eritrositlere yoğun maruziyetinin, artmış OİHA sıklığının nedeni olabileceği bildirilmiştir (31). Bu bağlamda dalakta da CD40 ligand eksprese eden T lenfositlerin bulunması KLL hücrelerinin aktive olmasını ve antijen sunmasını sağlamaktadır (32). Ayrıca immün ortamda KLL hücrelerinin T hücreleri ile etkileşiminin de otoimmünite gelişmesinde payı olduğu düşünülmektedir. KLL'de T hücrelerin inhibitör sitokinler salgılaması, hücre iskeleti oluşumunda kusur ve vezikül transportasyonu gibi, doğal bağışıklığın bozulmasına neden olacak değişimler bildirilmiştir (4).

#### KIR genlerinin ve ligandları ile ilgili KLL hastalarında yapılmış çalışmalar

KLL olgularında KIR genleri veya ilişkili yüzey antijenleri ile ilgili az sayıdaki çalışmadan birisi, Karabon ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Çalışma 197 KLL hastası ve

**Tablo 4:** Farklı otoimmün olaylarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

		Otoimmün hemolitik anemi (n=12)	İmmün trombositopeni (n=4)	Saf eritroid aplazi (n=5)	p değeri
Otoimmün olay gelişimi öncesinde Fludarabin kullanımı	Var	3	0	3	0,129
	Yok	9	4	2	
Otoimmün olay gelişimi öncesinde alkilleyici ajan kullanımı	Var	5	1	4	0,213
	Yok	7	3	1	
KLL ile eş zamanlı tanı alması	Var	3	2	0	0,214
	Yok	9	2	5	
Erkek cinsiyet	Var	10	3	2	0,194
	Yok	2	1	3	
Yaş >65	Var	4	1	2	0,894
	Yok	8	3	3	
Tanı anı lenfo >6000/ $\mu$ l	Var	0	0	0	1
	Yok	12	4	4	
Tanı anı yüksek B2M	Var	7	4	3	0,195
	Yok	4	0	0	
Tanı anı direct antiglobulin	Pozitif	4	2	0	0,259
	Negatif	6	2	4	
Tanı anı ileri evre hastalık	Var	2	3	0	<b>0,022</b>
	Yok	10	1	5	
Zap70	Pozitif	3	1	1	0,638
	Negatif	3	1	0	
Çevresel kan CD38 düzeyi	>%30	0	0	3	<b>0,008</b>
	<%30	8	2	1	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; B2M: Beta-2 mikroglobulin; Zap70: Zeta-zincir ilişkili protein kinaz 70

200 sağlıklı kontrol grubu örneğinde gerçekleştirilmiştir. KIR gen ekspresyonunda, KLL hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. İstatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber, KLL hastalarında *KIR2DS3* ve *KIR2DL5* gen düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha az tespit edildiği bildirilmiştir (sırası ile %26,9 vs %35,5 p=0,06 ve %46,2 vs %55,5 p=0,06). Kadın KLL hastalarında *KIR2DS3* düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir (%22,4 vs %36,1 p=0,05) (13). Bizim çalışmamızda ise *KIR2DS3* pozitiflik oranı %77'dir (24/31). *KIR2DS3* pozitifliği incelendiğinde ise bu oran, kadın hastalarda 9/10 iken erkek hastalarda 15/21'dir. Ancak teknik problem nedeniyle tüm hastalarda genotip sonuçlarının elde edilememiş olması nedeniyle, bu konuda kesin bir yorumda bulunulması mümkün değildir.

Junevik ve arkadaşları, 49 KLL hastasının çevresel kanlarını akış sitometrisine tabi tutarak CD3+/CD8+ T hücrelerde CD94/NKG2 ve KIR genleri ile kodlanan CD158a, CD158b ve CD158e/NKB1 moleküllerinin ekspresyonunu analiz etmişlerdir. CD158b ve CD158e ekspresyonunun Binet C hastalarda, Binet A hastalara (sırasıyla p=0,0076 ve 0,0018) ve sağlıklı kontrollere (sı-

rasıyla p=0,0061 ve 0,0015) göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yine Binet C hastalarda CD8+ hücreler, Binet A hastalardakine göre daha yüksek oranda CD158a eksprese etmektedir (p=0,019). Binet A hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır. İnhibitör KIR genleri tarafınca kodlanan bu yüzey anijenlerinin Binet C hastalarda daha yüksek oranda eksprese edilmesi, inhibitör KIR genlerinin KLL patogenezinde, immün yanıtın bozulmasında rol oynadığı düşünülmüştür (14). Hasta grubumuzu incelediğimizde, literatürle ilişkili olabileceğini düşünerek Binet evreleme ile inhibitör gen pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceledik. Ancak evre grupları arasında herhangi bir fark gözlemleyemedik.

Son dönemde bruton tirozin kinaz inhibitörü, bcl-2 inhibitörü gibi tedavilere yanısızlık oluşması durumunda başvurulan tedavi yöntemi allogeneik kök hücre naklidir (33). Graft versus leukemia etkisinin önemli olduğu bu olgularda donör seçiminde KIR genotiplerinin önemi incelenmiş ancak tedavi etkinliğine bir katkısı ispatlanamamıştır (34).

**Tablo 5:** Hastalarda KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genleri		Otoimmün olay gözlenen KLL hastaları (n=25)	Otoimmün olay olmayan KLL hastaları (n=24)	p değeri
KIR2DL1	Pozitif	23	21	0,301
	Negatif	1	0	
KIR2DL2	Pozitif	17	16	0,373
	Negatif	3	1	
KIR2DL3	Pozitif	16	8	0,484
	Negatif	1	0	
KIR2DL4	Pozitif	25	24	1
	Negatif	0	0	
KIR2DL5A	Pozitif	2	1	0,212
	Negatif	4	0	
KIR2DL5B	Pozitif	2	1	0,255
	Negatif	11	1	
KIR2DS1	Pozitif	19	18	0,336
	Negatif	1	0	
KIR2DS2	Pozitif	16	13	0,841
	Negatif	3	2	
KIR2DS3	Pozitif	14	10	0,955
	Negatif	4	3	
KIR2DS4	Pozitif	23	21	1
	Negatif	0	0	
KIR2DS5	Pozitif	12	8	1
	Negatif	6	4	
KIR3DL1	Pozitif	22	23	1
	Negatif	0	0	
KIR3DL2	Pozitif	24	21	1
	Negatif	0	0	
KIR3DL3	Pozitif	22	24	1
	Negatif	0	0	
KIR3DS1	Pozitif	12	11	0,133
	Negatif	8	2	
KIR2DP1	Pozitif	24	22	0,302
	Negatif	0	1	
KIR3DP1	Pozitif	25	23	1
	Negatif	0	0	

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; KIR: Killer Immunoglobuline Like Receptor

### Killer Immunoglobulin like Receptor genlerinin otoimmünite ile ilişkisi

KIR'lerin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu hastalıklara örnek olarak psöriatik artrit (35), otoimmün diabetes (11), tip 2 diabetes (36), SLE ve skleroderma (37), primer Sjögren sendromu (38), ankilozan spondilit (39), multipl skleroz (40), romatoid artrit (12), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (41), paraneoplastik pemphigus (42) verilebilir. Bu çalışmadaki amaç, KLL, otoimmün olayların sık gözlemlendiği bir hastalık olduğundan, KLL tanısı olup otoimmün hastalık gözlenmiş olgularda bir genetik farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Hastalar incelendiğinde, otoimmün hastalık görülen ve görülmeyen KLL grupları arasında, genotiplerde anlamlı bir fark bulunmadı.

Nourse ve arkadaşları tarafından 102 persistan, kronik veya nüks eden erişkin İTP hastasının kanları incelenmiş ve 105 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İTP grubunda *KIR2DS2+ / KIR2DL2+* genotipin, *KIR2DS2+ / KIR2DL2-* ve *KIR2DS2- / KIR2DL2-* genotipe göre daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (OR 2,51, p=0,002). Bu genotipin, T-hücre aracılıklı trombosit toksisitesini veya NK hücre toksisitesini tetikleyebileceği yorumu yapılmıştır (10). Seymour ve arkadaşlarının 83 hastalık

**Tablo 6:** Otoimmün olay gözlenen hastalarda KIR genlerinin değerlendirilmesi

KIR genleri		Otoimmün hemolitik anemi (n=12)	İmmün trombositopeni (n=4)	Saf eritroid aplazi (n=5)	P değeri
KIR2DL1	Pozitif	11	4	4	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DL2	Pozitif	8	3	4	0,546
	Negatif	1	1	0	
KIR2DL3	Pozitif	8	2	4	0,7
	Negatif	1	0	0	
KIR2DL4	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DL5A	Pozitif	1	0	0	0,513
	Negatif	1	1	1	
KIR2DL5B	Pozitif	0	1	1	0,206
	Negatif	6	2	1	
KIR2DS1	Pozitif	8	4	4	0,624
	Negatif	1	0	0	
KIR2DS2	Pozitif	8	2	4	0,274
	Negatif	0	1	1	
KIR2DS3	Pozitif	9	2	3	0,433
	Negatif	1	1	0	
KIR2DS4	Pozitif	12	4	3	1
	Negatif	0	0	0	
KIR2DS5	Pozitif	4	3	3	0,894
	Negatif	2	1	2	
KIR3DL1	Pozitif	11	4	3	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DL2	Pozitif	12	3	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DL3	Pozitif	11	3	4	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DS1	Pozitif	5	2	3	0,942
	Negatif	4	1	2	
KIR2DP1	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	
KIR3DP1	Pozitif	12	4	5	1
	Negatif	0	0	0	

KIR: Killer Immunoglobuline Like Receptor

İTP olgu grubunda gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda ise *KIR2DS5* genotipinin koruyucu etkisi gösterilmiştir (OR: 0,16 p<0,001) (43). Bu çalışmada ITP saptanmış olan KLL olguları incelendiğinde, literatürdeki veri ile uyumlu olarak 2 hastanın *KIR2DS2+ /KIR2DL2+* genotipinde, bir hastanın *KIR2DS2- /KIR2DL2-* genotipinde olduğu tespit edildi. Kalan bir ITP hastası ise *KIR2DL2+* idi ancak *KIR2DS2* gen durumunu, teknik aksaklık nedeniyle belirlenemedi.

Çalışmamızda KIR genlerinin otoimmün olaylarla ilişkisi incelendiğinde, otoimmünite gözlenmeyen gruba göre herhangi bir istatistiksel fark tespit edilememiştir. PCR yöntemi

ile çalışılan hasta kanlarının sonuçlarında, teknik problem nedeniyle değerlendirilememiş genler mevcuttur. Kanların ve kitlerin saklama koşullarına, çalışma sürecinde dikkat edilmiştir. Bazı kanlarda DNA ayrıştırmanın gecikme ile yapıldığı tespit edilmiş ve buna bağlı sonuçlarda kimi uyumsuzluklar olabileceği düşünülmüştür. Genlerin negatif olduğu hasta sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir. Ayrıca bir diğer önemli nokta, takipteki otoimmün KLL hastalarına ulaşabilmiş olmamıza bağlı olarak hasta sayımızın az olmasıdır. Bu durum da karşılaştırmalı sonuçlarımızın anlamlı çıkmasında rol oynamış olabilir. Daha iyi teknik şartlarda yeni çalışmalar yapılmasında fayda vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:02.04.2013, Sayı:A-20).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Ö., T.S.; Veri Toplama-M.Ö., I.E., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.E., A.Ç., A.N.B., M.Ö.; Yazı Taslağı- M.Ö., T.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.; Son Onay ve Sorumluluk- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir (Proje No: 32784).

**Ethics Committee Approval:** This study was approved from the Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethics Committee (Date:02.04.2013, No:A-20).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.Ö., T.S.; Data Acquisition- G M.Ö., I.E., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A.; Data Analysis/Interpretation- S.E., A.Ç., A.N.B., M.Ö.; Drafting Manuscript- M.Ö., T.S.; Critical Revision of Manuscript- M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.; Final Approval and Accountability- G M.Ö., I.E.Ö., S.B., T.E., A.S., A.E.E., E.P.Ö., C.A., Ş.Ö., Z.B., Y.A., S.E., A.Ç., A.N.B., T.S.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects (Proje No: 32784).

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56. [CrossRef]
2. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99(3):1023-9. [CrossRef]
3. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33(2):230-9. [CrossRef]
4. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica* 2011;96(5):752-61. [CrossRef]
5. Ghia P, Guida G, Stella S, Gottardi D, Geuna M, Strola G, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 2003;101(4):1262-9. [CrossRef]
6. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011;154(1):14-22. [CrossRef]
7. Akpınar S. Kronik Lenfositik Lösemide KIR gen polimorfizmi [Yandal Uzmanlık Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
8. Campbell KS, Purdy AK. Structure/function of human killer cell immunoglobulin-like receptors: lessons from polymorphisms, evolution, crystal structures and mutations. *Immunology* 2011;132(3):315-25. [CrossRef]
9. Purdy AK, Campbell KS. Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR). *Cancer Biol Ther* 2009;8(23):2211-20. [CrossRef]
10. Nourse JP, Lea R, Crooks P, Wright G, Tran H, Catalano J, et al. The KIR2DS2/DL2 genotype is associated with adult persistent/chronic and relapsed immune thrombocytopenia independently of FCGR3a-158 polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(1):45-50. [CrossRef]
11. Shastri A, Sedimbi SK, Rajalingam R, Rumba I, Kanungo A, Sanjeevi CB. Different KIRs confer susceptibility and protection to adults with latent autoimmune diabetes in Latvian and Asian Indian populations. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:133-8. [CrossRef]
12. Salim PH, Jobim M, Jobim LF, Xavier RM. Autoimmune rheumatic diseases and their association with killer immunoglobulin-like receptor genes. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):351-6, 62-4. doi: S0482-50042011000400007
13. Karabon L, Jedynek A, Giebel S, Wolowicz D, Kielbinski M, Woszczyk D, et al. KIR/HLA gene combinations influence susceptibility to B-cell chronic lymphocytic leukemia and the clinical course of disease. *Tissue Antigens* 2011;78(2):129-38. [CrossRef]
14. Junevik K, Werlenius O, Hasselblom S, Jacobsson S, Nilsson-Ehle H, Andersson PO. The expression of NK cell inhibitory receptors on cytotoxic T cells in B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL). *Ann Hematol* 2007;86(2):89-94. [CrossRef]
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-34. [CrossRef]
16. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198-206. [CrossRef]
17. Olerup. KIR genotyping [11.07.2015]. Available from: [http://www.olerup-ssp.com/productfiles/interpretation\\_tables/KIR%20Genotyping%202013%2078R%20R01.pdf](http://www.olerup-ssp.com/productfiles/interpretation_tables/KIR%20Genotyping%202013%2078R%20R01.pdf).
18. Bastion Y, Coiffier B, Dumontet C, Espinouse D, Bryon PA. Severe autoimmune hemolytic anemia in two patients treated with fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1992;3(2):171-2. [CrossRef]



19. Tosti S, Caruso R, D'Adamo F, Picardi A, Ali Ege M, Girelli G, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia responsive to fludarabine-based treatment. *Ann Hematol* 1992;65(5):238-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995;91(2):341-4. [\[CrossRef\]](#)
21. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010;11(1):7-13. [\[CrossRef\]](#)
22. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007;136(6):800-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111(4):1820-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986;39(7):713-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141(5):615-21. [\[CrossRef\]](#)
26. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, Mauro FR, Ambrosetti A, Calori R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91(12):1689-92.
27. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95(9):2786-92. [\[CrossRef\]](#)
28. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116(23):4771-6. [\[CrossRef\]](#)
29. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(3):1110-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood* 2005;105(5):2007-15. [\[CrossRef\]](#)
31. Galletti J, Canones C, Morande P, Borge M, Oppezio P, Geffner J, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia. *J Immunol* 2008;181(5):3674-83. [\[CrossRef\]](#)
32. von Bergwelt-Baildon M, Maecker B, Schultze J, Gribben JG. CD40 activation: potential for specific immunotherapy in B-CLL. *Ann Oncol* 2004;15(6):853-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018;132(9):892-902. [\[CrossRef\]](#)
34. Bachanova V, Weisdorf DJ, Wang T, Marsh SGE, Cereb N, Haagensohn MD, et al. Donor Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotype Does Not Improve Graft-versus-Leukemia Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia after Unrelated Donor Transplant: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(5):949-54. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.763. [\[CrossRef\]](#)
35. Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernandez-Vina M, Bowcock AM, et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 2005;66(7):836-41. [\[CrossRef\]](#)
36. Romero V, Zuniga J, Azocar J, Clavijo OP, Terreros D, Kidwai H, et al. Genetic interactions of KIR and G1M immunoglobulin allotypes differ in obese from non-obese individuals with type 2 diabetes. *Mol Immunol* 2008;45(14):3857-62. [\[CrossRef\]](#)
37. Pellett F, Siannis F, Vukin I, Lee P, Urowitz MB, Gladman DD. KIRs and autoimmune disease: studies in systemic lupus erythematosus and scleroderma. *Tissue Antigens* 2007;69 Suppl 1:106-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Lowe DP, Cook MA, Bowman SJ, Briggs DC. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):359-62. [\[CrossRef\]](#)
39. Jiao YL, Zhang BC, You L, Li JF, Zhang J, Ma CY, et al. Polymorphisms of KIR gene and HLA-C alleles: possible association with susceptibility to HLA-B27-positive patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Immunol* 2010;30(6):840-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Fusco C, Guerini FR, Nocera G, Ventrella G, Caputo D, Valentino MA, et al. KIRs and their HLA ligands in remitting-relapsing multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010;229(1-2):232-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Cosentini E, Gargiulo L, Bruno P, Lastraioli S, Risitano A, Camerlingo R, et al. Killer immunoglobulin-like receptors (KIR) and their HLA-ligands in Italian paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) patients. *Tissue Antigens* 2012;80(4):322-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Taintor AR, Leiferman KM, Hashimoto T, Ishii N, Zone JJ, Hull CM. A novel case of IgA paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5 Suppl):S73-6. [\[CrossRef\]](#)
43. Seymour LA, Nourse JP, Crooks P, Wockner L, Bird R, Tran H, et al. The presence of KIR2DS5 confers protection against adult immune thrombocytopenia. *Tissue Antigens* 2014;83(3):154-60. [\[CrossRef\]](#)

# HEMATOLOJİK KANSER TANISI ALAN BİREYLERDE DİSTRES VE ALEKSİTİMİNİN İNCELENMESİ\*

## INVESTIGATING OF DISTRESS AND ALEXITHYMIA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL CANCER

Didem AYHAN<sup>1</sup> , Neşe MERCAN<sup>2</sup> , Reyhan DOĞAN<sup>3</sup> , Çiğdem YÜKSEL<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup>Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bilecik, Türkiye

<sup>3</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği, Ankara, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** D.A.0000-0001-6687-6564; N.M. 0000-0003-3378-6786; R.D. 0000-0002-5392-1175; Ç.Y. 0000-0001-6563-343X

**Cite this article as:** Ayhan D, Mercan N, Dogan R, Yuksel C. Investigating of distress and alexithymia in patients with hematological cancer. J Ist Faculty Med 2021;84(2):237-44. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0089

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada hematolojik kanser tanısı alan bireylerde distres ve aleksitimi düzeylerinin belirlenmesi ve bu iki değişken arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı nitelikteki bu araştırma, bir eğitim araştırma hastanesinin hematoloji kliniğinde yatarak ve ayakta tedavi görmekte olan hematolojik kanser tanısına sahip, 18-65 yaşları arasında, araştırmaya katılmayı kabul eden 135 birey ile Şubat-Haziran 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın verileri, tanıtıcı bilgi formu, James Destekleyici Bakım Gereksinimlerini Belirleme Ölçeği ve Toronto Aleksitimi Ölçeği ile toplanmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada James Destekleyici Bakım Gereksinimlerini Belirleme Ölçeği ortalama puanı 50,2±21,2; Toronto Aleksitimi Ölçeği ortalama puanı 52,3±10,2 olarak bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizi sonucunda, hematolojik kanser tanısı alan bireylerin distres ve aleksitimi seviyeleri arasında orta şiddette, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,412$ ;  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile hematolojik kanser tanısı olan bireylerde distres seviyeleri arttıkça aleksitimik özellikler gözlenebildiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda sağlık hizmetleri sunumunda bireylerin stresle başetme, duygularını tanıma ve ifade etme gibi konularda sağlık profesyonelleri tarafından desteklenmesi ve psikososyal müdahalelerin yapılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematolojik kanser, aleksitimi, distres, psiko-onkoloji, psikososyal bakım

### ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to examine the levels of distress and alexithymia and the relationship between these two variables in individuals diagnosed with hematological cancer.

**Material and Method:** This descriptive study was conducted between February and June 2018 with 135 individuals between the ages of 18 and 65 who were diagnosed with hematological cancer, who were undergoing inpatient and outpatient treatment in the hematology clinic of a training and research hospital, and who agreed to participate in the study. The data of the study were collected by introductory information form in line with the James Supportive Care Screening and Toronto Alexithymia Scale.

**Results:** In this study, the mean score of James Supportive Care Screening was 50.2±21.2 and the mean score of the Toronto Alexithymia Scale was found to be 52.3±10.2. As a result of the correlation analysis, a moderate, positively significant correlation was found between the distress and alexithymia levels of individuals diagnosed with hematological cancer ( $r=0.412$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study concluded that alexithymic features could be observed in individuals diagnosed with hematological cancer as their distress levels increased. According to these results, it is suggested that healthcare professionals should support patients and intervene with regard to coping with stress, recognizing and expressing their feelings at the health service delivery.

**Keywords:** Hematological cancer, alexithymia, distress, psycho-oncology, psychosocial care

\*Bu çalışma Uluslararası İnsan Çalışmaları Kongresi'18 (International Congress of Human Studies'18) Ankara'da sözel bildiri olarak sunulmuştur.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** kose.didem@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 14.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 07.09.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 14.12.2020 • **Kabul/Accepted:** 04.01.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 16.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Kanser pek çok sorunu beraberinde getiren mortalite oranı yüksek bir hastalıktır (1). Sık görülen kanser türleri arasında yer alan hematolojik kanserler, kan, kemik iliği veya lenfatik sistemden kaynaklı sistematik hastalıklardır (2). Bu hastalıklar bireyi fiziksel olarak etkilemenin yanı sıra psikolojik olarak etkileyerek distresi ortaya çıkarmaktadır (3–9). Distres, rahatsızlık verici duygusal deneyimin yaşanması ile kanser sürecine ilişkin baş etmenin olumsuz etkilenmesi olarak tanımlanmaktadır (2, 3). Literatür incelendiğinde kanser tanısı alan bireylerin distres yaşamalarına neden olan etkenler arasında ölümlerle yüz yüze gelmek, gelecek kaygısı, tedavi sürecinde ve sonrasında yaşanabilecek fiziksel, bilişsel, sosyal ve benzeri sorunlar yer almaktadır (3, 4, 10). Tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilen distres kanser tanısı alan bireyler için olası bir durumdur (4, 11). Hafif, orta ve şiddetli seviyelerde yaşanabilen distres, her bir seviyesinde bireyin üzüntü, korku, çaresizlik, yetersizlik ve güçsüzlük gibi duygusal sorunlar ve zihinsel, fiziksel, sosyal ve spiritüel açıdan rahatsızlık verici deneyimler yaşamasına sebep olabilmektedir (12). Bireyin yaşadığı distres seviyesine uygun olarak doğru zamanda müdahaleler planlanması önemlidir (13). Hafif ve orta seviyeye etkin müdahale edilmediği durumlarda yüksek seviyede distres oluşabilmekte ve bireyin tedaviye uyumu, yaşam kalitesi, öz benliği olumsuz etkilenebilmekte, tedavinin seyri değişebilmektedir (2, 3). Tüm bu durumlar kanser tanılı bireylerin anksiyete ve depresif bozukluklar yaşamasına ve suisid riskinin artmasına neden olabilmektedir (14).

Kanser tanısı alan bireylerde distrese müdahale etmenin fiziksel ve psikolojik iyilik haline katkı sağladığı bilinmektedir (2). Bu iyilik haline katkı sağlayan faktörlerden bir diğeri de, bireyin duygularını tanıması ve ifade edebilmesidir (15). Kanser yaşantısının sebep olduğu distres sebebiyle birey duygularını fark etmekte, tanımakta, ayırt etmekte ve ifade etmekte güçlük yaşayabilmektedir (16). Literatürde aleksitimi olarak tanımlanan bu durum Yunanca kökenli bir kelime olup 'duygular için kelime yokluğu' anlamına gelmektedir (17, 18). Freyberg'e göre aleksitimi kanser gibi ağır bedensel hastalığı olan bireylerde geçici ya da kalıcı olarak ortaya çıkabilmektedir (19). Kanser yaşantısında aleksitimik özelliği olan bireylerin çevreleriyle olan ilişkilerine duyguları değil daha çok dış uyaranlar yön vermektedir (18, 20). Bu bireylerin uyum sağlamaya yönelik eğilimleri, onları sorunsuz ilişkiler kurmaya teşvik etmektedir (18). Bu yüzden duygularını çoğunlukla bedensel tepkiler ile ortaya koymaktadırlar (20). Ayrıca karşılaştıkları sorunlara duygusal etmenleri sorgulamaksızın yüzeysel, somut ve kestirme çözümler bulmaya çalıştıkları için mekanik bir yaşantıya sahip olabilmektedirler (18, 20). Yapılan çalışmalar incelendiğinde; aleksitiminin, kanser tanısı alan bireyin strese dayanma gücünü azalttığını, bağımsızlık sistemini olumsuz etkilediğini, tedaviye uyumunu bozduğunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görülmektedir (21, 22).

Kanser tedavisinde medikal yaklaşımın yanı sıra bireyin psikolojik açıdan ele alınması bireylerin iyilik halinin yükseltilmesi ve korunması açısından önemlidir (16). Bu bağlamda distresin azaltılması ve aleksitimik özelliği olan bireyin duygularını tanımasının ve ifade edebilmesinin sağlanması bu kimseler için yararlı olabilmektedir (10, 21). Bu nedenle bu çalışmada hematolojik kanser tanısı alan bireylerin distres ve aleksitimi seviyelerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi planlanmıştır.

### Araştırma soruları

- 1) Hematolojik kanser tanısı alan bireylerin distres seviyesi nedir?
- 2) Hematolojik kanser tanısı alan bireylerin aleksitimi düzeyi nedir?
- 3) Hematolojik kanser tanısı alan bireylerde distres seviyesi ile aleksitimi arasında bir ilişki var mıdır?

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hematolojik kanser tanısı alan bireylerde distres ve aleksitimi düzeyini belirlemek ve aralarındaki ilişkiyi incelemek amacıyla tanımlayıcı türde yapılmıştır.

### Araştırmanın evreni ve örneklemi

Araştırmanın evrenini Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji bilim dalına başvuran ve hematolojik kanser tanısı alan bireyler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemine Şubat-Haziran 2018 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde yatmakta olup tedavisi yeni başlayan, devam eden, remisyonda olan, hematoloji polikliniğinde ayaktan takip edilen, hematolojik kanser tanısına sahip olan, 18-65 yaşları arasında olan, bilinci açık, Türkçe iletişim kurabilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden 135 birey dâhil edilmiştir. Zihinsel olarak iletişim kurmaya engel bir durumun bulunması ve araştırmaya katılmak istememe dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir.

### Veri toplama araçları

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından hazırlanan tanıtıcı bilgi formu, James Destekleyici Bakım Gereksinimlerini Belirleme Ölçeği ve Toronto Aleksitimi Ölçeği kullanılmıştır.

**Tanıtıcı bilgi formu:** Çalışmaya katılan bireylerin yaşı, cinsiyeti, medeni, eğitim, mesleki ve gelir durumu, çocuk sahibi olma ve tanı alma tarihi ile ilgili bilgileri içeren toplam 8 sorudan oluşmaktadır.

**James Destekleyici Bakım Gereksinimlerini Belirleme Ölçeği (JDBGÖ):** Ölçek kanser hastalığının her evre ve tedavisinde kullanılabilen, kanser tanısı almış bireylerin son hafta içerisinde yaşadıkları distresi ve hangi alanda desteğe ihtiyaç duyulduğunu saptamak amacı ile Wells-DiGregorio ve arkadaşları tarafından 2013 yılında geliştirilmiştir (13). Ölçek 48 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin,

duygusal sorunlar, manevi/dini konularla ilgili sorunlar, sağlık bakımı ile ilgili sorunlar, sosyal sorunlar, bilişsel sorunlar, fiziksel belirtiler olmak üzere altı alt boyutu vardır. Ölçek maddeleri, Yok (0), Hafif (1), Orta (2) ve Şiddetli (3) şeklinde yanıtlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 144'tür. Ölçekten alınan toplam puan arttıkça yaşanan distresin artış gösterdiği anlaşılmaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirliği Demirkol (2016) tarafından yapılmış, Cronbach Alfa değeri 0,91 bulunmuştur (10).

**Toronto Aleksitimi Ölçeği (TAÖ-20):** Bireylerin aleksitimi düzeylerini ölçmek amacı ile Taylor, Bagby ve Parker tarafından 2003 yılında geliştirilmiştir (23). Ölçek 5'li Likert tipte cevaplanan 20 maddelik bir ölçektir. Duygularını tanımlama zorluk, duyguları ifade etmede zorluk, dışa-dönük düşünme alt ölçeklerini içermektedir. Duygularını Tanımlama Zorluk alt ölçeği, yedi maddeden oluşmakta olup (madde 1, 3, 6, 7, 9, 13 ve 14), duyguları belirleme ve onları duygusal uyarılmaya eşlik eden bedensel duyumlardan ayırt etmede güçlük şeklinde tanımlanır. Duyguları İfade Etme Zorluğu alt ölçeği, beş maddeden oluşmakta olup (madde 2, 4, 11, 12 ve 17), duyguların başkalarına aktarılmasında güçlük şeklinde tanımlanır. Dışa Dönük Düşünme alt ölçeği, sekiz maddeden oluşmakta olup (madde 5, 8, 10, 15, 16, 18, 19 ve 20), dışadönük bilişsel bir yapının varlığı, içedönük düşünme ve imgelem gücünün zayıflığı olarak tanımlanır. Seçenekler 'Hiçbir zaman', 'Nadiren', 'Bazen', 'Sık sık', 'Her zaman' şeklindedir. Maddelerin puanlandırılması 1'den (Hiçbir zaman) 5'e (Her zaman) doğru yapılmıştır. Ölçeğin 4, 5, 10, 18 ve 19. maddeleri tersten puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek puan 100'dür. Ölçekten 51 ve altı puan alanlar aleksitimik olmayan, 52-58 arasında puan alanlar orta düzey aleksitimik, 59 ve üstü puan alanlar ise aleksitimik özellik göstermektedir (24). Ölçeğin Türkçe geçerlik güvenilirliği Güleç ve arkadaşları (2009) tarafından yapılmış, Cronbach Alfa değeri 0,78 bulunmuştur (17).

#### Verilerin analizi

Bu çalışmada istatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22,0 for Windows programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde sayı, yüzdeler dağılım, ortalama, standart sapma, Spearman korelasyon, Mann Whitney U, One-Way Anova ve Kruskal-Wallis varyans analizleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uyumadığı Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel kararlarda  $p < 0,05$  seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

#### Araştırmanın etik yönü

Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 19.12.2017 tarih, 46418926 sayılı etik onam alınmıştır. Her katılımcıya çalışmanın amacı, çalışmanın nasıl sürdürüleceği, istedikleri zaman ra-

hatlıkla çalışmadan ayrılacakları, alınan bilgilerin gizli kalacağı açıklanmış, merak ettikleri sorular yanıtlandırılmış, yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Görüşmeler klinik ortamda dış uyaranların mümkün olduğunca az olduğu, iyi iletişimin kurulabildiği bir ortamda yapılmıştır.

