

ISSN 1305 - 4953  
e-ISSN 2587 - 1579

# OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 43 Sayı/Issue 5 Eylül/September 2021

# OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

## OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE

### **Sahibi (Dekan )**

Prof.Dr. İ.Özkan ALATAŞ

### **Sorumlu Müdür (Dekan)**

Prof.Dr. İ.Özkan ALATAŞ

### **Editör**

Prof.Dr.Ener Çağrı DİNLEYİCİ

### **Editör Yardımcıları**

Prof.Dr.Kürşat Bora ÇARMAN Doç.Dr.Ali Ercan ALTINÖZ

### **Dil Editörü**

Prof.Dr.Haluk Hüseyin GÜRSOY

### **Biyoistatistik Editörü**

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK  
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer BİLGİN

### **Yayın Kurulu**

Prof.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR  
Prof.Dr.Bülent GÖRENEK  
Prof.Dr.Cemal CİNGİ  
Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK  
Prof.Dr.Güntülü AK  
Prof.Dr.Hüseyin GÜRSOY  
Prof.Dr.Sevilhan ARTAN  
Prof.Dr.Timuçin KAŞİFOĞLU  
Prof.Dr.Varol ŞAHİNTÜRK  
Prof.Dr.Yasemin ÖZ  
Doç.Dr.Göknur YORULMAZ  
Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN  
Doç.Dr.Kadir Uğur MERT  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Ata ÖZEN  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emrah ŞİŞLİ  
Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emre ÖZKARA  
Arş.Gör.Dr.Emrah ATAY  
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer BİLGİN

# Danışma Kurulu

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

Aida HASANOVIC, Bosnia and  
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

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

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

# Yazarları Bilgilendirme

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

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

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

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

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

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

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

## Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: ([http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje\\_08.pdf](http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje_08.pdf)).

(Sayfa 5-6, 8-9).

## Yazım Kuralları

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

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

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

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

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

## Başlık Sayfası

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

## Yazar(lar)

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

## Özet

Başlık sayfasından sonra ayrı bir sayfada araştırma ve derlemeler için en az 200, en fazla 250, olgu bildirileri için en az 100, en fazla 150 kelimedenden oluşan bir özet bulunmalıdır.

Araştırma Makaleleri için yazılacak özet amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç olmak üzere yazılmalıdır. Türkçe özetin altında aynı düzende yazılmış İngilizce özet yer almalıdır.

## Anahtar Kelimeler

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

## Şekil ve Fotoğraflar

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

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

#### Tablolar

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

#### Kaynaklar

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

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

#### Örnekler:

*Tek yazarlı kitap:*

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

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

*Çok yazarlı kitap:*

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

Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

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

Sadece elektronik basılı kitap:

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

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

*Tek yazarlı makale:*

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

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

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

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

#### Bildiriler, Konferans Notları

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

#### İletişim

*Editör Sekreteri:*

Yeşim ÇELİKKANAT

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

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

#### Dergi web sayfası:

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

#### Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com

## OSMANGAZI TIP DERGİSİ / OSMANGAZI JOURNAL OF MEDICINE



*ULAKBİM TR Dizin (<https://cobim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinkenen-dergi-listesi/>)*

*Index Copernicus (<https://indexcopernicus.com/>)*

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

*DRJI (<http://okidkj.org/world/>)*

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

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

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

**tarafından indekslenmektedir.**

---

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa	
431-438	<b><i>“The importance of FISH Test Targeting EGFR, CCND1 and RREB1 Genes in Differentiating Malignant Melanomas from Melanocytic Nevus”</i></b> Sevgi Isik, Tolga Tore, Funda Canaz, Hulya Ozen, Ebru Erzurumluoglu Gokalp, Oguz Cilingir, Sevilhan Artan, Beyhan Durak Aras
439-447	<b><i>“ The Copper (I) Chelator Neocuproine Inhibits Mouse Bladder Function, but not the Coper (II) Chelator Cuprizone”</i></b> Nadire Eser, H.Sinem Buyuknacar, Eda Kumcu, Cemil Gocmen
448-461	<b><i>“ Solunum Fonksiyon Testinde FEF%25-75 Düşüklüğü Saptanan Hastaların Polikliniğe Başvuru Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve KOAH’ın Erken Teşhisindeki Önemi “</i></b> Şenay Yılmaz, Sümeyye Nur Aslan Küçükyurt, Kevser Setenay Dinçer Öner, Mehmet Sinan Erginel
462-470	<b><i>“ Sendromik Olmayan Konjenital Yarık Damak Dudak Bulunan Hastalarda Kopya Sayısı Varyasyonlarının Belirlenmesi”</i></b> Emine İkbal Atlı, Engin Atlı, Sinem Yalçıntepe, Selma Demir, Yasemin Özen, Hakan Gürkan
471-479	<b><i>“ Nutritional Status Might Be Related to Physical Performance and Functionality in Older Adults”</i></b> Suleyman Emre Kocyigit, Ali Ekrem Aydın, Ahmet Turan Isik
480-484	<b><i>“ Analyzing the Mutations of NOTCH1 and SF3B1 Genes in Cases with CLL Detected Isolated 13q Deletion”</i></b> Gulcin Gunden, Sevgi Isik, Hava Uskudar Teke,1Oguz Cilingir, Nur Oguz Davutoglu, Ebru Erzurumluoglu Gokalp, Sinem Kocagil, 1Sevilhan Artan, Beyhan Durak Aras
485-489	<b><i>“ İleri Yaşlı Hastalarda (85 yaş ve üzeri) İnkarsere İnguinal Herni Cerrahisi Deneyimlerimiz”</i></b> Murat Kartal
490-498	<b><i>“ Evaluation of Acute Aortic Dissections in the Emergency Department: A Retrospective Study.”</i></b> Mustafa Emin Canakci, Omer Erdem Sevik, 1Yagmur Ay, Engin Ozakin,Aykut Sahin, Nurdan Acar
499-504	<b><i>“ Endokrinoloji Kliniği’nde Yatan Diyabetik Hastaların Anemi Yönünden Değerlendirilmesi”</i></b> Bilge Başdoğan, Özge Özer, Fatma Belgin Efe, Ahmet Toygar Kalkan, Nur Kebapçı, Aysen Akalin, Göknur Yorulmaz
505-511	<b><i>“Evaluation of Cardiac Functions and Electrocardiogram Parameters in Children with Celiac Disease”</i></b> Derya Aydin Sahin, Yasin Sahin
512-518	<b><i>“Çocukluk Çağında İmmünglobulin A Vaskülit: Tek Merkez Deneyimi”</i></b> Elif Çeliker, Ulaş Özdemir
519-528	<b><i>“Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinin COVID-19 Hastalığı ile İlgili Bilgi Düzeylerinin ve Davranışlarının Değerlendirilmesi”</i></b> Selva Dilan Gölbaşı, Sevda Sungur, Hatice Aygar, Sevil Aydoğan Gedik, Seval Çalışkan Pala, Cüneyt Çam, Didem Oktar, Ahmet Ay, Tuğçe Arslan Torba, Didem Arslantaş, Alaettin Ünsal

529-535

**“Alzheimer’s Disease Awareness: A Cross Sectional View From Eskisehir”**  
Gulgun Uncu, Zeynep Ozozen Ayas, Cafer Balci, Demet Özbabalik Adapinar

***Olgu Sunumları/ Case Reports***

536-540

**“ Bıçağın İki Yüzü: Kromozom 17p11.2 Delesyon ve Duplikasyon Sendromları”**  
Turgay Çokyaman, Ülgen Özcan Erdem, Hakan Aylanç, Fatma Sılan

541-546

**“Arc Sendromlu Yenidoğan Olgusu”**  
Özlem Kalaycık Şengül, Didem Kalaycı Atmaca, 3Rumeysa Yasemin Çiçek, Sümeyra Doğan,  
Erdal Eren, Günsel Kutluk

547-551

**“A Pediatric Patient with Peripheral Facial Nerve Palsy Due to Acute Disseminated  
Encephalomyelitis”** Coskun Yazar, Sumeyye Emel Yel, Emre Kaplan, Kursat Bora Carman

***Derlemeler/ Reviews***

552-556

**“Lazarus Fenomeni”**  
Beycan Doğan, Tuğrul Kılıboz, Kenan Karbeyaz

***Kısa Bildiri/ Brief Report***

557-564

**“Kapalı Psikiyatri Kliniğinde Düşme Bildirimlerinin Geriye Dönük İncelenmesi”**  
İmran Gökçen Yılmaz Karaman, Burcu Ünal



# The importance of *FISH* Test Targeting *EGFR*, *CCND1* and *RREB1* Genes in Differentiating Malignant Melanomas from Melanocytic Nevus

*Malign Melanomlar ile Melanositik Nevüs Ayırımında EGFR, CCND1 ve RREB1 Genlerini Hedef Alan FISH Testinin Yeri.*

<sup>1</sup>Sevgi Isik, <sup>1</sup>Tolga Tore, <sup>2</sup>Funda Canaz, <sup>3</sup>Hulya Ozen, <sup>1</sup>Ebru Erzurumluoglu Gokalp, <sup>1</sup>Oguz Cilingir,

<sup>1</sup>Sevilhan Artan, <sup>1</sup>Beyhan Durak Aras

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biostatistic, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey

## Abstract

Melanocytic nevus (MN) may on occasion be difficult to distinguish from malignant melanoma (MM) histopathologically. Fluorescent in situ hybridization (FISH) has been demonstrated to be of use for the diagnosis of melanocytic neoplasms of the skin. In this study, the effectiveness of the standart melanoma FISH test (4-way probe targeting *RREB1*, *CCND1*, *MYB* genes and centromere 6) and additionally probes, targeting *EGFR*, *TP53*, *MDM2* and *P16* genes, in differentiating melanomas from melanocytic nevi were investigated. Standard FISH test was performed on 24 MM and 24 MN samples, but *EGFR*, *TP53*, *MDM2* and *TP53* gene copy numbers were investigated in 16 of 24 MM and 24 MN using FISH method. The incidence of FISH-detected positive genomic copy aberrations (4-way probe, and others) was determined as 83,3% in 24 MM cases, and 5,2% in 24 MN. Statistically significant differences were found between the MM and MN groups in terms of *CCND1*, *RREB1*, *EGFR* amplifications ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ), but there was no association between histopathological features and detected abnormalities ( $p>0,05$ ). In addition, all 5 acral lentiginous melanomas, could be analysed, had *EGFR* amplifications. In conclusion, *CCND1*, *RREB1*, and *EGFR* amplifications have diagnostic significance for MM. The FISH test is very effective in terms of its use as an adjunct to histopathological methods. But centromere controlled probes should be used to avoid false positive results.

**Keywords:** FISH, *EGFR*, *CCND1*, *RREB1*, Malignant melanoma, Melanocytic nevus

## Özet

Özet: Melanositik nevüs (MN) örneklerini histopatolojik olarak malign melanomdan (MM) ayırmak bazen zor olabilmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH)'in ciltteki melanositik neoplazmların teşhisinde kullanıldığı kanıtlanmıştır. Bu çalışmada standart melanom FISH testinin (*RREB1*, *CCND1*, *MYB* genlerini ve sentromer 6'yı hedefleyen 4 yollu prob) ve ayrıca *EGFR*, *TP53*, *MDM2* ve *TP53* genlerini hedefleyen problemlerin melanomları melanositik nevüslerden ayırmadaki etkinliği araştırılmıştır. 24 MM ve 24 MN örneklerine standart FISH testi uygulandı. Ancak *EGFR*, *TP53*, *MDM2* ve *P16* gen kopya sayıları FISH yöntemi kullanılarak 24 MN ve 16/24 MM örneklerinde incelendi. Floresan in situ hibridizasyon ile saptanan pozitif genomik kopya aberasyonlarının (4 yollu prob ve diğerleri) görülme sıklığı 24 MM vakasında %83,3 ve 24 MN'de %5,2 olarak belirlendi. Malign melanom ve MN grupları arasında *CCND1*, *RREB1*, *EGFR* amplifikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ( $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ), ancak histopatolojik özellikler ile saptanan anormallikler arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ek olarak, 5 akrallentiginöz melanomun tümü analiz edilebildi ve hepsi *EGFR* amplifikasyonu açısından pozitif. Sonuç olarak, *CCND1*, *RREB1* ve *EGFR* amplifikasyonları MM için tanısıl öneme sahip olduğu ve FISH testinin, histopatolojik yöntemlere ek olarak kullanılmasının etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak, yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için sentromer kontrol-lü problemler kullanılması gerekliliği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** FISH, *EGFR*, *CCND1*, *RREB1*, malign melanom, melanositik nevüs

## Correspondence:

Sevgi IŞIK  
Department of Medical Genetics,  
Faculty of Medicine,  
Eskisehir Osmangazi University,  
Eskisehir, Turkey  
e-mail: sevgiozpolat@gmail.com

Received 28.02.2021 Accepted 09.04.2021 Online published 09.04.2021

Isik S, Tore T, Canaz F, Ozen H, Erzurumluoglu Gokalp E, Cilingir O, Artan S, Durak Aras B, The importance of FISH Test Targeting EGFR, CCND1 and RREB1 Genes in Differentiating Malignant Melanomas from Melanocytic Nevus, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5): 431-438, Doi: 10.20515/otd.886981

## 1. Introduction

Melanoma is a malignant transformation of melanocytes with extremely poor prognosis. It is a disease with increasing incidence and is the most fatal form of skin cancer. According to the World Health Organization statistics, it is also estimated that the number of newly diagnosed melanoma cases and the deaths from melanoma will be about 500,000 and 106,000, respectively until 2040. Genetic, phenotypic and environmental risk factors all contribute to the susceptibility to melanoma. (1, 2).