#### Araştırmanın sınırlılıkları

Bu çalışmada, pek çok sorunu beraberinde getiren mortalite oranı yüksek bir hastalık olan kanser tanısı alan bireylerle çalışılmış olması nedeniyle katılımcı sayısı görece küçük kalmıştır. Hasta grubunun özellikleri düşünüldüğünde ise, uygulama ve sağlıklı veri toplama sürecinin zorluğu dikkat çekicidir. Katılımcı sayısının düşük düzeyde kalması ise verilerin değerlendirilmesinde bazı sınırlılıkları beraberinde getirmektedir. Araştırmadan elde edilen sonuçlar sadece araştırmanın yapıldığı hematoloji polikliniğine başvuran ve klinikte yatışı devam eden kanser tanısı alan bireylere genellenebilir.

#### BULGULAR

Araştırmaya katılan 135 hematolojik kanser tanısı alan bireyin sosyo-demografik özellikleri ve bu özelliklere göre JDBGÖ ve TAÖ-20 ölçeklerinden aldıkları puanların ortalamaları Tablo 1'de yer almaktadır. Katılımcıların yaş ortalamasının  $39,3 \pm 13,2$ , %61,5'inin erkek, %64,4'ünün evli, %42,2'sinin ortaokul-lise mezunu, %48,1'inin çalışmadığı, %76,3'ünün gelir durumunun gidere denk olduğu, %68,9'unun en az bir çocuk sahibi olduğu ve %88,1'inin 1-5 yıl arasında tanı aldığı saptanmıştır (Tablo 1). Katılımcılardan kadın, çocuk sahibi olmayan ve 5-10 yıldır tanı almış olanların JDBGÖ ve TAÖ-20 puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Eşi vefat etmiş/boşanmış, lisans/lisansüstü mezunu, memur, geliri giderinden az olanların JDBGÖ puan ortalamalarının; evli, ortaokul-lise mezunu, işçi, gelir gidere denk olanların ise TAÖ-20 puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sosyodemografik özelliklere göre ölçeklerden alınan ortalama toplam puanlar karşılaştırıldığında, yalnız JDBGÖ toplam puan ortalamasında cinsiyet ve meslek grupları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Katılımcıların JDBGÖ toplam ve alt ölçek puan ortalamaları Tablo 2'de yer almaktadır. Ölçek ve alt ölçekler incelendiğinde; duygusal, manevi/dini konular, sağlık bakımı, sosyal, bilişsel ve fiziksel sorunlarla ilgili alt ölçek puan ortalamaları sırasıyla;  $18,7 \pm 9,5$ ,  $1,2 \pm 2,1$ ,  $2,0 \pm 2,6$ ,  $4,2 \pm 3,9$ ,  $2,4 \pm 2,3$ ,  $21,5 \pm 8,6$ 'dır. JDBGÖ'nin toplam ortalama puanının ise  $50,2 \pm 21,2$  olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Katılımcıların TAÖ-20 toplam ve alt ölçek puan ortalamaları Tablo 3'te yer almaktadır. Ölçek ve alt ölçekler incelendiğinde; duyguları tanımlama zorluğu, duyguları ifade etme zorluğu, dışa dönük düşünme alt ölçek puan ortalamaları sırasıyla;  $14,8 \pm 5,0$ ,  $14,6 \pm 3,0$  ve  $24,2 \pm 4,4$ 'tür. TAÖ-20'nin toplam puan ortalamasının ise  $52,3 \pm 10,2$  olduğu görülmektedir (Tablo 3).

**Tablo 1:** Araştırmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özellikleri ve JDBGÖ ve TAÖ-20 ortalama puanları (n=135)

Sosyo-demografik özellikler	n	%	JDBGÖ	p	TAÖ-20	p
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	52	38,5	57,0±19,7	t=3,029	53,1±10,0	Z=-1,310
Erkek	83	61,5	45,9±21,2	p=0,003	51,7±10,4	p=0,190
<b>Medeni durum</b>						
Evli	87	64,4	49,3±22,7	F=0,208	52,4±9,2	KW(X <sup>2</sup> )=0,458 p=0,796
Bekâr	40	29,6	51,7±18,7	p=0,813	52,4±12,4	
Eşi vefat etmiş/boşanmış	8	5,9	52,5±18,6		49,5±9,2	
<b>Eğitim durumu</b>						
İlkokul mezunu	44	32,6	51,4±21,9	F=2,008	52,4±9,70	KW(X <sup>2</sup> )=0,089 p=0,765
Ortaokul-lise mezunu	57	42,2	46,3±19,0	p=0,138	52,6±10,1	
Lisans/lisansüstü mezunu	34	25,2	55,2±24,4		51,5±11,4	
<b>Meslek</b>						
Memur	19	14,1	56,9±27,8	F=3,582	51,8±12,5	KW(X <sup>2</sup> )=1,725 p=0,631
İşçi	37	27,4	45,6±17,4	p=0,016	52,9±9,2	
Emekli	14	10,4	37,6±19,6		49,5±9,3	
Çalışmıyor	65	48,1	53,6±20,1		52,6 ±10,3	
<b>Gelir durumu</b>						
Gelir giderden az	21	15,6	50,7±17,5	F=0,006	51,9±9,2	KW(X <sup>2</sup> )=1,668 p=0,434
Gelir gidere denk	103	76,3	50,1±21,7	p=0,994	52,8±10,1	
Gelir giderden fazla	11	8,1	50,0±25,4		48,1±12,7	
<b>Çocuk sahibi</b>						
Olan	93	68,9	49,6±22,4	t=-0,456	52,2±9,3	Z=-0,152
Olmayan	42	31,1	51,5±18,6	p=0,649	52,4±12,1	p=0,879
<b>Tanı alma tarihi</b>						
1-5 yıl	119	88,1	50,4±22,0	F=1,071	51,9±10,6	KW(X <sup>2</sup> )=4,050 p=0,132
5-10 yıl	14	10,3	51,3±13,3	p=0,346	55,9±5,4	
10 yıldan fazla	2	1,4	28,5±4,9		46,5±9,1	
<b>Yaş</b>			<b>Ort±SS=</b>	<b>39,3±13,2</b>		

**Tablo 2:** JDBGÖ toplam ve alt ölçek puan ortalamaları

Ölçek- Alt Ölçekler	Ort± SS	Ölçeğin alt ve üst değerleri	Ölçekten alınan alt ve üst değerler
Duygusal sorunlar	18,7±9,5	0-42	0-42
Manevi/dini konularla ilgili sorunlar	1,2±2,1	0-12	0-10
Sağlık bakımı ile ilgili sorunlar	2,0±2,6	0-12	0-9
Sosyal sorunlar	4,2±3,9	0-18	0-14
Bilişsel sorunlar	2,4±2,3	0-9	0-9
Fiziksel belirtiler	21,5±8,6	0-51	0-45
JDBGÖ	50,2±21,2	0-144	4-104

**Tablo 3:** TAÖ-20 toplam ve alt ölçek puan ortalamaları

Ölçek	Ort±SS	Ölçeğin alt ve üst değerleri	Ölçekten alınan alt ve üst değerler
Duyguları tanıma zorluğu	14,8±5,0	7-35	7-30
Duyguları ifade etme zorluğu	14,6±3,0	5-25	5-25
Dışa dönük düşünme	24,2±4,4	8-40	12-34
Toronto aleksitimi ölçeği	52,3±10,2	20-100	30-80

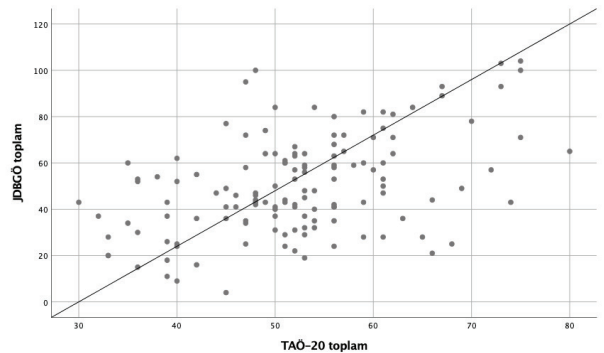
**Tablo 4:** JDBGÖ ve TAÖ-20 toplam ve alt ölçekler arasındaki ilişki\*

Ölçekler ve Alt Boyutları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>TAÖ</b>											
1. Duyguları tanıma zorluğu	0,313 <0,001	0,211 0,014	0,762 <0,001	0,51 <0,001	0,223 <b>0,009</b>	0,322 <0,001	0,299 <0,001	0,355 <0,001	0,305 <0,001	0,509 <0,001	
2. Duyguları ifade etme zorluğu		0,256 0,003	0,55 <0,001	0,273 <b>0,001</b>	0,103 0,235	-0,026 0,766	0,184 <b>0,033</b>	0,145 0,093	0,063 0,470	0,181 <b>0,036</b>	
3. Dışa dönük düşünme			0,68 <0,001	0,245 <b>0,004</b>	0,059 0,497	-0,062 0,474	0,301 <0,001	-0,006 0,943	0,065 0,454	0,168 0,051	
4. TAÖ-20 Toplam				0,479 <0,001	0,188 <b>0,029</b>	0,124 0,151	0,381 <0,001	0,236 <b>0,006</b>	0,196 <b>0,023</b>	0,412 <0,001	
<b>JDBGÖ</b>											
5. Duygusal sorunlar					0,271 0,001	0,347 <0,001	0,523 <0,001	0,451 <0,001	0,493 <0,001	0,881 <0,001	
6. Manevi/dini konularla ilgili sorunlar						0,365 <0,001	0,098 0,257	0,273 0,001	0,121 0,162	0,333 <0,001	
7. Sağlık bakımı ile ilgili sorunlar							0,205 0,017	0,187 0,030	0,153 0,076	0,419 <0,001	
8. Sosyal sorunlar								0,345 <0,001	0,337 <0,001	0,631 <0,001	
9. Bilişsel sorunlar									0,349 <0,001	0,578 <0,001	
10. Fiziksel belirtiler										0,76 <0,001	
11. JDBGÖ											

\*İki farklı ölçeğin alt boyutları ve iki ölçeğin toplam puanlarının korelasyonu dikkate alınmıştır. Aynı ölçeğin alt boyutlarının birbiri ile ilişkisi dikkate alınmadığı için renklendirilmemiştir.

Katılımcıların JDBGÖ ile TAÖ-20 toplam puanları arasındaki korelasyon Grafik 1'de yer almaktadır. Analiz sonucunda JDBGÖ ile TAÖ-20 arasında orta şiddette, pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $r=0,412$ ,  $p<0,001$ ) (Grafik 1).

Tablo 4' te TAÖ-20 alt boyutu olan duyguları tanıma zorluğu puanı ile JDBGÖ alt boyutları (duygusal sorunlar ( $r=0,510$ ,  $p<0,001$ ), manevi/dini konularla ilgili sorunlar ( $r=0,223$ ,  $p=0,009$ ), sağlık bakımı ile ilgili sorunlar ( $r=0,322$ ,  $p<0,001$ ), sosyal sorunlar ( $r=0,299$ ,  $p<0,001$ ), bilişsel sorunlar ( $r=0,355$ ,  $p<0,001$ ), fiziksel belirtiler ( $r=0,305$ ,  $p<0,001$ ) puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. TAÖ-20 alt boyutlarından olan duyguları



**Grafik 1:** JDBGÖ ve TAÖ-20 saçılım grafiği  
( $r=0,412$ ,  $p<0,001$ )

ifade etme zorluğu ve dışa dönük düşünme puanları ile JDBGÖ alt boyutlarından duygusal sorunlar ( $r=0,273$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,184$ ,  $p=0,033$ ) ve sosyal sorunlar ( $r=0,245$ ,  $p=0,004$ ;  $r=0,301$ ,  $p<0,001$ ) puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı doğrultusunda elde edilen bulguların tartışılması distres ve aleksitimi düzeyleri, aleksitimi ile distres arasındaki ilişki olmak üzere iki bölümde ele alınacaktır.

### Distres ve aleksitimi düzeyleri

Çalışmadan elde edilen sonuca göre katılımcıların JDBGÖ toplam ortalama puanı  $50,2\pm 21,2$ 'dir (Tablo 2). JDBGÖ'de toplam puan arttıkça yaşanan distres düzeyi artmaktadır (6). Ölçeğin distres seviyesini ölçecek bir kesme noktası olmadığı, ölçekten alınabilecek puanların 0-144 arasında olduğu göz önüne alındığında katılımcıların orta seviyede distres yaşadıkları sonucuna varılabilir. JDBGÖ alt ölçek puan ortalamalarına bakıldığında katılımcıların daha çok fiziksel ve duygusal alanlarda distres yaşadıkları görülmektedir. Çalışkan ve arkadaşlarının hematolojik kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada, katılımcıların en fazla fiziksel ve duygusal alanda distres yaşadıkları bildirilmektedir (2). Bulgularımız literatürle uyumludur. Kanser tanısı da dahil olmak üzere herhangi bir hastalık deneyiminin yaşanması, tedavinin zorluğu, tedavinin yan etkileri, nüks korkusu gibi yaşamın dengesini değiştirecek durumlar yaşanması bireyin orta-yüksek seviyede distres yaşamasına neden olabilmektedir (2).

Çalışmadan elde edilen sonuca göre katılımcıların TAÖ-20 toplam ortalama puanı  $52,3\pm 10,2$ 'dir (Tablo 3). Ölçekten 52-58 arasında puan alanlar orta düzey aleksitimik özellik göstermektedir. Literatür incelendiğinde farklı hastalık gruplarında aleksitimik özelliklere rastlanmaktadır (18, 20, 21). Karakaş ve arkadaşlarının çalışmasında, hipertansiyon ve astım hastalarının aleksitimi toplam puanlarının sırasıyla  $59,7\pm 7,5$ ,  $57,0\pm 7,4$  olduğu saptanmıştır (25). Marrazzo ve arkadaşlarının meme kanserinin farklı evrelerinde aleksitimi seviyesini araştırdıkları çalışmalarında metastazı olan grubun aleksitimi puan ortalaması  $57,6\pm 13,3$  olarak bulunmuştur (21). Aleksitimi, travma veya tıbbi bir hastalık gibi duygusal zorlanma ile birlikte bulunan stresli durumlara karşı korunmak üzere geliştirilen bir başa çıkma stili olarak da tanımlanmaktadır (20). Bir hastalık deneyimi ve buna bağlı yaşanan ağrı, hareket kısıtlılığı, korku, öfke, üzüntü gibi duygusal ve fiziksel zorlanmalar, bireyin duygularını tanıma ve duygularını sözel ifade etmede güçlük çekmesine yani aleksitimik özellikler göstermesine neden olabilmektedir (20, 21).

### Aleksitimi ile distres arasındaki ilişki

Çalışmada elde edilen korelasyon analiz sonucuna göre TAÖ-20 toplam puanı arttıkça JDBGÖ toplam puanının da

arttığı görülmüştür (Grafik 1). Bu bulgu göz önüne alındığında duyguları tanıma ve ifade etme zorluğu ve dışa dönük düşünme olarak bilinen aleksitiminin distrese eşlik ettiği anlaşılmaktadır. Katılımcıların yaşadıkları hoş olmayan duygusal deneyimleri ile baş etmek için aleksitimik oldukları düşünülmektedir. Literatür incelemesi sonucunda kanser tanısı alan bireylerde bu ilişkiyi değerlendiren çalışmanın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle bu ilişkiyi değerlendiren ve örneklemi diğer hastalıkların oluşturduğu çalışmalar incelenmiş, benzer sonuçların olduğu görülmüştür (18, 26, 27). Fibromiyalji ile ilgili yapılan çalışmalarda distres düzeyinin artmasında aleksitiminin etkisi olduğu saptanmıştır (28, 29). Ruhsal hastalığa sahip bireyler ile yapılan bir çalışmada aleksitimi ve distres puanları arasında pozitif ve anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (30). Başka çalışmada ise Hidradenitis suppurativa tanısı olan bireylerin %46,1'inin distres düzeyinin yüksek olduğu ve bunların arasında %78'inin ise aleksitimik olduğu rapor edilmiştir (27). Bu benzerliğin nedeninin bir hastalık sürecinin aynı olmasa da benzer olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ölçekler arası karşılaştırma genel toplam puanlar dışında alt boyut toplam puanlarıyla yapıldığında ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. TAÖ-20 alt boyutu olan duyguları tanıma zorluğu puanı arttıkça JDBGÖ alt boyutları (duygusal sorunlar, manevi/dini konularla ilgili sorunlar, sağlık bakımı ile ilgili sorunlar, sosyal sorunlar, bilişsel sorunlar, fiziksel belirtiler) puanlarının da arttığı görülmüştür (Tablo 4). Çalışma bulgumuz değerlendirildiğinde duyguları tanımadaki zorluğun distresin her boyutunu etkilediği görülmüştür. Bu sonucun duyguları tanımadaki zorluk ile distres arasındaki ilişkiyi ortaya koyan diğer çalışmalarla tutarlı olduğu görülmüştür (26, 29, 31). TAÖ-20 alt boyutlarından olan duyguları ifade etme zorluğu ve dışa dönük düşünme puanları arttıkça JDBGÖ alt boyutlarından duygusal sorunlar ve sosyal sorunlar puanlarının da arttığı görülmüştür (Tablo 4). Çalışmamızda duyguları ifade etmekte zorluk yaşayan duygularını yalnızca çok kabaca, basit kelimelerle ve bedensel tepkilerle ifade edebilen bireylerin duygusal ve sosyal alanlarda distres yaşadıkları görülmüştür. Ayrıca çevrelerine uyum sağlamaya yönelik aşırı çabaları olan, çevresel beklentilere çok fazla önem veren ve benzeri özelliklere sahip dışa dönük bireylerin de aynı alanlarda distres yaşadığı görülmüştür. Çalışma bulgumuza benzer şekilde Marchi ve ark. (2019) yaptığı çalışmada duyguları ifade etmede zorluk yaşayan romatolojik hastalığa sahip bireylerin distres puanının yüksek olduğu bulunmuştur (29). Ayrıca aleksitiminin her boyutunun duygusal distres ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar çalışmamızı desteklemektedir (32, 33).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda sosyodemografik değişkenlerin distres ve aleksitimi düzeyini etkilediği görülmüştür. Çalışma örnekleminin aleksitimi düzeyinin ortalama pua-

nının 52,31±10,20 ve distres düzeyinin ortalama puanının 50,25±21,22 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca TAÖ-20 toplam puanı artıka JDBGÖ toplam puanının da arttığı görülmüştür. Bu çalışmanın başka çalışmalar ile desteklenmesi her bir çalışmanın sonuçlarının geçerliğini artıracaktır. Bu bağlamda çalışmada incelenen hematolojik kanser tanısı alan bireylerin başka hastalık gruplarıyla distres ve aleksitimik özellikler açısından karşılaştırılması, grupların birbirlerine referans olmalarını sağlayacaktır. Yapılacak bu kıyaslamalar aleksitimi ve distres kavramlarının temel niteliklerinin anlaşılmasına daha fazla olanak tanıyacaktır. Ayrıca çalışma sonucumuz değerlendirildiğinde aleksitimi düzeyini azaltmaya ilişkin yapılan müdahalelerin distresi azaltabileceği düşünülmektedir. Bu müdahalelere ilişkin herhangi bir çalışmanın olmadığı belirlenmiştir. Sonraki çalışmalarda bu konuya ilişkin çalışmaların yapılması önerilmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih:19.12.2017, Sayı:46418926).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; Veri Toplama- R.D.; Veri Analizi/Yorumlama- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; Yazı Taslağı- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.A, N.M., Ç.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved from the University of Health Sciences Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date:19.12.2017, No:46418926).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; Data Acquisition- R.D.; Data Analysis/Interpretation- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; Drafting Manuscript- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.; Critical Revision of Manuscript- D.A, N.M., Ç.Y.; Final Approval and Accountability- D.A., N.M., R.D., Ç.Y.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye onkoloji hizmetleri yeniden yapılanma programı 2010-2023. 2010;

2. Çalışkan E, Gürhan N, Tekgündüz AİE. Distress, anxiety and depression in patients Who have received hematologic cancer diagnosis. *Acta Oncol Turc* 2017;50(3):207-17. [CrossRef]
3. Albrecht TA, Rosenzweig M. Distress in patients with acute Leukemia: A concept analysis. *Cancer Nurs* 2014;37(3):218-26. [CrossRef]
4. Liao MN, Chen SC, Chen SC, Lin YC, Chen MF, Wang CH, et al. Change and predictors of symptom distress in breast cancer patients following the first 4 months after diagnosis. *J Formos Med Assoc [Internet]*. 2015;114(3):246-53. [CrossRef]
5. Gök F, Kabu Hergül F. cerrahi kliniklerinde yatan hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. *Sağlık Bilim İleri Araştırmalar Derg* 2020;3(3):195-206. [CrossRef]
6. Çırpan Kantarcıoğlu A, Demirkaya M, Sevinir BB. An Investigation of illness perception and emotional status in newly cancer-diagnosed adolescents. *Turkish J Child Adolesc Ment Heal* 2019;26(2):81-8. [CrossRef]
7. Karayağmurlu A, Coşkun M, Pekpak E, Akbayram TH, Karayağmurlu E, Öğütülü H, et al. The assessment of quality of life, depression and anxiety in siblings of children with cancer: A case-control study. *Turkish J Oncol* 2021;36(1):521-9. [CrossRef]
8. Karabulutlu EY, Bilici M, Çayır K, Tekin SB, Kantarci R. Coping, anxiety and depression in Turkish patients with cancer. *Eur J Gen Med* 2010;7(3):296-302. [CrossRef]
9. Vardar-Yagli N, Sener G, Sağlam M, Calik-Kutukcu E, Arıkan H, Inal-Ince D, et al. Associations among physical activity, comorbidity, functional capacity, peripheral muscle strength and depression in breast cancer survivors. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2015;16(2):585-9. [CrossRef]
10. Demirkol H. Kanser hastalarında James destekleyici bakım gereksinimlerini belirleme ölçeğinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması [Internet]. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016. Available from: <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/kanser-hastalarinda-james-destekleyici-bakim-gereksinimlerini-belirleme-olcegi-toad.pdf>
11. NCCN. Distress during cancer care. 2020; Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/distress-patient.pdf>
12. Miller MF, Mullins CD, Onukwugha E, Golant M, Buzaglo JS. Discriminatory power of a 25-item distress screening tool: a cross-sectional survey of 251 cancer survivors. *Qual Life Res* 2014;23(10):2855-63. [CrossRef]
13. Gregorio SW-D, Porensky EK, Minotti M, Brown S, Snapp J, Taylor RM, et al. The James supportive care screening: integrating science and practice to meet the NCCN guidelines for distress management at a Comprehensive Cancer Center. *Psychooncology* 2013;22(9):1-18. [CrossRef]
14. Güleç G, Büyükkınacı A. Kanser hastalarında psikiyatrik semptomlar. *Psikiyat Güncel Yaklaşımlar* 2011;3(2):343-67.
15. Jensen-Johansen MB, Christensen S, Valdimarsdottir H, Zakowski S, Jensen AB, Bovbjerg DH, et al. Effects of an expressive writing intervention on cancer-related distress in Danish breast cancer survivors - Results from a nationwide randomized clinical trial. *Psychooncology* 2013;22(7):1492-500. [CrossRef]
16. Messina A, Fogliani AM, Paradiso S. Alexithymia in oncologic disease: Association with cancer invasion and hemoglobin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23(2):125-30.



17. Güleç H, Köse S, Güleç MY, Çitak S, Evren C, Borckardt J, et al. Reliability and factorial validity of the Turkish version of the 20-item Toronto alexithymia scale (TAS-20). *Klin Psikofarmakol Bul* 2009;19(3):215-21.
18. Şaşıoğlu M, Gülol Ç, Tosun A. The Concept of alexithymia. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar -Curr Approaches Psychiatry* 2013;5(4):507. [CrossRef]
19. Freyberg H. Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia 1977;28:337-42. [CrossRef]
20. Hintistan S. Aleksitimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg* 2012;1(4):333-46.
21. Marrazzo G, Sideli L, Rizzo R, Marinaro AM, Mulè A, Marrazzo A, et al. Quality of life, alexithymia, and defence mechanisms in patients affected by breast cancer across different stages of illness. *J Psychopathol* 2016;22(2):141-8.
22. De Vries AMM, Forni V, Voellinger R, Stiefel F. Alexithymia in cancer patients: Review of the literature. *Psychother Psychosom* 2012;81(2):79-86. [CrossRef]
23. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. The 20-Item Toronto alexithymia scale: IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J Psychosom Res* 2003;55(3):277-83. [CrossRef]
24. Güleç H, Yenel A. 20 maddelik Toronto aleksitimi ölçeği Türkçe uyarlamasının kesme noktalarına göre psikometrik özellikleri. *Klin Psikiyatr* [Internet]. 2010;13:108-12. Available from: [https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD\\_13\\_3\\_108\\_112.pdf](https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_13_3_108_112.pdf)
25. Karakas SA. Investigating alexithymia and social support in patients with hypertension and asthma. *J Psychiatr Nurs* 2016;7(2):68-74. [CrossRef]
26. Orejuela-Dávila AI, Cann A, Tedeschi RG. Alexithymia predicts posttraumatic growth and distress after trauma. *J Loss Trauma* 2017;22(3):171-82. [CrossRef]
27. Conti C, Di Francesco G, Severo M, Lanzara R, Richards K, Guagnano MT, et al. Alexithymia and metabolic syndrome: the mediating role of binge eating. *Eat Weight Disord* 2020;(0123456789). [CrossRef]
28. Di Tella M, Ghiggia A, Tesio V, Romeo A, Colonna F, Fusaro E, et al. Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208(October 2016):87-93. [CrossRef]
29. Marchi L, Marzetti F, Orrù G, Lemmetti S, Miccoli M, Ciacchini R, et al. Alexithymia and psychological distress in patients with fibromyalgia and rheumatic disease. *Front Psychol* 2019;10:1735. [CrossRef]
30. McGillivray L, Becerra R, Harms C. Prevalence and demographic correlates of alexithymia: A comparison between Australian psychiatric and community samples. *J Clin Psychol*. 2017;73(1):76-87. [CrossRef]
31. Preece DA, Becerra R, Boyes ME, Northcott C, McGillivray L, Hasking PA. Do self-report measures of alexithymia measure alexithymia or general psychological distress? A factor analytic examination across five samples. *Pers Individ Dif* 2020;155:1-8. [CrossRef]
32. Vuillier L, Carter Z, Teixeira AR, Moseley RL. Alexithymia may explain the relationship between autistic traits and eating disorder psychopathology. *Mol Autism* 2020;11(1):63 [CrossRef]
33. Taylor GJ, Bagby RM, Taylor GJ, Bagby RM. The Alexithymia personality dimension. *The Oxford Handbook of Personality Disorders* 2012. P. 647-73. [CrossRef]

# ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİYELIT İLE BAŞVURAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF CASES PRESENTING WITH MYELITIS IN CHILDHOOD

Mahmut ASLAN<sup>1</sup> , Serdal GÜNGÖR<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.A. 0000-0002-5355-8994; S.G. 0000-0003-3875-6770

**Cite this article as:** Aslan M, Gungor S. Evaluation of cases presenting with myelitis in childhood. J Ist Faculty Med 2021;84(2):245-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0048

### ÖZET

**Amaç:** Miyelit spinal kordun ve beyinin genellikle sebebi bilinmeyen monofazik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Motor, duyuşsal ve otonomik semptomlar ile karakterizedir. Çocukluk yaş grubunda en sık akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve transvers miyelit olarak karşılaşıyoruz. Bu çalışmada miyelit ile kliniğimize başvuran hastaları değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2012-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nöroloji kliniğine miyelit ile başvuran hastalar alındı. Hastalarımızın tanısı, demografik bulguları, tedavi ve tedaviye yanıtları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 23'ü ADEM, 15'i transvers miyelit olmak üzere 38 hasta dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması  $8,52 \pm 4,19$  yıl idi. Çalışmaya alınan ADEM hastalarının %73,9'u; transvers miyelitli hastaların %46,7'si erkekti. Hastaların ortalama takip süresi  $22,65 \pm 17,71$  aydı. Hastalara tedavi olarak 28'ine steroid, 3'üne IVIG, 6'sına steroid+IVIG, 1'ine ise steroid+IVIG+p-lazmaferaz tedavileri verildi. Transvers miyelit ile takipli hastanın ikisi polifazik, biri monofazikti. ADEM ile takipli hastaların %82,6'sında ensefalopati, 8'inde nöbet, 19'unda ateş izlendi. Anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (Anti-MOG) pozitif olan 3 hasta vardı. Bu hastaların biri transvers smiyelit sonrası üç defa optik nörit atağı geçirdi ve nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu tanısı aldı.

**Sonuç:** Miyelit çocukluk çağında nadir görülen önemli bir nörolojik acildir. Prognoz açısından hastaların hızlı tanınip tedavi edilmesi gerekmektedir. Anti-MOG pozitif hastalarda ise tedavide daha dikkatli olunmalı ve uzun dönem takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyelit, ADEM, transvers miyelit, anti-MOG

### ABSTRACT

**Objective:** Myelitis is a monophasic inflammatory demyelinating disease of the spinal cord and brain, often of unknown origin. It is characterized with motor, sensory, and autonomic symptoms. In the childhood age group, it is most frequently seen as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and transverse myelitis. In this study, the patients who presented to our clinic with myelitis were evaluated.

**Material and Methods:** Patients who were referred to Inonu University Paediatric Neurology Clinic with myelitis between 2012 and 2019 were included in the present study. Our patients' diagnoses, demographic findings, treatments, and treatment responses were evaluated.

**Results:** Thirty-eight patients, 23 with ADEM and 15 with transverse myelitis, were included in the study. The average age of patients was  $8.52 \pm 4.19$ . Seventy-three-point nine percent (73.9%) of the ADEM patients were male, while 46.7% of the transverse myelitis patients were male. The average follow-up time with patients was  $22.65 \pm 17.71$  months. In terms of therapy, 28 of patients were given steroid, three were given IVIG, six were given steroid+IVIG, and one was given steroid+IVIG+plasmapheresis. Two of patients followed with transverse myelitis were polyphasic, while one was monophasic. Encephalopathy was seen in 82.6% of patients followed with ADEM, while seizure was seen in eight and fever was seen in 19. We had three anti-myeelin oligodendrocyteglycoprotein (Anti-MOG) positive patients. One of these patients had optic neuritis attack after transverse myelitis and was diagnosed with neuromyelitis optic spectrum disorder.

**Conclusion:** Myelitis is a significant neurological emergency rarely seen in childhood. The patients should be recognized and treated fast in terms of prognosis. In Anti-MOG positive patients, more care should be taken in treatment and the patients should be followed for a long period of time.

**Keywords:** Myelitis, ADEM, transversemyelitis, anti-MOG

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr\_mahmut\_21@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 08.07.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 20.09.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 15.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 08.01.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 15.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelit spinal kordun ve beyinin genellikle sebebi bilinmeyen çoğunlukla monofazik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. Çocukluk yaş grubunda en sık akut disseminee nsefalomyelit (ADEM) ve transvers miyelit (TM) olarak karşılaşırlar (1). ADEM sıklıkla viral enfeksiyondan 2 gün-4 hafta sonra ortaya çıkan ensefalopati, ateş, nöbet ile seyreden demiyelizan bir hastalıktır (2). TM sensoriyal, motor ve otoimmün bulguların eşlik ettiği spinal kordun akut demiyelizan hastalıdır (3). Bu çalışmada miyelit ile başvuran hastalar değerlendirildi. ADEM ve TM tanısı klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri ile konular (2). Tedavide her iki hastalık için de yüksek doz metil prednizolon, İntravenöz İmmunglobulin (IVIG) verilebilir veya plazma değişimi yapılabilir (3).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2012-2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nöroloji kliniğinde miyelit tanısı alan olgular dahil edildi. Olguların klinik özellikleri, demografik bulguları, tedavi ve prognozları değerlendirildi. Olguların geliş MRG ve klinik bulguları değerlendirildi. Olgulara verilen tedaviler, tedaviye yanıtları, tedavi sonrası kontrol MRG bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalara International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group(IPMSSG) kriterlerine göre ADEM/TM tanısı konuldu. Hastalara yüksek doz metil prednizolon 30 mg/kg/gün (max 1000 mg) 5 gün ve idame 1-2 mg/kg/gün 4-6 hafta verildi. IVIG alan hastalara 400 mg/kg/gün 5 gün verildi. Plazmaferez ihtiyacı olan hastalara 5-7 kür gınaşırı yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 23 ADEM, 15 TM olmak üzere 38 hasta alındı. Yaş ortalaması 8,52±4,19 yıl, yaş aralığı 1-16 yıl idi. ADEM olgularının yaş ortalaması 8,10±4,01 yıl iken, TM olgularının yaş ortalaması 9,16±4,53 idi. ADEM olgularının yaş aralığı 2-15,5 yıl iken, TM olgularının yaş aralığı 1-16 yıl idi. ADEM olgularının % 65,2'si; TM olgularının %46,7'si erkekti. Ortalama takip süresi 22,65±17,71 ay, izlem aralığı ise 3-38 ay idi. ADEM olgularında takip süresi 14,08±8,75 ay, TM olgularında takip süresi 35,8±20,07 ay (Tablo 1). ADEM hastalarının 19'unda (%82,6) çeşitli derecelerde ensefalopati, 8'inde (%34,8) nöbet, 19'unda (%82,6) ve 16'sında çeşitli derecelerde kas güçsüzlüğü izlendi. Çalışmaya alınan olguların %42,1'inde geçirilmiş enfeksiyon hikayesi vardı. Bu oran ADEM grubunda %43,5; TM grubunda %40 idi. Toplamda iki (%5,26) olgumuzda aşı öyküsü mevcuttu.

TM olgularının tamamında lezyon lokalizasyonuna göre kas güçsüzlüğü mevcuttu. Kraniyal MRG'de olguların kraniyal ve spinal bölgede miyeliti izlendi. Torakal ve servikal bölgede sıklıkla myelit izlendi, lomber bölgede izlenmedi.

Tablo 1: Hastaların demografik bulguları

	ADEM	Transvers miyelit	Toplam
Erkek (n/%)	15 (65,2)	8 (53,3)	23 (60,5)
Kız (n/%)	8 (34,8)	7 (46,7)	15 (39,5)
Yaş aralığı (yıl)	2-15,5	1-16	1-16
Yaş ortalaması	8,10±4,01	9,16±4,53	8,52±4,19
Takip Süresi (ay)	14,08±8,75	35,8±20,07	22,65±17,71
Kontrol MR süresi (ay)	4,34±2,42	5,40±1,18	4,76±2,07

ADEM olgularının 7'sinde (%30,4), TM olgularının 9'unda (%60) kontrast tutulumu izlendi (Tablo 2). Hastalara ortalama 4,34±2,42 ay sonra kontrol MRG yapıldı. Yapılan kontrol kraniyal MRG'de 24 (%63,2) olgunun MRG normal iken, 14 olgunun lezyonlarında azalma izlendi. ADEM grubunda %65,2 normal iken, TM grubunda %60 normaldi (Tablo 3). TM ile takip edilen hastaların altısı (%40) üç ve daha fazla segment içeriyordu yani uzun segment TM idi.

Tedavi olarak 25 (%65,7) olguya yüksek doz metil prednizolon (YDMP), üç (%7,9) olguya IVIG, yedi (%18,5) olguda YDMP+IVIG, üç (%7,9) olguda ise YDMP+IVIG+plazmaferez tedavileri uygulandı (Tablo 4). ADEM olgularının

Tablo 2: Hastaların lezyonlarının dağılımı

Lezyon lokalizasyonu	ADEM (n)	Transvers miyelit (n)	Toplam (n/%)
Beyin	16	-	16 (42,1)
Beyin sapı	1	5	5 (13,2)
Servikal	-	2	3 (7,9)
Torakal	-	1	1 (2,6)
Beyin+beyin-sapı+servikal	3	-	3 (7,9)
Beyin+servikal	2	-	2 (5,3)
Beyin+beyin sapı	1	-	1 (2,6)
Servikal+torakal	-	7	7 (18,4)

Tablo 3: Hastaların kontrol MRG bulguları

Kontrol MRG	ADEM (n/%)	Transvers miyelit (n/%)	Toplam (n/%)
Normal	15 (65,2)	9 (66,6)	24 (63,2)
Lezyonlar azalmış	8 (34,8)	6 (33,4)	14 (36,8)

**Tablo 4:** Hastalara verilen tedaviler

Verilen Tedavi	ADEM (n)	Transvers miyelit (n)	Toplam (n/%)
YDMP	16	9	25 (65,7)
IVIG	2	1	3 (7,9)
YDMP+IVIG	4	3	7 (18,5)
YD- MP+IVIG+Plas- maferez	1	2	3 (7,9)

tamamı tedaviye tam yanıt verdi. Bir olgu dışında tamamı monofazikti. İki ADEM olgumuzda Anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (anti-MOG) pozitifliği, bir olguda oligoklonal band (OKB) pozitifliği izlendi. Polifazik olan olguda da anti-MOG pozitifliği ve 4 ay sonra rekürrens izlendi. Transvers miyelit olgularından birinde OKB, ikisinde ise anti-MOG pozitifliği. Anti-MOG pozitif olan bir, anti-MOG negatif olan bir hasta polifazikti. ANTI-MOG pozitif TM hastası takipte üç defa optik nörit atağı geçirdi ve nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu tanısı aldı. Toplamda sekiz hastaya anti-MOG bakıldı. Anti-MOG pozitif olan iki ADEM ve iki TM olgusunda serebral lezyon yükü fazla, spinal uzun segment miyelit varlığı izlendi. Radyolojik ve klinik iyileşme süreci diğer hastalara göre daha geç oldu. Ayrıca anti-MOG pozitif olan dört olgunun ikisinde rekürrens izlendi.

## TARTIŞMA

ADEM ve TM çocukluk çağının sık görülen miyelit grubudur. Demyelizan hastalık grubunda olup sıklıkla monofaziktirler (2). Yapılan çeşitli çalışmalarda ADEM erkeklerde 1,5-2 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir (4-6). Bu çalışmada da E/K oranı 1,87 idi. TM'de E/K oranı 1,1-1,6 arasında bildirilmiştir (7). Çalışmamızda bu oran 1,15 idi. Uzun segment TM olgularının yaklaşık %60'ında izlenir (7). Bu çalışmada ise TM olgularının %40'ı uzun segmentti.

Çoğu zaman tedavide YDMP veya IVIG yeterlidir. Miyelitte çoğu zaman YDMP ilk sırada kullanılır fakat etkinlik açısından IVIG-YDMP arasında fark yoktur. Nadiren bu tedavilere yanıt vermeyen durumlarda plazmafereze ihtiyaç duyulmaktadır (2, 8). Bu çalışmada ise hastaların %65,7'sine YDMP sadece %7,9'una IVIG birinci basamak verildi. Yanıt alınmayan %18,5 hastaya YDMP ve IVIG birlikte verildi, %7,9 hastaya ise plazmaferez yapıldı.

Yapılan çalışmalarda miyelit olgularında OKB pozitifliği %2-19 aralığında bildirilmektedir (9). Bu çalışmada ise 30 hastadan OKB, 8 hastadan anti-MOG gönderildi. İkişer hastada pozitif saptandı. Anti-MOG pozitif olan hastalarda sık rekürrens olduğu fakat tedaviye özellikle de YDMP'a iyi yanıt verdiği bilinmektedir (10). Bu çalışmada da rekürrens olan bir ADEM olgusu mevcut ve o da anti-MOG pozitif ADEM'di. Anti-MOG pozitif olan iki TM olgu vardı.

Bu olgunun birinde sık miyelit ve optik nörit atağı izlendi NMO tanısı aldı. Bu çalışmada ayrıca anti-MOG pozitif olgularda lezyon yükü diğer olgulara göre daha fazla olması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak miyelit çocukluk çağında nadir görülen önemli bir nörolojik acildir. Prognoz açısından hastaların hızlı tanınıp tedavi edilmesi gerekmektedir. Anti-MOG pozitif hastalarda ise izlemde daha dikkatli olunmalı ve rekürrens açısından uzun dönem takip edilmelidir.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.G.; Veri Toplama- M.A.; Veri Analizi/Yorumlama- S.G., M.A.; Yazı Taslağı- S.G., M.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G., M.A.; Son Onay ve Sorumluluk- S.G., M.A.; Malzeme ve Teknik Destek- M.A.; Süpervizyon- S.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.G.; Data Acquisition- M.A.; Data Analysis/Interpretation- S.G., M.A.; Drafting Manuscript- S.G., M.A.; Critical Revision of Manuscript- S.G., M.A.; Final Approval and Accountability- S.G., M.A.; Technical or Material Support- M.A.; Supervision- S.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, DaleRC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *MultScler* 2013;19:1261-7. [CrossRef]
2. Nishiyama M, Nagase H, Tomioka K, Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida et al. Clinical time course of pediatric acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2019;41(6):531-7. [CrossRef]
3. Tavasoli A, Tabrizi A. Acute Transverse Myelitis in Children, Literature Review. *Iran J Child Neurol*. 2018;12(2):7-16.
4. Koelman DL, Chahin S, Mar SS, Venkatesan A, Hoganson GM, Yeshokumar AK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multi center US study. *Neurology* 2016;86:2085-93. [CrossRef]

5. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nation wide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology* 2016;87:2006-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-52. [\[CrossRef\]](#)
7. Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S46-52. [\[CrossRef\]](#)
8. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture. Japan. *Brain Dev* 2010;32:454–62. [\[CrossRef\]](#)
10. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(2):89-102. [\[CrossRef\]](#)

# AKRABA DIŞI KÖK HÜCRE VERİCİSİ ARAŞTIRILMASINDA KEMİK İLİĞİ VE KORDON KANI BANKACILIĞININ ÖNEMİ

## THE IMPORTANCE OF BONE MARROW AND CORD BLOOD BANKING IN THE SEARCH OF UNRELATED STEM CELL DONORS

Fatma SAVRAN OĞUZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** F.S.O. 0000-0002-6018-8936

**Cite this article as:** Savran Oguz F. The importance of bone marrow and cord blood banking in the search of unrelated stem cell donors. J Ist Faculty Med 2021;84(2):249-55. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0014

### ÖZET

Allojenik kök hücre nakli kararı verilen hastaların yaklaşık %30'unda İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) uyumlu kardeş ya da kardeş dışı akraba verici bulunabilmektedir. HLA uyumlu aile içi verici bulunamayan %70 oranında hasta için ise sağlıklı verici kan kök hücre kaynağı, gönüllü vericilerden oluşturulan kemik iliği bankaları ve kordon kanı bankalarından sağlanmaktadır. Her ülke kendi gönüllü vericilerine ait HLA fenotip bilgisini uluslararası bir veri tabanına kaydeder. Dünya Kemik İliği Vericileri Birliği (WMDA), dünya çapında bir ađ oluşturarak, hastalara akraba dışı gönüllü vericilerden Hematopoietik Kök Hücre (HKH) naklini organize eden bir kuruluştur. WMDA, 55 ülkeden 137 HKH verici bankası ve 36 ülkeden 53 kordon kanı bankasından oluşmaktadır. Otuz yedi milyon kök hücre vericisi ve 800 bini WMDA akreditasyonuna sahip bankalara ait olmak üzere toplam 1.042.224 kordon kanı ünitesi listeleyen dünyanın en büyük hematopoietik hücre veri tabanıdır. Ortak veri tabanı, klinisyenlerin ve verici seçiminde yer alan diğer profesyonellerin tüm dünyadaki verici merkezlerini aynı anda tarayabilmelerini sağlar. Gönüllü vericilerden toplanan kök hücrelerin %49'undan fazlası eğitimli kuryeler aracılığı ile uluslararası sınırlardan geçmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası (KİBANK), Türkiye'de kurulmuş ilk kemik iliği bankasıdır. Ülkemizde, ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere KİBANK, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulmuş TÜRKÖK olmak üzere 3 kemik iliği bankası hizmet vermektedir. Ankara Üniversitesi Akraba Dışı Kordon Kanı Bankası, Türkiye'deki uluslararası akreditasyon sertifikası "FACT NetCord"u sahibi tek akraba dışı kordon bankasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kök hücre gönüllü vericisi, kordon kanı bankacılığı, kök hücre

### ABSTRACT

In approximately 30% of the patients who planned to undergo allogeneic stem cell transplantation, HLA-matched donors can be found from either siblings or related donors. For the remaining 70%, the source of healthy donor stem cells are provided by bone marrow or cord blood banks generated by the contribution of volunteer donors. Each country registers the HLA phenotype data of their donors into an international database. The World Marrow Donor Association (WMDA) is the world's largest hematopoietic cell database, listing more than 36 million stem cell donors and over 800,000 cord blood units. It serves as a worldwide network that organizes Hematopoietic Stem Cells (HSC) transplantations from unrelated donors for those in need. WMDA consists of 137 hematopoietic cell donor registries from 55 countries, and 53 cord blood banks from 36 countries. The shared network enables clinicians and other healthcare professionals with a role in donor selection to search all the registries simultaneously around the world. More than 49% of all the stem cell products are delivered across international borders in the hands of licensed couriers. The Istanbul Faculty of Medicine Bone Marrow Bank was the first bank established in Turkey. There are three bone marrow banks (Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Bone Marrow Bank, Ankara University Faculty of Medicine Bone Marrow Bank, and TURKÖK-established in the Ministry of Health) in Turkey for a national and international search of donors. The Ankara University Unrelated Cord Blood Bank is the only public bank in Turkey, which has an international accreditation certificate "FACT NETCORD".

**Keywords:** Stem Cell donor, cord blood banking, stem cell

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** oguzsf@istanbul.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 15.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.07.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 06.12.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 02.04.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Sağlıklı bir vericinin çevre kanından veya kemik iliğinden elde edilen hematopoietik kök hücrelerin (HKH) yüksek doz kemoterapi sonrası nakil işlemi, özellikle lösemi ve lenfoma başta olmak üzere bazı kan hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan bir uygulamadır (1).

Allojeneik kök hücre nakli (allo-KHN) tedavisinde sağ kalım başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisi HLA tam uyumlu kardeş verici olmasıdır (2). Allo-KHN kararı verilen hastaların yaklaşık %30'unda HLA tam uyumlu kardeş ya da akraba verici bulunabilmektedir. Akraba verici bulunmayan hastaların %50'sinde akraba dışı vericiden kök hücre nakli olasılığı kemik iliği bankaları ve kordon kanı bankalarındaki gönüllü vericilerden HLA uyumu araştırılması ile sağlanmaktadır. Fakat yüksek oranda polimorfizm içeren HLA bölgesinin akrabalık ilişkisi olmayan başka bireylerin HLA genleri ile özdeş olması çok kolay değildir (3). Polimorfik olan bu bölge, 29.417 farklı allel içermektedir (hla.alles.org). HLA allellerinin sıklıkları ve dağılımları popülasyonlar arasında, etnik kökene göre farklılık gösterir (4-6). Türkiye'deki sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, en sık rastlanan doku grupları HLA-A lokusu için sırasıyla A\*02, A\*24 ve A\*03; HLA-B lokusu için B\*35, B\*51, B\*44; HLA-DRB1 lokusu için ise DRB1\*11, DRB1\*04 ve DRB1\*13'tür. Böylesine polimorfik bir sistemde, bir hasta ile vericisine ait HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarının tam uyumlu olma olasılığı oldukça zordur. Bazı doku grupları toplumlarda yaygın görülürken, bazıları nadir olarak kalıtılır (7, 8). HLA uyumsuzluğu, Allo-KHN sonucunu etkileyen önemli bir faktördür ve genel sağ kalımı olumsuz etkiler. Bu nedenle, verici ve alıcının HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 lokuslarının (10/10) veya (9/10) uyumlu olması tercih edilir.

Bu derlemede Türkiye'de ve dünyada kemik iliği bankacılığı standartları ve işlevleri ele alınmaktadır.

### Dünyada ve Türkiye'de kemik iliği bankacılığı

Kemik iliği/kök hücre bankaları, hastalara akraba dışı uygun verici bulmak için hizmet veren kuruluşlardır. Bu amaçla farklı ülkelerde kurulmuş olan çok sayıda kemik iliği bankaları birbirleriyle iş birliği içerisinde çalışmaktadırlar. Kemik iliği bankaları kendilerine başvuran hastanın HLA allellerine uyumlu potansiyel verici araştırmasını öncelikle kendi veri tabanında gerçekleştirir.

Hasta için en uygun vericinin doğru, güvenilir ve hızlı bir şekilde araştırılması için HLA doku tiplemesi laboratuvar işlemlerinin standart olması gerekmektedir. Bu standartların sağlanabilmesi için laboratuvarlar ya European Federation for Immunogenetik (EFI) veya American Society of Histocompatibility and Immunogenetik (ASHI) tarafından akreditasyonlara sahip olmalıdırlar. Bu uluslararası iş birliği ve haberleşmenin aynı disiplinde yürütülmesi, ülkeler arasında bilgi alışverişi sağlanması, ülkeler arası kan kök hücre ürünlerinin standartlara uygun bir şekilde taşınabil-

mesine olanak vermek amacıyla Dünya Kemik İliği Verici Birliği (WMDA) tarafından düzenlemeler yapılmıştır.

WMDA, kök hücre bağışçıları ve nakil hastaları için küresel iş birliğini ve bu alandaki uygulamaları teşvik eden kuruluşlar ve bireylerden oluşur. Nakil alanında üç öncü tarafından: John Goldman (Birleşik Krallık), E. Donnell Thomas (ABD) ve Jon J. van Rood (Hollanda) 1988 yılında resmi olarak başlatılan girişimler, 1994 yılında WMDA'nın kurulmasına yol açmıştır (9). WMDA, 2007 yılında, Dünya Çapında Kan ve Kemik Transplantasyonu Ağının (WBMT) kurucu üyelerinden biri olmuştur. WBMT kök hücre nakli, bağış ve hücre tedavide mükemmelliği teşvik etmeyi amaçlayan kar amacı gütmeyen bilimsel bir kuruluştur. Dünya Sağlık Örgütü ile resmi bir ilişkisi vardır. WBMT'nin diğer üç kurucu örgütü, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR), ve the Asian Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT)'tur.

Dünyada ilk akraba dışı vericiden HKH nakli 1979 yılında Hansen ve ark. tarafından Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı bir hastaya gerçekleştirilmiştir (10).

Ülkemizde ilk ulusal kemik iliği bankası 1999 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı bünyesinde Prof. Dr. Mahmut Nezih Çarın tarafından kurulmuştur. İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası aynı yıl BMDW üyesi olmuş, 2003 yılında da WMDA'nın tam üyesi haline gelmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası da aynı yıllarda Prof. Dr. Meral Beksaç tarafından kurulmuştur. Ülkemizde ilk akraba dışı kemik iliği nakli Akut Miyeloid Lösemi (AML) tanılı bir hasta için 2002 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesinde Prof. Dr. Deniz Sargın ve Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşişik sorumluluğunda gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde akraba içi HLA uyumlu vericisi bulunamayan ve akraba dışı nakil seçeneğinin düşünülmesi gereken hastalar için, ulusal ve uluslararası veri tabanında uygun verici taramalarını yapmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Bankası ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulmuş TÜRKÖK olmak üzere 3 kemik iliği bankası hizmet vermektedir.

İlk akraba dışı kordon kanı bankası ise 2010 yılında Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi bünyesinde kurulmuştur. İTF Kemik İliği Bankası 26.724 verici, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Kemik İliği Bankası 15.336 verici, 1.537 kordon kanı ünitesi ve TÜRKÖK ise 600.000 verici ile halen WMDA üyeliklerini sürdürmektedir.

Her kemik iliği bankası kendi gönüllü vericilerinin HLA doku gruplarını uluslararası gönüllü verici havuzu olan WMDA'ya ait olan veri tabanına kaydeder. Bu işlem, has-

talar için de uygun olabilecek vericinin, dünyadaki tüm gönüllü vericiler arasından araştırılması olanağını elde eder. WMDA güncel verilerine göre 55 farklı ülkede yer alan WMDA üyesi kemik iliği ve kordon kanı bankalarında kayıtlı 37.179.232 verici ve 800.090 kordon kanı ünitesi mevcuttur (<https://statistics.wmda.info>).

WMDA, 2017 yılında, Dünya Çapında Kemik İliği Bağıışçıları (BMDW) ve NetCord Vakfı'nın faaliyetlerini devralmıştır (11). Bu kuruluşlar 2006-2014 tarihleri arasında, 75 ülkede yer alan 1516 nakil merkezinin hemopoietik kök hücre nakli verilerini toplayarak, 953,651 HKH naklinin %58'inin otolog %42'sinin allojenik olduğunu rapor etmişlerdir.

Merkezi veri tabanı, klinisyenlerin ve verici seçiminde yer alan diğer profesyonellerin kendi ülkelerindeki verici merkezleri ile tüm dünyadaki verici merkezlerinde aynı anda araştırma yapmalarını sağlar. Farklı ülkelerdeki akraba dışı kemik iliği nakilleri incelendiğinde, vericilerin çoğunlukla başka bir ülkeden bulunduğu dikkat çekmektedir. Fakat uluslararası iş birliğine rağmen uygun verici bulma olasılığı ulusal veri tabanlarında daha yüksektir. kemik iliği bankalarının hastalar için uygun bulunan verici kaynakları incelendiğinde, yaklaşık (%43.8) yarısına yakın bir kısmının başka ülkedeki kemik iliği bankaları tarafından sağlandığı görülmüştür. Bu verilerin aksine Japonya'daki Kemik İliği Bankası 2008 yılında toplanan 1100 kemik iliği örneğinin yalnızca 16'sını yurt dışı kemik iliği bankalarından sağlamıştır. Avrupa'da, İngiltere hariç diğer ülkeler ise nakil için uygun gönüllü vericilerin çoğunu Alman Kemik İliği Bankası ZKRD'den sağlamışlardır (12-14).

**Kemik iliği bankaları aracılığı ile HLA uyumlu verici seçimi**  
HLA bölgesinde genetik varyasyonların saptanması ("HLA Tipleme" veya "Doku Grubu tayini") nakillerde greft rejeksiyonunu azaltmak için "HLA uygun" alıcı/verici çiftlerinin seçilmesinde çok faydalıdır. HLA allelleri sıklıkları popülasyonlar arasında farklılık gösterir. Bir hastanın akraba dışı bir vericiden kemik iliği nakli olabilmesi için HLA-A, -B, -C, -DR ve DQ lokuslarında tam uyum olması beklenir. Öncelikle, hastanın çekirdek ailesinden ebeveynleri ve kardeşleri içeren akraba içi tarama da başlatılmalıdır aile içinde başlatılan verici taramasında kardeşlerin uyumlu olma ihtimali anne ve babaya göre yüksektir. Genişletilmiş akraba çalışmalarında verici bulunamazsa, kemik iliği bankalarının veri tabanına kayıtlı vericiler arasından tarama başlatılır. Akraba dışı bir taramaya başlamadan önce, hastanın HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve DQB1 lokusları yüksek çözünürlükte tiplenmelidir (15, 16). Ancak akraba dışı verici taramasında da 9/10 ya da 10/10 HLA uyumlu verici adayı bulunamaması durumunda hastanın kliniğinin de elverişli olmasına bağlı olarak daha az HLA uyumuna sahip akraba vericiden haploidentik nakil tercih edilebilmektedir. 2020 yılında Noga Shem-Tov ve ark.'larının Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı 1234 vaka ile yaptıkları çalışmada HLA tam uyumlu, 9/10 HLA uyumlu ve haploidentik veri-

cilerden nakil gerçekleştirilen hastalarda genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalım, relaps, nüks dışı mortalite, akut graft versus host hastalığı (GvHH) ve kronik GvHH açısından benzer sonuçlar tespit edilmiştir (17).

Bir hasta için akraba dışı bir verici ile ilgili yapılacak olan tarama süreci, hastanın akrabaları arasında yapılacak olan tarama sürecinden ayrı olarak düşünülemez, aksine bu dönem hastanın klinik tedavisi ve teknik tarama süreci ile sürekli etkileşim halinde olunması gereken 'paralel' bir dönemdir. Bu süreçlerin detayları kemik iliği bankası iş akış şemasında özetlenmiştir (Şekil 1).

Kemik iliği bankalarında verici tarama işlemlerinin başından itibaren, bu öğeler arasındaki bilgi değişimi, diğer uygulamaların karar sürecini etkiler. Bu işlemler genelde immünojenetik alanında uzman bir kişi/koordinatör tarafından gerçekleştirilir. Hastanın tanı ve tedavisini üstlenmiş klinisyen, koordinatörü taramanın aciliyeti konusunda bilgilendirir. Hastanın HLA doku grubuna bağlı olarak, tüm dünyadaki verici merkezlerinde mevcut potansiyel vericilere ait veriler HLA antijenleri, allelleri ve haplotiplerinin sıklığına da bakılarak listelenebilir. Ön taramalar sonucunda beklenebilecek gerçekçi olan en iyi uyum ve bu vericiye ulaşmadaki muhtemel süre öngörülebilir. Bu öngörü, hem klinik karar sürecini etkileyebilir hem de verici seçim kriterlerinin aciliyetini değiştirebilir. Kök hücre bağıışçısının haklarını korumak için aydınlatılmış onam mutlaka alınmalıdır. Bağıışın vericiye tıbbi yararı yoktur ama bağıış bir bütün olarak toplum için hayati öneme sahiptir. Vericiye mutlaka bağıış prosedürleri, bunun nasıl olması gerektiği, riskleri anlatılmalıdır. Ayrıca vericinin tıbbi incelemeleri, WMDA kurallarına göre transplant ekibine dâhil olmayan bir doktor tarafından yapılmalıdır (18).

#### **WMDA'nın hazırladığı-kuruluşlar için kalite kılavuzunda önemli tanımlar yer almaktadır.**

**Kordon kanı bankası:** Verici yönetimi ve kordon kanı birimlerinin toplanması, işlenmesi, test edilmesi, dondurulması (kriyoprezervasyon), saklanması, listelenmesi, rezervasyonu, serbest bırakılması ve dağıtılmasından sorumlu bir kuruluştur.

**Kordon kanı toplama alanı:** Bebek vericinin kordon kanı ünitesinin toplandığı yerdir.

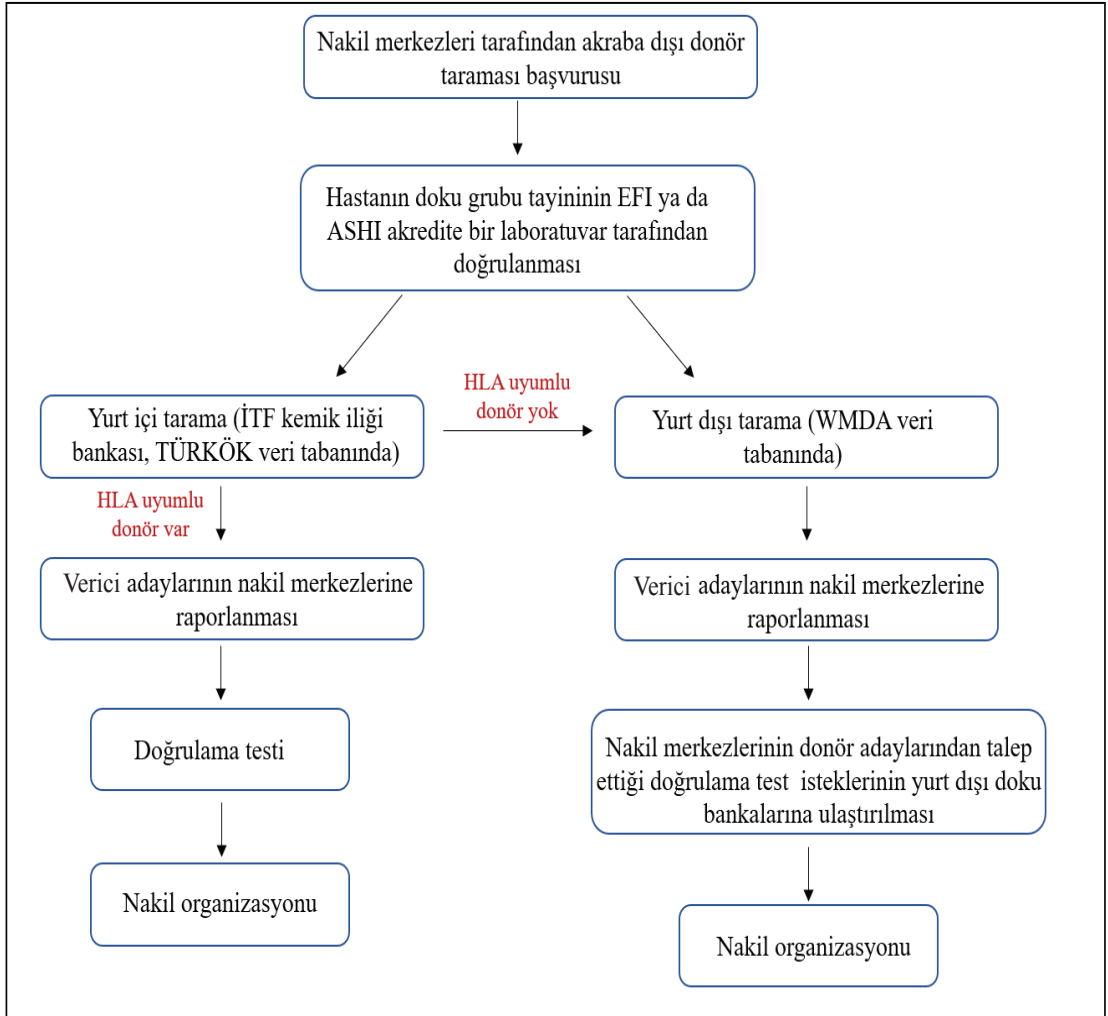
**Kurye:** HKH ürünlerinin taşınması ile ilgili olarak gerekli eğitimi görmüş nitelik sahibi kişidir.

**Verici:** Hücresel tedavi ürünü için hücre veya doku kaynağı olan kişidir. Vericiler ile nakil bekleyen hastalar arasında herhangi bir ilişki yoktur.

WMDA Standartları üç tür verici olduğundan bahseder:

1) Ulusal yasalar ile belirlenen yaş sınırını veya herhangi bir düzenleme olmaması durumunda 18 yaşını doldurmuş gönüllü vericiler,





Şekil 1: Kemik İliği Bankası İş Akış Şeması

2) Plasentasından ve/veya göbek kordonundan kordon kanı elde edilen bebek verici,

3) Bebek vericiyi karnında taşıyan anne verici.

Verici merkezi: Vericilerin rızalarının alınması, test edilmesi, işlem yönetimi ve vericilerin kişisel, genetik, tıbbi verilerin toplanmasından sorumlu bir kuruluştur.

**Genişletilmiş tipleme:** Mevcut bir HLA tiplemesine ilave bilgi (ek lokus tiplemesi veya daha yüksek bir çözünürlükte daha ileri alt tipleme) eklemek amacıyla spesifik bir verici/kordon kanı ünitesi üzerinde yapılan testleri içerir. Bu tiplemenin amacı verici ve alıcı arasındaki HLA uyumu düzeyini tespit etmektir.

**Doğrulama tiplemesi:** Spesifik bir vericiden veya kordon kanı ünitesinin alınan yeni bir örnek ile mevcut HLA tiplemesinin kimliğini ve uyumunu doğrulamak amacıyla yapılan testleri içerir. Bu tiplemenin amacı; gönüllü/kordon

kanı ünitesinin, verici seçmek için kullanılan arama raporunda HLA tiplemesi listelenen kişi/birim ile aynı olmasını sağlamaktır.

**Vericiler için global- küresel kayıt kimliği (GRID):** Vericiler için küresel kayıt tanımlayıcısı; HKH verici merkezleri ve kordon kanı bankaları için format sağlar. GRID, her verici ve listelenen kordon kanı biriminin küresel olarak özgün bir kimliğe sahip olmasını sağlayarak yanlış tanımlama riskini azaltır (12).