Histopathological examination is the gold standard to discriminate a malignant melanoma (MM) from a melanocytic nevi (MNs). However, some difficulties arise in differentiating MNs from MMs because of the atypical cytological and architectural structures. Some of these lesions are considered as borderline melanocytic tumors. Since clinicians often expect a definitive diagnosis as is either benign or malignant lesion, some uncertain reports even from experienced pathologists cause significant frustrations which in turn has direct implications for patient management (3-5).

It is well-known that both the *BRAF* and *NRAS* oncogenic mutations are common molecular markers involved in the development and progressions of MMs and MNs. However, there is a requirement for helpful diagnostic markers to accurately classify melanocytic tumors. The major difference between MN and MM is the presence of numerous and recurrent chromosomal imbalances in MMs. The copy number gains of *HRAS* (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog) locus, located on chromosome 11p15, is an exception seen in the Spitz nevi (SN), which has not been reported to date in melanomas (6).

In recent years, Fluorescent *In Situ* Hybridization (FISH) analysis has been used in the diagnosis of specimens which cannot be clearly determined according to histopathological criteria, between conventional melanoma or to differentiate Spitz type. Numerous changes in the number of chromosome copies may indicate flaws in the TP53 pathway. Copy number changes of

*MDM2* and *CDKN2A* in *TP53* path may affect TP53 function (7). Additionally, *EGFR* is an important therapeutic target in cancer. Therefore, in our study, we aimed to investigate the effectiveness of both the classic melanoma FISH test and four additional probes targeting *CDKN2A/cen9*, *EGFR/Cen7*, *TP53/Cen17*, and *MDM2/Cen12* genes in distinguishing MM samples from MNs.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Case Group

Our study group consisted of 48 archive samples of 33 women and 15 men cases diagnosed between 2008-2013. The age of the patients ranged from 20 to 88 years (mean 51,75±16 years). This study was conducted according to the guidelines that were declared in the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Practice Ethics Committee (2011-17). Each individual provided signed consent form.

The histopathological features were individually assessed by a dermatopathologist. Of total 48 samples, histopathological examinations grouped 24 samples as MM (8 nodular, 3 superficial spreading, 6 lentigo maligna, 6 acral lentiginous melanoma and 1 nevoid type MM) whereas the remaining 24 were classified as MN (12 dysplastic compound nevi, 5 compound nevi, 2 SN, 3 intradermal nevi, 1 junctional nevi compatible with SN and a case of a non-subtype nevi) groups.

### 2.2. Fluorescent *In Situ* hybridization

Fluorescent *in situ* Hybridization analysis was performed using a four-probe assay from Abbott Molecular, Inc. (01N89-020) targeting Ras responsive element binding protein-1 (*RREB1*) on 6p25 (Vysis®LSI® *RREB1*-Spectrum Red), *V-MYB* myeloblastosis viral oncogene homolog (*MYB*) on 6q23 (Vysis®LSI® *MYB* - Spectrum Gold), *CCND1* on 11q13.3 (Vysis®LSI® *CCND1*-Spectrum Green) and centromeric enumeration probe control for chromosome 6 (Vysis®LSI® CEN6-Spectrum Aqua). Additional probes

including cyclin dependent kinase inhibitor 2A (*CDKN2A*) on 9p21 and centromeric control for chromosome 9 (CytoCell® FISH probes *CDKN2A/Cen9*), Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) on 7p11.2-p12 (Vysis®LSI® *EGFR* SpectrumOrange/Vysis CEP 7 SpectrumGreen), *TP53* tumor suppressor gene on 17p13 (ZytoLight® SPEC *TP53/CEN 17* Dual Color) and *Mouse double minute 2* homolog (*MDM2*) also known as E3 ubiquitin-protein ligase *MDM2* on 12q15 (ZytoLight® SPEC *MDM2/CEN 12* Dual Color) were applied on the samples.

Following deparaffinization and rehydration of 4µm thick sections prepared from formalin fixed and paraffin embedded tissues, FISH was performed with a hybridization automation (ThermoBrite; Abbott Molecular). After co-denaturation at 75°C during 10 min, the probes and the target DNA were allowed to hybridize at 37°C overnight. Then, the excess probes and non-specific hybridizations were eliminated by stringent washings in a bath with 2X saline sodium citrate and Tween 20 at 72°C. Before microscopic evaluation nuclei were counterstained with DAPI (40,6-diamidino-2-phenylindole) in antifade solution (Vector Laboratories, USA).

### 2.3. FISH analysis

The areas to be analyzed in the samples of all cases were determined by dermatopathologists. At least 30 nuclei in each area were analyzed. A case was considered positive for melanoma if any of the following criteria was met (8): 1) Gain in 6p25 (*RREB1*) in >29% (>2 spots/nucleus) nuclei, 2) gain in 6p25 (*RREB1*) relative to CEN6 in 55% nuclei, 3) relative loss of 6q23 (*MYB*) compared to CEN6 in >40% nuclei, 4) gain in 11q13.3 (*CCND1*)(>2 signals/nucleus) in >38% nuclei and 5) >33% nuclei with a homozygous loss of *CDKN2A* on 9p21 (9) 6) >15% gain in *EGFR* on 7p11(10). The cut off values for *TP53* deletion and *MDM2*

amplification were accepted as 8% according to conditions of our laboratory and manufacturer's recommendation.

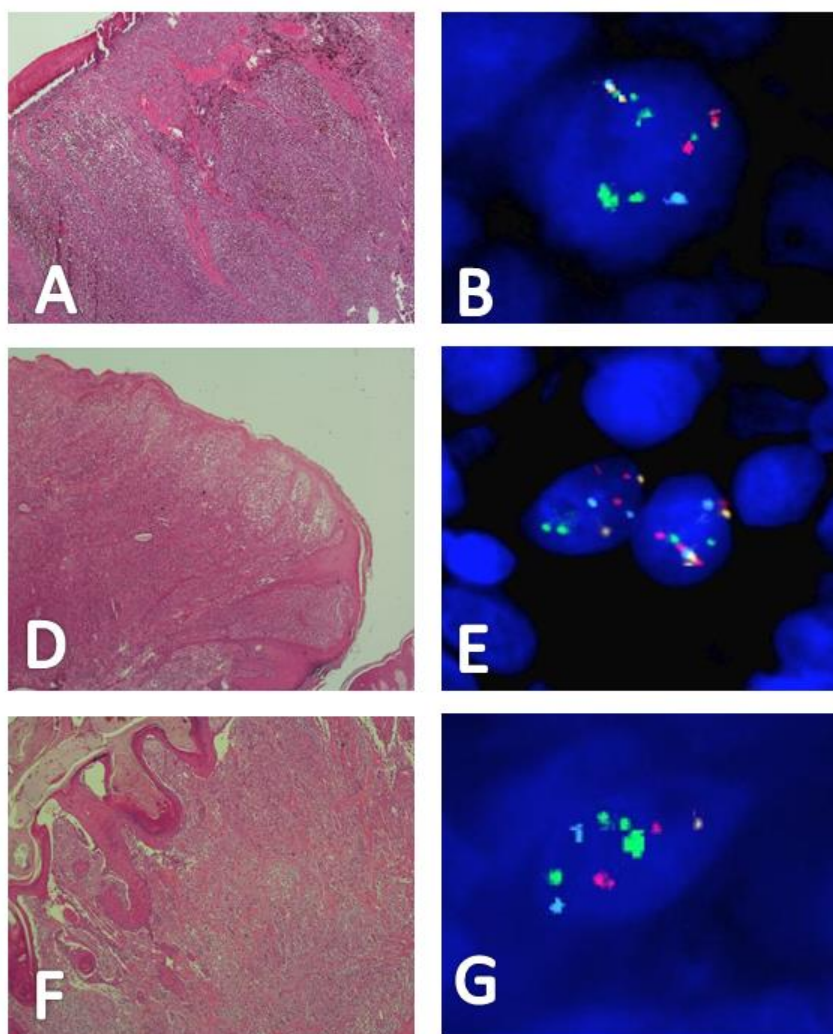
### 2.4. Statistical analysis

In order to compare the differences observed in terms of 4-way probe, and *EGFR*, *P16*, *TP53*, *MDM2* aberrations ratio between malignant and benign tumour tissues, the X<sup>2</sup> statistical test was used in IBM SPSS 21.0 statistical program, and p values were calculated according to the Fisher's Exact test. The relationship between the histopathological features (Breslow thickness, Clark level, ulceration, mitosis rate, lymphocyte infiltration, growth phases) of the patients and the aberrations observed were evaluated by the  $\chi^2$ , T-Test and Mann Whitney U test, using the IBM SPSS 21.0 package program. p < 0.05 were considered statistically significant. The posterior power analysis were performed for statistically significant results.

### 3. Results

Genes regions (*EGFR*, *MDM2*, *TP53* and *P16*) were able to be examined in 16 of 24 MM lesions, because of insufficient tissue sections. The incidence of FISH-detected positive genomic copy aberrations (4-way probe, and others) was determined as 83.3% (20/24) in 24 MM cases.

Among 20 MM lesions, positive FISH results, one FISH criterion was seen in 9, two criteria in 6, three criteria in 2 and four criteria including *CCND1* amplification, *MYB* deletion, *RREB1* amplification and gain in *RREB1* relative to CEN6 in three lesions. As seen in Table 1, amplification in *RREB1* was found in 10 lesions, gain in *RREB1* relative to CEN6 in 6 lesions, loss of *MYB* in 9 lesions, gain in *CCND1* nuclei in 13 lesions, and homozygous loss of *CDKN2A* in 1 lesion. Moreover, relative to each of their corresponding centromere signals, gain in *EGFR* and *MDM2*, and loss of *TP53* gene, were observed in 7, 3 and 1 lesions, respectively. Images of positive FISH results are shown in figure 1.



**Figure 1.** Views of X40 hematoxylin and eosin (H&E) stained sections and X100 interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) (green= 11q13, red=6p25, aqua=6q23, gold= cen6). A, B) H&E and FISH images of sample 2. FISH image illustrates a *CCND1* amplification profile C,D) H&E and *RREB1* amplification FISH images of sample 1. E,F) Images of H&E and FISH relative to sample 7. FISH analysis on the recurrence shows loss of *MYB*, and gain of *CCND1* and *RREB1*.

According to the results of FISH study in MN cases, genomic copy aberrations was determined in 7 MN cases (Table 1). Gain in *MDM2* was found in 2 lesions. Amplification in *RREB1*, deletion in *MYC*, and deletion in *CDKN2A* were detected in one case each. The copy number gain in 6p25 and 6p25 relative to CEN6 as well as deletion in locus 6q23 were positive in one of the SN (case #32). Also, both *MYB* deletion and *MDM2* gene amplifications were detected in the case #41.

When MM and MN groups were compared respect to FISH-detected signal abnormalities,

statistically significant differences were found in terms of *CCND1*, *RREB1* and *EGFR* genes amplifications between MM and MN cases:  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively. The posterior power of the relation between group and *CCND1*, *RREB1* and *EGFR* amplifications were respectively 98.8%, 76%, 97.4%. However, no correlation was found between histopathological features and abnormalities detected by FISH (Table 2).

All acral lentiginous melanomas, 6 of 8 nodular and 5 of 6 lentigo malignant melanomas lesions had at least one positive

FISH criterion. Additional FISH-detected loci were analysed in five of 6 acral lentiginous melanomas and all analysed lesions had *EGFR* gene amplifications. The loss of *TP53* was only seen in acral lentiginous melanoma lesion.

In addition, there was no statistically significant difference between MM and MN cases in terms of gender and age.

#### 4. Discussion

Histopathology is the gold standard for diagnosing melanocytic lesions, but distinguishing benign versus malignant is not always clear histologically. Therefore, studies are ongoing to determine the molecular markers for the differentiation of benign and malignant lesions. Although the effectiveness of 4-way FISH in distinguishing benign from malignant pigmented lesions is well documented in the literature, the validity of FISH technique in our laboratory was evaluated in the differentiation of benign and malignant lesions by including additional gene regions (11, 12).