**Kemik iliği bankası verici kayıt merkezlerinin alternatif kullanımı**

Sık aralıklar ile transfüzyon uygulanan hastalarda en önemli sorunlardan biri trombosit transfüzyonlarına karşı direnç gelişimidir. Genellikle direnç, klinik ve farmakolojik nedenler ile ilişkilidir. Bağışıklık faktörlerine bağlı olduğu durumlarda trombositlerde bulunan HLA antijenlerine karşı hastada oluşan anti-HLA antikorları suçlanmaktadır. Fakat henüz

trombosit transfüzyonu alan HLA alloimmünize hastalarda klinik yanıtlardaki değişkenliği açıklayan mekanizmalar tam açıklanmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, anti-HLA IgG- tipi antikorlarının FcγRIIa'ya bağımlı trombosit aktivasyonunu ve artmış fagositozu indüklediği gösterilmiştir (19). Ayrıca Anti-HLA IgG'nin bir alt tipinin, klasik yolla kompleman aktivasyonu indüklediği, C4b ve C3b birikmesine ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olarak trombosit zarlarının geçirgenleşmesine ve kalsiyum akışının artmasına neden olduğu bildirilmiştir (19).

Alloimmünizasyona dirençli hastalar için trombosit seçmeye yönelik stratejiler; HLA doku tiplemesi yapılmış verici kayıtlarından HLA uyumlu verici seçilmesini ve manuel veya otomatik platelet çapraz eşleştirilmesinin yapılmasını kapsamaktadır. Organizasyon ve finans kaynağı gerektiren her iki strateji de transfüzyonların yaklaşık 2/3'ünde başarılı trombosit desteği sağlayabilir (20).

Allo-kök hücre nakli sonrası engraftman oluşana kadar hastalara bazı transfüzyon politikaları uygulanmaktadır. Bu hastalarda da anti-HLA antikorları, hastalara uygulanan transfüzyonun yeterli düzeyde trombosit artışını sağlamanın önündeki engellerden biridir. Bu nedenle Allo-KHN sonrası hastalara uygulanacak trombosit transfüzyonlarında HLA uyumlu vericiler tercih edilmektedir. Bu bağlamda kemik iliği bankaları nakil merkezlerinin HLA uyumlu trombosit vericisi taramalarında da görev almaktadır.

### Kordon kanı kökenli kök hücre kullanımı

HLA allelleri tam uyumlu verici bulunamadığı durumlarda alternatif olarak akraba dışı kordon kanı kullanımı artmaktadır. Çünkü kordon kanı kullanımında alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu iyi tolere edilmektedir. Kordon kanı, Allo HKN ile tedavi edilebilen hematolojik hastalıkları olan hastalar için alternatif bir hematopoietik kök hücre kaynağıdır. Başlangıçta, kordon kanı nakillerinin ilk uygulamaları aile bireyleri arasında ve HLA tam uyumlu olarak yola çıkıldığında başarılı olmuş ve bunun üzerine HLA uyumsuzluğunu 4/6'ya kadar düşürmekle de başarının kabul edilebilir sınırlarda olduğunun görülmesi ve GvHH'nin HLA uyumsuzluğuna rağmen çok sık görülmemesi üzerine akraba olmayan bireylerde de uygulamaya geçilmiştir. Klinik bir tedavi yöntemi olarak 1989 yılından beri uygulamada olan kordon kanı nakillerini, kardeş vericiden ya da akraba dışı vericiden gerçekleştirilen nakiller ve hatta haploidentik nakillerle karşılaştıran çeşitli araştırmalar nakil sonuçlarının benzer olduğunu göstermiştir. Kordon kanı üniteleri (KKU), genel olarak hücre sayısının azlığı nedeniyle çoğunlukla çocuk hastalarda tercih edilmektedir. Akraba dışı verici ve alıcılar arasında allelik seviyede HLA-A,-B,-C, ve -DRB1 uyumu aranırken, kordon kanı ünitelerinde ise antijen seviyesinde HLA-A ve -B uyumu ile allelik seviyede -DRB1 uyumu aranmakta idi (21). Son yıllarda KKU örneklerine yüksek çözünürlükte HLA-A,-B,-C,-DRB1 tiplemesi yapılmakta ve buna bazı merkezlerde doğrulama aşama-

sında HLA- DQB1 ve -DPB1 tiplemesi de ilave edilmektedir (22). Eapean M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocuk, adolesan ve erişkinlerde gerçekleştirilen kordon kanı nakillerinde HLA-C uyumunun nakil başarısı için önemli olduğunu HLA-A,-B,- DRB1 uyumlu fakat HLA-C uyumsuz nakillerde hastalıktan bağımsız mortalitenin HLA-C uyumlu nakillere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HLA-A,-B veya -DRB1'de bir antijen uyumsuz kordon kanı ünitelerinden gerçekleştirilen nakillere HLA-C uyumsuzluğu da eklendiğinde HLA-C uyumlu nakillere göre hastalıktan bağımsız mortalitenin daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar, hematolojik maligniteli hastalarda, tek kordon kanı ünitesinden gerçekleştirilmiş 1568 nakilde allelik düzeyde HLA-A,-B,-C,-DRB1 uyumu etkisinin çok daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (23-25).

Gluckman ve Rocha, Sınıf I ve HLA uyumsuz kordon kanı nakillerinde GVHH sıklığına daha yüksek olduğunu ve trombosit iyileşmesinin daha geç olduğunu bildirmişlerdir. Hücre miktarı az olduğunda HLA uyumsuzluğunun etkisinin daha önemli olduğu ve çift kordon nakillerinde, hücre dozu ve HLA uyumunun transplant ilişkili mortalitede birbirinden bağımsız belirteçler olduğu gösterilmiştir. Çift kordon kanı nakillerinde HLA uyumu ile ilgili henüz bir ortak görüş olmamasına rağmen, pratik uygulamada, alıcı ile çift kordon kanı ünitesinin HLA uyumunu arttırmak için HLA-A,-B lokuslarının antijen seviyesinde, -DRB1 lokusunun allel seviyesinde minimum 4/6 uyumlu olması istenmektedir (26-29).

Günümüzde akraba dışı kordon kanı bankalarındaki ürün rezervinin artması ve ekspansiyon işleminin giderek daha yaygın olarak uygulanmaya başlanması nakil işlemi için artık daha çok alternatif sunmaktadır. Pek çok hasta için yüksek kaliteli kök hücre ürünlerine erişimi iyileştiren, geniş bir etnik grup yelpazesinde yüksek HLA uyum olasılıkları sunabilmektedir. Üstelik kolaylıkla ulaşılabiliyor olması da ayrı bir avantajdır (30).

Sonuç olarak malign ve malign olmayan bazı kan hastalıkları için büyük oranda küratif bir tedavi şekli olan allojeneik kemik iliği naklinde mümkün olan en kısa sürede, en iyi HLA uyumuna sahip verici adayının bulunması nakil işleminin sonucunu etkileyen kilit noktalardan biridir. Bu önemli ve kritik süreçte kemik iliği bankalarının belirledikleri çalışma prensipleri ve uluslararası kemik iliği bankacılığı kalite standartları çerçevesinde hem veri tabanındaki verici sayısını arttırması hem de dünyada mevcut diğer verici merkezleri ile iş birliği ve uyum içerisinde bir çalışma sürdürmesi son derecede önemlidir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.S.O.; Veri Toplama- F.S.O.; Veri Analizi/Yorumlama- F.S.O.; Yazı Taslağı- F.S.O.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.S.O.; Son Onay ve Sorumluluk- F.S.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.S.O.; Data Acquisition- F.S.O.; Data Analysis/Interpretation- F.S.O.; Drafting Manuscript- F.S.O.; Critical Revision of Manuscript- F.S.O.; Final Approval and Accountability- F.S.O.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Thomas ED. Stem cell transplantation: past, present and future. *Stem Cells* 1994;12(6):539-44. [CrossRef]
2. Hansen JA, Yamamoto K, Petersdorf E, Sasazuki T. The role of HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Rev Immunogenet* 1999;1(3):359-73.
3. González-Galarza F, Takeshita LYC, Santos EJM, Kempson F, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations *Nucleic Acids Research* 2015;43,784-8. [CrossRef]
4. Hurley CK, Wade JA, Oudshoorn M, Middleton D, Kukuruga D, Navarrete C, et al. A special report: histocompatibility-testing guidelines for hematopoietic stem cell transplantation using volunteer donors. *Tissue Antigens* 1999;53:394-406. [CrossRef]
5. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernandez-Vina MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 2001;62:1009-30. [CrossRef]
6. Middleton D, Williams F, Meenagh A, Daar AS, Gorodezky C, Hammond M, et al. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Hum Immunol* 2000;61:1048-52. [CrossRef]
7. Machulla HK, Batnasan D, Steinborn F, Uyar FA, Saruhan-Direskeneli G, Oguz FS, et al. Genetic affinities among Mongol ethnic groups and their relationship to Turks. *Tissue Antigens* 2003;61(4):292-9. [CrossRef]
8. Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G. Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: Relationship to other populations. *Tissue Antigens* 2004;64:180-7. [CrossRef]
9. Beatty PG, Dahlberg S, Mickelson EM, Nisperos B, Opelz G, Martin PJ, et al. Probability of finding HLA-matched unrelated marrow donors. *Transplantation* 1988;45(4):714-8. [CrossRef]
10. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(10):565-7. [CrossRef]
11. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(8):1179-88. [CrossRef]
12. World Marrow Donor Association (WMDA), International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries, WMDA Standards 2020. 2019. (last revised June 6, 2019). Standards 2.03-2.05, 2.07, 2.08, 5.07.
13. Foeken LM, Green A, Hurley CK, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):811-8. [CrossRef]
14. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100. [CrossRef]
15. Little A-M, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SGE, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2016;43:263-86. [CrossRef]
16. Olson JA, Gibbens Y, Tram K, Kempeninck J, et al. Identification of a 10/10 matched donor for patients with an uncommon haplotype is unlikely. *HLA* 2017;89(2):77-81. [CrossRef]
17. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, Itälä-Remes M, Blaise D, Labussière-Wallet H, Nagler A. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. *Leukemia* 2019;34(1):283-92. [CrossRef]
18. National Marrow Donor Program/Be The Match, 24th ed. Standards and Glossary (Last revised January 1, 2018). Standards, 8.6100, 8.6200, 8.6300, 8.6400, 8.6500, 8.7000, 8.8000.
19. Rijkers M, Schmidt D, Lu N, Kramer CSM, Heidt S, Mulder A, et al. Anti-HLA antibodies with complementary and synergistic interaction geometries promote classical complement activation on platelets. *Haematologica* 2019;104(2):403-16. [CrossRef]
20. Rebullia P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005;90(2):247-53.
21. Oguz FS, Beksaç M. Kordon Kanı Nakilleri ve insan lökosit antijen uyumu. *Hematolog* 2016;6(1):82-8.
22. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134(12):924-34. [CrossRef]
23. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood* 2013; 25;122(4):491-8. [CrossRef]
24. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Eurocord-European group for blood and marrow transplantation; Netcord; Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1214-21. [CrossRef]
25. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2014;123(1):133-40. [CrossRef]
26. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;7;337(6):373-81. [CrossRef]

27. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Engl J Med 2000;342(25):1846-54. [\[CrossRef\]](#)
28. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord Netcord Registry. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adult with acute. New Engl J Med 2004;351(22):2276-85. [\[CrossRef\]](#)
29. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. Blood 2001;97(10):2962-71. [\[CrossRef\]](#)
30. Allan D, Kiernan J, Gragert L, Dibdin N, Bartlett D, et al. Reducing ethnic disparity in access to high-quality HLA-matched cord blood units for transplantation: analysis of the Canadian Blood Services' Cord Blood Bank inventory. Transfusion 2019;59:2382-8. [\[CrossRef\]](#)

# COVID-19'DA İMMÜN YANITLAR

## IMMUN RESPONSES IN COVID-19

Bülent ÇAKAL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** B.Ç. 0000-0002-1254-844X

**Cite this article as:** Cakal B. Immun responses in COVID-19. J Ist Faculty Med 2021;84(2):256-63. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0056

### ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu ilişkili bir koronavirüsün (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; SARS-CoV-2) etiyolojik etkeni olduğu koronavirüs hastalığı 19 (coronavirus disease 19; COVID-19) pandemisi mevcut ve olası sonuçları açısından tüm dünyayı etkisi altına almıştır. COVID-19 oldukça özgün virolojik, klinik ve immünolojik karakteristik özelliklere sahiptir. COVID-19'da bağışık yanıt enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan sağlayan yanıtlardan ani ve hızlı gelişen yoğun enfeksiyon ve sitokin fırtınası ile karakterize pulmoner trombozise kadar uzanan geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilmektedir. Bu derlemede COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, immünpatoloji, immün regülasyon kaybı, makrofaj aktivasyonu, interlökin-6, sitokin/kemokin fırtınası, tromboenflamatuvar sendrom

### ABSTRACT

The Coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, which is the etiological agent of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV-2), has influenced the whole world with the current and possible results. COVID-19 has very unique virological, clinical and immunological characteristics. In COVID19, immune responses can vary widely, ranging from responses that allow control of the infection to pulmonary thrombosis characterized by sudden and rapidly developing intense inflammation and storm of cytokinemia. This review aims to examine scientific data about immunopathogenesis of COVID-19

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, immunopathology, immune dysregulation, macrophage activation, interleukin-6, cytokine/chemokine storm, thromboinflammatory syndrome

### GİRİŞ

Virüslerin etiyolojik etkeni olduğu enfeksiyon hastalıklarından korunma ve virüslerin eliminasyonunda immün yanıtlar birey ve toplum sağlığının korunması açısından yaşamsal öneme sahiptir. Akut viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili patolojiler virüs ve/veya immün yanıtla bağlı olarak gelişebilmektedir. COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel veri ve bilgiler henüz sınırlı olmakla birlikte, COVID-19'da bağışık yanıtların, virüs, enfekte birey ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillendiği, enfeksiyonun klinik seyri ve sonuçlarının, hastaların çoğunda enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan verebilen immün yanıtlardan, özellikle kronik enfeksiyon ve/ya immün yetmezlik gibi komorbiditelerin eşlik ettiği daha çok yaşlı kişilerde ise immün fonksiyon bozukluğu ve/veya yetersizliği sonucu ani ve hızla gelişen yoğun enfeksiyon

ve sitokin fırtınası ile karakterize, pulmoner trombozise ile sonuçlanabilen oldukça geniş bir yelpazeyi içerebilmektedir. İmmün sistem sadece miyeloid ve lenfoid kökenli immün hücreler ile bu hücreler arasında etkileşimi sağlayan sitokin/kemokinlerden ziyade varoluş ve sonuçları itibarıyla başta doku olmak üzere genetik/epigenetik, çevre, evrimsel süreç ve dinamiklerin tümüyle ilişkili karmaşık biyoiletişim ağları içeren dinamik bir savunma ve korunma sistemidir. Bu açıdan SARS-CoV-2'ye karşı bireysel ve toplumsal düzeyde savunma ve korunmanın yönü, şiddeti ve düzeyinin belirlenmesinde karmaşık biyolojik dinamiklerin belirleyici olduğu öngörülebilmektedir. Halihazırda COVID-19'un immünpatogenezinin anlaşılması, immünmodülatör terapötikler ve hedeflerin keşfi ile potansiyel aşıların etkinliği ve güvenliğinin belirlenmesi amacıyla SARS-CoV-2'ye yönelik doğal, spesifik humoral ve hücre immün yanıtların dinamiği, fonksiyonu, özgüllüğü, frekansı ile immün bel-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** bulentcakal@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 15.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.07.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 11.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 30.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

leğin aydınlatılmasına yönelik yoğun bir araştırma çabası mevcuttur. Bu derlemede SARS-CoV-2 ve COVID-19'a yönelik COVID-19 pandemisinin başlangıç döneminde yayınlanan bilimsel literatür ve verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

### COVID-19'un temel virolojik ve klinik özellikleri

COVID-19 pandemisi Aralık 2019 sonlarında Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde açık hayvan pazarı ile ilişkili progresif seyirli pnömoni benzeri solunum sendromlu vakaların tanımlanması ile başlamıştır (1). Ocak ayı başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pnömoni vakalarından sorumlu etiyolojik etkenin bir coronavirüs olduğu rapor edilmesi sonrası, uluslararası virüs taksonomi komitesi coronavirüs çalışma grubu tarafından virüse dair ulaşılan ilk sekans verileri uyarınca da salgının etiyolojik etkeni *Coronaviridae* ailesi *Sarbecovirus* alt cinsi içerisinde sınıflandırılarak SARS-CoV-2 ve neden olduğu hastalıkta COVID-19 olarak adlandırılmıştır (2).

SARS-CoV-2 primer bulaş yolu solunum damlacıkları ile yakın temas ve/ya bu damlacıklar ile kontamine eşya/yüzeyler ile temas sonrası solunum mukozası aracılığıyla inhalasyonu olmakla birlikte kısmen hala tartışmalı olmakla birlikte özellikle hastaların tedavi ve izole edildiği oda ve çevrenin hava ve yüzeylerinde yoğun miktarlarda virüs RNA'sının varlığının tespit edilmesi nedeniyle virüsün hava yoluyla da (bio-aerosol) bulaşabileceği rapor edilmektedir. Özellikle enterik semptomları olan COVID-19'lu hastalardan fekal-oral yolunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için henüz net olmamakla birlikte alternatif bir bulaş yolu olabileceği rapor edilmektedir. SARS-CoV-2'nin enfekte gebe anneden fetüse intrauterin ya da transplental bulaşına dair henüz bir kanıt gösterilmemiştir (3-5).

COVID-19'da tahmini temel bulaştırma katsayı oranı (basic reproductive ratio;R0) çoklu değişkenlere bağlı olarak oldukça farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak 2,2-3,9 arasında olduğu öngörülmektedir. Enfeksiyonun semptomlar öncesi enkübasyon periyodu yaklaşık 4-5 gün, semptomatik hastaların %97,5 de ise 11,5 gün içerisinde klinik bulgular gözlemlenebilmektedir. Enfeksiyon, hastalık ve ölüme ilişkin tüm oran ve sayılar toplumların, demografik, bilimsel, sağlık alt yapı ve donamları, ekonomik, sosyal ve kültürel özellikleri, çevresel faktörler ile salgınla mücadele yöntemleri ve izledikleri stratejilere göre değişkenlik gösterebilmektedir (6). Enfeksiyon virüs ile temas sonrası toplumun yaklaşık %30-40'da asemptomatik, %50-55'de hafif veya orta düzeyde, %12-15'de hastaneye başvuru gerektiren, %8-10'da şiddetli (ciddi pnömoni bulguları ve solunum sıkıntısı), %2-4'de ise kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/ya çoklu organ yetmezliği) hastalık bulguları ile seyredebilmekte, konfirme vakalarda ölüm oranı %0,5-15, yaş ve eşlik eden komorbite (hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, diyabet, immünsüpresyon vb) varlığı hastalığın kötü klinik prognozu ve ölüm

için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (7). Tüm klinik bulguları açık olmamakla birlikte, COVID-19'un majör semptomu olan ateş (>%80) ve kuru öksürük dışında hastaya ve viral enfeksiyonun dinamiği ve seyrine bağlı olarak değişen oranlarda kas/eklem, sinir sistemi (baş ağrısı %53) ve sindirim sistemiyle (ishal %30, kusma ve bulantı) ilişkili çok yönlü semptom aralığına sahip olduğu rapor edilmektedir (8).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, enfeksiyonun ilk birkaç gün süresince pik seviyelere varan yüksek viral yük sonrası kısa ve hızlı bir düşme ardından değişken sürelerde devam eden yavaş bir klerens fazı ve finalde hızlı bir eliminasyonu kapsayan oldukça özgün bir viral kinetik paternle karakterize olup, ilk fazdan ikinci faza geçişte viremin pik yaptığı dönemdeki enfekte hücrelerin total ölüm yoğunluğu ve/ya oranının belirleyici olduğu, viral klerensin viral yükün yaklaşık  $10^5$  kopya altına düşmesi ile yavaşladığı, çok yavaş artan sitolitik T hücre yanıtının 2-20 gün sürebilen üst solunum sistemindeki enfekte hücrelerin eradikasyonunu indüklediği, final yanıtların görülme zamanının enfekte bireye göre değiştiği bununla birlikte nazofarenkste viral replikasyon sonlandığında akciğer ve diğer anatomik bölgelerde benzer sonuçlara ulaşıp ulaşmayacağı ise açık olmadığı bildirilmiştir (9). SARS-CoV-2'nin yukarıda belirtilen viral kinetiği ve viral yük ile hastalık şiddeti arasındaki pozitif korelasyona yönelik öngörüler baz alınarak yapılan matematiksel modellemeler uyarınca, potansiyel anti-viral tedavi etkinliği (ve ayrıca farmotiklerin in vivo farmakolojik potensi yüksek kabul edildiğinde) baz alınarak uygulanan (remdesivir, hydroxychloroquine vb) terapötikler ile nötralizan antikorlar ve hücrel immün-terapötikleri içeren COVID-19'a yönelik erken başlangıçlı tedavilerin hastalığın kontrolünde yararlı olabileceği öne sürülmektedir (10).

Hastalarda semptomların düzelmesi sonrası çalışılan hasta gruplarına göre değişiklik göstermekle birlikte RT-PCR ile tespit edilen viral RNA pozitifliğinin 2,5 gün ile 6 hafta arasında ortalama iki hafta kadar devam edebildiği rapor edilmekte, buna karşın hastalarda tespit edilen viral RNA varlığının viral replikasyon varlığı, viral persistanlık, viral yayılım ve bulaştırıcılık ile ilişkisi henüz net olarak tanımlanmamakla birlikte hastalarda SARS-CoV-2 genomunun varlığının gösterilmesinin, measles virüs ile primer enfeksiyon sonrası viral immün yanıtların geç oluşmasına paralel seyredebilen uzun süreli viral RNA varlığına benzeyen virüs ve immünite arasındaki dinamiklerden kaynaklanıyor olabileceği de ileri sürülmektedir (11, 12).

SARS-CoV-2'nin etiyolojik etkeni olduğu COVID-19'lu hastaların önemli bir kısmı iyi bir prognoza sahip olmasına karşın hastaların bir kısmında hızla progresyon ve yüksek mortalite ile seyredebilmektedir. Şiddetli ve kritik vakaların çoklu organ disfonksiyonu ve immün fonksiyon bozukluğu ile karakterize olması, çoklu akciğer loblarının

tutulumu ve plevral efüzyon ile COVID-19'un şiddetinin ilişkili olması, ileri yaşın (>75) mortalite için risk faktör oluşturması COVID-19'a dair majör veri ve gözlemleri oluşturmaktadır (13). Hastalığın en genel laboratuvar bulgularının lenfopeni, özellikle diğer viral enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında COVID-19'a özgü yüksek CRP düzeyleri, serum amiloid protein, üre, kreatinin, sistatin C, direkt bilirubin, AST, kolinesteraz artışı, ile karakterize olduğu, sekonder enfeksiyonlu hastalarda prokalsitonin düzeylerinin arttığı, yoğun bakım hastalarında daha yüksek düzeylerde protrombin zamanı ve D-dimer varlığı bu açıdan hipotalbümini, Lenfopeni, yüksek CRP, nötrofil/lenfosit oranı, ve LDH'ı içeren laboratuvar bulgularının akut akciğer hasarının şiddetinin öngörülmesinde prediktif değeriyle sahip olduğu rapor edilmektedir. Monosit infiltrasyonu ve endotel fonksiyon kaybını içeren ekstremsk koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile ilişkilendirilen sistemik ve pulmoner trombozda trombositopeni ve yüksek D-dimer düzeylerinin yoğun tedavi alan COVID-19'lu hastalarda koagülopati indikatörü olabileceği belirtilmiştir (14, 15).

COVID-19'lu hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan radyolojik görüntülemesinde en yaygın bulgu daha çok bilateral tutulumlu buzlu cam olarak adlandırılan beyaz lekeler içeren sıvıların varlığı ile karakterize olmakla birlikte, BT ile yapılan radyolojik görüntüleme, hasta ve virüs arasındaki dinamik dengenin belirleyici olduğu akciğer dokusu bazında gelişen immün yanıtların düzeyi, şiddeti ve yoğunluğu ile ilişkili patolojik bulguları objektif, eş zamanlı ve hızlı yansıtılması nedeniyle özellikle RT-PCR negatif klinik şüphesi olan hastaların klinik tanısının desteklenmesi ile klinik izlem ve hastalığın progresyonunun öngörülmesinde rutin klinik pratikte vazgeçilmez bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır (16).

Akut respiratuvar distres sendromu/Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) COVID-19'un en ağır komplikasyonu ve artan mortalite (ölüm) riski ile ilişkili olup, ölümlerle sonuçlanan vakaların %70'nin nedeni ARDS ilişkili solunum yetmezliği, hastalık semptomları sonrası ARDS gelişme süresi ortalama 8-9 gün, yoğun bakım sonrası ölüm ortalama 7 gün, mortalite oranı komorbiditesi olan yaşlı ve ARDS gelişenlerde daha yüksek, hastalarda ARDS ve/ya kontrolsüz enflamatuvar yanıtlar ile ilişkili gelişebilen sepsis/septik şok, kardiyak, hepatik ve böbrek hasarları ile seyredabilen çoklu organ yetmezlikleri ve sekonder enfeksiyonlar (bakteri ve fungal) ise COVID-19 vakalarının %28'nin ölümüne sebep olan diğer komplikasyonları oluşturmaktadır (17, 18).

### COVID-19'da immünolojik spektrum

COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel veri ve bilgiler henüz oldukça sınırlı olmakla birlikte, SARS-CoV-2'nin doğal ve adaptif immün yanıtları aktive edebildiği, buna karşın özellikle yaşa paralel artan kontrolsüz pro-enflamatuvar yanıtlar ile kusurlu adaptif immün ya-

nıtların lokal ve sistemik düzeyde doku hasarına neden olabildiği, dolayısıyla hastalardaki hastalık şiddeti ve düzeyinin viral enfeksiyonun ve konağın immün yanıtları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (19-21). Viral enfeksiyonların oluşması için virüsün sentezlediği bir viral protein (ligand) aracılığıyla konak hücre yüzeyinde yer alan hedef reseptöre bağlanması ve hücre içine girmesi ilk ve en kritik aşamadır. SARS-CoV'ler spike proteinleri aralığıyla insan havayolu, alveoler ve vasküler endotel hücreler ile akciğer makrofajları üzerinde eksprese edilen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (human angiotensin-converting enzyme 2; hACE2) hedef reseptör olarak kullanırlar. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 S proteinleri arasındaki sekans benzerliğinin varlığı ile yapılan yapısal çalışmalar ve biyokimyasal deneylerde SARS-CoV-2'nin yüzey spike glikoproteini (viral ligand) aracılığıyla hACE2'yi SARS-CoV'lere benzer şekilde hücre girişi için fonksiyonel bir reseptör olarak kullandığı gösterilmiştir (22, 23).

ACE2 esansiyel hipertansiyonun oluşumu ve seyrinde kritik rolü olan renin anjiyotensin sisteminde anjiyotensin I'ı Ang 1 ve Ang 9'a dönüştürebilen, anjiyotensin II'yi ise Ang 1 ve Ang 7'ye degrade edebilen temel düzenleyicilerinden biri olup, insan genomunun X kromozomu üzerinde lokalizedir. İçerdiği 18 ekzon ile 850 aa'lık bir protein kodlayan ACE2 insan akciğer, kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal dokuları ile testislerde de eksprese edilir. Gerçekleştirilen in vivo hayvan çalışmalarında; ACE2'nin anjiyotensin II'nin (AgnII) sentezinde rol alan ACE fonksiyonu üzerinde dengeliyici, sentez edilen AgnII'nin de AgnII reseptör I (AT1R) ilişkili vasküler permeabilite artışı ve şiddetli akut akciğer hasarına neden olabilen patolojik etkilerini ise AgnII sentezini negatif yönde düzenleyerek sınırlandırabilme etkinliğine sahip olduğu, buna karşın SARS-CoV spike proteininin ACE2'ye bağlanmasının ACE2 ekspresyonunun azalmasına neden olarak ACE2'nin akciğer üzerindeki koruyucu fonksiyonlarının kaybına bununda SARS-CoV ilişkili gelişen akciğer fizyopatolojileri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (24, 25).

### COVID-19'da doğal immün yanıtlar

SARS-CoV-2'de içeren sitopatik virüsler enfekte ettikleri hücre ve virüs replikasyon siklüsünün bir kısmını gerçekleştirdikleri dokunun hasarını ve ölümünü indükleyebilirler. SARS-CoV'le enfekte hastalarda hava yolu epitel hücrelerinin viral enfeksiyonu ve viral replikasyon varlığının virüs ilişkili pyroptosis (pirojenik apoptozis; kaspaz-1 bağımlı programlı hücre ölümü) ile vasküler sızıntıya neden olabildiği gösterilmiştir. Pyroptosis daha çok sitopatik virüsler ve endojen hasar sinyalleri ile ilişkili yüksek enflamasyonla karakterize programlı hücre ölümü formudur. SARS-CoV'ler ile ilişkili pyroptosis sonucu IL-1β'in öncülük ettiği proenflamatuvar yanıtlar tetiklenebilmektedir (26, 27). Alveoler epitelyum ve makrojalarn patern tanıyan reseptörleri (PRRs; Pattern recognition receptors)

aracılığıyla patojen ve hasar ilişkili moleküler paternleri (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs ve Damage-associated molecular patterns, DAMPs) tanınması sonucu sentezlenen sitokin ve kemokinler aracılığıyla Th1 yanıtlarının farklılaşması ile nötrofilden ziyade monosit ve lenfositlerden oluşan immün hücrelerin kandan enfeksiyon alanına göçü akciğer enfeksiyonunun ve immün yanıtların kontrolüne imkan sağlar, ayrıca oluşan bu immün patern COVID-19'lu hastaların %80'de gözlemlenen nötrofil-lenfosit oranındaki artışı destekler niteliktedir (28).

Buna karşın COVID-19 özellikle şiddetli solunum yetmezliği olan hastalarda immün fonksiyon bozukluğunun özgün bir paterni ile karakterize olup, bu açıdan hastalarda ya makrofaj aktivasyon sendromu ya da CD4 ve CD19 lenfosit ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin yoğun azalımının eşlik ettiği çok düşük düzeylerde insan lökosit antijen-DR (human leukocyte antigen; HLA-DR) ekspresyonunun gözlemlendiği, sirkülasyondaki monositler tarafından sürekli (kesintisiz) TNF $\alpha$  ve IL-6 sentezi hastalığın bakteriyel sepsis veya influenzadan ayırıcı karakteristiğini oluşturduğu, nihayetinde şiddetli COVID-19'da gözlenen immün fonksiyon bozukluğunun bu özgün paterni, hiper-enflamasyon ve kesintisiz sitokin üretimi (hiper sitokinemi, sitokin/kemokin fırtınası sendromu) ile ilişkili IL-6 aracılı düşük HLA-DR ekspresyonu ve lenfopeni ile karakterize immün bir patern sergilemektedir. Bu açıdan COVID-19'lu hastalarda yüksek serum IL-6 düzeylerinin (>80 pg/ml) solunum yetmezliği gelişme riskinin belirlenmesinde prognostik değerliliğe sahip bir biyobelirteç olarak kullanılması ile yine klinik seyri ağır olan hastalarda IL-6 reseptörü hedef alan monoklonal antikor uygulamalarını yararlı olabileceği de rapor edilmiştir (21, 29-31).

Şiddetli COVID-19' lu hastaların çoğunda sitokin fırtınasını karakterize eden IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  (CCL3) ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar immün belirteçlerin serum düzeylerinde önemli düzeylerde artış gözlenmektedir. Şiddetli COVID-19'un yönetiminde hiper sitokinemi nedeniyle sepsis tedavi protokolleri benimsenmekle birlikte hastalık D-dimer artışı ve karaciğer işlev bozukluklarının eşlik ettiği lenfositopeni ile seyredabilen farklı bir patern sergileyebilmektedir. Bu açıdan in vitro düzeyde yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin ACE2 eksprese eden T hücrelerine spike protein aracılı membran füzyonu aracılığıyla girerek, T hücrelerinde abortif bir enfeksiyona neden olabildiğinin ve ayrıca T hücrelerinde apoptozu indükleyebildiğinin gösterilmesinin hastalarda gözlemlenen lenfositopeniyle ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (32). Proenfamatuvar sitokin yanıt düzeylerinde yükselme şok, kalp, böbrek ve karaciğerde doku hasarı ile solunum ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilmekte; hiper sitokineminin ayrıca, nötrofillerin ve makrofajların yoğun infiltrasyonu ile alveolar duvarların yaygın kalınlaşması ve hiyalin membranların oluşumu ile karakterize yaygın alveoler hasara yol

açan pulmoner patolojiler ile ilişkili olması ölen hastalarda dalak atrofisi ve lenf nodu nekrozları ile mikrovasküler pulmoner trombozis ile karakterize progresif endotelial tromboenflamatuvar sendrom ile ilişkili klinopatolojik veri ve gözlemler COVID-19 immunopatogenezinde enflamatuvar reaksiyonların ve sitokinlerin rolünü destekler niteliktedir (19, 33). Buna karşın sitokin fırtınası (hiper sitokinemi) dış uyarana (yabancı/tehlikeli) karşı verilen abartılı bir immün yanıt olup, patogenez ve mekanizmaları oldukça komplekstir. SARS-CoV-2'nin hangi mekanizmalar aracılığıyla anormal sitokin yanıtlarını indüklediği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca insan patojenik coronavirüslerin immünpatogenezinde sitokinlerin rolüne dair bilimsel veriler SARS-CoV-2 dışındaki koronavirüsler ile yapılan çalışmaları kapsamaktadır.

İnterferonlar (IFN) potent antiviral sitokinler olup viral enfeksiyonlara karşı doğal ve adaptif immün yanıtların regülasyonunda kritik rol oynarlar buna karşın bir çok virüs IFN'ların antiviral etkilerini sınırlayabilen ve modüle edebilen spesifik mekanizmalara sahiptir. Her hangi bir antijene karşı edinsel immün yanıtların oluşması ve düzenlenmesinde, kritik aşama olan T hücre aktivasyonu için, o antijene spesifik THR (T hücre reseptör) taşıyan T lenfosit ve MHC uygunluğunun (sinyal 1) gerekli olduğu bilinmektedir; ayrıca T lenfositlerin ASH'ler (Antijen sunucu hücre) tarafından yardımcı sinyaller ile uyarılması (sinyal 2, ko-stimülasyon) gereklidir. Her iki sinyal iletilişinin sağlanması için gerekli olan ASH aktivasyonu, TLR'ler (Toll Like Receptor) başta olmak üzere, patern tanıyan reseptörlerin (PRR) yabancı/tehlike'ye ilişkin moleküler paternleri (PAMP, DAMP) tanımları ile başlar. Bu nedenle, söz konusu bu sinyal ve reseptörlerin aktivasyon ve kontrolünde görev alan çeşitli protein, sitokin ve moleküllerin (TLR, MYD88, TRIF, kompleman, IL-1, IL-6 ve Tip I IFN'lar gibi) fizyolojik düzeylerindeki anomalilerin de immünpatolojilerin oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir (34).

SARS-CoV-2 diğer CoV'ler gibi immün sistem tarafından hücre dışı ve endozomal TLR'ler ile sitozolik RIG-I benzeri reseptörleri (RLR) içeren PRR aracılığıyla tanınabilmektedir. Aktive olan PRR'ler ise bir sonraki aşamada tip I ve III IFN ile proenfamatuvar sitokinlerin sentezi için gerekli moleküler sinyal yollarını indükleyerek antiviral doğal immün yanıtları başlatır. Başta tip I IFN olmak üzere sentezlenen sitokinler ise özellikle viral replikasyonun inhibisyonu aracılığıyla enfeksiyonun kontrolünde kritik rol oynarlar. Buna karşın CoV'ler sentezledikleri yapısal ve non-yapısal viral proteinleri aracılığıyla gerek TLR aktivasyonunu gerekse sitokin sentezinde rol alan sinyal yollarını farklı aşamalardan antagonize ederek, hem bu yanıtların oluşmasını inhibe etmekte hem de kendine karşı oluşacak immün yanıtlardan kaçınabilmektedir (35).

Başta viral enfeksiyonlar olmak üzere organizmanın ekzojen ya da endojen herhangi bir nedenle, doğal ve kazanıl-



miş immün yanıtlarını aktive etmek amacıyla, ASH'ler üzerinde eksprese olan PRR'lerin, bir dizi sinyal iletişi sonucu adaptör proteinler ile etkileşimi, Tip1 IFN'ların sentezinde ilk basamağı oluşturur, bu amaçla hücre içinde sentezlenecek IFN'lar için, NF- $\kappa$ B ve IRF'lerin (IFN düzenleyici faktörler; IFN regulatory factor) PRR'lerce aktive olan, TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN- $\beta$ ), TRAM (TRIF-related adaptor molecule), TRAF (Tumour necrosis factor (TNF) receptor-associated factor), TANK (TRAF family member-associated NF- $\kappa$ B activator), NAP1 (NF- $\kappa$ B activating kinase-associated protein1), RIP (Receptor-interacting protein), TAK (Transforming growth factor b-activated kinase), IKK kompleksi  $\alpha/\epsilon$  (Inhibitory kinase- $\alpha/\epsilon$ , IKK complex), TAB2, TAB3 (TAK1-binding proteins 2 and 3), IRAK1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase1), ve özellikle MyD88 (Myeloid differentiation factor 88) gibi kritik öneme sahip bir dizi adaptör proteinin sinyal iletişi sonucu uyarılmaları söz konusudur, sonraki aşamada gerçekleşen, moleküllerin fosforilasyonu ve dimerizasyonu işlemi sonucu, uyarı nükleusa geçerek IFN genlerinin promotör bölgelerindeki c-jun/ATF-2'ye bağlanması; IFN sentezinde rol alan genlerin transkripsiyonunu başlatır. Sentezlenen tip-1 IFN'ların, immünolojik etkinliğe sahip molekül ve proteinlerini sentezletmesi ise, IFN'ların, reseptörlerine (IFN $\alpha/\beta$  receptor IFNAR, IFNAR1 ve IFNAR2) bağlanarak, STAT1 ve STAT2 gibi hücre içi sinyal ileti ve transkripsiyonel aktivatörlerinin (signal transducers and activators of transcription) fosforolize olmasını gerektirir (36).

SARS-CoV'ler üzerinde yapılan çalışmalarda da SARS-CoV'lerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri aracılığıyla IFN yanıtlarını antagonize edebildiği gösterilmiştir. SARS-CoV'ler arasındaki genom ve protein benzerliği nedeniyle, SARS-CoV-2'nin de SARS-CoV'lere benzer şekilde, viral RNA'nın PRR'ler tarafından tanınmasının engellenmesi, nükleer faktör  $\kappa$ B kinaz altünit- $\epsilon$  (IKK $\epsilon$ ) inhibitör / TBK1 (TANK-binding kinase 1), TRAF3 ve IRF3 aracılığıyla PRR sinyallerinin engellenmesi, STAT1 aracılı IFN sinyal yollarını iletişinin engellenmesi, mRNA degradasyonun teşviki ve konak protein translyasyonunun inhibisyonunun içeren farklı aşamalarda IFN sinyal yollarının antagonize edebileceği öngörülmektedir. Ayrıca IFN yanıtları üzerindeki bu antagonist etkinin viral replikasyonda artışa katkıda bulunarak daha fazla pirojenin salınımının indüklemesine dolayısıyla pyroapoptosis ilişkili anormal enflamatuvar yanıtların artışına neden olabileceği de belirtilmektedir (20, 35-38).

Konvansiyonel, monosit ve plazmosit kaynaklı dentritik hücreler (DC) ile makrofajları içeren miyeloid hücreler aracılı mukozal immün yanıtlardaki regülasyon kaybının da COVID-19'lu hastalarda ARDS, sitokenemi fırtınası ve lenfositopeni ile ilişkili patolojilerin oluşmasına katkı sağladığı öngörülmektedir. Doğal lenfoid hücrelerin Sitokin üretimi ve sitotoksiteden sorumlu sitotoksik doğal öldürücü hücrelerin (natural killer; NK) COVID-19'da

hastalık şiddetine paralel olarak azaldığı ve mekanzimaları net olmamakla birlikte aktivasyon ve immün efektör fonksiyonlarının bozulduğu rapor edilmektedir. Sitokin düzeylerinde artışı ile birlikte periferel CD4+T ve CD8+T hücre kaybı sonucu gelişebilen lenfopeni düzeyleri ile COVID-19 ilişkili hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki korelasyon hastalığın en tipik bulgularından birini oluşturmaktadır. COVID-19'lu hastalarda lenfosit hücre kaybının IL-6 ve Fas-FasL etkileşimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (39, 40).

### COVID-19'da adaptif immün yanıtlar ve immünpatolojiler

COVID-19'lu hastalarda viral N, M ve S protein immü-nepitoplarına karşı gerek IFN- $\gamma$  ELISPOT yöntemiyle gerekse Tseq analizleride SARS-CoV-2'ye spesifik T hücre yanıtlarının varlığı gösterilmiştir. Hastalık şiddeti yüksek COVID-19 hastalarında GM-CSF CD4+T (Granulocyte colony-stimulating factor) hücrelerinin artışı buna karşın Treg ve  $\gamma\delta$ -T hücrelerinin ise azalması yönelik bulgular, T hücrelerinin hiperenflamasyona katkı sağladığı yönünde değerlendirilmektedir. COVID-19'lu hastalarda HLA-DR, CD38, CD69, CD25, CD44 ve Ki-67 ekspresyonu ile karakterize T hücre yanıtları varlığı bildirilmesine karşın T hücre spesifik fenotipik ve fonksiyonel değişimlerin hastalıkla ilişkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak CD8T hücrelerinin CD4T hücrelere göre daha aktif olduğu ve T hücrelerin fonksiyonel inaktivasyonu (eylemsizlik) ile ilişkili PD-1 pogramlı hücre ölümü proteini-1) ekspresyon düzeylerinin prodromal dönemden semptomatik faza geçerken arttığı gösterilmiştir (28, 41-43). Özellikle kritik ve klinik seyri şiddetli olan hastalarda OX-40, CD137 CTLA-4.TIGIT ve NKG2a gibi ko-stimülatör ve ko-inhibitör moleküllerin ekspresyon düzeylerinde artış, CD28<sup>+</sup>CD8T hücrelerde azalma, PD-1+/TIM3+ CD8 T hücrelerin frekansında artış ve bu markerlerin büyük kısmının ekspresyon düzeylerinin CD4T hücrelerinden ziyade CD8T hücrelerinde daha yüksek düzeyde olması, CD4T ve CD8T hücrelerinin çoklu immün fonksiyonlarında kayıp ve bozulmaya dair veri ve gözlemler, COVID-19'da olasılıkla yüksek viral yük artışına maruziyetin de etkisiyle T hücre immün efektör fonksiyonlarında inaktivasyon ve/ya etkisizliğe işaret etmektedir (28, 44).

Sürekli enflamatuvar hücre infiltrasyonu, virüsten kaynaklanan direkt hasara ek olarak, proteazların ve reaktif oksijen türlerinin aşırı salgılanmasıyla akciğerde oluşan hasara aracılık edebilmekte, ayrıca yaygın alveolar eksuda ve deskuamasyon, hiyalin membran oluşumu ve pulmoner ödem varlığı yaygın alveolar hasara neden olarak, akciğerde gaz değişim etkinliğinin sınırlanmasına buda oksijen satürasyonunun düşmesi ve solunum güçlüğüne neden olarak akciğeri ayrıca sekonder enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirebilmektedir. İleri yaş COVID-19'da hastalık şiddeti ve ölümlerle sonuçlanan kötü

prognoz için en büyük risk faktörüdür. Mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte yaşla birlikte latent viral enfeksiyonların reaktivasyonu ile salınan endojen hasar (tehlike) ilişkili ligandların (sinyal) artışının sürekli ve artan PRR aktivasyonuna neden olması sonucu bazal düzeyde kronik enflamasyonunun indüklendiği buna paralel olarak da yaşlı bireylerde ölüm ve özürlülük ile korelasyon gösteren IL6 gibi proenflamatuvar sitokinler ile pıhtılaşma faktörleri ve akut faz reaktanlarının seviyesinin artışının zamanla doğal immün sistemin hücresel fonksiyonlarını ve regülasyonunun bozduğu hipotez edilmektedir (45).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gelişen antikor yanıtlarının doğası ve süresi henüz net olarak bilinmemektedir. Coronavirüslere karşı antikor yanıtları genellikle hastalık belirtilerini izleyen 2-3. hafta sonrası gelişmekte ortalama 8. günden sonra artarak 14. günde pik yapmakta buna karşın hastalar arasında önemli farklılıklar gözlemlenebilmektedir. Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının kinetiğini değerlendirmek için henüz çok erken olmak birlikte öncü çalışmalarda anti-SARS-CoV-2 antikorları için serokonversiyon zamanı nötralizan antikorlar, IgM ve IgG için sırasıyla 11, 12 ve 14 gün olarak rapor edilmektedir. Çoğu viral solunum yolu enfeksiyonu etkenine benzer şekilde coronavirüslerde enfekte bireyde tam olmayan kısmi bağışıklığa neden olabileceği, fakat kısmi bağışıklığın yaşlı bireylerde viral solunum yolu reenfeksiyonlarının daha şiddetli seyretmesine neden olabileceği de hipotez edilmektedir. İleri yaşı olan COVID-19'lu hastalarda daha erken ve yüksek titrede antikor yanıtlarının varlığı ve hastalık şiddetinin artışına dair gözlemler endemik CoV'lere karşı bu kişilerde önceden var olan antikorların abartılı immün yanıtlar ve ilişkili patolojilerin oluşmasında etkili olabileceği yönündeki yaklaşımı pekiştirmektedir (46). Antikor varlığı ve immün hücrelerin enfeksiyonu yoluyla hastalığın şiddetinin artışı arasındaki bağlantı açık olmamakla birlikte artan hastalık şiddeti üzerinde oto reaktif (immün) yanıtların rolü olabileceği de öne sürülmektedir. Uzun süreli doku yıkımı konak proteinlerin T ve B hücrelerine sunumunda artışa neden olabileceği bunun da kendinden olana (epitope spreading; epitop spesifitesinin zamanla genişlemesi/çeşitlenmesi, molecular mimicry; moleküler benzerlik vb) karşı adaptif immün yanıtların gelişmesi ile sonuçlanarak, doku hasarına direkt katkıda bulunabileceği yönünde öngörüler bulunmaktadır (47).

### COVID-19'da terapötik yaklaşımlar

COVID-19'lu hastaların tedavisi amacıyla SARS-CoV-2'ye karşı antiviral, COVID-19 ile ilişkili enflamatuvar yanıtların kontrolü ve immünmodülasyon amacıyla daha önceki insan SARS-CoV ve diğer viral enfeksiyonlarına dayanan deneyimlerinden hareketle potansiyel tedavi etkinliği olabileceği öngörülen; geniş spektrumlu viral füzyon blokeri arbidol (umifenovir), anti-HIV proteaz inhibitörleri lopinavir/ritonavir (LPV/r), RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörleri favipiravir ve remdesiviri içeren anti-

viral tedaviler, virüsün reseptör ilişkili glikozilasyonunun önlenmesi ve endozomal pH'in artışı üzerinden viral girişin engellenmesi ek olarak otofajinin azaltılması, Toll benzeri reseptör (TLR) sinyallerinin blokajı ve sitokin sentezinin azaltılmasına yönelik antiviral ve immüdüzenleyici etkinliği olabileceği öngörülen Chloroquine/Hydroxychloroquine, kortikosteroid tedavileri, IL-1 ailesi (IL-1 $\beta$ , IL-18 ve IL-33) antagonistleri, IL-6 antagonistleri, IFN- $\lambda$ , TNF blokerleri, IFN- $\alpha\beta$  inhibitörlerini içeren sitokin tedavileri, intravenöz immünoglobulin (İVİG), klorokin, ulinastatin, kök hücre tedavileri ve kan purifikasyon tedavileri, ile öncelikle oksijen destek tedavileri ve trombozis profilaksileri diğer klinik endikasyonlara yönelik spesifik ve/ya destek tedavileri ile sekonder bakteriyel enfeksiyonların profilaksisi ve/ya tedavisi amacıyla makrolid grubu yada diğer antibakteriyel ve/ya endikasyon uyarınca diğer kemo-terapötikler klinik pratikte kullanılabilir (19,48-50).

COVID-19 salgını ve bu salgının mevcut bilimsel veriler uyarınca etiyolojik etkeni olduğu kabul edilen SARS-CoV-2'ye dair istisnalar hariç hemen çoğu bilimsel ve klinik düzeydeki veri ve öngörülerin geçmişe dayalı veri ve deneyimler temelinde şekillendiğini bu nedenle de doğası gereği başta bilimsel ve klinik açıdan hemen her düzeyde yeni duruma ilişkin bilgi ve deneyim eksikliği nedeniyle bir ara dönem ve buna ilişkin çoklu komplikasyonlar yaşanmakta olduğu dolayısıyla yaşanmakta olan bu yeni salgın hakkında hemen her yönüyle mevcut bilgi, veri ve gözlemlerin zaman içerisinde değişme ve yenilenme potansiyeli taşıdığını belirtmek gerekir. Özetle COVID-19'da bağışık yanıtların virüs, enfekte bireyin fizyolojik, genetik ve immünojenetik özellikleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillenen hastaların çoğunda enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan verebilen buna karşın zayıf antikor yanıtları ile karakterize immün yanıtlardan özellikle kronik enflamasyon ve/ya immün yetmezlik gibi komorbiditelerin eşlik ettiği daha çok yaşlı kişilerde ise immün fonksiyon bozukluğu sonucu ani ve hızla gelişen yoğun enflamasyon ve sitokinemi fırtınası ile karakterize, pulmoner trombozis ile sonuçlanabilen geniş bir yelpazeyi içerebilmektedir.

Önümüzdeki dönemde COVID-19'a yönelik bireysel düzeyde enfeksiyona duyarlılık, doğal immünite, antikorların fonksiyonu ve kinetiği ile koruyuculuk düzeyi ve süresi, T hücre ve B hücre immün yanıtların dinamiğinin anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışma ve süreçlerin hem aşılama hem de pandemi ile mücadelede daha etkin stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenir. Sonuç olarak COVID-19 oldukça özgün virolojik, klinik ve immünojenetik karakteristik özelliklere sahip olup, enfeksiyonun oluşumu, seyri ve sonuçları virüse, enfekte bireye ve çevresel faktörlerin (demografik, diğer hastalıklar, risk faktörleri, sosyal, ekonomik ve kültürel düzey vb) karşılıklı etkileşimi temelinde şekillenebilmektedir. Dolayısıyla mevcut salgının her yönüyle ucu açık ve bugünden öngörülemezdir.

olası sonuçları olabileceği ihtimali dikkate alınarak gerçekleştirilecek ihtiyatlı karar ve uygulamaların yaşamsal önem taşıdığı açıktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Ç.; Veri Toplama- B.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Ç.; Yazı Taslağı- B.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.Ç.; Data Acquisition- B.Ç.; Data Analysis/Interpretation- B.Ç.; Drafting Manuscript- B.Ç.; Critical Revision of Manuscript- B.Ç.; Final Approval and Accountability- B.Ç.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zhou P, Yan X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. [CrossRef]
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Haagmans BL, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536-54. [CrossRef]
3. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NM. et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak.  *biorRxiv* 2020; [CrossRef]
4. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-19. [CrossRef]
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020;395:809-81. [CrossRef]
6. Guan WJ, Ni, Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. [CrossRef]
7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pua K, Chen Z, Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;94:91-95. [CrossRef]
8. Chen N, Zhou M, Dong Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [CrossRef]
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465-9. [CrossRef]
10. Goyal A, Fabian C-O, E, Schiffer J.T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. *MedRxiv* 2020; [CrossRef]
11. Chang, Mo G, Yuan X, Tao Y, Peng X, Wang F-S. et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(9):1150-52. [CrossRef]
12. Lin WH, Kouyos RD, Adams RJ, Grenfell BT, Griffin DE. Prolonged persistence of measles virus RNA is characteristic of primary infection dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:14989-94. [CrossRef]
13. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1380-8. [CrossRef]
14. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences* 2020;63(3):364-74. [CrossRef]
15. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020; 189(6):1060-1. [CrossRef]
16. Xu, Y-H, Dong J-H, An W-M, Lv X-Y, Yin X-P, Zhang J-Z, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of Novel Coronavirus Pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;80(4):394-400. [CrossRef]
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-69. [CrossRef]
18. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y. et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv* 2020; [CrossRef]
19. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20(5):269-2-70. [CrossRef]
20. Tay MZ, Poy CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Rev Immuno* 2020;20(6):363-74. [CrossRef]
21. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med Virol* 2020;92(4):424-32. [CrossRef]
22. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;180:1-12. [CrossRef]
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3. [CrossRef]
24. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ace2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1-9. [CrossRef]
25. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Med* 2005;1:875-9. [CrossRef]

26. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172(9):629-32. [\[CrossRef\]](#)
27. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN* 2020;10.2139/ssrn.3527420. [\[CrossRef\]](#)
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Press* 2020;27(6):992-1000.e3. [\[CrossRef\]](#)
30. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13. [\[CrossRef\]](#)
31. Herold T, Jurinovic PV, Amreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon MV, Klein M. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4. [\[CrossRef\]](#)
33. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M, Colombo S, Landoni G, Ruggieri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020;22(2):95-7.
34. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures *J Gen Virol* 2008;89:1-47. [\[CrossRef\]](#)
35. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52(6):910-41. [\[CrossRef\]](#)
36. Chen W, Royer WE. Structural insights into interferon regulatory factor activation *Cell Signal* 2010;22:883-87. [\[CrossRef\]](#)
37. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One* 2012;7:e30802. [\[CrossRef\]](#)
38. Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tseng C-TK, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol* 2008;82:4471-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Speciality Collaboration, U. K. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Huang L, Shi Y, Gong B, Jiang L, Liu X, Yang J, et al. Blood single cell immune profiling reveals the interferon-MAPK pathway mediated adaptive immune response for COVID-19 *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
42. Lei L, Qian H, Yang X, Zhou X, Zhang X, Zhang D, et al. The phenotypic changes of  $\gamma\delta$ T cells in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
43. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
44. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):541-3. [\[CrossRef\]](#)
45. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2013;13:875-87. [\[CrossRef\]](#)
46. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao, Su Y, Wang X, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa344 [\[CrossRef\]](#)
47. Perlman S, & Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005;5:917-27. [\[CrossRef\]](#)
48. Sanders JM, Monogue ML, Tomasz Z, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323(18):1824-36. [\[CrossRef\]](#)
49. Liu S, Lien C, Selvaraj P, Wang TT. Evaluation of 19 antiviral drugs against SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
50. McKee DL, Sternberg A, Naujokat C, et al. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;157:104859. [\[CrossRef\]](#)

# EGZERSİZ VE NÖROGENEZ

## EXERCISE AND NEUROGENESIS

Mehmet ÜNAL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** M.Ü. 0000-0002-9275-3020

**Cite this article as:** Unal M. Exercise and neurogenesis. J Ist Faculty Med 2021;84(2):264-8. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0066

### ÖZET

Nörojenез, yeni nöronların oluştuğu biyolojik bir süreçtir. Nöral kök hücreler, embriyogenez sırasında, merkezi sinir sistemini oluşturacak olgun nöronlar halinde çoğalır, göç eder ve farklılaşır. Proliferasyonun, farklılaşmanın ve yer değiştirmenin ardından, egzersiz ile dentat girusda yeni doğan nöronların hipokampusun sinirsel devrelerine ve bellek konsolidasyonu ve öğrenme için önemli olan beyin bölgelerine yerleştiği kanıtlanmıştır. Egzersiz esnasında ve sonrasında "Egzersiz kaynaklı nörojenезi tetikleyen faktörün", son yayınlarda beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) adlı bir molekül olduğunun ön planda tutulduğu görülmektedir. Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, proliferasyon, farklılaşma, olgunlaşma ve hayatta kalma dahil olmak üzere nörojenезden sorumlu birçok fonksiyon için hayati öneme sahiptir. BDNF'nin yanı sıra nöroplastisite ve hipokampal nörojenезde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Vasküler-Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi sinyal yollarının da etkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivitelerde en fazla etkilenen beyin bölgesi hipokampus bölgesidir. Aerobik egzersizlerin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanların hipokampus boyutunda ve fonksiyonlarında anlamlı artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. Egzersizin bir stres haline dönüştürülmemesi önemlidir. Stres hipotalamo-hipofiz-adrenal korteks ekseninde glikokortikoid salınımını artırarak nörojenезi baskılamakta, yeni nöron oluşumuna engel olmaktadır. İstemli yapılan egzersizler bile belirli bir seviyenin üzerinde olursa, tüketici hale geldiğinde yine aynı mekanizma ile nörojenезi engellemektedir. Bu nedenle egzersizin kişiye özel olması ve tükenmeye neden olacak kadar olmaması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Nörojenез, egzersiz, beyin kaynaklı nörotrofik faktör

### ABSTRACT

Neurogenesis is a biological process characterized by the formation of new neurons. During embryogenesis, neural stem cells multiply, migrate, and differentiate into mature neurons that will eventually form the central nervous system. After proliferation, differentiation, and displacement, it has been proven that, during exercise, new neurons in the dentate gyrus settle in the neural circuits of the hippocampus and brain areas that are important for memory consolidation and learning. During and after exercise, the triggering factor for exercise-induced neurogenesis is a molecule called brain-derived neurotrophic factor, also known as BDNF in recent publications. Being a member of the neurotrophin family, BDNF is vital for many functions involved in neurogenesis, including proliferation, differentiation, maturation, and survival. Besides BDNF, signal pathways molecules, such as insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), and vascular endothelial growth factor (VEGF), have also proven to be effective in neuroplasticity and hippocampal neurogenesis. During physical activities, the most affected brain region is the hippocampus. Aerobic exercises have been found to significantly increase the size and function of the human hippocampus, especially when performed with moderate exercise; it is important to ensure that the exercise is not stressful. Stress suppresses neurogenesis by increasing the release of glucocorticoids in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and thus prevents the formation of new neurons. If voluntary exercise exceeds a certain threshold and become exhaustion, neurogenesis is prevented via the same mechanism. Therefore, it is important that exercise is done according to each person's ability and should not cause exhaustion.

**Keywords:** Neurogenesis, exercise, brain induced neurotrophic factor (BDNF Protein)

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** mehmet.unal@yeniuyuzil.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 25.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 05.10.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 15.10.2020 • **Kabul/Accepted:** 05.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 17.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Nörobilim alanında son yıllarda büyük bir heyecan yaşanmaktadır. Araştırmalar sonucu elde edilen bulgular yıllardır bir dogma haline gelmiş olan sinir hücreleri yaşam boyu kendini yenilemez bilgisinin tartışılmasına, hatta son yayınlarla beyinde yeni nöronların oluştuğunun ortaya konulması ile bu görüşün rafa kalkmasına neden olmuştur (1). Bu konu ile ilgili farklı araştırmalar; müzik aleti çalmak, müzik dinlemek, zihinsel faaliyetlerde bulunmak gibi egzersiz dışı faktörlerin yanı sıra, özellikle aerobik egzersizlerin belirgin nörojenize yol açabildiğini göstermiştir (2).

Egzersiz sağlığımız üzerindeki olumlu etkileri sayısız çalışma ile ortaya konulmuştur. Kardiyovasküler hastalıklardan, diyabeti önlemeye, obeziteden bağımsızlık sistemini güçlendirmeye kadar bir çok alanda oldukça önemli etkileri bulunmaktadır (3). Hatta egzersiz kronik hastalıklara gidile engel olabildiği gibi, oluşmuş olan kronik hastalığın kötüye gidişini geciktirmekte, şiddetinin azalmasına neden olmaktadır. Egzersiz, fiziksel dayanıklılığı artırma, yaşam süresini ve kalitesini artırma gibi önemli bir potansiyele sahiptir. Aynı zamanda çeşitli fiziksel rahatsızlıklar için profilaktik ve iyileştirici önlem olarak kullanılmaktadır (4, 5).

Belki de egzersizin arkasındaki en büyük gizem sinir rejenerasyonu, kortikal plastisite ve bilişsel güçlendirme ile ilgilidir (6). Yeni oluşan nöronların özellikle Hipokampus bölgesinde ve Dentat Girus bölgesinde olması, unutkanlığın, demansın da bu bölgeden başladığı düşünüldüğünde oldukça heyecan vericidir.

### Egzersiz ve nörojeniz

Nörobilim alanındaki genel görüş nöronal gelişimin özellikle 8-9 yaşlarına kadar hızla, 18 yaşına kadar daha yaş devam ettiği ve bundan sonra yeni nöron oluşmadığı şeklindedir. Bu paradigma nihayet 20. yüzyılın ikinci yarısında kemirgenlerin (7), primatların (8) ve insanların (9) beyinlerinde olgun nöronların keşfine olanak tanıyan yeni yöntem ve tekniklerin ortaya çıkması ile değişmiştir. Bu beklenmedik sonuç (dogma) beyindeki nöronların sayısının doğumdan sonra durağan kaldığına ve sadece sayıların azalması olasılığının ortaya çıktığına inanıldığı bir zamanda ortaya çıkmıştır. Son yıllarda nörobilim alanındaki en önemli gelişmelerden biri (özellikle nöral rejenerasyon ve plastisite ile ilgili olarak), koşu egzersizlerinin farelerin dentat giruslarında nörojenizi harekete geçirdiklerinin ilk kez kanıtlanması ile olmuştur (10-12).

Nörojeniz, yeni nöronların oluştuğu biyolojik bir süreçtir (13). Nöral kök hücreler, embriyogenez sırasında, merkezi sinir sistemini oluşturacak olgun nöronlar halinde çoğalır, göç eder ve farklılaşır (14). Proliferasyonun, farklılaşmanın ve yer değiştirmenin ardından, egzersiz ile dentat girusda yeni doğan nöronların hipokampusun sinirsel devrelerine ve bellek konsolidasyonu ve öğrenme için önemli olan beyin bölgelerine yerleştiği kanıtlanmıştır (15).

Egzersiz esnasında insan beyinde sadece üç farklı ve spesifik nörojenik alanda nörojeniz oluştuğu ortaya çıkmıştır (16): Hipokampal oluşum (HF), lateral ventriküllerin subventriküler bölgesi (SVZ) ve striatum.

Egzersiz esnasında ve sonrasında "Egzersiz kaynaklı nörojenizi tetikleyen nedir?" Bu soru hala tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen son zamanlarda yayınlanan makaleler beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) adlı bir molekülü ön planda tutmaktadır (17, 18). Nörotrofin ailesinin bir üyesi olan BDNF, proliferasyon, farklılaşma, olgunlaşma ve hayatta kalma dahil olmak üzere nörojenizden sorumlu birçok fonksiyon için hayati öneme sahiptir. BDNF'nin yanı sıra nöroplastisite ve hipokampal nörojenizde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (FGF-2), Vasküler-Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi sinyal yollarının da etkili olduğu gösterilmiştir (19).

Ergenlerde egzersiz yoğunluğunun ve BDNF'nin bellek üzerindeki etkilerini incelemek için yapılmış olan bir çalışmada (20), 12 haftalık egzersiz sonucunda, beyin dokusu oksijenasyonu ve beslenmesinde artışlar, BDNF'deki artışlar ve bellekte gelişmeler olduğunu ortaya konulmuştur.