In previous studies (8, 13-16), anomaly detection rates by FISH with a 4-way probe have been reported to be between 78-100%. In our study, the specificity and sensitivity of the FISH technique with 4-way probe in differentiating benign and malignant lesions was found to be 83.33% interestingly, and it was observed to be compatible with the literature (Table 3). In MM and MN cases evaluated with 4-way probe, statistically significant differences were found especially in terms of *RREB1* and *CCND1* gene amplifications. No abnormalities were observed in four MMs. Gerami et al. stated that positive FISH data in lesions is the determinant for the definitive diagnosis of melanoma, whereas the negative FISH test has limited diagnostic value (17). In another study, it was stated that obtaining a negative result with the 4-way FISH set did not exclude the diagnosis of MM and that there could be anomalies in different regions from the tested loci (5). This is one of already known disadvantages of FISH technique.

Although the most common anomaly in the literature was reported as *RREB1* amplification, the predominantly seen abnormality in our MM series was *CCND1* gene amplification (54.2%) (Table 4). In the literature, *CCND1* amplification detection rates have been reported between 0-66%. However, our knowledge about the reason for this diversity is limited. Previous studies have shown that *CCND1* amplification has been detected in chronic sun-exposed MM cases (5, 18, 19). Chronic exposure to sun could not be evaluated in our cases. It is well known that the protein encoded by this gene belongs to the highly conserved cyclin family and forms a complex with and functions as a regulatory subunit of CDK4 or CDK6, whose activity is required for cell cycle G1/S transition. The amplification and overexpression of this gene alters cell cycle progression and observed frequently in a variety of tumors. It is previously demonstrated that *CCND1* amplification is a frequent event in the acral lentiginous MMs (7). In consistent with this, *CCND1* amplification in our study was also higher in acral lentiginous MM (5/6) compared to other types.

On the other hand, incidence of *TP53* mutations in melanomas is %16.(20) In our case series, *TP53* deletion was observed in only one lesion and it was acral lentiginous melanoma. *CCND1* and *EGFR* amplifications and *TP53* deletion were detected in this lesion. High levels of structural rearrangements and copy number changes in acral melanoma may be associated with impaired guard function of the *TP53* pathway (7). However, *TP53* deletion was not detected in other lesions with multiple anomalies. The possibility of point mutation could not be ruled out because it was analyzed by FISH, which is a limitation of our study.

In our study, when the previously reported cut-off values were used, a significant difference was found between MN and MM cases in terms of *RREB1* amplification. Of 10 (41.6%) MM lesions with *RREB1* amplification, 6 (25%) had also *RREB1/Cen6* amplification. Although our *RREB1* amplification detection rate was consistent with the literature, the *RREB1/Cen6*

amplification ratio was lower. However, poliploidy is frequently observed in MM and SN cases and these polyploidies are considered as non-diagnostic. In addition, tetraploid cells may cause false positive results in the FISH assay, which is a major cause of the rate differences between studies.

In melanoma, data on *EGFR* protein expression are conflicting. Previously, it has been stated that *EGFR* gene amplification to be linked with metastasis, thicker tumor, and ulceration and therefore worse prognosis (10, 21, 22). In the presented study, we detected *EGFR* amplification in 7 of 16 MM cases (43.8%), and this alteration was predominantly seen in acral lentiginous melanoma. The acral lentiginous melanoma is associated with a worse prognosis than cutaneous MM overall. Previously reported that *EGFR* polysomy was associated with thicker tumors and bad survival. *EGFR* appears to be involved in progression and metastasis of a subset of melanomas (21). Targeting *EGFR* could therefore represent a therapeutic option for these melanomas. Recently, Koroknai et al. also stated the hypermethylation in the gene body of the *EGFR* gene is positively correlated with its overexpression and might be one of the key changes during the development of malignant melanoma cells (23).

In addition, we found that the *CCND1* amplification was also positive in 6 of 7 lesions with *EGFR* amplification positive. In the study of Katunaric et al., they investigated the diagnostic and prognostic significances of nuclear *EGFR* expression and its correlation with *CCND1* expression in nodular melanomas. They mentioned that *EGFR* and *CCND1* expressions were of no diagnostic importance and there was no correlation between them (24). *CCND1* is located in the downstream of the *EGFR* pathway. The team argued the reason of not having been able to find a correlation was due to the fact that *CCND1* was induced by a different mechanism. However, as mentioned previously, the prevalence of *CCND1* anomaly was also high in our acral lentiginous melanomas. Therefore, our data supports the role of these genes in the progression of the

molecular background of these type melanomas associated with poor prognosis.

Previously, melanomas from sun-protected tissues (mucosal, acral melanomas) were thought to have similar molecular characteristics. However, Zhou et al. showed that repetitive clustered rearrangements in mucosal melanomas were mostly on chromosomes 11 and 17, whereas chromosome 12q specific amplifications were predominantly found in in acral lesions. *CDK4*, *MDM2* and *AGAP2* loci are localized at 12q13–15. Zhou et al. reported that *MDM2* gene amplification was positive in 50% of melanomas. The prevalence in our cohort was lower. *MDM2* gene amplification was positive in 3 of the 16 analyzed melanomas, and all positive ones were in the acral lentiginous melanoma subtypes that is consistent with the recent data (25).

Chromosome 9p21 losses are reported as one of the most common chromosomal abnormalities in the literature. In particular, it plays a role in homozygous deletion processes. However, there are controversial data in the literature regarding *CDKN2A* deletions and the relationship between sporadic melanoma progression (26, 27). *CDKN2A* gene deletions are more common in spitzoid melanoma and familial melanoma (12). In the study, one case was found in each group and it was not interpreted as significant. But abnormal MN cases should be followed up for malignant progression.

On the other hand, It is interesting that *MYB* gene deletions were seen in 3 MN tissues. This is a contradictory finding with the literature because *MYB* deletion has not been previously reported. Gerami et al. examined molecular characteristics of 75 atypical spitz tumor and they reported that the gains in 11q23 and 6p25 loci were associated with poor prognosis, but the clinical findings of patients with 6q23 deletion was suggested to be non-aggressive (28). Tissue sections of 3 MN cases with *MYB* deletion were re-evaluated histopathologically according to World Health Organization Classification of skin tumours published in 2018, but no change was observed in pathological

diagnoses. However, the lesion #32 had not only *MYB* deletion, but also *RREB1* and *RREB1/Cen6* amplifications were positive and it was stated in its pathological examination report that the risk of MM was high and should be closely monitored. This suggests that the effect of 6q23 losses should be investigated in the progression of melanocytic lesions to malignant.

Melanocytic nevi lesions detected *MDM2* amplification were re-examined histopathologically, and results supported the previous diagnosis. In the literature, it is stated that *MDM2* amplifications are mostly related with tumor progression, but early stage marker in the acral melanomas (29). Therefore, cases whose lesions with positive *MDM2* amplification should be further analyzed.

In conclusion, it has been revealed that *CCND1*, *RREB1* and *EGFR* amplifications have diagnostic meanings for malignant melanoma cases. *RREB1* signals more than 2 and *RREB1/Cen6* negativity indicate polysomy and *RREB1* may result in false positive diagnosis without checking centromer signals. For this reason, centromere-controlled probes should be used during the amplification assesment analysis. As a result, FISH test with centromer controlled probes targeting *EGFR*, *CCND1* and *RREB1* genes can be used as an auxiliary test in the diagnosis of melanomas.

Fluorescent *In Situ* Hybridization markers were effective in the definitive diagnosis of MM and MN lesions. We also think that MN cases that are positive for known malignancy-associated markers should be closely monitored clinically. Yet the FISH technique can be used as an adjunct to the gold standard histopathological evaluation. However, due to the advancement of molecular technologies, we believe that the molecular mechanisms based on the understanding of the underlying molecular mechanisms and the identification of new markers will lead to a definitive diagnosis.

### Statement of Ethics

This study was conducted according to the guidelines that were declared in the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Practice Ethics Committee (2011-17). Each individual provided signed consent form.

- *Study of In Situ Hybridization in Malignant Melanoma. 10th European Cytogenetics Conference (Özet Bildiri/Poster 2015).*
- *Malign Melanom Olgularında Moleküler Sitogenetik Çalışmalar. 2. Ege Hematoloji Onkoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster 2016).*

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *Journal of surgical oncology.* 2019;120(5):873-81.
3. Ferrara GV, C.D. Fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis: A review and a reappraisal. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:253-69.
4. Karen S. McGinnis SRL, David E. Elder, DuPont Guerry, Lynn Schucter, Michaler Ming, Rosalie Elenitsas. Pathology review of cases presenting to a multidisciplinary pigmented lesion clinic. *Arch Dermatol.* 2002;138:617 - 21.
5. North JP, Vetto JT, Murali R, White KP, White CR, Jr., Bastian BC. Assessment of copy number status of chromosomes 6 and 11 by FISH provides independent prognostic information in primary melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1146-50.
6. Bastian BC, Wesselmann U, Pinkel D, Leboit PE. Molecular cytogenetic analysis of Spitz nevi shows clear differences to melanoma. *J Invest Dermatol.* 1999;113:1065-9.
7. Yeh I, Jorgenson E, Shen L, Xu M, North JP, Shain AH, et al. Targeted Genomic Profiling of Acral Melanoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 2019;111:1068-77.
8. Gerami P, Wass A, Mafee M, Fang Y, Pulitzer MP, Busam KJ. Fluorescence in situ hybridization for distinguishing nevoid melanomas from

- mitotically active nevi. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1783-8.
9. Rand AJ, Flejter WL, Dowling CA, Brooke LM, Boland GM, Kroshinsky D, et al. Atypical ALK-positive Spitz tumors with 9p21 homozygous deletion: Report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2018;45:136-40.
  10. Rakosy Z, Vizkeleti L, Ecsedi S, Voko Z, Begany A, Barok M, et al. EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. *Int J Cancer*. 2007;121:1729-37.
  11. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene*. 2017;36:5771-92.
  12. Ferrara G, De Vanna AC. Fluorescence In Situ Hybridization for Melanoma Diagnosis: A Review and a Reappraisal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:253-69.
  13. Busam KJ, Fang Y, Jhanwar SC, Pulitzer MP, Marr B, Abramson DH. Distinction of conjunctival melanocytic nevi from melanomas by fluorescence in situ hybridization. *J Cutan Pathol*. 2010;37:196-203.
  14. Newman MD, Lertsburapa T, Mirzabeigi M, Mafee M, Guitart J, Gerami P. Fluorescence in situ hybridization as a tool for microstaging in malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2009;22:989-95.
  15. Newman MD, Mirzabeigi M, Gerami P. Chromosomal copy number changes supporting the classification of lentiginous junctional melanoma of the elderly as a subtype of melanoma. *Mod Pathol*. 2009;22:1258-62.
  16. Pouryazdanparast P, Haghighat Z, Beilfuss BA, Guitart J, Gerami P. Melanocytic nevi with an atypical epithelioid cell component: clinical, histopathologic, and fluorescence in situ hybridization findings. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1405-12.
  17. Gerami P, Beilfuss B, Haghighat Z, Fang Y, Jhanwar S, Busam KJ. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary method for the distinction of desmoplastic melanomas from sclerosing melanocytic nevi. *J Cutan Pathol*. 2011;38:329-34.
  18. Colombino M, Sini M, Lissia A, De Giorgi V, Stanganelli I, Ayala F, et al. Discrepant alterations in main candidate genes among multiple primary melanomas. *J Transl Med*. 2014;12:117.
  19. Pouryazdanparast P, Mafee M, Haghighat Z, Guitart J, Gerami P. Distinguishing epithelioid blue nevus from blue nevus like cutaneous melanoma metastasis using fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1396 - 400.
  20. Siroy AE, Boland GM, Milton DR, Roszik J, Frankian S, Malke J, et al. Beyond BRAF(V600): clinical mutation panel testing by next-generation sequencing in advanced melanoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135:508-15.
  21. Boone B, Jacobs K, Ferdinande L, Taildeman J, Lambert J, Peeters M, et al. EGFR in melanoma: clinical significance and potential therapeutic target. *J Cutan Pathol*. 2011;38:492-502.
  22. Sini MCD, V. Paliogiannis, P. Casula, M. Colombino, M. Manca, A. Botti, G. Ascierio, P.A. Lissia, A. Cossu, A. Palmieri, G. Genetic Alterations in main candidate genes during melanoma progression. *oncotarget*. 2018;9:8531-41.
  23. Koroknai V, Szasz I, Hernandez-Vargas H, Fernandez-Jimenez N, Cuenin C, Herceg Z, et al. DNA hypermethylation is associated with invasive phenotype of malignant melanoma. *Experimental dermatology*. 2019.
  24. Katunaric M, Jurisic D, Petkovic M, Grahovac M, Grahovac B, Zamolo G. EGFR and cyclin D1 in nodular melanoma: correlation with pathohistological parameters and overall survival. *Melanoma Res*. 2014;24:584-91.
  25. Zhou R, Shi C, Tao W, Li J, Wu J, Han Y, et al. Analysis of Mucosal Melanoma Whole-Genome Landscapes Reveals Clinically Relevant Genomic Aberrations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25:3548-60.
  26. Rakosy Z, Vizkeleti L, Ecsedi S, Begany A, Emri G, Adany R, et al. Characterization of 9p21 copy number alterations in human melanoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182:116-21.
  27. Wang L, Rao M, Fang Y, Hameed M, Viale A, Busam K, et al. A genome-wide high-resolution array-CGH analysis of cutaneous melanoma and comparison of array-CGH to FISH in diagnostic evaluation. *J Mol Diagn*. 2013;15:581-91.
  28. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:676-84.
  29. Glatz-Krieger K, Pache M, Tapia C, Fuchs A, Savic S, Glatz D, et al. Anatomic site-specific patterns of gene copy number gains in skin, mucosal, and uveal melanomas detected by fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch*. 2006;449:328-33.