Yeni bir meta-analiz, akut egzersize yanıt olarak egzersiz yoğunluğu ve periferik BDNF konsantrasyonları arasında bir doz-etki ilişkisini göstermektedir (21). Jeon ve Ha'nın çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir. Jeon ve Ha (20) yaptıkları bir çalışmada, çeşitli yoğunluklardaki aerobik egzersizlerin serum BDNF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortizol düzeyleri ve ergenlerin çalışma belleği üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Araştırmacılar, erkek ortaokul öğrencilerinden (n=40) oluşan bir örneklem oluşturmuşlardır. Katılımcılara haftada dört seans, 12 haftalık bir koşu bandı aerobik egzersiz programı verilmiştir. Katılımcılar yüksek yoğunlukta (YY, %70 oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>)), orta yoğunlukta (OY, %55 VO<sub>2</sub>), düşük yoğunlukta (DY, VO<sub>2</sub>'nin %40'ı) ve kontrol grubu (KG) olarak rastgele seçilmiş dört gruba ayrılmıştır. On iki hafta devam eden egzersiz programlarının ardından alınan kan örnekleri, egzersizlere başlamadan önce alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldığında antrenmanlardan sonra BDNF'nin, DY ve KG'da bir değişiklik olmadığını (p>0,05), OY (p<0,05) ve YY (p<0,01) gruplarında artışlar olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, sadece YY ve KG'de IGF-1'de artışlar olmuş, ancak OY veya DY'de herhangi bir artışa rastlanmamıştır. Benzer bulgular, kortizol düzeylerindeki düzelmeler için gözlemlenmiştir. Ön-teste göre karşılaştırıldığında YY grubunda anlamlı azalmalar (p<0,05) tespit edilmiştir. Ayrıca bellekdeki gelişmeleri değerlendirmek için Wechsler Intelligence Scale'in (K-WISC-111) Kore versiyonu kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, YY grubundaki katılımcıların bellek gelişmeleri, OY, DY veya KG ile kıyaslandığında anlamlı (p<0,01) ölçüde gelişme kaydettiği görülmüştür.

BDNF artışlarının büyüklüğü, Jeon ve Ha'nın çalışmasında gösterildiği gibi düzenli egzersiz programı ile daha da güçlendirilebilir. Ayrıca, Jeon ve Ha'nın (20) çalışması, kronik aerobik egzersizin bilişsel ve motor becerilerinde gelişim sağladığını ifade eden çalışmalar ile paraleldir (22).

Chapman ve ark. (22) fiziksel aktivite ve bilişsel eğitimin beyin kan akımı ve hafıza üzerine etkilerini göstermek için yapmış oldukları çalışmalarında, katılımcıları iki gruba ayırmışlar. Katılımcılar 12 hafta süreyle, haftada üç saat, 1. grup fiziksel aktiviteye, 2. grup bilişsel eğitime tabii tutulmuştur. On iki haftanın başlangıcında, eğitim sırasında ve eğitim sonrasında MRG ve fizyolojik ölçümler yapılmış, bilişsel eğitim grubunda beyin fonksiyonlarının düzelmesi ve beyin bölgelerindeki beyin kan akımının artmış olduğu, fiziksel egzersiz grubunda ise daha fazla hafıza gelişimi gözlemlendiği rapor edilmiştir. İki tür eğitim arasındaki bu belirgin fayda, beyin sağlığını güçlendirmek için kombine egzersizlerin daha iyi bir sonuçlar verebileceğini göstermiştir.

Uzun süreli egzersiz eğitiminin bilişsel fonksiyonun iyileştirilmesindeki etkililiği üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, 6 aylık koşu bandı, beden eğitimi ve aerobik egzersizlerin, bilişsel gerileme olan kişilerde bilişsel işlevleri geliştirdiğini göstermektedir (23).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF) ve egzersiz yoğunluğunun ergenlik dönemi beyinde bellek gelişimi üzerinde sinerjistik etkisi mevcuttur (24). BDNF'in pozitif nöroendokrinolojik etkileri ve sinaptik plastisite aracı olma rolünün altı çizilmektedir (25). Yüksek yoğunluklu kronik aerobik egzersizler ergenlerin çalışan belleğinde nasıl bir iyileşmeye yol açabileceğini etkin bir şekilde vurgulamaktadır. Daha özel olarak, bu çalışma, egzersizin kritik bir gelişim döneminde (ergenlik) belleği iyileştirebileceğini ve yaşlanma sırasında yaşla ilgili bilişsel gerilemeyi daha da azaltabileceğini vurgulamaktadır (26, 27).

Fiziksel aktivitelerde en fazla etkilenen beyin bölgesi hipokampus bölgesidir (26). Aerobik egzersizlerin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanların hipokampus boyutunda (27) ve fonksiyonlarında (11, 28) anlamlı artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu bölge öğrenmenin ve bilgi depolamanın en aktif olduğu alandır. Egzersizle bu bölgede atrofi oluşumunun azaltılabilmesi, hatta engellenebilmesi hafızayı sürekli canlı tutacak, yaşlanmanın getirdiği olumsuzluklara karşı bilişsel anlamda bireyi koruyacaktır.

Yaşlanma ile beynin ağırlığı azalabilmekte, bazı nöron gruplarında hücre ölümü nedeni ile azalma olabilmektedir. Çeşitli nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin, asetilkolin) sentezinde rolü olan enzimler yaşlanma ile azalmaktadır. Yaşlanma ile özgün nöronal döngülerde oluşan anormalliklerin, (bellek, motor etkinlik, duygulanım, uyku örüntüsü, iştah ve nöroendokrin işlevlerdeki

değişimler gibi) yaşlanma ile ilişkili klinik belirtilerin bazılarının nedenleri olduğuna inanılmaktadır (29). Egzersizin, bilişsel gerilemenin başlamasına engel olmak veya hızını yavaşlatmak aracılığı ile yaşla ilişkili unutkanlık ve başta Alzheimer hastalığı (AH) olmak üzere demans hastalığının ortaya çıkmasının ve ilerlemesinin riskini azalttığı bilinmektedir (30). Uzun süren egzersizlerin inflamasyonu baskılayıcı özelliği nedeniyle de AH gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Egzersizin antidepresan etkileri olması nedeniyle günümüzde majör depresyon için tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (25, 30, 31).

Egzersiz yoğunluğu ve periferik BDNF konsantrasyonları arasında bir doz-etki ilişkisi bulunmaktadır. Yüksek yoğunlukta egzersiz yapan bireylerin kontrol grubuna kıyasla yeni öğrenilen bilgileri daha az unuttuğu, bunun da gelişmiş belleğe yol açtığı gösterilmiştir. Kronik aerobik egzersizlerin bilişsel ve motor becerilerde gelişim sağladığı ifade edilmiştir (20).

MR görüntüleri ile de hipokampus bölgesinde hacim atışı tespit edilmiştir. Hipokampus hacminin fiziksel olarak aktif çocuklarda sedanter çocuklar ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu gösterilmiştir (27). Buna bağlı olarak, egzersiz ve BDNF'nin sinerjik etkileri, fizyolojik parametrelerin, akademik performansın ve başarının artmasına ve sağlıklı bir metabolik profilin korunmasına katkıda bulunabilir. Sağlıklı çocuklarda, çocukluktan ergenliğe kadar olan kritik dönemde aerobik egzersiz, bu özellikleri nedeniyle hafızada iyileşmeler sağlayabilir ve yaşla bağlı bilişsel gerilemeyi önleyebilir.

5-bromo-2-deoksiüridin (BrdU) ile boyama ve radyokarbon kullanılarak yapılan tetkiklerde egzersiz sonucu dentat giris nöronlarda artış olduğu gözlemlenmiştir (32). Ayrıca egzersizin, özellikle de aşırıya kaçmadan yapıldığında, insanlarda hipokampus boyutunu arttırdığı ve bunun da gelişmiş hafıza ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (27).

Ayrıca, hipokampal nörojenезin bir yaşam göstergesi olarak serebral kan hacminin insanlarda egzersiz ile iyi korele olduğu bulunmuştur (33).

MRI görüntüleme ile yetişkin insan beyinde görülen hipokampal hacimdeki %1-2/yıl düşüşünün, aerobik antrenmanla tersine döndüğü, artış kaydedildiği görülmüştür (27).

Bu çalışmalar nöroplastisite alanında fizyolojik sağlığın ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesinde kardiyorespiratuar egzersizin (ritmik yürüyüş, hafif tempo koşu, bisiklete binme, tenis oynama, kürek çekme gibi) önemini vurgulamaktadır.

Yüksek yoğunlukta yapılan aerobik egzersizler sonucu günde ortalama 700 yeni nöron oluşmaktadır. Bu beyinin yılda %1,7 gibi bir oranda kendini yenileyebileceği anlamına gelmektedir (34). Bu çalışmalar sonucu ortaya

konulmuş olan yeni nöron oluşumu ile ilgili bulgular, sinir sistemi bozuklukları için yeni terapötik çıktılara yol açabileceği umudunu doğurmuştur. Egzersiz günümüzde majör depresyon için tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda Alzheimer hastalığının, demansın ve yaşa bağlı bilişsel gerilemenin başlamasına engel ve önlenmesine yardımcı olmak için kullanılmaktadır (25).

### Stres ve nörojeniz

Egzersiz bir stres haline dönüştürülmemesi önemlidir. Stres Hipotalamo-hipofiz-adrenal ekseninde glikokortikoid salınımını artırarak nörojenizi baskılamakta, yeni nöron oluşumuna engel olmaktadır. İstemi yapılan egzersizler bile belirli bir seviyenin üzerinde olursa, tüketici hale geldiğinde yine aynı mekanizma ile nörojenizi engellemektedir (35). Bu nedenle egzersizin kişiye özel olması ve tükenmeye neden olacak kadar ağır olmaması önemlidir.

Yapılan çalışmalar, sağlıklı bireyleri egzersize yönlendirmenin ve patolojik durumlarda da uygulanan tedaviye yardımcı tedavi olarak uygulanabileceğinin önemini göstermektedir (21, 22). Bu araştırmalardan elde edilen bulgular, obezler veya tip 2 diabetes mellitus olan hastalarda aerobik egzersizlerin destekleyici tedavi olarak kullanımına ışık tutabilir. Egzersize bağlı BDNF artışı polifajiyi (fazla yemek yeme) azaltır, kan şekerini düşürür ve insülin duyarlılığını ve glikozun oksidasyonunu iyileştirir (36). Buna bağlı olarak, egzersiz ve BDNF'nin sinerjik etkileri, fizyolojik parametrelerin, akademik performansın ve başarının artmasına ve sağlıklı bir metabolik profilin korunmasına katkıda bulunabilir. Sağlıklı çocuklarda, çocukluktan ergenliğe kadar olan kritik dönemde aerobik egzersiz, hafızada iyileşmeler sağlayabilir (27). Ayrıca ileri yaşlarda, yaşa bağlı gelişen bilişsel gerilemeyi önleyebilir (37).

### Rekreasyonel aktiviteler ve nörojeniz

Egzersiz yanı sıra müzik dinlemenin, bir müzik aleti kullanmanın, sosyal ve entelektüel ortamlarda bulunmanın, yeni aktiviteler edinmeye çalışmanın da aynı bilişsel ve nöral etkiler yarattığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Müzik ve fiziksel aktivitenin birlikte yer aldığı dans aktiviteleri yeni nöron oluşumunda oldukça etkili olmaktadır (37). Ayrıca diyet (38) veya cinsel aktivite (39) gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Düzenli yapılan egzersizler zihinsel ve fiziksel olarak bir çok faydaya sahiptir. Bu nedenle egzersiz yapmayı yemek yemek, su içmek gibi doğal bir şekilde yaşamımızın içinde bir yere koymamız gerekmektedir.

Egzersiz bireysel olması gerektiği, herkesin yapabileceği bir egzersiz modalitesi olduğu ve egzersize başlamadan mutlaka bir doktor kontrolünden geçilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Gelecekte, daha fazla araştırma, aerobik egzersiz yapmanın, çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıkları olan kişiler

için kanıt temelli ve düşük maliyetli bir yardımcı tedavi olduğuna dair kanıtları destekleyecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Ü.; Veri Toplama- M.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- M.Ü.; Yazı Taslağı- M.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- M.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.Ü.; Data Acquisition- M.Ü.; Data Analysis/Interpretation- M.Ü.; Drafting Manuscript- M.Ü.; Final Approval and Accountability- M.Ü.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### KAYNAKLAR/REFERENCES



1. Liu PZ, Nusslock R. Exercise and hippocampal neurogenesis: a dogma re-examined and lessons learned. *Neural Regen Res* 2018;13(8):1354-5. [CrossRef]
2. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013;18(5):649-59. [CrossRef]
3. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* 2013;34(11):2972-85. [CrossRef]
4. Ünal M. Alzheimer Hastalarında Egzersiz Uygulamaları. In: Ünal M, editor. *Alzheimer'a Dair Her Şey*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2018.p.139-70.
5. Ünal M, Erdem S, Deniz G. The Effects Of Chronic Aerobic And Anaerobic Exercises On Lymphocyte Subgroups. *Acta Physiol Hung* 2005;92(2):163-71. [CrossRef]
6. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 2017;317:332-9. [CrossRef]
7. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962;135(3509):1127-8. [CrossRef]
8. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(6):3168-71. [CrossRef]
9. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4(11):1313-7. [CrossRef]
10. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386(6624):493-5. [CrossRef]



11. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2(3):266-70. [\[CrossRef\]](#)
12. Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, Lee SW, Pulli B, Clemenson GD, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science* 2018;361(6406):eaan8821. [\[CrossRef\]](#)
13. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124(3):319-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Kempermann G. Activity dependency and aging in the regulation of adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(11):a018929. [\[CrossRef\]](#)
15. O'Leary JD, Hoban AE, Murphy A, O'Leary OF, Cryan JF, Nolan YM. Differential effects of adolescent and adult-initiated exercise on cognition and hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 2019;29(4):352-65. [\[CrossRef\]](#)
16. Woost L, Bazin PL, Taubert M, Trampel R, Tardif CL, Garthe A, et al. Physical Exercise and Spatial Training: A Longitudinal Study of Effects on Cognition, Growth Factors, and Hippocampal Plasticity. *Sci Rep* 2018;8(1):4239. [\[CrossRef\]](#)
17. Ernst A, Frisen J. Adult neurogenesis in humans—common and unique traits in mammals. *PLoS Biol* 2015;13(1):e1002045. [\[CrossRef\]](#)
18. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018;12:52. [\[CrossRef\]](#)
19. Tharmaratnam T, Tabobondung T, Tabobondung T, Doherty S. Synergistic effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and exercise intensity on memory in the adolescent brain: a commentary. *Environ Health Prev Med* 2018;23(1):12. [\[CrossRef\]](#)
20. Jeon YK, Ha CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ Health Prev Med* 2017;22(1):27. [\[CrossRef\]](#)
21. Baptista P, Andrade JP. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation and Possible Functional and Clinical Correlates. *Front Neuroanat* 2018;12:44. [\[CrossRef\]](#)
22. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Keebler MW, DeFina LF, Didehban N, et al. Distinct brain and behavioral benefits from cognitive vs. physical training: a randomized trial in aging adults. *Front Hum Neurosci* 2016;10:338. [\[CrossRef\]](#)
23. Heath M, Weiler J, Gregory MA, Gill DP, Petrella RJ. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *J Alzheimers Dis* 2016;54(3):923-31. [\[CrossRef\]](#)
24. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018;555(7696):377-81. [\[CrossRef\]](#)
25. Gheorghie A, Qiu W, Galea LAM. Hormonal Regulation of Hippocampal Neurogenesis: Implications for Depression and Exercise. *Curr Top Behav Neurosci* 2019;43:379-421. [\[CrossRef\]](#)
26. Davis CL, Cooper S. Fitness, fatness, cognition, behavior, and academic achievement among overweight children: do cross-sectional associations correspond to exercise trial outcomes? *Prev Med* 2011;52:65-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3017-22. [\[CrossRef\]](#)
28. Ehninger D, Kempermann G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cereb Cortex* 2003;13(8):845-51. [\[CrossRef\]](#)
29. Nurten A. Alzheimer Hastalığı ve Nörofizyolojik Değişiklikler. In: Ünal M, editor. *Alzheimer'a Dair Her Şey*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2018;77-87.
30. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504. [\[CrossRef\]](#)
31. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64(2):238-58. [\[CrossRef\]](#)
32. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153(6):1219-27. [\[CrossRef\]](#)
33. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(13):5638-43. [\[CrossRef\]](#)
34. Kempermann G. New neurons for 'survival of the fittest'. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):727-36. [\[CrossRef\]](#)
35. Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2019;147:45-74. [\[CrossRef\]](#)
36. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med* 2014;44:47-56. [\[CrossRef\]](#)
37. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* 2013;34(11):2972-85. [\[CrossRef\]](#)
38. Cardoso A, Marrana F, Andrade JP. Caloric restriction in young rats disturbs hippocampal neurogenesis and spatial learning. *Neurobiol Learn Mem* 2016;133:214-24. [\[CrossRef\]](#)
39. Leuner B, Glasper ER, Gould E. Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones. *PLoS One* 2010;5(7):e11597. [\[CrossRef\]](#)

# DOĞUM VE PELVİK TABAN DİSFONKSİYONU

## DELIVERY AND PELVIC FLOOR DYSFUNCTION

Nezihe KIZILKAYA BEJİ<sup>1</sup> , Elif Zahide ÇELEBİ<sup>1</sup> , Nilgün AVCI<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** N.K.B. 0000-0002-6254-4412; E.Z.Ç. 0000-0003-2806-9272; N.A. 0000-0003-0629-6386

**Cite this article as:** Kizilkaya Beji N, Celebi EZ, Avcı N. Delivery and pelvic floor dysfunction. J Ist Faculty Med 2021;84(2):269-74.  
doi: 10.26650/IUITFD.2020.0032

### ÖZET

Üriner inkontinans, anal inkontinans, pelvik organ prolapsusu ve cinsel disfonksiyon pelvik taban disfonksiyonu kapsamında yer almaktadır. Dünya genelindeki kadınların %41-%65'inde görülmekte olan pelvik taban disfonksiyonunun ortaya çıkışında gebelik ve doğum büyük rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda doğumun sinirlere, kaslara ve bağ dokusuna zarar vererek pelvik taban hasarına neden olduğu ileri sürülmektedir. Özellikle doğuma bağlı obstetrik faktörlerin, epizyotominin, doğumun ikinci evresinin, müdahaleli doğumların ve laserasyonların pelvik taban disfonksiyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vajinal doğumların pelvik taban disfonksiyonunu arttırdığı, sezaryen doğumlar ile ilgili çalışmalarda ise tartışmalı sonuçların olduğu görülmektedir. Bu derlemede, doğumun pelvik taban üzerindeki etkileri incelenerek, güncel literatür doğrultusunda tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Doğum, Pelvik taban, Pelvik taban kusurları

### ABSTRACT

Urinary incontinence, anal incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction are included in the definition of pelvic floor dysfunction. Pregnancy and childbirth play a major role in the emergence of pelvic floor dysfunction, which is seen in 41%-65% of women worldwide. Studies have suggested that childbirth causes damage to the pelvic floor due to damage to nerves, muscles and connective tissue. Particularly, obstetric factors related to labor, episiotomy, second stage of labor, interventions and lacerations have been suggested to be associated with pelvic floor dysfunction. It is seen that vaginal delivery increases pelvic floor dysfunction, and there are controversial results in studies on cesarean delivery. In this review, the effects of childbirth on the pelvic floor were examined and discussed in the light of current literature.

**Keywords:** Birth, Pelvic floor, Pelvic floor disorders

### GİRİŞ

Pelvik taban disfonksiyonu (PTD) üriner inkontinans (Üİ), anal inkontinans (Aİ), pelvik organ prolapsusu (POP) ve cinsel disfonksiyondan oluşmaktadır. Her yaşta görülmesine rağmen ileri yaşlarda daha sık görülmektedir (1). PTD etiyojisi multifaktöryeldir. Yaş, etnik köken, multiparite, doğum şekli, pelvik cerrahi geçmişi, gebelik, kronik öksürük, obezite, aile öyküsü ve genetik PTD gelişimine neden olan risk faktörleri arasında yer almaktadır (2, 3). Doğumun PTD'nun ortaya çıkışında büyük rol oynadığı belirtilmektedir. Doğum sürecinin yaratacağı bu durumu gebelik sürecindeki değişiklikler de etkilemektedir. Gebelikte pelvik taban disfonksiyonuna yol açan nedenler; bebeğin do-

ğum ağırlığı, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, genetik yatkınlık, yaş, intraabdominal basınç ve beslenme olarak sıralanabilir (4). Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler bütün organ ve dokularda fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Pelvik tabandaki konnektif dokuyu yumuşatarak doğuma hazırlayan relaksin hormonu ile üreme hormonu pelvik taban kaslarını olumsuz etkilemektedir. Buna ek olarak büyüyen uterusun intraabdominal basıncı artırması nedeniyle pelvik organlar aşağıya doğru itilmekte ve bu durum da pelvik taban kaslarında sürekli stres ve zorlanmaya neden olmaktadır. Gebeliğin 20. haftasından postpartum altıncı haftaya kadar pelvik taban kas gücünde azalma meydana gelmektedir. Ayrıca gebelikte intra-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** nbeji@biruni.edu.tr

**Başvuru/Submitted:** 01.04.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 25.05.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 27.07.2020 • **Kabul/Accepted:** 29.08.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 08.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

abdominal basınçtan 2-3 kat daha fazla mesane ve üretral basınçta artış meydana gelmektedir (5). Pelvik taban disfonksiyonuna neden olan faktörler ele alındığında doğumun gebelik sürecinden bağımsız olarak düşünülmesi mümkün değildir.

Prevalans, maliyet ve kadınların yaşam kalitesi üzerindeki etkisi nedeniyle pelvik taban disfonksiyonlarının toplum sağlığını etkileyen en önemli problemlerden biri olduğu kabul edilmektedir (6). Dünya genelinde PTD'ü kadınların %41 ila %65'ini etkilemektedir (7). Gelişmekte olan ülkelerde POP prevalansı 19,7 (%3,4 -%56,4), Üİ prevalansı %28,7 (%5,2-%70,8) ve Aİ prevalansı %6,9 (%5,3-%41,0) olarak bildirilmiştir (8). Tanı alan hastaların %20'lik kısmı cerrahi operasyon geçirmekte ve bunların %17'si ikinci bir operasyona gerek duymaktadır. Kadınların %80'i tedavi görmemekte veya konservatif tedaviler (pesser, günlük ped vb.) ile yaşamını sürdürmektedir (9).

Bu derlemenin amacı literatür bilgileri eşliğinde doğumun pelvik taban üzerindeki etkilerini incelemektir.

### **Doğumun pelvik taban üzerine etkisi**

PTD'na neden olan önemli faktörlerden biri doğumdur. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda, doğumun sinirlerle, kaslara ve bağ dokusuna zarar vermesine bağlı olarak (sıkışma, gerilme, yırtılma gibi) pelvik taban hasarına neden olduğu ileri sürülmektedir (9).

Doğum yapmış kadınlarda PTD görülme sıklığının nullipar kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (1). Parite ve üriner inkontinans arasındaki ilişkinin incelendiği (27.000 kadında) EPINCONT çalışmasında, doğumun kadınlar için gerek üreme döneminde gerekse peri-menopozal dönemde üriner inkontinansa neden olan önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise, en az bir PTD görülme oranının doğum sayısı ile doğru orantılı olarak artış gösterdiği bulunmuştur (doğum sayısı bir olanlarda %18,4; doğum sayısı iki olanlarda %24,6; doğum sayısı üç ve üzeri olanlarda %31,4) (11). Doğumun PTD'a etkisinden bahsedilse de vajinal doğumun pelvik taban üzerindeki etkileri net olarak gösterilememiştir. Ancak çalışmalarda vajinal doğumun pelvik taban üzerine olumsuz etkisinden bahsedilmektedir. Pelvik taban kas gücünün vajinal doğum yapan kadınlarda azaldığı ve kas gücündeki azalmanın pelvik taban bozuklukları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (12). İki yüz yirmi yedi kadından oluşan bir kohort çalışmasında pelvik taban kas gücünün ve dinlenme halindeki vajinal basıncın vajinal doğum yapanlarda düşük olduğu bulunmuştur. Ancak dinlenme halindeki vajinal basıncın acil sezaryen olanlarda da anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (13).

Doğumun sinirlere olan etkisinin araştırılmasında pudental sinirin invaziv teknikler ile incelenmesi önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (14). Allen ve arkadaşları, ilk vajinal doğumun, pudental sinir yaralanmasından ve

pelvik diyaframın kısmi denervasyonundan sorumlu olduğunu belirtmiştir (15). Bir başka çalışmada eksternal anal sfinkterde ölçülen pudental sinir terminali motor latensinin (PNMLT: Pudental Nerve Motor Latency Test: Sinirdeki ileti hızını ölçen bir elektrofizyolojik testtir) doğumdan sonra arttığı, pudental sinirin hasara uğradığı bildirilmiştir (16). Doğum sırasında levator ani ve çizgili sfinkter kaslarındaki denervasyon hasarının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kadının aktiviteleri ile giderek kötüleşebileceği ve levator anide sekonder değişikliklere yol açabileceği varsayılmaktadır. Bu görüş doğumdan uzun yıllar sonra bile yaygın olarak görülen pelvik taban disfonksiyonu semptomlarının ortaya çıkışındaki gecikmeyi açıklayabilir (17).

### **Doğumun pelvik taban kas fonksiyonuna ve pelvik organ destek dokusuna etkisi**

Pelvik taban kasları, levator ani ve koksigeal kaslardan (puborektal, pubokoksigeal ve iliokoksigeal) oluşmaktadır. Ayrıca üretral ve anal sfinkter kasları da pelvik tabanın bir parçasıdır. Pelvise mekanik destek pelvik diyafram kasları, endopelvik fasya ve ligamentler tarafından sağlanmaktadır. Levator ani kas kompleksi, pelvik tabanın en büyük kası ve pelvik taban destek sisteminin kritik bir bileşenidir. Bu kas kompleksi, üretra, distal vajina ve rektum etrafında U şeklinde bir askı oluşturur ve böylece bu yapılara destek sağlar. Vajinal doğumda fetal başın levator hiatustan geçişi sırasında baş belirgin bir distansiyon ve deformasyona neden olmakta ve bu bölge 3,26 kat genişlemektedir. Levator ani kaslarının hasar görmesi, ürogenital hiatusun genişlemesine ve pelvik organların aşağı inişine de neden olabilir (18,19). İlk doğumdan hemen sonra levator ani kasının biyometrik ölçümlerini maternal faktörlere, doğum şekline ve bebeğin büyüklüğüne göre karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada vajinal veya operatif vajinal doğum yapan kadınlarda hiatal alanın sezaryen olanlara göre anlamlı olarak büyük olduğu saptanmıştır (20). Bazı MR (Manyetik Rezonans) ve ultrason çalışmaları POP olan kadınlarda levator ani kas hasarı oranının arttığını göstermiştir (21, 22). Ayrıca stres üriner inkontinans (SÜİ) olan kadınlarda levator ani kas hasarının arttığı bildirilmiştir (23). POP prevalansı ve insidansı için risk faktörlerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada nullipar kadınlarla karşılaştırıldığı paritenin POP prevalansını arttırdığı tespit edilmiştir (24). On beş çalışmanın incelendiği sistematik derlemede paritenin ve vajinal doğumun POP gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır (25). Bin on bir kadından oluşan kohort çalışmasında spontan vajinal doğumun POP ve SÜİ ile ilişkili olduğu ancak müdahaleli doğumun POP riskini arttırdığı belirtilmiştir (26). İki yüz doksan kadının araştırmaya alındığı bir başka çalışmada ise tek vajinal doğumun POP riskini 10 kat arttırdığı sezaryenin ise POP ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (27).

### **Üriner inkontinans**

Uluslararası Kontinans Topluluğu (International Continence Society-ICS), üriner inkontinansı istemsiz idrar kaçır-

ma olarak tanımlanmaktadır (28). Ülkemizde Üİ prevalansı %16,4-%49,7 olarak belirtilmiştir (29). Torrisi ve arkadaşları tarafından (2012) postpartum 2-3. günlerde ve 3. ayda olan 744 kadını kapsayan çalışmada, vajinal doğum yapan kadınlarda Üİ prevalansı %27, sezaryen olanlarda ise %12 olarak bulunmuştur. Vajinal doğumun Üİ için güçlü bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (6). On beş çalışmanın incelendiği bir sistematik meta-analiz derlemede sezaryen ile karşılaştırıldığında vajinal doğumun SÜİ riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır (30).

### **Anal inkontinans**

Anal inkontinans (AI), istemsiz dışkı veya flatus kaçırma olarak tanımlanmaktadır (31). Anal inkontinans gelişiminde anal sfinkter hasarı ve pudental sinir nöropatisinin neden olduğuna dair iki önemli görüş vardır. Sfinkter hasarının en yaygın olduğu doğum şeklinin forsepsle doğum olduğu bildirilmiştir (32). Ek olarak ilk vajinal doğumun anal sfinktere en çok hasar veren neden olduğu daha sonraki doğumların ise pudental sinir yaralanmasına yol açtığı belirtilmektedir (33). Postpartum anal inkontinans şikayeti olan kadınlarda anormal pudental sinir fonksiyonu paternleri değerlendirilen bir çalışmada, kadınların %31'inde pudental sinir hasarının nörofizyolojik bulguları saptanmıştır (34). On sekiz çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede doğum şekli ile doğum sonrası artmış AI semptomları arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş ve doğum şekli ile AI arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Müdahaleli doğumun (forsepsle doğum) AI riskini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca normal vajinal doğumla karşılaştırıldığında müdahaleli doğumlarda daha fazla semptom görülmüştür (35). Obstetrik anal sfinkter onarımı sonrası AI semptomlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada semptomların müdahaleli doğum ve hasar şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (31). Obstetrik anal sfinkter hasarına en çok neden olan faktörler müdahaleli doğum ve ilk vajinal doğum olarak gösterilse de bebeğin makrozomik olması, oksipitoposterior pozisyon ile doğum kanalında ilerlemesi, doğum eyleminin ikinci evresinin uzaması ve omuz distosisinin de hasarın oluşmasında etkili olduğu belirtilmektedir (36).

### **Pelvik taban disfonksiyonunda obstetrik faktörler**

Doğuma bağlı obstetrik faktörlerin (epizyotomi, doğumun ikinci evresi, forseps veya vakum kullanımı ve laserasyonlar) pelvik taban disfonksiyonları ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Doğumun ikinci evresinde levator ani kasının (özellikle pubokoksigeal kas) belirgin gerilime maruz kaldığı gösterilmiştir (37). Doğum öncesi ve sonrası pudental sinir fonksiyonu karşılaştırıldığında, denervasyon nedeninin doğum eyleminin ikinci evresinde meydana geldiği belirtilmiştir (38). Vajinal doğum eyleminin uzamış ikinci evresinin, doğum şeklinin, sezaryen zamanının ve diğer obstetrik risk faktörlerinin postpartum Üİ üzerindeki etkisini

incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada uzamış doğum eyleminin ikinci evresinin postpartum üriner inkontinansla ilişkili olduğu bildirilmiştir (39).

Müdahaleli doğumun levator kas yaralanması riskini artırdığı bilinmektedir (37). Forseps destekli doğumun levator hiatus üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada forsepsle doğumun levator ani hasarı ile ilişkili olduğu ve pubovisseral kas avülsiyonunun (travmasının) vajinal doğuma göre daha yaygın olduğu gözlenmiştir (40). Buna karşılık, levator yaralanması nadiren sezaryenden sonra da görülebilmektedir (15). Forseps kullanımının vakum kullanımına göre levator ani avülsiyon hasarı riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (41). Doğum şekline göre disparoni yaşama sıklığına bakıldığında ise oranlar acil sezaryende %43,6, vakum kullanılan vajinal doğumda %40, normal vajinal doğumda %37,4 ve elektif sezaryende %23,8 olarak belirtilmiştir (3).

Epizyotomi, fetüsün kolay ve zorlanmadan doğması, perineal laserasyonların önlenmesi amacıyla doğumun ikinci aşamasında perineye yapılan insizyon olarak tanımlanmaktadır (42). Ancak çalışmalar epizyotominin şiddetli perineal laserasyonlar (43), disparoni (44) ve Üİ (45) ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Mediolateral epizyotominin puerperal pelvik taban kuvveti ve disfonksiyonuna etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada mediolateral epizyotominin Üİ, AI ve POP'a karşı koruma sağlamadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca epizyotominin, spontan perineal laserasyonlara kıyasla düşük pelvik taban kas kuvveti, disparoni ve perineal ağrı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (46). İlk doğumdan bir yıl sonra oluşan PTD'nun derecesini belirlemek amacıyla 198 kadın ile yapılan bir çalışmada epizyotomi uygulanan kadınların SÜİ gelişimine eğilimli oldukları bulunmuştur (3). Doğum yapan kadınlarda postpartum SÜİ sıklığını ve SÜİ'yi etkileyen sosyodemografik özellikleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, doğumda yardımcı araç kullanımının ve epizyotomi uygulanmasının vajinal doğum yapanlarda SÜİ oluşumu için risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir (47). Soligo ve arkadaşları tarafından (2016) yapılan çalışmada, postpartum üçüncü ayda 685 kadın araştırmaya alınmış, gebelik öncesi dönem, gebelik, doğumda vakum uygulanması ve şiddetli perineal laserasyonların pelvik taban disfonksiyonları için risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir (48). Çalışmaların aksine 16 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede mediolateral epizyotominin obstetrik anal sfinkter hasarını önlemede rol oynayabileceği bildirilmektedir (49).

### **Pelvik taban disfonksiyonu ve elektif sezaryen**

Sezaryen abdomene ve uterusu yapılan insizyonla fetüsün doğurtulmasıdır. Genel olarak sezaryen; vajinal doğumla birlikte maternal veya fetal morbidite ve mortalitede belirgin artış riski varsa uygulanır. Sezaryen endikasyonları; geçirilmiş sezaryen öyküsü, fetal distres, sefalopelvik uyumsuzluk, ilerlemeyen eylem, prezentasyon anomali-

leri, çoğul gebelikler, iri fetüs şeklinde sıralanabilir (42). Ayrıca anne isteği nedeniyle sezaryen yapılması artan oranların sebebi olarak gösterilmektedir. Elektif sezaryen herhangi bir endikasyon olmadan gebenin isteği üzerine eylem başlamadan önce planlanarak yapılan doğumdur. Maternal mortalite ve morbidite vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryende daha yüksektir (33). Sezaryenin PTD'na karşı koruyucu olup olmadığı tartışmalıdır. Parite, doğum şekli ve pelvik taban disfonksiyonu arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryenin PTD'nun oluşmasında nullipariteye benzer şekilde koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Pelvik taban disfonksiyonunun vajinal doğum yapan kadınlarda anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur. Aşırı aktif mesane görülme oranının vajinal doğum yapanlarda sezaryen olanlara göre 1,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (50). Postpartum dönemde pelvik taban kas gücü, üriner inkontinans ve anal inkontinans incelemek amacıyla 128 kadının araştırılmaya alındığı bir çalışmada, pelvik taban kas gücünün vajinal doğum yapan kadınlarda anlamlı derecede azaldığı sezaryenin ise bu azalmaya karşı koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (51).

Bu bulgulara aksi yönde sezaryenin pelvik taban için koruyucu olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Gebelik ve doğumun objektif ölçüm teknikleri ile pelvik taban üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla hazırlanan bir derlemede sezaryenin koruyucu olmadığı belirtilmiştir (52). Cochrane veritabanlı bir sistematik derlemede sezaryenin Aİ için koruyucu olmadığı ortaya konulmuştur (53). Sezaryen olan primiparlarda iki yıl sonra üriner inkontinans ve PTD prevalansını belirlemek amacıyla 220 kadın ile yapılan kesitsel bir çalışmada sezaryenin Üİ oluşumunu önlemediği belirtilmiştir (54). Yapılan bir başka çalışmada ise doğumun ikinci evresinde uygulanan sezaryenin PTD gelişimine karşı koruyucu olmadığı saptanmıştır (55).

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar incelendiğinde doğumun pelvik taban disfonksiyonu gelişmesine neden olan bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Doğum şekline baktığımızda vajinal doğum yapan kadınlarda üriner inkontinans, anal inkontinans ve pelvik organ prolapsusu görülme sıklığı daha fazladır. Ancak doğumun pelvik taban üzerindeki patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Sezaryenin pelvik taban hastalıklarının gelişimini önlediğine dair yapılan çalışmalar çelişkilidir. Doğumun pelvik taban üzerindeki etkisini anlamak ve buna dair önlemler almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Veri Analizi/Yorumlama- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Yazı Taslağı- N.K.B.,

E.Z.Ç., N.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Son Onay ve Sorumluluk- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Data Analysis/Interpretation- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Drafting Manuscript- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Critical Revision of Manuscript- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.; Final Approval and Accountability- N.K.B., E.Z.Ç., N.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kepenekci I, Keskinilic B, Akınsu F, Cakir P, Elhan AH, Erkek AB, et al. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery and parity. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):85-94. [CrossRef]
2. Bozkurt M, Ender Yumru A, Şahin L. Pelvic floor dysfunction, and effects of pregnancy and mode of delivery on pelvic floor. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53(4):452-458. [CrossRef]
3. Lipschuetz M, Cohen SM, Libergall-Wischnitzer M, Zbedat K, Hochner-Celnikier D, Lavy Y, et al. Degree of bother from pelvic floor dysfunction in women one year after first delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:90-4. [CrossRef]
4. Kahyaoğlu Süt H. Gebelik ve doğumun pelvik taban yetersizlikleri üzerine etkisi: önlenmesi ve korunmada hemşirenin rolü. *GUSBD* 2015;4(2):292-304.
5. Kızılkaya Beji N, Satır G, Çayır G. Effect of pregnancy process on urinary system and pelvic floor and nursing approach. *Bezmialem Science* 2020;8(2):206-11. [CrossRef]
6. Torrisi G, Gianfranco M, Bernasconi F, Perrone A, Trezza G, Guardabasso V, et al. A prospective study of pelvic floor dysfunction related to delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160(1):110-5. [CrossRef]
7. Bilgiç Çelik D, Kızılkaya Beji N. Pelvik taban fonksiyon bozuklukları ve yaşam kalitesi. *İ.Ü.F.N. Hem. Derg* 2012;20(1):69-79.
8. Walker GJA, Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. *Int Urogynecol J* 2011;22(2):127-35. [CrossRef]
9. Kömürçü Ö, Uğur G. Doğuma bağlı ortaya çıkan pelvik taban değişiklikleri. *Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni* 2017;4:25-34.
10. Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, Hunskaar S. Age- and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1004-10. [CrossRef]
11. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kerton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300(11):1311-6. [CrossRef]
12. Friedman S, Blomquist JL, Nugent JM, McDermott KC, Munoz A, Handa VL. Pelvic muscle strength after childbirth. *Obstet Gynecol* 2012;120(5):1021-8. [CrossRef]

13. Hilde G, Staer-Jensen J, Siafarikas F, Engh ME, Braekken IH, Bo K. Impact of childbirth and mode of delivery on vaginal resting pressure and on pelvic floor muscle strength and endurance. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):50.e1-7. [CrossRef]
14. Akagündüz N. Primiparlarda doğum şeklinin mesane boynu ve pelvik tabana anatomik ve fonksiyonel etkisinin değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). İstanbul: TC. Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman E.A.H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. 2011.
15. Albrich SB, Laterza RM, Skala C, Salvatore S, Koelbl H, Naumann G. Impact of mode of delivery on levator morphology: a prospective observational study with three-dimensional ultrasound early in the postpartum period. *BJOG* 2012;119(1):51-61. [CrossRef]
16. Dietz HP, Wilson PD. Childbirth and pelvic floor trauma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(6):913-24. [CrossRef]
17. Memon H, Handa VL. Pelvic floor disorders following vaginal or cesarean delivery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(5):349-54. [CrossRef]
18. Martelucci J, Bergamini C, Palla G, Simoncini T, Naldini G, Valeri A. Functional anatomy of the pelvic floor. In: Martelucci J, editors. *Electrical Stimulation for Pelvic Floor Disorders*. New York Dordrecht London: Springer Cham Heidelberg; 2015.p.19-42. [CrossRef]
19. Memon HU, Handa VL. Vaginal childbirth and pelvic floor disorders. *Women's Health* 2013;9(3):265-77. [CrossRef]
20. Falkert A, Endress E, Weigl M, Seelbach-Göbel B. Three-dimensional ultrasound of the pelvic floor 2 days after first delivery: influence of constitutional and obstetric factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(5):583-8. [CrossRef]
21. DeLancey JOL, Morgan DM, Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2007;109(2):295-302. [CrossRef]
22. Dietz HP, Simpson JM. Levator trauma is associated with pelvic organ prolapse. *BJOG* 2008;115(8):979-984. [CrossRef]
23. DeLancey J, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):46-53. [CrossRef]
24. Kudish BI, Iglesia CB, Gutman RE, Sokol AI, Rodgers AK, Gass M, et al. Risk factors for prolapse development in white, black and hispanic women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011;17(2):80-90. [CrossRef]
25. Vergeldt TFM, Weemhoff M, Int'Hout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2015;26:1559-73. [CrossRef]
26. Handa VL, Bloomquist JL, Knoepp LR, Hoskey KA, McDermott KC, Munoz A. Pelvic floor disorders 5-10 years after vaginal or cesarean childbirth. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):777-84. [CrossRef]
27. Quiroz LH, Munoz A, Shippey SH, Gutman RE, Handa VL. Vaginal parity and pelvic organ prolapse. *J Reprod Med* 2010;55(3-4):93-98.
28. D'Ancona C, Haylen B, Oelke M, Abranches-Monteiro L, Arnold E, Goldman H, et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2019;38(2):433-77. [CrossRef]
29. Basak T, Kok G, Guvenc G. Prevalence, risk factors and quality of life in Turkish women with urinary incontinence: a synthesis of the literature. *Int Nurs Rev* 2013;60(4):448-60. [CrossRef]
30. Tahtinen RM, Carwright R, Tsui JF, Aaltonen RL, Aoki Y, Cardenas JL, et al. Long-term impact of mode of delivery on stress urinary incontinence and urgency urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(1):148-58. [CrossRef]
31. Kuismanen K, Nieminen K, Karjalainen K, Lehto K, Uotila J. Outcomes of primary anal sphincter repair after obstetric injury and evaluation of a novel three choice assessment. *Tech Coloproctol* 2018;22:209-214. [CrossRef]
32. Shin GH, Toto EL, Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2015;110(4):521-9. [CrossRef]
33. Yalçın Ö. Ürojinekoloji ve pelvik rekonstrüktif cerrahi. 1. baskı, Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık; 2007.
34. Fitzpatrick M, O'Brien C, O'Connell PR, O'Herlihy C. Patterns of abnormal pudendal nerve function that are associated with postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):730-5. [CrossRef]
35. Pretlove SJ, Thompson PJ, Toozs-Hobson PM, Radley S, Khan KS. Does the mode of delivery predispose women to anal incontinence in the first year postpartum? a comparative systematic review. *BJOG* 2008;115(4):421-34. [CrossRef]
36. Balachandran AA, Thakar R. Risk factors for and management of obstetric anal sphincter injury. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2019;29(4):93-7. [CrossRef]
37. Shek KL, Dietz HP. Intrapartum risk factors for levator trauma. *BJOG* 2010;117(2):1485-92. [CrossRef]
38. Herbert J. Pregnancy and childbirth: the effects on pelvic floor muscles. *Nurs Times* 2009;105(7):38-41.
39. Brown SJ, Gartland D, Donath S, MacArthur C. Effects of prolonged second stage, method of birth, timing of caesarean section and other obstetric risk factors on postnatal urinary incontinence: an Australian nulliparous cohort study. *BJOG* 2011;118(8):991-1000. [CrossRef]
40. Krofta L, Otcenasek M, Kasikova E, Feyerleis J. Pubococcygeus-puborectalis trauma after forceps delivery: evaluation of the levator ani muscle with 3D/4D ultrasound. *Int Urogynecol J* 2009;20:1175-81. [CrossRef]
41. Memon HU, Blomquist JL, Dietz HP, Pierce CB, Weinstein MM, Handa VL. Comparison of levator ani muscle avulsion injury after forceps-assisted and vacuum-assisted vaginal childbirth. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1080-7. [CrossRef]
42. Coşkun AM. Kadın sağlığı ve hastalıkları hemşireliği el kitabı. İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları; 2012.
43. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:1-51. [CrossRef]
44. Ejegard H, Ryding EL, Sjögren B. Sexuality after delivery with episiotomy: a long-term follow-up. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:1-7. [CrossRef]
45. Torkestani F, Zafarghandi N, Davati A, Hadavand SH, Garshasbi M. Case-controlled study of the relationship between delivery method and incidence of post-partum urinary incontinence. *J Int Med Res* 2009;37(1):214-9. [CrossRef]
46. Sartore A, De Seta F, Maso G, Pregazzi R, Grimaldi E, Guaschino S. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):669-73. [CrossRef]

47. Kokabi R, Yazdanpanah D. Effects of delivery mode and sociodemographic factors on postpartum stress urinary incontinency in primipara women: a prospective cohort study. *J Chin Med Assoc* 2017;80(8):498-502. [\[CrossRef\]](#)
48. Soligo M, Livio S, De Ponti E, Scebba I, Carpentieri F, Serati M, et al. Pelvic floor assessment after delivery: how should women be selected? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;206:153-7. [\[CrossRef\]](#)
49. Vergheze TS, Champaneria R, Kapoor DS, Latthe PM. Obstetric anal sphincter injuries after episiotomy: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2016;27:1459-67. [\[CrossRef\]](#)
50. Lukacz ES, Lawrence JM, Contreras R, Nager CW, Lubner KM. Parity, mode of delivery, and pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1253-60. [\[CrossRef\]](#)
51. Zizzi PT, Trevisan KF, Leister N, Cruz CS, Riesco MLG. Women's pelvic floor muscle strength and urinary and anal incontinence after childbirth: a cross-sectional study. *Rev Esc Enferm USP* 2017;51:e03214. [\[CrossRef\]](#)
52. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *Int Urogynecol J* 2018;29:327-38. [\[CrossRef\]](#)
53. Nelson RL, Furner SE, Westercamp M, Farguhar C. Cesarean delivery for the prevention of anal incontinence (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(2):CD006756. [\[CrossRef\]](#)
54. Barbosa AMP, Marini G, Piculo F, Rudge CVC, Calderon IMP, Rudge MVC. Prevalence of urinary incontinence and pelvic floor muscle dysfunction in primiparae two years after cesarean section: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2013;131(2):95-9. [\[CrossRef\]](#)
55. Crane AK, Geller EJ, Bane H, Ju R, Myers E, Matthews CA. Evaluation of pelvic floor symptoms and sexual function in primiparous women who underwent operative vaginal delivery versus cesarean delivery for second-stage arrest. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2013;19(1):13-16. [\[CrossRef\]](#)

# HİDRADENOMA PAPİLLİFERUM OF THE VULVA: CASE REPORT

## VULVAR HİDRADENOMA PAPİLLİFERUM: OLGU SUNUMU

Ayhan ATIGAN<sup>1</sup> , Derya KILIÇ<sup>1</sup> , Yeliz ARMAN KARAKAYA<sup>2</sup> , Ömer Tolga GÜLER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Denizli, Turkey

<sup>2</sup>Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Denizli, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** A.A. 0000-0002-7257-0593; D.K. 0000-0001-8003-9586; Y.A.K. 0000-0002-6669-9972; Ö.T.G. 0000-0001-6673-8604

**Cite this article as:** Atigan A, Kilic D, Arman Karakaya Y, Guler OT. Hidradenoma papilliferum of the vulva: case report. J Ist Faculty Med 2021;84(2):275-7. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0097

### ABSTRACT

Hidradenoma papilliferum (HP) is a rare, small, benign, cystic, papillary, slow growing tumour arising from the apocrine gland in the anogenital region of adult women. A 54-year-old patient had an asymptomatic nodule in the vulvar region for three months. Approximately a 1x1.5 cm nodular formation was observed on the left labium minus. In the pathological examination of the tissue removed by local excision, the diagnosis of the hidradenoma papilliferum was made. Hidradenoma papilliferum, which is a rare condition, has been presented in literature.

**Keywords:** Apocrine gland, hidradenoma papilliferum (HP), vulva

### ÖZET

Hidradenoma papilliferum (HP), yetişkin kadınların anogenital bölgesindeki apokrin bezinden kaynaklanan nadir, küçük, iyi huylu, kistik, papiller, yavaş büyüyen bir tümördür. Elli dört yaşında ki hasta üç ay boyunca vulvar bölgesinde asemptomatik bir nodül nedeniyle başvurdu. Sol labium minus üzerinde yaklaşık 1x1.5 cm nodüler oluşum gözlemlendi. Lokal eksizyonla çıkarılan dokunun patolojik incelemesinde hidradenoma papilliferum tanısı kondu. Nadir görülen bir durum olan hidradenoma papilliferum literatür eşliğinde sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Apokrin bez, hidradenoma papilliferum (HP), vulva

### INTRODUCTION

Hidradenoma papilliferum (HP) is a rare benign tumour of the apocrine glands most commonly located on the vulva in woman of reproductive age. It usually occurs as an asymptomatic flesh-coloured nodule which is a slow growing benign cystic papillary tumour in the anogenital area (1). Hidradenoma papilliferum of the vulva, also known as "tubular adenoma of the vulva" was first described in 1878 by Werth, who defined it as a cystic tumour with a cylindrical epithelium that shares some pathological features with papillary adenoma of the breast (2). Differential diagnosis can be difficult due to Bartholin cysts/abscesses, lipoma and some premalign/malignant vulval lesions. It is necessary to be very cautious in pathohistological examination, since it can clinically mimic carcinoma. This article aims to present hidradenoma papilliferum, which is a rare condition of vulva, in the light of relevant literature.

### CASE REPORT

A 54-year-old female patient presented an asymptomatic nodule of 3 months duration in the vulva. On examination, a well-circumscribed and size 1x1.5 cm nodule was seen surface to ulcer on the outer aspect of the left labium minus. The nodule was firm and not tender and the surface slightly eroded. There were no abnormal findings after systemic examination. The pap-smear and HPV co-test of the patient who was sexually active was negative. Systemic laboratory values were within normal limits. Speculum and bimanual examinations were essentially normal. Written informed consent was obtained from the patient.

Removal with local excision was discussed with the patient. The extracted specimen was taken for pathological examination. On cut section, it was cystic and showed the presence of papillary projections in the cystic cavity.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dratigan@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 12.05.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 05.06.2020 •

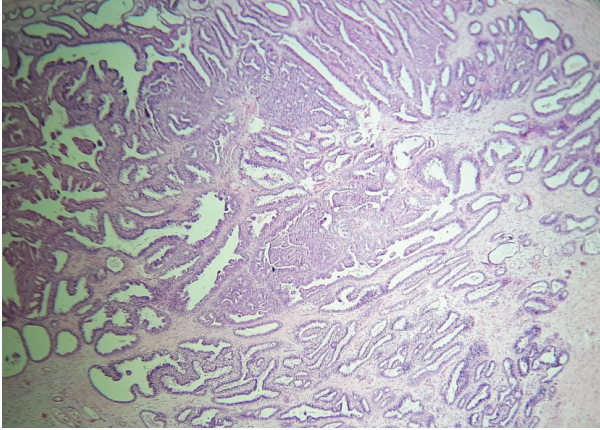
**Last Revision Received/Son Revizyon:** 26.07.2020 • **Accepted/Kabul:** 07.09.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 17.03.2021



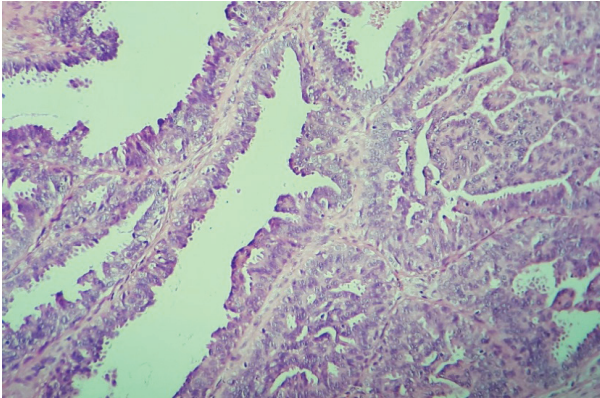
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Microscopic examination shows a well-limited lesion consisting of papillary and tubular structures (Figure 1). The lumen was lined by columnar cells with an oval staining nucleus located near the base and a faintly eosinophilic cytoplasm. Decapitation secretion was seen inside the lumen (Figure 2).



**Figure 1:** A well-limited lesion consisting of papillary and tubular structures, Hematoxylin&Eosin (H&E), x100.

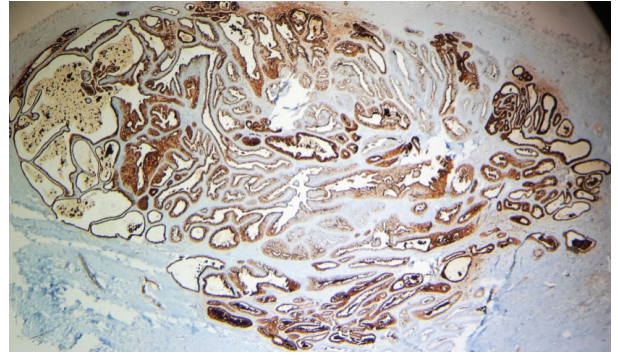


**Figure 2:** Tubular lumen structure is showed, H&E, x200.

Immunohistochemical (IHC) staining examination was as follows: p53 (-), PANCK (+), Ki-67 7%, EMA (+), GCDPF15 (+), AR 90% (+), ER 90% (+), PR 50% (+), S100 in the myoepithelial layer (+), CK7 (+), CK20 (-), CEA (+) (Figure 3). In the light of microscopic findings, the diagnosis of hidradenoma papilliferum was made. The woman is well after 6 months of follow-up.

## DISCUSSION

Hidradenoma papilliferum, also known as papillary hidradenoma, is the most common benign lesion of the female anogenital area derived from the anogenital mammary-like glands (3).



**Figure 3:** CEA positive staining, IHC, x100.

Hidradenoma papilliferum is an uncommon benign neoplasm arising from apocrine glands, seen in middle-aged females, commonly between the ages of 30-49 years (4). It is believed to arise from the anogenital glands and exhibits both apocrine and eccrine differentiation, with the former being more common (5). Although dermoscopy is a useful tool for vulvar HP, there are no clearly defined macroscopic criteria for vulvar HP (6). It usually presents itself as a solitary, slow growing (size range: 2 mm–3 cm), painless nodule/tumour on the labia majora/minora/sulcus between them or in the perianal area. Skene duct cysts, epidermal inclusion cysts, seborrheic dermatitis, acrochordon (fibroepithelial polyp), fibroma, fibromyoma, dermatofibroma, lipoma, syringoma, hemangioma, lymphangioma, angiokeratoma, pyogenic granuloma, papillomatosis, varicose veins and malignancy could be considered among the clinical differential diagnoses. The tumour usually has a good prognosis. Infrequently, it may harbour a malignant or premalignant lesion such as vulvar invasive squamous cell carcinoma, Paget's disease and melanoma.

When an adult female presents a nodular lesion in the anogenital area, hidradenoma papilliferum should be kept in mind along with other conditions such as sexually transmitted diseases and other benign and malignant tumours. The diagnosis is made by histopathological examination. The absence of a macroscopic image, for the case we requested to report after the pathological diagnosis was made, is the limitation of our study. The sample taken is necessary for both diagnosis and treatment.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; Data Acquisition- A.A., D.K., Y.A.K.; Data Analysis/Interpretation- A.A., Y.A.K.; Drafting Manuscript- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; Critical Revision of Manuscript- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; Final Approval and Accountability- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; Veri Toplama- A.A., D.K., Y.A.K.; Veri Analizi/Yorumlama- A.A., Y.A.K.; Yazı Taslağı- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.; Son Onay ve Sorumluluk- A.A., D.K., Y.A.K., Ö.T.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Daniel F, Mahmoudi A, de Parades V, Flejou JF, Atienza P. An uncommon perianal nodule: Hidradenoma papilliferum. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(2):166-8. [\[CrossRef\]](#)
2. Guiote-Domínguez MV, Serrano-Falcón MM, Linares-Solano J, Burkhardt-Pérez P, Serrano-Ortega S, Naranjo-Sintes R. Lesión nodular en la región vulvar [Nodular lesion in the vulvar region]. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(6):435-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Konstantinova AM, Michal M, Kacerovska D, Spagnolo DV, Stewart CJ, Kutzner H, et al. Hidradenoma Papilliferum: A Clinicopathologic Study of 264 Tumors From 261 Patients, With Emphasis on Mammary-Type Alterations. *Am J Dermatopathol* 2016;38(8):598-07. [\[CrossRef\]](#)
4. Kambil SM, Bhat RM, D'Souza DC. Hidradenoma papilliferum of the vulva. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:523-4. [\[CrossRef\]](#)
5. Meeker JH, Nenbecker RD, Helwig EB. Hidradenoma papilliferum. *Am J Clin Pathol* 1962;37:182-95. [\[CrossRef\]](#)
6. Tosti G, Salvini C, Barisani A, Grazi R, Pirola S, Cantisani C, et al. Vulvar hidradenoma papilliferum. A clinical and dermoscopic study in a case series. *Clin Exp Dermatol* 2020;45(8):1035-9. [\[CrossRef\]](#)

# OLGU SUNUMU: AZİTROMİSİN PROVOKASYONU ESNASINDA ANAFİLAKSİ

## CASE REPORT: ANAPHYLAXIS DURING AZITHROMYCIN PROVOCATION

Ayşe SÜLEYMAN<sup>1</sup> , Esra ÖZEK YÜCEL<sup>1</sup> , Sevgi SİPAHİ ÇİMEN<sup>1</sup> , Zeynep HIZLI DEMİRKALE<sup>1</sup> ,  
Cevdet ÖZDEMİR<sup>1,2</sup> , Zeynep TAMAY<sup>1</sup> , Nermin GÜLER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** A.S. 0000-0002-9190-6849; E.Y.Ö. 0000-0003-3712-2522; S.S.Ç. 0000-0003-3026-0906; Z.H.D. 0000-0001-6159-9895; C.Ö. 0000-0002-9284-4520; Z.T. 0000-0002-3200-5493; N.G. 0000-0002-9702-0491

**Cite this article as:** Suleyman A, Yucel Ozek E, Sipahi Cimen S, Hizli Demirkale Z, Ozdemir C, Tamay Z, et al. Case report: anaphylaxis during azithromycin provocation. J Ist Faculty Med 2021;84(2):278-80. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0098

### ÖZET

Klaritromisin ve azitromisin çocuklarda sık kullanılan oral makrolid antibiyotiklerdir. Makrolidler düşük alerjenitelerinden dolayı nispeten güvenli antibiyotiklerdir yine de hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilecekleri bilinmektedir. Azitromisin, klaritromisine kıyasla daha ağır reaksiyonlar yapabilmektedir. En sık reaksiyon makülopapüler döküntüdür ve makrolidlerle ilişkili anafilaksi son derece nadirdir. Bugüne kadar az sayıda makrolidlerle ilişkili anafilaksi olgusu bildirilmiştir. Makrolid alerjilerinin tanısı için deri testleri yeterli değildir ve kesin tanı için oral provokasyon testi yapılması gerekmektedir. Burada amoksisilin-klavulanik asit ve klaritromisini tolere edemediği provokasyon testi ile gösterilmiş ve oral azitromisin provokasyon testi sırasında anafilaksi gelişen bir vakayı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Anafilaksi, azitromisin, ilaç alerjisi, ilaç provokasyon testi

### ABSTRACT

Clarithromycin and azithromycin are the most frequently prescribed oral macrolide antibiotics for children. Macrolides are relatively safe antibiotics due to their low allergenicity, but are nevertheless known to cause hypersensitivity reactions. Azithromycin appears to be responsible for severe reactions more often than clarithromycin. The most common reactions are maculopapular exanthems, and macrolide-induced anaphylaxis is exceptionally rare. Skin tests are not enough for the diagnosis of macrolide allergies, and oral provocation tests are necessary for a definite diagnosis. Here, we present a case of anaphylaxis during oral provocation with azithromycin, in which intolerance to amoxicillin-clavulanic acid and clarithromycin have been verified by provocation testing previously.

**Keywords:** Anaphylaxis, azithromycin, drug allergy, drug provocation test

### GİRİŞ

Makrolidlere karşı bildirilen reaksiyonlar daha çok ürtikeryal veya makülopapüler döküntü şeklindedir (1, 2). Makrolid alerjisi tanısında deri testlerinin güvenilirliği ve kullanılan iritan olmayan ilaç konsantrasyonları ile ilgili fikir birliği yoktur (3-6). Ancak kesin tanı için ilaç provokasyon testi (İPT) yapılması gerektiği görüşü ortaktır (7, 8). Azitromisinin, klaritromisine göre daha alerjenik olduğu

ve aralarında çapraz reaksiyon olabileceği bildirilmektedir (6).

Alerji polikliniğine ilaç alerji şüphesi ile başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünde birden fazla ilaç ile reaksiyon öyküsü vardır ancak doğrulanma oranı çok düşüktür (7).

Klaritromisin ve amoksisilin klavulonik asit ile pozitif ilaç provokasyon testi olması nedeniyle alternatif ilaç bulmak

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** draysesuleyman@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 09.12.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 02.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 15.04.2020 • **Kabul/Accepted:** 25.04.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 04.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

için yapılan azitromisin provokasyon testinde anafilaksi gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta ilaç alerjisi şüphesi ile birimize yönlendirildi. Hastanın altı aylıkken üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile oral yoldan klaritromisin kullandığı dönemde ilk uygulama dozundan 30 dakika sonra ürtikeryal döküntüsü gelişmesi nedeni ile tedavisi kesilmiş. Ayrıca, bir yaşında iken amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin ikinci gününde, son dozdan 30 dakika sonra makülopapüler döküntüsü olmuş ve ilaç kesilmiş. On dört aylık iken tekrar klaritromisin kullanılmış ve ilk dozdan 30 dakika sonra ürtikeryal döküntü tekrar gelişmiş, ürtikere rağmen setirizin eklenerek klaritromisin tedavisi bir haftaya tamamlanmış. Bu süreçte döküntüleri azalmış, ancak tamamen gerilememiş. Yirmi dört aylıkken tekrar oral amoksisilin-klavulanik asit kullanımı esnasında makülopapüler döküntüsü gelişmiş.

Altı aylıkken başlayan hışıltı şikayeti olan hastaya iki yaşından itibaren düzenli flutikazon propionat 200 mcg/gün kullanması önerilmiş. Ablasında bir kez oral amoksisilin-klavulanik asit kullanımı sonrası döküntü olmuş, ancak daha sonraki kullanımında herhangi bir reaksiyon gözlenmemiş. Hastanın iki teyzesinde de ağrı kesicilere ve adını bilmedikleri antibiyotiklere karşı ilaç alerjisi öyküsü varmış.

Geliş muayenesinde; ateş; 36,8°C, solunum sayısı; 14/dk, kalp tepe atımı 85/dk, arteriyel tansiyonu; 98/56 mm/Hg. Tartı:15kg (50p), boy: 98 cm (50-75p) idi. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

## LABORATUVAR TESTLERİ

Hastanın standart alerji deri testi negatifti. Kan sayımında hemoglobin: 12 g/dL, lökosit: 8770 /mm<sup>3</sup>, trombosit; 434.500/mm<sup>3</sup>, total eozinofil: 400/mm<sup>3</sup>. Eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/ saat, immunoglobulin (Ig) E: 272 IU/ml, IgG: 987 mg/dl, IgA:112 mg/dl, IgM: 95 mg/dl idi. Serum triptaz düzeyi: 1,3 ng/ml (normal) olarak saptandı.