# The Copper (I) Chelator Neocuproine Inhibits Mouse Bladder Function, but not the Copper (II) Chelator Cuprizone

*Bakır (I) Şelatörü Neocuproine Fare Mesane Fonksiyonunu İnhibe Eder, Ancak Bakır (II) Şelatörü Cuprizone İnhibe Etmez*

<sup>1</sup>Nadire Eser, <sup>2</sup>H.Sinem Buyuknacar, <sup>3</sup>Eda Kumcu, <sup>3</sup>Cemil Gocmen

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Cukurova University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Adana, Turkey

<sup>3</sup>Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Adana, Turkey

## Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of neocuproine (NC), a selective Cu(I) chelator, on the spontaneous contractions (SC) and basal tension (BT) in isolated mouse bladder tissues. The spontaneous contractions and basal tension in the isolated bladder strips were recorded to evaluate the amplitude and frequency parameters. NC (100 µM) caused a significant inhibition on spontaneous contractions (SC) in the isolated mouse bladder. We also evaluated the effects of cuprizone, a selective Cu(II)-chelator, and various selective or non-selective purinoceptor antagonists on the SC and also on the basal tension (BT). Of them, a non-selective purinergic antagonist suramin, a P2X receptor antagonist PPADS, a P2X3 antagonist NF 110, a P2 receptor activator ATP or a P2Y1 antagonist MRS 2179 significantly reversed NC-induced inhibition on the SC whereas cuprizone was found ineffective. The results showed that both P2X and P2Y receptors are playing role in the inhibitory effect of NC on the mouse bladder function. Ca<sup>2+</sup> addition to the organ bath medium also dose-dependently reversed the NC-induced inhibition suggesting the role of myogenic mechanism. These findings suggest that intracellular calcium reduction, purinergic pathway and Cu(I) but not Cu(II) may have an important role in the inhibitory activity of NC on mouse bladder function.

**Keywords:** Bladder activity, neocuproine, copper(I) chelator, Cu(II)-chelator, mouse, purinoceptors

## Özet

Bu çalışmanın amacı, seçici bir Cu(I) şelatörü olan neocuproine'in (NC) izole fare mesane dokularındaki spontan kasılmalar (SK) ve bazal gerginlik (BT) üzerindeki etkisini araştırmaktır. İzole mesane striplerinde spontan kasılmalar ve bazal tonus, amplitüde ve frekans parametreleri değerlendirilmiştir. Ayrıca seçici bir Cu(II)-şelatör olan cuprizone'un ve çeşitli seçitif ve nonselektif purinoseptör antagonistlerinin spontan kasılmalar ve bazal tonus (BT) üzerindeki etkileri de değerlendirildi. NC (100 µM), izole edilmiş fare mesanesinde spontan kasılmalar üzerinde önemli bir inhibisyona neden olmuştur. Bunlardan nonselektif bir purinerjik antagonist olan suramin, bir P2X reseptör antagonisti PPADS, bir P2X3 antagonisti NF 110, bir P2 reseptör aktivatörü ATP veya bir P2Y1 antagonisti MRS 2179, spontan kasılmalar üzerinde NC'in neden olduğu inhibisyonu önemli ölçüde tersine çevirirken cuprizone etkisiz bulundu. Sonuçlar, NC'nin fare mesane işlevi üzerindeki inhibitör etkisinde hem P2X hem de P2Y reseptörlerinin rol oynadığını göstermektedir. Organ banyosu ortamına Ca<sup>2+</sup> ilavesi de doza bağlı olarak NC ile indüklenen inhibisyonu tersine çevirerek miyojenik mekanizmanın rolü olabileceğini düşündürdü. Bu bulgular, hücre içi kalsiyum azalmasının, purinerjik yolun ve Cu(I)'in, fare mesane fonksiyonu üzerindeki NC'nin inhibe edici aktivitesinde önemli bir role sahip olabildiğini, Cu(II)'nin etkisiz olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane aktivitesi, neocuproine, bakır(I) şelatörü, bakır(II) şelatörü, fare, purinoseptörler

## Correspondence:

Nadire ESER-- Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kahramanmaraş, Turkey  
e-mail: esernadire01@hotmail.com

Received 10.03.2021 Accepted 18.05.2021 Online published 21.05.2021

## 1. Introduction

ATP (adenosine5'-triphosphate) has been identified as nonadrenergic-noncholinergic (NANC) transmitter in the lower urinary tract(1–3) and it regulates many cell functions by acting on special types of receptors, called P2 purinoceptors(4,5). According to the current classification, P2 receptors are divided into two families: P2X, elicits contractile responses through ligand-gated-ion-channels, and P2Y, elicits relaxant responses through G-protein-coupled receptors(6,7). Burnstock showed the main distributions of P2X and P2Y receptors(8). Functional P2X and P2Y purinergic receptors have been identified in different kinds of species such as mouse, rat, guinea pig and human urothelial cells(9–12).

The imbalance homeostasis of copper ions, has long been known in humans, causes serious health problems, and it is known that the copper removes from the body through the urine(13). Herewith, the investigation of copper mechanism on bladder activity is potentially important. Although there has been an increasing number of studies on the therapeutic value of copper and copper chelators in clinical use in recent years, there are no sufficient preclinical/clinical studies demonstrating the effects of these agents on bladder functions (13,14). To demonstrate the contribution of copper-dependent mechanisms in regulation of purinergic and nitrenergic mechanisms in the mouse bladder, we investigated the effects of a selective Cu(I) chelator, NC (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)(15,16), and a selective Cu(II)-chelator, cuprizone(15), on neurally evoked contractions, SC and BT of mouse bladder strips.

Our previous studies showed that the chelation of endogenous copper(I) caused an enhancement on the spontaneous activity in some of rat tissues such as bladder and vas deferens tissues of rats and pregnant rat myometrium(16–19) and the involvement of purinergic receptors and/or  $Ca^{2+}$  levels in those responses. In the present study, our aim was to evaluate whether the contribution of purinergic pathways and/or intracellular calcium levels in the effects of neocuproine in the mouse bladder tissues are similar to rat

tissues or not. Therefore, in this study, we investigated the inhibitor effect of a selective Cu(I) chelator, neocuproine, a selective Cu(II) chelator, cuprizone, intracellular calcium addition and purinergic antagonists on the spontaneous contractions (SC) of the isolated mouse bladder strips.

## 2. Material and Methods

### *Animals*

Both sex of 40 adult Swiss albino mice (25–35 g weight; 2-4 months-old) were used in this study. The experimental procedures were approved by the animal care committee of the University of Cukurova (Protocol no: 11/17-3) and the studies were carried out in accordance with the Canadian Council on Animal Care (CCAC) guidelines or the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (8th edition, National Academies Press). All animals were kept under standard laboratory conditions (12 h light/12 h dark).

### *In vitro isolated organ bath studies*

Sevoflurane anesthetized mice (n=40) were sacrificed by decapitation and then detrusor muscle strips (5x1mm longitudinal sections) were prepared from the midportion of bladder-body as in previous studies(19,20). Two strips of each mouse were subsequently mounted in 5-ml jacketed organ baths containing Krebs solution (mM; NaCl 119, KCl 4.6,  $CaCl_2$  1.25,  $MgSO_4$  1.2,  $KH_2PO_4$  1.2,  $NaHCO_3$  24.8, and dextrose 10) maintained at 37°C and bubbled with a mixture of 95%  $O_2$  and 5%  $CO_2$  at pH 7.4 under 500 mg tension. Tissues then were allowed to equilibrate for 1 h and washed with fresh Krebs solution at 15 min intervals during the incubation. After that, the SC were recorded with isometric transducer (MAY COM, FDT 10-A) for 4 h to evaluate the stability of the amplitude and frequency parameters of mouse bladder strips. In each group, KCL was applied to the tissue at the end of the experiment to evaluate the tension as a percentage of KCl-induced contraction. Data were recorded and stored using Biopac data acquisition software (Biopac MP35 Systems, Inc.).

In the first group, two series of experiments were performed with an interval of 30 min(19) in the experiments evaluated the SC of the bladder strips. The effects of various agents including,  $\text{CaCl}_2$  (3 and 6mM), prepared NC-copper(I)-complex (Glutathione+NC+ $\text{CuCl}_2$ ), a nitric oxide synthase inhibitor L-Nitroarginine (L-NOARG; 0.5 mM), a selective Cu(II)-chelator cuprizone (5 $\mu\text{M}$ ), a non-selective purinergic antagonist suramin (100  $\mu\text{M}$ ), a P2X receptor antagonist PPADS (200  $\mu\text{M}$ ), a P2X1 purinergic antagonist NF449 (20  $\mu\text{M}$ ), a P2X2 purinergic antagonist A-317491 (20  $\mu\text{M}$ ), a P2X3 purinergic receptor antagonist NF110 (20  $\mu\text{M}$ ), a P2Y1 purinergic antagonist MRS2179 (20  $\mu\text{M}$ ) or a P2Y2 purinergic antagonist PSB1114 (20  $\mu\text{M}$ ) was examined in the presence or absence of neocuproine. The neocuproine-copper(I)-complex was prepared by reacting glutathione, neocuproine, and  $\text{CuCl}_2$  in molar ratios of 1:2:1, respectively(18). In addition, the following agents, carbachol (0.01  $\mu\text{M}$ ), substance-P (5  $\mu\text{M}$ ), 4-aminopyridine (100  $\mu\text{M}$ ), or 10 mM KCl were also investigated on the spontaneous contractions. Effect of NC (100  $\mu\text{M}$ ) was also evaluated on these facilitated contractions.

In the other group, we studied the effect of exogenous ATP on BT and SC of the bladder strips. ATP (10, 50, or 100 $\mu\text{M}$ ) was applied four times to the same tissue consecutively at intervals 10-15 min. Exposure time of ATP was 60 s for each application(19).

#### Drugs

PPADS, NF449, A-317491, NF110, MRS2179 and PSB1114 were obtained from Tocris. Neocuproine, L-Nitroarginine, carbachol, 4-Aminopyridine, Substance-P, atropine, guanethidine, ATP,  $\alpha$ - $\beta$ -methylene ATP and cuprizone were obtained from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. All drugs were diluted in distilled water except cuprizone. Cuprizone was dissolved in 50% ethyl-alcohol.

#### Statistical Analysis

The spontaneous contractions (SC) activity was quantified by calculation the maximal amplitude (g) and the frequency (contractions per min). Amplitude and developed tension of each drug application were expressed as a percentage of 100mM KCl-induced contraction applied at the end of each experiment. All data were expressed as mean $\pm$ S.E. and evaluated with the Bonferroni corrected *t* test that was used in analysis of variance (ANOVA).  $P < 0.05$  were considered significant. Statistical analysis was performed with GraphPad Prism software (San Diego, CA, USA).

### 3. Results

#### *The profile of spontaneous contractions in the isolated mouse bladder strips*

In the control experiments, 2  $\mu\text{M}$  atropine and 2  $\mu\text{M}$  guanethidine were always present in the organ bath to block adrenergic and cholinergic transmission. The SC of isolated bladders of mice were recorded for 4 h period to evaluate the stability of the tissues. During this time, the amplitude and frequency of SC did not change significantly. The average amplitudes and frequencies recorded at the end of the 1 h incubation was  $0.11 \pm 0.01$  mg and  $7 \pm 1$  / min respectively.

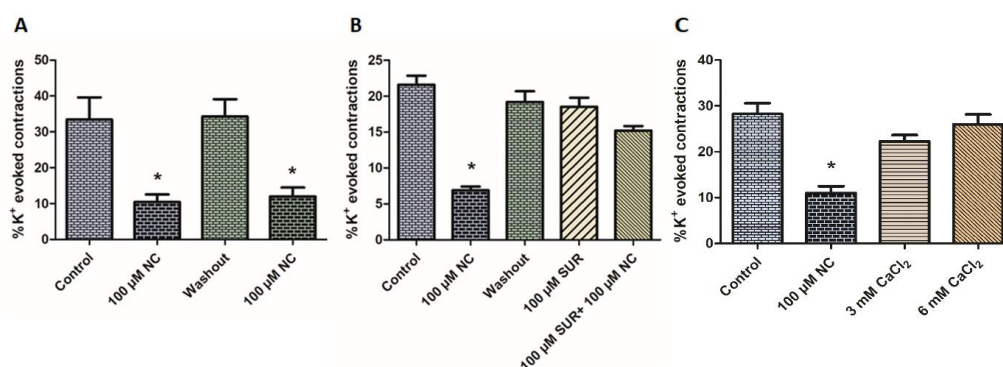
#### *The effect of NC on the spontaneous contractions and the effect of suramin on NC-induced inhibition of spontaneous contractions in the isolated mouse bladder strips*

NC (100  $\mu\text{M}$ ) caused a significant and reversible inhibition on the amplitude of basal SC in the isolated mouse bladder strips (**Fig. 1A**). No significant difference was observed on the frequency of bladder strips in the peresence of NC (Control:  $9.7 \pm 0.6$ /min, NC:  $8.0 \pm 0.5$ /min). NC also caused an inhibition on basal tension (BT;  $45.5\% \pm 0.08$ ). Responses to NC were reversible and reproducible (**Fig. 1A**). After NC application, the tissues were washed with fresh Krebs solution and then BT and SC returned to baseline values.