### Deri testleri

Hastaya Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (*European Network for Drug Allergy*) rehberine göre ilaç alerjisi için testler yapıldı. Önce deri delme testi (DDT), negatif ise intradermal test (İDT) yapıldı (8).

Hastaya sırası ile benzil penisilin ve sefuroksim sodyum ile deri testleri yapıldı ve her ikisi de negatif saptandı. Klaritromisin deri testi için DDT 50 mg/ml konsantrasyonda, İDT: 0,5 mg/L ve 0,05 mg/L (1:1000) konsantrasyonlarında yapıldı. Hastada yapılan tüm testler negatif saptandı.

## İlaç provokasyon testleri

İlaç provokasyon testleri (İPT) hastane şartlarında, monitörize edilerek yapıldı. Hasta test tamamlandıktan sonra iki saat daha gözlemlendi, reaksiyon olmaması durumunda evde beş gün daha kullanması söylendi.

Provokasyon testleri bir hafta ara ile önce penisilin V, daha sonra sefuroksim aksetil ile yapıldı. Her ikisi de negatif sonuçlandı. Bu testlerden bir hafta sonra oral amoksisilin-klavulanik asit ile iki ay sonra da klaritromisin ile İPT yapıldı. Oral amoksisilin-klavulanik asit ile test esnasında reaksiyon gelişmedi, ancak evde uygulamanın ikinci gününde son dozdan üç saat sonra ürtiker ve anjiyödem gelişmesi nedeni ile ilacın kesildiği öğrenildi.

Klaritromisin ile İPT esnasında ikinci dozdan yirmi dakika sonra ürtikeryal plakları gelişmesi nedeni ile test kesildi ve hastaya oral setirizin verildi.

Klaritromisin ile çapraz reaksiyon olasılığı nedeniyle sekiz hafta sonra azitromisin ile İPT yapıldı. Test esnasında ilk dozdan 10 dakika sonra ürtikeryal döküntü, öksürük, hırıltılı solunum ve nefes darlığı gelişmesi nedeni ile anafilaksi tanısı konuldu. Hastaya 0,15 mg intramusküler adrenalin yapıldı. Hasta 12 saat hastanede izlendi, bifazik reaksiyon gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Makrolidlere bağılı anafilaksi daha çok vaka sunumu şeklindedir. Ben-Shoshan ve arkadaşları astım, besin alerjisi ve atopik dermatit öyküsü olan, dört yaşındaki bir hastada oral klaritromisine bağılı ağır anafilaksi bildirmiştir. Bu hasta daha önce klaritromisini tolere edebiliyorken, tedavinin dördüncü gününde, son dozdan bir saat sonra anafilaksi gelişmiş ve dört kez adrenalin ihtiyacı olmuş. Anafilaksi tablosunun ağır seyretmesi hastanın eşlik eden astımı olması ile ilişkilendirilmiş (9).

Makrolid alerjisinin değerlendirildiği bir çalışmada testleri tamamlanabilen 66 hastanın üçünde (%4,5) azitromisin ile anafilaksi olduğu bildirilmiş, bir hastada intravenöz azitromisinin ikinci dozunda anafilaksi geliştiği belirtilmiştir. Bu hastada klaritromisin ile de anafilaksi öyküsü mevcut olduğu, diğer hastalardan birinde oral azitromisinin ilk dozundan, diğerinde ise ikinci dozundan sonra anafilaksi geliştiği bildirmiştir. Bu çalışmada azitromisin 1:10000 konsantrasyonda intravenöz ilaç formunu kullanarak deri delme ve İDT yapılmış. Üç hastanın ikisinde deri delme testlerinde zayıf pozitiflik, diğer hastada ise sadece İDT’de pozitiflik saptanmış. Yazarlar azitromisin ile deri testi deneyimleri az olduğu için tüm hastalara deri delme testi sonucundan bağımsız İDT yaptıklarını ve bu hastalara İPT yapılmadığını belirtmişlerdir (6). Klaritromisin için ise bizim kullandığımız konsantrasyonlarda deri testleri yapılmış.

Klinik olarak hastamızın beta laktam bir antibiyotik ve makrolid grubu bir antibiyotik ile reaksiyonu olmasına rağmen immunolojik mekanizmalarla ilgisi gösterilemedi. Azitromisin ülkemizde intravenöz formu olmaması nedeni ile deri testi yapılamadı, klaritromisinin ise intravenöz preparatı ile yapılan deri testinde pozitiflik saptanmadı. Klaritromisin deri testleri standart değildir, kullanılan maksimum iritasyon olmayan konsantrasyonu belirlenmemiştir (10). Bu nedenle hastada klaritromisin deri testinin negatif sonuçlandığı düşünülmüştür. Hastada gelişen reaksiyonun non immunolojik mekanizmalarla olması ya da doğal ilacın reaksiyon yapmayıp reaksiyona yol açan antijenik determinantın klaritromisin metabolitlerden biri ile olması da mümkündür.

İlaça bağılı anafilaksi çocuklarda beta laktam grubu antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağılı bildirilmektedir. Anafilaksi genellikle daha önceden duyarlaşmış olan hastada tekrar karşılaşma sonucu oluşur (11). Daha önce kullanmadığı halde bu hastada azitromisin ile anafilaksi gelişmesi, klaritromisin ve azitromisin arasındaki moleküler benzerlikten kaynaklanan çapraz reaksiyona bağlanmıştır.

Sonuç olarak, bu vaka azitromisinin çocuklarda nadir de olsa anafilaksiye neden olabileceğini, klaritromisin ve azitromisin arasında çapraz reaksiyon olabileceğini, klaritromisin ve azitromisin alerjisi tanısının konulabilmesi için hastane şartlarında deneyimli personel ve uygun ekipman varlığında İPT yapılması gerektiğini göstermektedir.

---

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Veri Toplama- A.S., S.S.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- A.S., A.Ö.Y., Z.H.D.; Yazı Taslağı- A.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.G., C.Ö., Z.T.; Son Onay ve Sorumluluk- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Süpervizyon- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Data Acquisition- A.S., S.S.Ç.; Data Analysis/Interpretation- A.S., A.Ö.Y., Z.H.D.; Drafting Manuscript-A.S.; Critical Revision of Manuscript- N.G., C.Ö., Z.T.; Final Approval and Accountability- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.; Supervision- A.S., E.Ö.Y., S.S.Ç., Z.H.D., Z.T., C.Ö., N.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Kuruvilla M. Macrolide Allergy. İn: Khan DA, Banerji A editors. Drug Allergy Testing. St. Louis, Missouri; Elsevier; 2018.p.128-36. [CrossRef]
2. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1):121-6. [CrossRef]
3. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: an extensive review. Pediatr Allergy Immunol 2014;25(6):534-43. [CrossRef]
4. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104(5):417-9. [CrossRef]
5. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yılmaz EA, Sekerel BE. Testing for clarithromycin hypersensitivity: a diagnostic challenge in childhood. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(2):330-2.e1. [CrossRef]
6. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1):121-6. [CrossRef]
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. Allergy 2014;69(4):420-37. [CrossRef]
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer WL. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/ EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68(6):702-12. [CrossRef]
9. Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN. Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child. Allergy 2009;64(6):962-3. [CrossRef]
10. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Organ J 2013;6(1):18. [CrossRef]
11. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol 2019;30(3):269-76. [CrossRef]

# DEPRESYON VE KİŞİLİK DEĞİŞİKLİLERİ İLE ORTAYA ÇIKAN GLİOBLASTOMA: BİR OLGU SUNUMU

## GLIOBLASTOMA PRESENTED WITH DEPRESSION AND PERSONALITY CHANGES: A CASE REPORT

Yaşar KAPICI<sup>1</sup> , Olga BAYAR KAPICI<sup>2</sup> , Aslı EGELİ<sup>1</sup> , Atilla TEKİN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup>Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** Y.K. 0000-0002-9248-9426; O.B.K.0000-0003-0863-9127; A.E. 0000-0002-7563-365X; A.T. 0000-0002-2281-6719

**Cite this article as:** Kapici Y, Bayar Kapici O, Egeli A, Tekin A. Glioblastoma presented with depression and personality changes: a case report. J Ist Faculty Med 2021;84(2):281-4. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0082

### ÖZET

Glioblastoma, erişkinlerde en sık görülen kötü prognozlu bir beyin tümörüdür. Her ne kadar GBM'nin klinik seyrinde ilk semptomlar nörolojik belirtiler şeklinde olsa da, psikiyatrik belirtiler de eşlik edebilir. Duygudurum ve kişilik değişiklikleri, anksiyete ve psikoz GBM'de en sık görülen psikiyatrik belirtilerdir. Bu yazıda, acil servise sosyal içe çekilme, anhedoni, iştahsızlık, uyku düzensizliği ve kişilik değişiklikleri ile başvuran 57 yaşında bir erkek hasta bildirilmiştir. Bu olguda, beyin görüntüleme incelemelerinde 7x4 cm büyüklüğünde sol frontoparietal bölgeden başlayıp temporal loba uzanan ve kitle etkisi gösteren bir lezyon saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Glioblastoma, anhedoni, depresyon, kişilik değişiklikleri

### ABSTRACT

Glioblastoma is the most common poor prognosis brain tumor in adults. Although neurological signs are often seen as first symptoms at clinical course of GBM, psychiatric symptoms also accompany the presentation. Mood and personality changes, anxiety and psychosis are the most common psychiatric symptoms in presentation of GBM. In this article, a 57-year-old man admitted to emergency unit with social isolation, anhedonia, loss of appetite, sleep disturbances and personality changes is reported. In this case, a 7x4 cm-sized lesion with a mass effect from the left frontoparietal region and extending to the temporal lobe was found.

**Keywords:** Glioblastoma, anhedonia, depression, personality changes

### GİRİŞ

Glioblastoma (GBM), erişkinlerde en sık görülen kötü prognozlu beyin tümörlerinin başında gelmektedir. GBM, sıklıkla bir beyin hemisferinde tek kitle şeklinde ortaya çıkar ve serebrospinal sıvı yolu ile karşı beyin hemisferine yayılım gösterir (1).

GBM, birçok farklı nörolojik ve psikiyatrik semptomla kendini gösterebilir. GBM olgularında nöropsikiyatrik belirtiler tümörün lokalizasyonu veya bası etkisine göre farklılık gösterebilir (2). Kitle etkisiyle daha çok nörolojik belirtiler

ortaya çıkarken, bazı olgularda sadece psikiyatrik belirtilerle ortaya çıkabilir. Keschner ve arkadaşları beyin tümörü olan 530 hastanın %78'inde psikiyatrik semptomların olduğunu, %18'inde ise hastalığın ilk olarak psikiyatrik belirtilerle kendini gösterdiğini ifade etmişlerdir. Birçok beyin tümörü gibi GBM de depresyon, anksiyete, kişilik değişiklikleri ve psikoz gibi birçok psikiyatrik belirtiyeye sebep olabilir (3). Beyin tümörlerinin sebep olabileceği farklı psikiyatrik manifestasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu makalede, depresif yakınmalar ve kişilik değişiklikleri ile başvuran bir GBM olgusu sunulmuştur.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dryasarkapici@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 03.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 28.08.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 03.10.2020 • **Kabul/Accepted:** 14.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 22.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

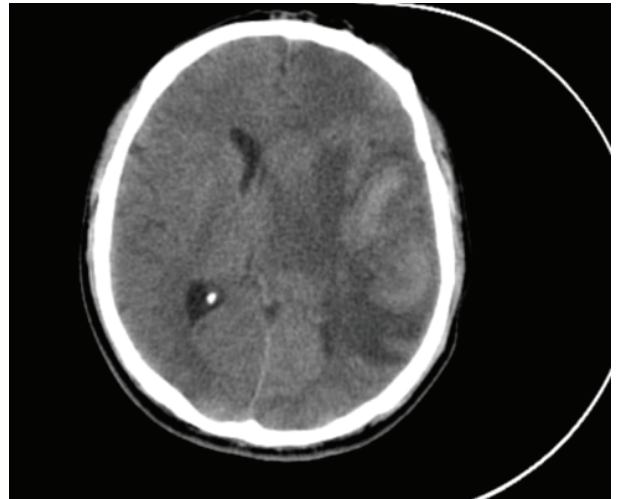
**Tablo 1.** Beyin tümörlerinin sebep olabileceği psikiyatrik görünüm

Yazarlar	Yayın türü	Tümör tipi	Psikiyatrik görünüm
Franssen ve Sienaert, 2019 (14).	Olgu sunumu	Glioblastom	Kataton
Petzold ve ark., 2018 (15).	Olgu sunumu	Glioblastom	Doğum sonrası depresyon
Zivkovic ve ark., 2014 (16).	Olgu sunumu	Epidermoid tümör	Depresyon, bellek kaybı, iştah artışı
Collins ve ark., 2014 (17).	Kesitsel çalışma (n=482)	Glioma	Kişilik ve davranış değişiklikleri
Sundararajan ve ark., 2014 (18).	Retrospektif (n=678)	Glioma	Bilişsel ve davranışsal değişiklikler
Arber ve ark., 2013 (19).	Kesitsel çalışma (n=22)	Glioblastom	Kişilik ve davranış değişiklikleri
Assefa ve ark., 2012 (20).	Olgu sunumu	Meninjiom	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete
Cheema ve ark., 2010 (21).	Olgu sunumu	Glioblastom	Depresyon, suisidal düşünceler
Bunevicius ve ark., 2008 (22).	Olgu serisi (n=8)	Meninjiom	Depresyon ve psikotik belirtiler
Paul ve ark., 2000 (23).	Olgu sunumu	Plasmositom	Kişilik değişiklikleri

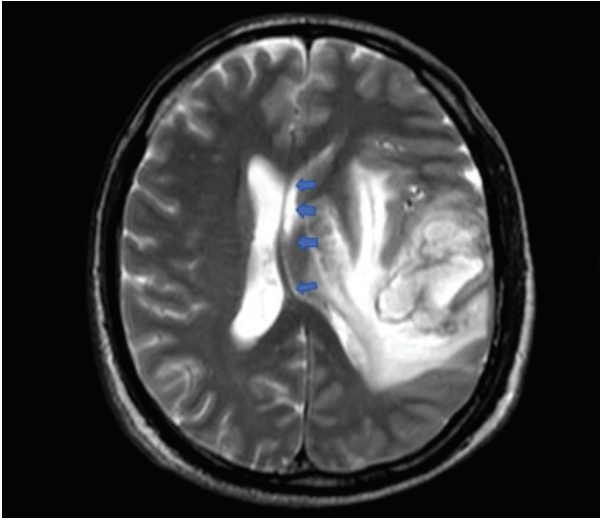
## OLGU SUNUMU

Olgu, 57 yaşında eşinden dört yıl önce boşanmış ve tek başına yaşayan bir erkek hastadır. Son bir aydır içe kapanma, arkadaşları ile iletişimde belirgin azalma, iştahsızlık ve kilo kaybı, konuşmada azalma, kişilik özelliklerinde dikkat çeken değişiklikler olması (dürtü inhibisyonunda azalma, uygun olmayan cinsel davranışlar, sosyal medya uygulamalarında tanımadığı insanlara cinsel içerikli iletiler göndermesi gibi) sebebiyle acil servise getirildi. Acil serviste değerlendirilen hastanın ruhsal durum muayenesinde bilinci açık ve koopere idi, ancak görüşmeye isteksiz ve göz kontağı kısıtlı idi. Öz-bakımı azalmıştı. Duygulanımı kısıtlı idi, reaksiyon süresi uzamıştı. Konuşma miktarı ve hızı ile psikomotor aktivitesi oldukça azalmıştı. Düşünce içeriği negativist tutumu sebebiyle değerlendirilemedi. Yakınlarından alınan bilgilere ve geçmiş psikiyatrik muayene kayıtlarına göre son 7 yıldır ara ara benzer depresif yakınmaları olduğu, bu sebeple duloksetin 60 mg/g kullandığı, ancak son 1 aydır depresif yakınmalara eşlik eden kişilik değişiklikleri olduğu öğrenildi. Hastanın aynı zamanda Tip 2 DM ve kronik hepatit B tanıları mevcuttu. Hasta depresyon ön-tanısı ve oral alımının ileri derecede azalması sebebiyle psikiyatri kliniğine yatırıldı. Hastanın davranış ve kişilik değişikliklerinin son bir ay içerisinde meydana gelmesinden dolayı daha uzun bir prodroma sahip olan fronto-temporal demans tanısı düşünülmedi. Hastanın mevcut klinik semptomlarının tedaviye rağmen kötüleşmesi ve kişi oryantasyonunun da bozulması üzerine hastanın organik ayırıcı tanısını yapmak amacıyla geniş rutin tetkikleri ve kranial MRG istendi. Ancak hastanın MRG çekimi sırasında ajite olması üzerine çekim süresi daha kısa olan kranial BT incelemesi yapıldı. Hastanın biyokimya ve hemogram değerleri normal sınırlarda saptandı. Hastanın kranial BT incelemesinde sol serebral hemisferde sulkuslarda silinme, frontoparietal bölgeden temporal bölgeye dek uzanım gösteren 7x4 cm boyutlu, hiper-

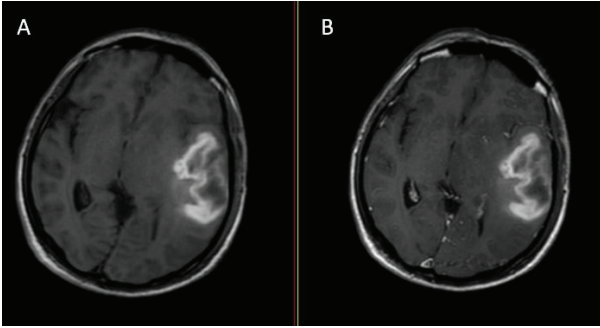
dens, hemorajik lezyon ile uyumlu görünüm ve etrafında hipodens yoğun vazojenik ödem ile uyumlu görünüm izlendi. Ayrıca bası etkisine bağlı olarak sol lateral ventrikül silinmiş, orta hattın sağına doğru yaklaşık 7 mm shift mevcuttu (Resim 1). Hasta nöroloji birimine konsülte edildi. Nöroloji görüşüyle beyin MR ile yeniden konsültasyonu istendi. Hastanın kranial MR incelemesinde ise hemorajik tümör izlenimi veren görünüm saptandı (Resim 2, 3). Hastanın beyin cerrahisi konsültasyonu istendi ve yoğun bakım ünitesinde takibi sağlandı. Beyin ödemi olması sebebiyle hasta acil ameliyata alındı. Kitle eksizyonu ve dekompresyon yapıldı. Hastada post-op afazi



**Resim 1:** Yapılan kontrastsız bilgisayarlı tomografi incelemesinde sol serebral hemisferde sulkuslarda silinme mevcuttu. Frontoparietal bölgeden temporal bölgeye dek uzanım gösteren 7x4 cm boyutlu, hiperdens, hemorajik lezyon ile uyumlu görünüm ve etrafında hipodens yoğun vazojenik ödem ile uyumlu görünüm izlendi. Bası etkisine bağlı olarak sol lateral ventrikül silinmiş, orta hattın sağına doğru yaklaşık 7 mm shift mevcuttu.



**Resim 2:** Prekontrast beyin MRG incelemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde aksiyel kesitlerde lezyon etrafındaki yoğun vazojenik ödem, sol lateral ventriküle baskı ve orta hattın sağına doğru shift oklarla gösterilmiştir.



**Resim 3:** T1 ağırlıklı görüntülerde aksiyel kesitlerde kontrastsız (A) ve kontrastlı (B)

ve sağ hemipleji gelişti. Kitlenin sitopatolojik incelemesi neticesinde, glioblastoma tanısı konuldu.

İncelemede subakut dönem hemoraji ile uyumlu görünüm izlenmiş olup lezyonda belirgin kontrast tutulumu mevcut değildi.

## TARTIŞMA

Beyin tümörleri tuttukları bölgelere göre nöropsikiyatrik semptomlar gösterebilir. Frontal lob tümörlerinde abuli, kişilik değişiklikleri, yargılamada bozulma, motor defisitler, inkontinans ve bakış anormallikleri görülebilir. Temporo limbik bölge tümörlerinde işitsel ve görsel varsanılar, mani, panik ataklar ve amnezi ortaya çıkabilir. Bunların dışında oksipital bölge, korpus kallozum ve intraventriküler bölgeleri tutan tümörlerde lokalize belirtiler meydana gelmebilir (4).

Bir evre IV astrositom olan GBM, her 10.000 hastanın birinde ortaya çıkan ve ortalama 14 ila 15 aylık bir hayatta kalma süresine izin veren en yaygın birincil malign merkezi sinir sistemi tümörüdür (5). GBM, santral sinir sisteminde tutulum bölgesi, yayılım alanı ve baskı etkisine göre birçok nöropsikiyatrik belirtinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bazı GBM olguları, kendini belirgin nörolojik bulgu olmadan sadece psikiyatrik semptomlarla gösterebilir. GBM olgularında sık eşlik eden psikiyatrik bozuklukların başında depresyon ve diğer duygudurum bozuklukları ile anksiyete bozuklukları gelmektedir. Duygudurum bozukluğu belirtilerinin ortaya çıktığı GBM olgularında sıklıkla frontal lob, temporal lob ve limbik sistem tutulumunun olduğu bildirilmiştir (6-8). Bazı çalışmaların bulgularına göre, özellikle frontal lob ve korpus kallozum tutulumu gösteren GBM olgularında depresif yakınmalarla beraber hızlı bilişsel değişiklikler ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (9-11). Cheema ve arkadaşları, anhedoni ve suicidal fikirleri olan bir depresif olguda sol frontotemporal alanda uzanım gösteren bir GBM tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da, belirgin bir nörolojik defisit olmasına rağmen depresif belirtilerin ön planda olduğu görülmektedir. Ayrıca olgumuzun dikkat çekici özelliklerinden biri de, hastanın acil servise başvurusuna sebep olan depresif yakınmalarının yanında kişilik özelliklerinde farkedilen değişikliklerdir. Beyin görüntüleme bulgularına göre, tümörün özellikle frontoparietal alandan temporal alana doğru tutulum ve baskı etkisi izlenimi göstermesi hastanın depresif yakınmalarına eşlik eden kişilik değişikliklerini açıklayabilir. Nitekim SSS'de özellikle frontal lobun hasar gördüğü durumlarda hem depresif yakınmaların hem de kişilik değişikliklerinin ortaya çıkabileceğini bildiren araştırmalar mevcuttur (12, 13). Bizim olgumuzda ayırıcı tanıda frontotemporal demans da düşünülmüş, ancak kişilik değişiklikleri ile beraber hiperoralite ve hiperseksüalite gibi belirtilerin olmaması ve nörogörüntüleme kliniği açıklayabilecek görünümün olması tanıyı frontotemporal demans tanısından uzaklaştırmıştır.

Sonuç olarak GBM her ne kadar hızlı ilerleyen ve kendini erken dönemde de nörolojik belirtilerle gösterebilen bir tümör olsa da, bazı olgularda ilk belirtiler depresif yakınmalar gibi psikiyatrik semptomlar şeklinde olabilir. Bu sebeple, özellikle organik ayırıcı tanı yapılması gerektiği düşünülen olgularda klinisyenlerin beyin görüntüleme tekniklerini de kullanmaları yararlı olabilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.K., A.T.; Veri Toplama- Y.K., A.E.; Yazı Taslağı- Y.K., A.T., A.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-A.T.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.K., O.B.K., A.E., A.T.



**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Y.K., A.T.; Data Acquisition-Y.K., A.E.; Drafting Manuscript- Y.K., A.T., A.E.; Critical Revision of Manuscript- A.T.; Final Approval and Accountability- Y.K., O.B.K., A.E., A.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl 4):iv1-62. [CrossRef]
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507. [CrossRef]
- Keschner M, Bender MB, Strauss I. Mental symptoms associated with brain tumor: a study of 530 verified cases. *JAMA* 1938;110:714-8. [CrossRef]
- Madhusoodanan S, Danan D, Moise D. Psychiatric manifestations of brain tumors: diagnostic implications. *Expert Rev Neurother* 2007;7(4):343-9. [CrossRef]
- Mugge L, Mansour TR, Crippen M, Alam Y, Schroeder J. Depression and glioblastoma, complicated concomitant diseases: A systemic review of published literature. *Neurosurg Rev* 2020;43(2):497-511. [CrossRef]
- Leo RJ, Frodey JN, Ruggieri ML. Subtle neuropsychiatric symptoms of glioblastoma multiforme misdiagnosed as depression. *BMJ Case Reports CP* 2020;13(3):e233208 [CrossRef]
- Cheema FA, Badr A, Iqbal J. Glioblastoma multiforme presenting as treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(1):123-e126. [CrossRef]
- Madhusoodanan S, Danan D, Moise D. Psychiatric manifestations of brain tumors: diagnostic implications. *Expert Rev Neurother* 2007;7(4):343-9. [CrossRef]
- Moise D, Madhusoodanan S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr* 2006;11(1):28-31. [CrossRef]
- Yapıcı-Eser H, Onay A, Öztöp-Çakmak Ö, Egemen E, Vanlı-Yavuz EN, Solaroğlu İ. Rare case of glioblastoma multiforme located in posterior corpus callosum presenting with depressive symptoms and visual memory deficits. *BMJ Case Rep* 2016;2016:pii:bcr2016216505. [CrossRef]
- Zhang YY, Ruan LX, Zhang S. Rapid progression of glioblastoma multiforme: a case report. *Oncol Lett* 2016;12(6):4803-6. [CrossRef]
- Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron* 2014;83(5):1002-18. [CrossRef]
- Dixon ML, Thiruchselvam R, Todd R, Christoff K. Emotion and the prefrontal cortex: an integrative review. *Psychol Bull* 2017;143(10):1033. [CrossRef]
- Franssen A, Sienaert P. Temporal glioblastoma presenting as catatonia. *BMJ Case Rep* 2019;12(3):e224017. [CrossRef]
- Petzold J, Severus E, Meyer S, Bauer M, Daubner D, Krex D, Juratli TA. Glioblastoma multiforme presenting as postpartum depression: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):1-4. [CrossRef]
- Zivković N, Marković M, Mihajlović G, Jovanović M. Surgical treatment of intradiploic epidermoid cyst treated as depression. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(1):67-71. [CrossRef]
- Collins A, Sundararajan V, Brand CA, et al. Clinical presentation and patterns of care for short-term survivors of malignant glioma. *J Neurooncol* 2014;119(2):333-41. [CrossRef]
- Sundararajan V, Bohensky MA, Moore G, et al. Mapping the patterns of care, the receipt of palliative care and the site of death for patients with malignant glioma. *J Neurooncol* 2014;116(1):119-26. [CrossRef]
- Arber A, Hutson N, de Vries K, Guerrero D. Finding the right kind of support: a study of carers of those with a primary malignant brain tumour. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17(1):52-8. [CrossRef]
- Assefa D, Haque FN, Wong AH. Case report: anxiety and fear in a patient with meningioma compressing the left amygdala. *Neurocase* 2012;18(2):91-4. [CrossRef]
- Cheema FA, Badr A, Iqbal J. Glioblastoma multiforme presenting as treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(1):123.E26 [CrossRef]
- Bunevicius A, Deltuva VP, Deltuviene D, Tamasauskas A, Bunevicius R. Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. *CNS Spectr* 2008;13(11):950-8. [CrossRef]
- Paul RH, Piatt AL, Whelihan WM, Malloy PF. Neuropsychological and magnetic resonance imaging abnormalities associated with a plasmacytoma of the frontal dura: a case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13(2):143-7.

## CORRIGENDUM: ANAEROBIC BACTERIA ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS IN A UNIVERSITY HOSPITAL AND RESISTANCE OF ANAEROBIC GRAM-NEGATIVE RODS TO ANTIBIOTICS

HATA BİLDİRİMİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ANAEROP BAKTERİLER VE ANAEROP GRAM-NEGATİF ÇOMAKLARIN ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ

Lütfiye ÖKSÜZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the author: L.Ö. 0000-0002-6722-141X

Cite this article as: Anaerobic bacteria isolated from clinical specimens in a university hospital and resistance of anaerobic Gram-negative rods to antibiotics. J Ist Faculty Med 2020;83(4):397-406. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0074

Unintentional mistake in the ranking of authors' names in the 23<sup>rd</sup> reference of the article published on page 397 in the 4<sup>th</sup> issue of the 83<sup>rd</sup> volume of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine 2020 was realized. It is stated **that the names of the authors in the reference should not be in the order of "Kesli R, Demir C", but "Demir C, Kesli R"**. The author of the published article apologizes to the readers, and authors whose names are in the wrong order for this mistake. The explanations required to eliminate the mistakes in the article are given below. The corrected version of the article can be accessed at: <https://cdn.istanbul.edu.tr/file/JTA6CLJ8T5/2AFF7B12EDAC498C8A14C12059ABD52C>

Correct author order for the reference 23: **Demir C, Keşli R**. Identification of Anaerobic Gram-Negative Bacilli Isolated from Various Clinical Specimens and Determination of Antibiotic Resistance Profiles with E-Test Methods. Mikrobiyol Bul 2018;52(1):72-9

In addition;

Page 401, column 1, row 50: Not "Keşli et al.", but "**Demir et al.**"

Page 401, column 2, row 39: Not "Keşli et al. (27)", but "**Demir et al. (23)**"

Page 401, column 2, row 39 and 40: Not "Gürler et al..... (11)", but "**Gürler et al..... (27)**"

Page 402, column 2, row 27: Not "Keşli et al.", but "**Demir et al.**"

Page 403, column 1, row 18: Not "Keşli et al.", but "**Demir et al.**"

Table 3, Row 14: Not "Keşli 2018", but "**Demir 2018**"

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: oksuzl@istanbul.edu.tr

Submitted/Başvuru: 00.00.0000 • Accepted/Kabul: 00.00.0000 • Published Online/Online Yayın: 00.00.0000



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2020 yılı 83. cildinin 4. sayısında 397. sayfada yayınlanmış olan "Anaerobic bacteria isolated from clinical specimens in a university hospital and resistance of anaerobic Gram negative rods to antibiotics" başlıklı makalenin 23. kaynağındaki yazar isimlerinde, makalenin yazarı tarafından sehven sıralama hatası yapılmış olup, ilgili kaynakta yazar isimlerinin "**Keşli R, Demir C**" şeklinde değil, "**Demir C, Keşli R**" şeklinde olması gerektiği belirtilmektedir. Yazar sehven yapılan bu yanlışlık için okurlardan ve ilgili kaynağın yazarlarından özür dilemektedir. Makalede yer alan hatalı yazımlar aşağıda belirtilmiştir. Makalenin düzeltilmiş versiyonu aşağıdaki linkte yer almaktadır.  
<https://cdn.istanbul.edu.tr/file/JTA6CLJ8T5/2AFF7B12EDAC498C8A14C12059ABD52C>

Kaynak 23'de doğru yazar sıralaması: **Demir C, Keşli R**. Identification of Anaerobic Gram-Negative Bacilli Isolated from Various Clinical Specimens and Determination of Antibiotic Resistance Profiles with E-Test Methods. Mikrobiyol Bul 2018;52(1):72-9

Ayrıca;

Sayfa 401 1. Sütun 50. Satır: "Keşli et al." yerine "**Demir et al.**"

Sayfa 401 2. Sütun 39. Satır: "Keşli et al. (27)" yerine "**Demir et al. (23)**"

Sayfa 401 2. Sütun 39. ve 40. Satır: "Gürler et al..... (11)" yerine "**Gürler et al..... (27)**"

Sayfa 402 2. Sütun 27. Satır: "Keşli et al." yerine "**Demir et al.**"

Sayfa 403 1. Sütun 18. Satır: "Keşli et al." yerine "**Demir et al.**"

Tablo 3. 14. Satır: "Keşli 2018" yerine "**Demir 2018**"