A nonspecific purinergic receptor antagonist suramin alone (100  $\mu\text{M}$ ) had no effect on the amplitude of basal SC and BT (**Fig. 1B**), but NC-induced decrease of SC and BT were significantly reversed in the presence of suramin (**Fig. 1B**).

*The effect of  $\text{CaCl}_2$  on NC-induced inhibition in the isolated mouse bladder strips*

NC (100  $\mu\text{M}$ ) caused a statistically significant inhibition on the SC of the mouse bladder tissues. Addition of  $\text{CaCl}_2$  to the organ bath medium with an interval of 5 min at different concentrations (3 or 6 mM) significantly and dose-dependently reversed the NC-induced inhibition. (**Fig. 1C**). Likewise, the addition of  $\text{CaCl}_2$  completely reversed the NC-induced inhibition on the BT (Data not shown).



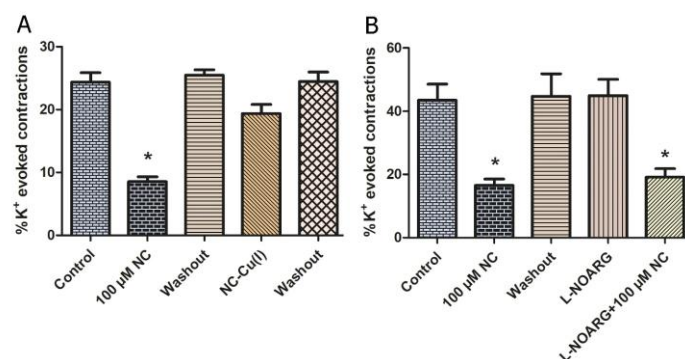
**Figure 1.** The effect of 100  $\mu\text{M}$  Neocuproine (NC) on the amplitude of the spontaneous contractions in the isolated mouse bladder strips (**A**). The effect of Suramin (SUR; 100  $\mu\text{M}$ ) (**B**) on 100  $\mu\text{M}$  NC-induced inhibition on the amplitude of spontaneous contractions of the isolated mouse bladder tissue. The effects of 3 or 6 mM Calcium chloride ( $\text{CaCl}_2$ ) addition (**C**) on 100  $\mu\text{M}$  NC-induced inhibition of spontaneous contractions in the isolated mouse bladder tissues. (\*) indicates statistical significance compared to control ( $p < 0.05$ ).

*The effect of NC-Cu(I)-complex, cuprizone or L-NOARG on neocuproine-induced inhibition of spontaneous contractions in the isolated mouse bladder strips*

NC-induced inhibition on the SC was not observed in the presence of NC-Cu(I) complex in the isolated mouse bladder strips (**Fig. 2A**). NC-Cu(I)-complex had no significant effect on the frequency and amplitude parameters of SC and BT (**Fig. 2A**).

Administration of 50  $\mu\text{M}$  cuprizone alone did not cause any effect on the amplitude, frequency of basal SC in the isolated mouse bladder strips and Control:  $3.37 \pm 0.99$ , Cuprizone:  $2.83 \pm 0.45$ . Cuprizone also had no effect on the inhibition of SC induced by NC (data not shown).

100  $\mu\text{M}$  L-NOARG had no effect on basal SC and BT. Likewise, L-NOARG did not affect the NC-induced inhibition on SC and BT in the isolated mouse bladder strips (**Fig. 2B**).



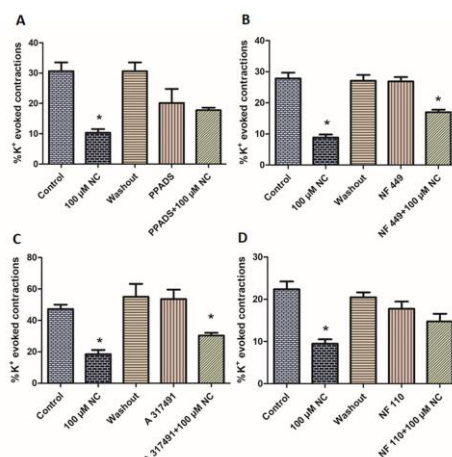
**Figure 2.** The effect of neocuproine-copper (I) complex [NC-Cu (I)] (A) and 100 μM L-NOARG (B) on 100 μM neocuproine (NC)-induced inhibition on spontaneous contractions of isolated mouse bladder tissue. (\*) indicates statistical significance compared to control ( $p < 0.05$ ).

*The effect of NC on spontaneous contractions stimulated with carbachol, 4-aminopyridine, substance P or 10 mM KCl on the isolated mouse bladder strips*

The SC were facilitated by a muscarinic receptor agonist carbachol (0.05 μM), a voltage-gated K<sup>+</sup> channel blocker 4-aminopyridine (100 μM), a tachykinin peptide substance-P (5 μM) or 10 mM KCl on isolated mouse isolated bladder. 100 μM of NC resulted in a significant inhibition on those contractions (% percentages of inhibition:  $31.1 \pm 3.08$  for carbachol,  $40.6 \pm 6.2$  for substance-P,  $33.8 \pm 6.2$  for 4-aminopyridine and  $44.1 \pm 4.5$  for KCl) in the isolated bladder strips (data not shown).

*The effect of PPADS, NF449, A-317491 and NF110 on NC-induced inhibition on isolated mouse bladder strips*

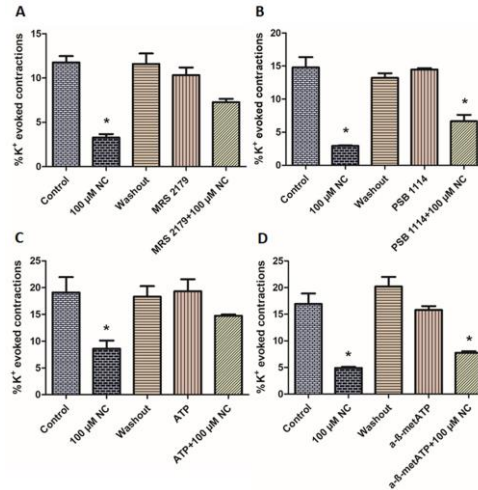
Administration of 200 μM PPADS, 20 μM NF449, 20 μM A-317491 or 20 μM NF110 alone did not elicit statistically significant effect on the amplitude parameter of basal SC and BT (Fig. 3A, B, C and D). However, PPADS or NF110 significantly reversed NC-induced-inhibition on amplitude of SC in the isolated bladder strips (Fig. 3A, D) whereas administration of NF449 and A-317491 to the strips reversed partially but not significantly NC-induced-inhibition (Fig. 3B, C). Drugs alone or in the presence of NC had no effect on the frequency of SC.



**Figure 3.** The effect of 200 μM PPADS (A), 20 μM NF449 (B), 20 μM A-317491(C) and 20 μM NF110 (D) on 100 μM neocuproine (NC)-induced inhibition on the amplitude of spontaneous contractions of isolated mouse bladder tissue. (\*) indicates statistical significance compared to control ( $p < 0.05$ ).

*The effect of MRS2179, PSB1114, ATP and  $\alpha$ - $\beta$ -methylene ATP on NC-induced-inhibition on isolated mouse bladder strips*

20  $\mu$ M MRS2179, 20  $\mu$ M PSB1114, 20  $\mu$ M ATP or 20  $\mu$ M  $\alpha$ - $\beta$ -methylene ATP alone had no effect on the amplitude of SC (**Fig. 4A, B, C and D**). But MRS 2179 or ATP could significantly reversed the NC-induced-inhibition on the SC (**Fig. 4A and C**) whereas administration of PSB1114 or alpha-beta methylene ATP to the bladder strips reversed partially but not significantly the NC-induced-inhibition (**Fig. 4B and D**). Drugs alone or in the presence of NC had no effect on the frequency of SC.



**Figure 4.** The effect of 20  $\mu$ M MRS2179 (A), 20  $\mu$ M PSB1114 (B), 20  $\mu$ M ATP (C) and 20  $\mu$ M alpha-beta methylene ATP ( $\alpha$ - $\beta$ -metATP) (D) on 100  $\mu$ M neocuproine (NC)-induced inhibition on the amplitude of spontaneous contractions of isolated mouse bladder tissue. (\*) indicates statistical significance compared to control ( $p < 0.05$ ).

#### 4. Discussion

In this study, we evaluated the stability of the SC in the isolated mouse bladder strips and also investigated the effect of a copper(I)-chelator, NC on those contractions in this tissue. The main findings can be summarized as follows: (i) NC caused a significant inhibition on the amplitude of SC whereas cuprizone, a copper (II) chelator did not; (ii) NC-Cu(I)-complex significantly reversed the reduction observed with NC; (iii) Purinergic-receptor antagonists had shown partial significant effect on the inhibitor effect of NC; (iv)  $\text{CaCl}_2$  addition to the organ bath medium dose-dependently caused (v) L-NOARG was found ineffective on the NC-induced-inhibition.

Ding et al., clarified the clinical use of copper chelators in some aspects; understanding of the molecular basis, treatment for diseases, related with copper alterations, and the diagnostic application to impaired copper metabolism(13). In agreement with the aspect of understanding the mechanism of copper

chelators, in the present study, the effect of NC on spontaneous contractions was evaluated. NC elicited a reproducible and reversible decrease on the BT and the amplitude parameter of SC but not frequency in the isolated mouse bladder strips in the present study. NC-Cu(I)-complex significantly reversed the inhibition of NC observed on the SC. However Cu(II)-chelator, cuprizone had no effect on the SC. Decrease on the SC-induced by NC but not cuprizone indicated that a copper(I)-sensitive mechanism may play a role in the inhibitor effect of NC in the mouse bladder. The activity/inactivity of copper chelators are in agreement with our previous studies conducted on rat bladder and vas deferens(17,19). However in the rat urinary bladder, L-NOARG, a nitric oxide synthase inhibitor, had no effect on the facilitator effect of NC on nerve-evoked contractions. This is similar with the present study which was shown the ineffectiveness of L-NOARG on

NC-induced inhibition(19). It can be suggested that the L-arginine-NO pathway has not any role in the inhibitor activity of NC on the SC on nitregeric mechanism of mouse bladder. Because it was observed that purinoceptors and transmission contribute to SC of bladder tissue(1,20), we investigated purinergic receptor antagonists both on the SC and on the inhibitor effect of neocuproine to examine the interaction between copper and purinoceptors.

Suramin, a nonspecific P2X purinergic receptor antagonist, significantly reversed the NC-induced inhibitory effect on the isolated mouse bladder strips suggesting that NC-induced inhibition may associate with the purinergic mechanism and it may be an interaction between P2X receptors and copper(I)(5,6). As reported in the study carried out in the isolated human bladder, it was observed that ATP-induced contractions were abolished by P2X receptor desensitization with  $\alpha,\beta$ -methylene ATP(5). It was known that ATP released from urothelial cells acts on P2X3 and P2X2/3 receptors and initiates voiding reflex(1). In our study we used the antagonists of purinergic receptor subtypes and found that NC-induced inhibitory effect was partially prevented by P2X receptor blocker PPADS, P2X1 purinergic receptor antagonist NF449, P2X2 purinergic receptor antagonist A-317491 and P2X3 purinergic receptor antagonist NF110. Preventive effects of P2X1-X3 antagonists indicate that P2X receptor subtypes are also involved in the effect of NC. Because P2X receptors are ATP-gated cation channels(7,21), modulation of ATP may play role in the inhibitor effect of NC on the spontaneous contractions. Previous studies showed that P2X, especially P2X3 receptor plays an important role in mechanosensory transduction in the mouse urinary bladder(5,7,22). It is well known that primary afferent neurons, especially C fibers, are activated by P2X3 receptors(23). So AF-219, more recently developed P2X3 and P2X2/3 antagonist, the aryloxy-pyrimidinediamine, which is orally bioavailable and metabolically stable, is being explored as a therapeutic agent for urinary tract dysfunction.

However one of the main cause initiating this study was the hypothesis that P2Y receptor subtypes may play a major role in the inhibitory mechanism of neocuproine. Besides P2X receptors, it is also known that P2Y receptors are also contibuted to urinary system function. Chopra et al., showed that P2Y<sub>2</sub> receptors express from urothelial cells and UTP is the most potent agonist of those receptors(10). It is known that P2Y receptors have inhibitory effect on bladder contraction(24,25). Therefore we evaluated the effects of some P2Y receptor antagonists on the supressor effect of NC. MRS2179, a P2Y1 purinoceptor antagonist, significantly reversed the inhibitory effect of NC on the SC in mouse bladder. These results indicate that both P2X and P2Y receptor subtypes are involved in the inhibitory effect of NC in mouse bladder. Antagonism of P2X or P2Y receptor subtypes significantly reversed the SC inhibited by NC. That NC-Cu(I)-complex has a similar effect on the supressor effect of NC, it can be suggested that Cu(I) may have an important role in the stability and regulation of SC in the mouse bladder. Cu(I) chelation may also promote purinoceptor activation because of partial reversal effect elicited by purinergic receptor antagonists of the SC. The presence of purinergic receptors mediated relaxation such as P2Y has been demonstrated on the bladder(5). However, that selective P2X receptor antagonists also significantly reversed the inhibition is making difficult to understand the mechanism of inhibitory effect of NC.

In the rat isolated aorta, ATP reveals contraction by exciting P2X-purinoceptor activation possibly through releasing  $Ca^{2+}$  from both extracellular and intracellular storage sites whereas  $\alpha,\beta$ -methylene ATP showed its effect only via extracellular calcium channels(26). In this study, ATP reversed significantly NC-induced-inhibition on basal SC whereas  $\alpha,\beta$ -methylene ATP did not. Also we found that NC-induced-inhibition on SC were dose-dependently and significantly reversed by administrating of 3 and 6 mM  $CaCl_2$  to the mouse bladder strips at 5 min intervals respectively. This finding shows that extracellular-calcium also plays a crucial role in NC-dependent-inhibitory

mechanism. In a previous study on rat bladder, the suppression of the increase on NC-induced BT by calcium-channel blockers or the absence of this increment in calcium-free medium also supports our findings(19).

As well as purinergic mechanism, peptidergic transmission involving substance-P or other neurokinins are thought to be involved in NANC transmission in the bladder(20). Similar results were also found in our study which we observed the inhibitor activity of NC on BT and SC activity induced by 10 mM KCl or cholinergic receptor agonist CCh, or K<sup>+</sup> channel blocker 4-AP or an inflammatory mediator neurokinin receptor agonist substance P, on the SC of isolated mouse bladder. These results demonstrated that the NC-induced inhibitor effect on the SC is not only related to the basal activity but also peptidergic transmission in the mouse bladder. In addition, the excitation effect of NC on neurogenic contractions in the isolated bladder strips supports that NC has an effect on myogenic activity.

## 5. Conclusion

In conclusion, inhibition of SC and BT with neocuproine, a copper(I) chelator, shows that

a copper(I) may regulate the basal activity of the mouse bladder. That purinoceptor antagonists partly but significantly ameliorated the inhibitor effects of NC demonstrates the contribution of purinergic pathway on the NC-induced-inhibition of SC in the mouse bladder. The effect of NC on mouse bladder activity appears to be partly attributed to P2X as well as P2Y receptors. Reversal of SC with the addition of CaCl<sub>2</sub> is the evidence that NC induces inhibition via reducing intracellular-calcium levels. However we need further studies to elucidate the NC-induced-inhibition mechanism on SC and the relationship between of purinoceptor-subtypes and copper(I). Purinoceptor expression studies in the mouse bladder will be useful for clarifying the NC-induced-inhibition mechanism. All these findings show that NC may be a beachhead to explore as a potential therapeutic agent in atonic bladder in future.

*We would like to thank The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) to support this study as a scholar of 1002 - Short Term R&D Funding Program (112S016).*

## REFERENCES

1. Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signalling* 2014;10:103–55.
2. Virgilio F Di, Sarti AC, Coutinho-Silva R. Purinergic signaling, DAMPs, and inflammation. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2020;318:C832–5.
3. Ueda N, Kondo M, Takezawa K, et al. Bladder urothelium converts bacterial lipopolysaccharide information into neural signaling via an ATP-mediated pathway to enhance the micturition reflex for rapid defense. *Scientific Reports* 2020;10:1–15.
4. Burnstock G. Introduction: ATP and Its Metabolites as Potent Extracellular Agents. *Current Topics in Membranes* 2003;54:1–27.
5. Kennedy C. The P2Y/P2X divide: How it began. *Biochem Pharmacol.* 2021;187:114408
6. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA, et al. The Concise Guide to Pharmacology 2019/20: Ion channels. *British Journal of Pharmacology* 2019;176:S142–228.
7. Illes P, Müller CE, Jacobson KA, et al. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: Iuphar Review 30. *British Journal of Pharmacology* 2020;178:489–514.
8. Burnstock G. Therapeutic potential of purinergic signalling for diseases of the urinary tract. *BJU International* 2011;107:192–204.
9. Sui G, Fry CH, Montgomery B, Roberts M, Wu R, Wu C. Purinergic and muscarinic modulation of ATP release from the urothelium and its paracrine actions. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2014;306:F286–98.
10. Chopra B, Gever J, Barrick SR, et al. Expression and function of rat urothelial P2Y receptors. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2008;294:F821–9.
11. Shabir S, Cross W, Kirkwood LA, et al. Functional expression of purinergic P2 receptors and transient receptor potential channels by the human urothelium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2013;305:F396–406.
12. Everaerts W, Vriens J, Owsianik G, et al. Functional characterization of transient receptor



- potential channels in mouse urothelial cells. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2010;298:692–701.
13. Ding X, Xie H, Kang YJ. The significance of copper chelators in clinical and experimental application. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2011;22:301–10.
  14. Arnal N, De Alaniz MJT, Marra CA. Carnosine and neocuproine as neutralizing agents for copper overload-induced damages in cultured human cells. *Chemico-Biological Interactions* 2011;192:257–63.
  15. De Man JG, Moreels TG, De Winter BY, Herman AG, Pelckmans PA. Neocuproine potentiates the activity of the nitrenergic neurotransmitter but inhibits that of S-nitrosothiols. *European Journal of Pharmacology* 1999;381:151–9.
  16. Göçmen C, Göktürk HS, Ertuğ PU, Önder S, Dikmen A, Baysal F. Effect of neocuproine, a selective Cu(I) chelator, on nitrenergic relaxations in the mouse corpus cavernosum. *European Journal of Pharmacology* 2000;406:293–300.
  17. Göçmen C, Kumcu EK, Büyüknacar HS, Önder S, Singirik E. Neocuproine, a Copper (I) Chelator, Potentiates Purinergic Component of Vas Deferens Contractions Elicited by Electrical Field Stimulation. *Pharmacology* 2005;75:69–75.
  18. Kumcu EK, Büyüknacar HSG, Göçmen C, Evrücke IC, Önder S. Differential effect of neocuproine, a copper(I) chelator, on contractile activity in isolated ovariectomized non-pregnant rat, pregnant rat and pregnant human uterus. *European Journal of Pharmacology* 2009;605:158–63.
  19. Göçmen C, Giesselman B, De Groat WC. Effect of neocuproine, a copper(I) chelator, on rat bladder function. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005;312:1138–43.
  20. Benkó R, Lázár Z, Pórszász R, Somogyi GT, Barthó L. Effect of experimental diabetes on cholinergic, purinergic and peptidergic motor responses of the isolated rat bladder to electrical field stimulation or capsaicin. *European Journal of Pharmacology* 2003;478:73–80.
  21. Yu W, Hill WG, Robson SC, Zeidel ML. Role of P2X4 Receptor in Mouse Voiding Function. *Scientific Reports* 2018;8:1–11.
  22. Thériault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M. Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B6 derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2014;92:189–96.
  23. Ford AP, Smith SA, Dillon MP. Pharmacodynamic (PD) & pharmacokinetic (PK) properties of AF-219: first in class, selective, clinical P2X3 antagonist in development for chronic pain and related conditions. *FASEB* 2013.
  24. Burnstock G. Purinergic signalling: Therapeutic developments. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:661.
  25. Burnstock G. Short- and long-term (trophic) purinergic signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371:20150422.
  26. Kitajima S, Ozaki H, Karaki H. The effects of ATP and  $\alpha,\beta$ -methylene-ATP on cytosolic  $Ca^{2+}$  level and force in rat isolated aorta. *British Journal of Pharmacology* 1993;110:263–8.

# Solunum Fonksiyon Testinde FEF<sub>%25-75</sub> Düşüklüğü Saptanan Hastaların Polikliniğe Başvuru Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve KOAH'ın Erken Teşhisindeki Önemi

*Evaluation of the Reasons for Applying to Clinic of Outpatients with A Low FEF25-75% in the Pulmonary Function Test and Its Importance in Early Diagnosis of COPD*

<sup>1</sup>Şenay Yılmaz, <sup>1</sup>Sümeyye Nur Aslan Küçükyurt, <sup>2</sup>Kevser Setenay Dinçer Öner, <sup>1</sup>Mehmet Sinan Erginel

## Özet

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF<sub>%25-75</sub>) küçük hava yolu hastalığı (KHH)'nin değerlendirilmesinde kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT) parametresidir. Çalışmamızda, göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan hastaların polikliniğe başvuru nedenleri, FEF<sub>%25-75</sub>'in kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ın erken teşhisine katkısı ve risk faktörlerine yönelik erken müdahalenin önemini vurgulamak amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında ESOGÜ göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan kabul edilebilir SFT'si olan 381 hasta alındı. İstatistiksel analizler için ShapiroWilk, Mann-Whitney U ve Kikare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan 381 hastanın (184'ü kadın 197'si erkek), yaş ortalaması 56.90±14.09 (20-88 yaş aralığı) yıl idi. Polikliniğe başvuru nedenleri 'kontrol başvuru', 'ilk başvuru', 'sağlık raporu' ve 'preoperatif değerlendirme' olarak 4 grupta, KHH ise FEF<sub>%25-75</sub> < 65 olarak tanımlandı. İleri yaş (≥50 yaş), sigara içme, komorbid hastalık öyküsü ve nefes darlığı semptomu ile KHH arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve geçirilmiş akciğer hastalığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı (p>0.05). Sigara içme, komorbid hastalık, geçirilmiş hastalık öyküsü ve başvuru semptomları ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p<0.05). Sigara içen erkeklerde kadınlara göre FEF<sub>%25-75</sub> anlamlı düşük idi (p=0.022). İleri yaş, sigara içiciliği, komorbid hastalık öyküsü ile nefes darlığı semptomu, KHH ile anlamlı ilişkili iken, KHH sigara içen erkeklerde kadınlara göre daha yüksek idi. Bu faktörlerin klinisyenler tarafından dikkate alınması ilk başvuru yapan hastalarda gerek obstrüktif hastalıkların erken teşhisinde gerekse hastalığın seyrini ve tedavi edilmesinde yol gösterici olan FEF<sub>%25-75</sub>'in değerlendirilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** küçük hava yolu hastalığı, FEF<sub>%25-75</sub>, solunum fonksiyon testi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

## Abstract

Forced expiratory flow (FEF<sub>25-75%</sub>) between 25%-75% of vital capacity is the pulmonary function test (PFT) parameter used in the evaluation of small airway disease (SAD). In our study, we aimed to emphasize the reasons for the admission of patients with a low FEF<sub>25-75%</sub> who applied to the pulmonary diseases polyclinic, the contribution of FEF<sub>25-75%</sub> to the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the importance of early intervention for risk factors. The study included 381 patients with acceptable PFT who applied to the ESOGU pulmonary diseases polyclinic between January 2020 and April 2021. ShapiroWilk, Mann-Whitney U and Chi-square tests were used for statistical analysis. p<0.05 was considered statistically significant. The mean age of 381 patients (184 females and 197 males) included in the study was 56.90±14.09 years (range 20-88 years). The reasons for applying to the polyclinic were defined in 4 groups as 'control application', 'first application', 'health report' and 'preoperative evaluation', and SAD was defined as FEF<sub>25-75%</sub><65. A significant correlation was found between advanced age (≥50 years), smoking, history of comorbid disease, and symptoms of dyspnea and SAD (p<0.05). There was no difference between the groups in terms of gender, BMI and previous lung disease (p>0.05). A statistically significant correlation was observed between smoking, comorbid disease, previous disease history, and admission symptoms and reasons for admission (p<0.05). FEF<sub>25-75%</sub> was significantly lower in smoking men compared to women (p=0.022). SAD was higher in men smokers than in women, while advanced age, smoking, history of comorbid disease and symptoms of dyspnea were significantly associated with SAD. Consideration of these factors by clinicians is important for the evaluation of FEF<sub>25-75%</sub>, which guides both the early diagnosis of obstructive diseases and the course and treatment of the disease, and the development of targeted therapies.

**Keywords:** small airway disease, FEF<sub>25-75%</sub>, pulmonary functional test, chronic obstructive pulmonary disease

Received 16.06.2021 Accepted 09.07.2021 Online published 09.07.2021

Cite this article as:

Yılmaz S, Aslan Küçükyurt SM, Dinçer Öner KS, Erginel MS, Evaluation of the Reasons for Applying to Clinic of Outpatients with A Low FEF25-75% in the Pulmonary Function Test and Its Importance in Early Diagnosis of COPD,

Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 448-461, Doi: 10.20515/otd.952899

## Correspondence:

Şenay YILMAZ  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: senayyilmazesogu@gmail.com

## 1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önlenabilir ve tedavi edilebilir kronik havayolu hastalığıdır ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1). Solunum fonksiyon testi (SFT) KOAH tanısında altın standart olmasının yanısıra kullanımı pratik ve güvenli bir testtir. SFT’ de postbronkodilatör ölçümde birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV<sub>1</sub>) / zorlu vital kapasite (FVC) oranının %70’in altında olması obstrüktif akciğer hastalıkları için tanı koydurabilmektedir (2-4).

Klinik pratikte sigara içen ve solunum semptomları olan ancak SFT sonuçları normal olan hastalarla karşılaşmaktayız. Bu hastalarda küçük hava yollarında obstrüksiyonun saptanması yüksek riskli bireyler arasında KOAH gelişimi için erken öngörücü bir belirteç olabilir (5). Normal FEV<sub>1</sub> ve Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (DLCO) değerleri olan hastalarda vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF<sub>%25-75</sub>) değerlerinin düşüklüğünün saptanması birincil hava akımı tıkanıklığının ortaya çıktığı periferik hava yollarında hava akımının hassas bir belirteçidir. FEF<sub>%25-75</sub> küçük hava yolu hastalığı (KHH) ile ilişkili erken bronşiyal bozuklukla seyreden hastalıkların tespitinde yol gösterici olabilmektedir (6, 7). Bu nedenle FEF<sub>%25-75</sub>, KOAH için FEV<sub>1</sub>, DLCO ve FVC gibi diğer belirteçlere göre daha erken bir belirteç olabilir.

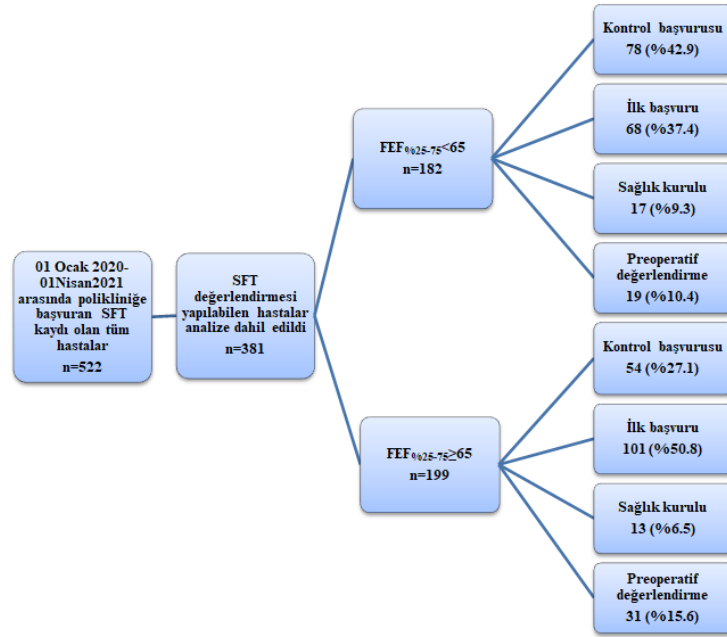
Sigara içimi de KOAH’ın temel bir özelliği olan KHH’nın gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5). Bu hastaları sigarayı bırakmak konusunda uyarmak bile ileride gelişebilecek KOAH’ı önlemede önemli bir basamak olacaktır. Düşük FEF<sub>%25-75</sub> değerlerinin saptanmasının, KOAH hastalığının erken döneminde tespit edilmesinde ve hastaya zamanında bazı önlemlerin alınması konusunda fayda

sağlayacağını düşünmekteyiz. Kliniğimize primer akciğer hastalıkları tanısı veya takibi dışında farklı nedenlerle SFT endikasyonu koyduğumuz hastalarımız da başvuru yapmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda göğüs hastalıkları polikliniğimize başvuru yaptığında SFT endikasyonu koyulan ve fonksiyonel değerlendirmesinde FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan hastaların polikliniğe başvuru nedenlerini ve FEF<sub>%25-75</sub>’in obstrüktif akciğer hastalıklarının erken teşhisine katkısı ve risk faktörlerine yönelik erken müdahalenin önemini vurgulamayı amaçladık. Bu hastaların değerlendirmesi ile oluşacak sonuçların planlanacak prospektif çalışmalarda takiplerinde yıllar içinde gelişebilecek veya önlenilecek KOAH hastalığı için yeni çalışmalara da ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. Gereç ve Yöntem

### *Hasta seçimi*

01.01.2020 ve 01.04.2021 tarihleri arasında ESOGÜ göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru yapan ve SFT değerlendirmesi yapılan 18 yaş üstü toplam 522 hasta çalışmaya dâhil edildi. Medikal nedenlerden dolayı SFT’ ye kooperasyon sağlayamayan hastalar (n=141) çalışma dışı bırakılmıştır. Son olarak, teknik olarak değerlendirilebilir SFT sonuçlarına sahip olan 381 hastanın elektronik tıbbi kayıtları gözden geçirildi ve FEF<sub>%25-75</sub> değerlerine göre gruplandırıldı (Şekil 1). Polikliniğe başvurusunda SFT endikasyonu olan ancak aşağıdaki üç kriterden en az biri olarak tanımlanan anormal SFT sonuçları olan hastalar; FEV<sub>1</sub> / FVC <0.7, FVC tahmin edilen değer <% 80’i ve FEV<sub>1</sub> tahmin edilen değer <% 80’i olan astım, KOAH veya interstisyel akciğer hastalığı gibi altta yatan pulmoner hastalığı olup takip ve tedavi altında olan hastalar ‘kontrol başvurusu grubu’ olarak sınıflandırıldı.



Şekil 1: Çalışma protokolü

**SFT:** Solunum fonksiyon testi, **FEF:** Zorunlu ekspiratuar akım

Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara içme öyküsü, asbest temas öyküsü, geçirilmiş akciğer hastalığı (pnömoni, tüberküloz, pulmoner emboli, pnömotoraks) ve komorbid hastalıklar (arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı (KAH), kronik renal yetmezlik, serebrovasküler hastalık, reflü özofajit, peptik ülser ve gastroözofageal reflü hastalığı gibi gastrik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve travma) elektronik kayıt sisteminden elde edildi. VKİ, ilk spirometri yapıldığında kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden yükseklik karesine ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ) bölünmesi ile hesaplandı. VKİ değer aralıklarına göre 4 grupta incelendi; 1.  $\text{VKİ} < 20$ ; Zayıf,  $\text{VKİ} = 21-25$ ; Normal,  $\text{VKİ} = 26-30$ ; Fazla kilolu,  $\text{VKİ} > 30$  Obez. (8). Sigara içme durumu, sigara içmemiş (yaşam boyu hiç sigara içmemiş), aktif sigara içicisi (halen sigara içmeye devam eden veya 1 yıldan az bir süredir sigarayı bırakmış olan) veya sigarayı bırakmış (önceden sigara içmiş olup 1 yıldan uzun süredir sigara içmeyen) olarak üç grupta değerlendirildi (9). Sigara içimi günde içilen sigara sayısı ile belirlenen paket sayısının sigara içtiği yıl sayısı ile çarpılarak elde edilen ‘paket yılı’ ile ölçüldü.

Hastaların öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi temel pulmoner semptomları ile halsizlik, kilo kaybı, ateş ve benzeri genel semptomları kayıt edildi.

Hastalar polikliniğe başvuru nedenlerine göre 4 grupta sınıflandırıldı; 1. *İlk başvuru grubu*; pulmoner veya genel semptomlar nedeniyle ilk başvuru yapan veya bazı klinik problemler nedeniyle konsülte edilen hastalar, 2. *Kontrol başvurusu grubu*; altta yatan primer akciğer hastalığı (astım, KOAH, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğer kanseri, sarkoidoz, meslek hastalıkları, obstruktif uyku apne sendromu) nedeniyle kontrol ve takip amaçlı başvuru yapan hastalar, 3. *Sağlık kurulu grubu*; engelli raporu, durum bildirir rapor ve maluliyet değerlendirmesi amacıyla başvuru yapan sağlık kurulu hastaları, 4. *Preoperatif değerlendirme grubu*; polikliniğimize ayaktan preoperatif amaçlı konsülte edilen hastalar.

### SFT

SFT Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzlarına göre bu konuda eğitim almış SFT teknisyeni tarafından testlerde uygulanan tekrar edilebilirlik ve kabul edilebilirlik değerleriyle, spirometre cihazı (ZAN680

Ergospirometre) kullanılarak gerçekleştirildi (10, 11). Bu çalışma için FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub> %, FVC (L), FVC %, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>75</sub> (L), FEF<sub>%75</sub>, FEF<sub>50</sub> (L), FEF<sub>%50</sub>, FEF<sub>25</sub> (L), FEF<sub>%25</sub> ve FEF<sub>%25-75</sub> kayıt edildi. Spirometrik veriler, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) standartları kullanılarak tahmin edilen yüzde olarak ifade edildi (11, 12). KOAH tanımı, Küresel Girişim (GOLD) kılavuzlarına uygun olarak, bronkodilatörden sonra FEV<sub>1</sub>/FVC<0.7 olarak tanımlandı (2, 3). FEF<sub>%25-75</sub> tahmin edilen değerlerin %65'inden küçükse 'küçük hava yolu hastalığı' olarak değerlendirildi (13).

Bu retrospektif çalışma için, ESOGU Etik Kurulu tarafından 01.06.2021 tarihinde 18 sayı numarası ile etik kurul onayı alındı. Çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle bilgilendirilmiş onam formu gerekliliğinden feragat edildi.

### İstatistiksel analiz

Veri analizleri SPSS version 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren nicel veriler ShapiroWilk ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için medyan, %25-%75 percentil değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli nicel değişkenler Mann-

Whitney U testi ve nitel veriler Kikare testi ile analiz edildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. Bulgular

Analize dahil edilen 381 hastanın yaş ortalaması 56.90±14.09 (20-88 yaş aralığı) idi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet, sigara içme durumu, asbest maruziyeti, eşlik eden komorbid hastalıkları, geçirilmiş akciğer hastalığı ve başvuru semptom dağılımlarına ilişkin demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hastaların büyük bir kısmında sigara içme ve komorbid hastalık (diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, gastroöfageal hastalıklar, malignite ve psikiyatrik hastalıklar) öyküsü mevcut iken daha az bir kısmında geçirilmiş akciğer hastalık öyküsü (tüberküloz, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli) mevcuttu. Polikliniğe en sık başvuru semptomu nefes darlığı idi. Çalışmamızın amaçlarından biri olan başvuru nedenleri değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunu göğüs hastalıkları ile ilişkili şikâyetleri olan veya herhangi bir nedenle kliniğimize konsülte edilen veya yönlendirilen ilk başvurusu olan hastalar oluşturmaktaydı (Tablo1).

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Hasta verileri
Yaş, (mean ±SD)	56.90±14.09
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	184 (%48.3)
Erkek	197 (%51.7)
VKİ (mean±SD)	28.58±5.85
Sigara içme durumu* (n, %)	
Hiç içmemiş	141 (%37.0)
Aktif içici	147 (%38.6)
Bırakmış	90 (%23.6)

<b>Asbest maruziyeti** (n, %)</b>	
Yok	69 (%18.1)
Var	56 (%14.7)
<b>Komorbidite (n, %)</b>	
Yok	147 (%38.6)
Var	234 (%61.4)
<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>	
Yok	332 (%87.1)
Var	49 (%12.9)
<b>Semptom sıklığı (n, %)</b>	
Öksürük	136 (%35.7)
Balgam	82 (%21.5)
Nefes darlığı	192 (%50.4)
Göğüs ağrısı	37 (%9.7)
Balgam	5 (%1.3)
Genel semptomlar	50 (%13.1)
<b>Polikliniğe başvuru nedenleri (n, %)</b>	
İlk başvuru	169 (%44.4)
Kontrol başvurusu	132 (%34.6)
Sağlık kurulu	30 (%7.9)
Preoperatif değerlendirme	50 (%13.1)

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

\*\*İki yüz elli altı hastada asbest maruziyet bilgisine ulaşılamadı.

KHH tanımlamasında yer alan  $FEF_{\%25-75} < 65$  (n=182) ve  $\geq 65$  (n=199) olarak 2 grupta değerlendirildi (Tablo 2). İleri yaş ( $\geq 50$  yaş) ile KHH arasında anlamlı ilişki saptandı. (p=0.0001). İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında cinsiyet açısından fark

saptanmadı (p=0.068). VKİ ile KHH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.05). KHH ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.007). Aktif sigara içiciliği KHH grubunda daha yüksek idi. KHH ile komorbid

hastalık öyküsü arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0.018$ ). KHH olanlarda komorbid hastalık öyküsü olması KHH olmayanlara göre daha yüksek oranda saptandı. Geçirilmiş akciğer hastalığı olanlarda her iki grup açısından anlamlı

farklılık saptanmadı ( $p=0.119$ ). Semptom dağılımına bakıldığında nefes darlığı KHH olanlarda, balgam ve hemoptizi ise KHH olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.028$  ve  $p=0.024$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun demografik özellikleri

Özellikler	FEF <sub>%25-75</sub> <65 n=182	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 n=199	p
<b>Yaş (yıl) (n, %)</b>			0.0001
< 50 yaş	35 (%19.2)	78 (%39.2)	
≥50 yaş	147 (%80.8)	121 (%60.8)	
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			0.068
Kadın	79 (%43.4)	105 (%52.8)	
Erkek	103 (%56.6)	94 (%47.2)	
<b>VKİ (mean±SD) (n, %)</b>			0.05
Zayıf	9 (%4.9)	4 (%2.0)	
Normal	61 (%33.5)	48 (%24.1)	
Fazla kilolu	59 (%32.4)	83 (%41.7)	
Obez	53 (%29.1)	64 (%32.2)	
<b>Sigara içme durumu* (n, %)</b>			0.007
Hiç içmemiş	55 (%30.4)	86 (%43.7)	
Aktif içici	72 (%39.8)	75 (%38.1)	
Bırakmış	54 (%29.8)	36 (%18.3)	
<b>Komorbidite (n, %)</b>			0.018
Yok	59 (%32.4)	88 (%44.2)	
Var	123 (%67.6)	111 (%55.8)	
<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>			0.119
Yok	153 (%84.1)	179 (%89.9)	
Var	29 (%15.9)	20 (%10.1)	

Semptom sıklığı (n, %)			
Öksürük	72 (%39.6)	64 (%32.2)	0.132
Balgam	48 (%26.4)	34 (%17.1)	0.028
Nefes darlığı	109 (%59.9)	83 (%41.7)	0.0001
Göğüs ağrısı	22 (%12.1)	15 (%7.5)	0.185
Hemoptizi	5 (%2.7)	0 (%0.0)	0.024
Genel semptomlar	20 (%11.0)	30 (%15.1)	0.304

**FEF:** Zorunlu ekspiratuar akım, **VKİ:** Vücut kitle indeksi  
\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

Her iki grupta SFT parametrelerine ilişkin ortanca değerler Tablo 3'de gösterilmiştir. KHH grubunda tüm parametrelerde beklenildiği gibi istatistiksel anlamlı düşüklük saptandı ( $p<0.001$ ). KHH ile hastaların polikliniğimize başvuru nedenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KHH saptanmayan hastaların polikliniğe en sık başvuru nedeni farklı nedenlerle polikliniğe ilk başvuru iken (ilk başvuru grubu) ( $p=0.009$ ), sağlık kurulu

grubu ve preoperatif amaçlı başvuru grupları ile KHH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0.409$ ,  $p=0.183$ ) (Tablo 4). Kliniğimize kontrol amaçlı başvuru yapan hastaların zaten KHH'nı açıklayacak primer pulmoner patolojileri olması nedeniyle bu grupta KHH görülmesi beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.004$ ). Kontrol başvurusu grubunu en çok KOAH hastaları oluşturmaktaydı.

**Tablo 3:** FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun SFT parametreleri

Parametre	FEF <sub>%25-75</sub> <65 Medyan 25.-75.persentil	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 Medyan 25.-75.persentil	p
FEV <sub>1</sub> (L)	1.6 (1.3-2.3)	2.5 (2.7-3.2)	<0.001
FEV <sub>1</sub> %	66.5 (50.0-77.0)	97.0 (85.0-106.0)	<0.001
FVC (L)	2.3 (1.8-3.1)	3.0 (2.4-3.8)	<0.001
FVC %	74.0 (61.0-86.0)	94.0 (81.0-104.0)	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	72.5 (64.0-78.0)	85.0 (81.0-88.0)	<0.001
FEF <sub>75</sub> (L)	3.1 (2.0-4.0)	5.2 8 (4.2-6.6)	<0.001
FEF <sub>75</sub> %	50.5 (31.8-66.5)	88.0 (72.0-101.0)	<0.001



FEF <sub>50</sub> (L)	1.6 (0.9-2.1)	3.6 (2.9-4.4)	<0.001
FEF <sub>50</sub> %	41.5 (26.2-53.0)	89.0 (76.0-102.0)	<0.001
FEF <sub>25</sub> (L)	0.6 (0.4-0.8)	1.2 (1.0-1.7)	<0.001
FEF <sub>25</sub> %	39.0 (27.0-50.0)	83.0 (70.0-101.0)	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	1.3 (0.8-1.7)	2.9 (2.4-3.6)	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> %	43.0 (28.0-54.0)	88.0 (76.0-101.0)	<0.001

**FEF:** Zorunlu ekspiratuar akım, **FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim, **FVC:** Zorlu vital kapasite

**Tablo 4:**FEF<sub>%25-75</sub><65 ve FEF<sub>%25-75</sub>≥65 olan iki grubun polikliniğe başvuru nedenlerinin karşılaştırılması

Polikliniğe başvuru nedenleri (n, %)	FEF <sub>%25-75</sub> <65 n=182	FEF <sub>%25-75</sub> ≥65 n=199	p
İlk başvuru	68 (%37.4)	101 (%50.8)	0.009
Kontrol başvurusu	78 (%42.9)	54 (%27.1)	0.004
Sağlık kurulu	17 (%9.3)	13 (%6.5)	0.409
Preoperatif değerlendirme	19 (%10.4)	31 (%15.6)	0.183

**FEF:** Zorunlu ekspiratuar akım

Başvuru nedenlerine göre 4 grupta incelenen hastalar birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.188, p=0.730, p=0.443) (Tablo 5). Ancak grupları oluşturan hastaların ortanca yaş değeri alındığında kontrol hastalarının ortanca yaş sağlık kurulu başvurusu yapan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0.008). Sigara içme durumu ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.046). Sigara içmeyen, aktif içici veya sigarayı bırakmış olan üç grup da ilk başvuru yapan grupta daha yüksek idi.

Komorbid hastalık öyküsü ile başvuru nedenleri arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Komorbid hastalık öyküsü ilk başvuru yapan hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda saptandı (p=0.034). Geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü en yüksek kontrol nedeni ile başvuru yapan hastalarda saptandı (p=0.002). Başvuru semptomları değerlendirildiğinde öksürük, nefes darlığı ve genel semptomlar başvuru nedenleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla p=0.001, p=0.0001, p=0.027). Öksürük, nefes darlığı ve genel yakınması olanlar en sık ilk başvuru grubunda iken diğer semptomlar

açısından gruplar arasında anlamlı farklılık (Tablo 5).  
saptanmadı (p=0.322, p=0.096, p=0.343)

**Tablo 5:** Başvuru nedenlerine göre değerlendirilen grupların karşılaştırılması

Özellikler	İlk başvuru n=169	Kontrol başvurusu n=132	Sağlık kurulu n=30	Preoperatif değerlendirme n=50	p
<b>Yaş (n, %)</b>					0.188
< 50 yaş	53 (%31.4)	32 (%24.2)	13 (%43.3)	15 (%30.0)	
≥50 yaş	116 (%68.6)	100 (%75.8)	17 (%56.7)	35 (%70.0)	
<b>Cinsiyet (n, %)</b>					0.730
Kadın	86 (%50.9)	63 (%47.7)	14 (%46.7)	21 (%42.0)	
Erkek	83 (%49.1)	69 (%52.3)	16 (%53.3)	29 (%58.0)	
<b>VKİ</b>					0.443
Medyan (25.-75.persentil) n (%)	28 (24-31)	28 (24-32)	26 (24-30)	26 (24-30)	
Zayıf	6 (%3.6)	6 (%4.5)	1 (%3.3)	0 (%0.0)	
Normal	46(%27.2)	39 (%29.5)	13 (%43.3)	11 (%22.0)	
Fazla kilolu	66 (%32.6)	43 (%39.1)	10 (%33.3)	23 (%46.0)	
Obez	51 (%30.2)	44 (%33.3)	6 (%20.0)	16 (%32.0)	
<b>Sigara içme durumu* (n, %)</b>					0.046
Hiç içmemiş	61 (%36.5)	51(%38.9)	12 (%40.0)	17 (%34.0)	
Aktif içici	66 (%39.5)	46 (%35.1)	7 (%23.3)	28 (%56.0)	
Bırakmış	40 (%24.0)	34 (%26.0)	11 (%36.7)	5 (%10.0)	
<b>Komorbidite (n, %)</b>					0.034
Yok	66 (%39.1)	52 (%39.4)	17 (%56.7)	12 (%24.0)	
Var	103 (%60.9)	80 (%60.6)	13 (%43.3)	38 (%76.0)	
<b>Geçirilmiş akciğer hastalığı (n, %)</b>					0.002
Yok	157 (%92.9)	104 (%78.8)	25 (%83.3)	46 (%92.0)	
Var	12 (%7.1)	28 (%21.2)	5 (%16.7)	4 (%8.0)	
<b>Semptom sıklığı (n, %)</b>					

Öksürük	77 (%45.6)	43 (%32.6)	6 (%20.0)	10 (%20.0)	0.001
Balgam	42 (%24.9)	22 (%16.7)	8 (%26.7)	10 (%20.0)	0.322
Nefes darlığı	86 (%50.9)	78 (%59.1)	17 (%56.7)	11 (%22.0)	0.0001
Göğüs ağrısı	21 (%12.4)	9 (%6.8)	5 (%16.7)	2 (%4.0)	0.096
Balgam	3 (%1.8)	0 (%0.0)	1 (%3.3)	1 (%2.0)	0.343
Genel semptomlar	31(%18.3)	15 (%11.4)	1 (%3.3)	3 (%6.0)	0.027

**VKI:** Vücut kitle indeksi

\* Üç hastaya ait sigara bilgisine ulaşılamadı.

Hastaların cinsiyet ve sigara içme durumlarına göre yapılan değerlendirmede SFT parametrelerinden FEV<sub>1</sub> (L), FEV<sub>1</sub> %, FVC (L), FVC %, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>75</sub> (L), FEF<sub>25</sub> ve

FEF<sub>25-75</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). FEF<sub>25-75</sub> sigara içen erkeklerde kadınlara göre anlamlı düşük saptandı (p=0.022) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Kadın ve erkek hastalarda sigara içen ve içmeyen gruplarda SFT parametrelerinin karşılaştırılması

SFT parametreleri	KADIN		ERKEK		p
	Sigara + Medyan 25.-75.persentil	Sigara- Medyan 25.-75.persentil	Sigara + Medyan 25.-75.persentil	Sigara- Medyan 25.-75.persentil	
FEV <sub>1</sub> (L)	2.0 (1.6-2.5)	1.8 (1.5-2.3)	2.4 (1.5-2.9)	2.8 (2.5-3.5)	0.0001
FEV <sub>1</sub> %	85,0 (72.5-98.5)	87,0 (72.0-102.0)	77,0 (55.0-91.0)	90,5 (75.0-106.0)	0.0001
FVC (L)	2.5 (1.9-3.0)	2.2 (1.9-2.6)	3.1 (2.5-3.9)	3.6 (3.0-4.2)	0.0001
FVC %	88,0 (74.0-101.0)	86,0 (75.0-101.0)	66,0 (67.0-94.0)	91,5 (77.0-103.0)	0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	83,0 (76.5-86.0)	82,0 (79.0-88.0)	76,0 (66.0-83.0)	84,0 (77.0-87.0)	0.0001
FEF <sub>75</sub> (L)	3.9 (3.0-4.9)	3.9 (2.9-4.6)	4.6 (2.3-6.2)	6.5 (5.6-7.9)	0.0001
FEF <sub>75</sub> %	71,0 (54.0-88.0)	72,0 (56.0-89.0)	66,0 (35.0-84.0)	91,00 (79.5-103.5)	0.117
FEF <sub>50</sub> (L)	2.6 (1.8-3.3)	2.4 (1.7-3.3)	2.4 (1.3-4.0)	3.8 (3.0-4.7)	0.198
FEF <sub>50</sub> %	70,0 (47.0-92.0)	67,0 (50.0-87.0)	55,0 (32.0-87.0)	88,5 (70.0-112.0)	0.112

FEF <sub>25</sub> (L)	0.9 (0.6-1.3)	0.9 (0.6-1.3)	0.8 (0.5-1.2)	1.3 (0.8-1.6)	0.535
FEF <sub>25</sub> %	62,0 (46.0-86.5)	74,0 (51.0-95.0)	49,0 (32.0-81.0)	75,0 (55.0-98.0)	0.001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	2.2 (1.5-2.8)	2.0 (1.5-2.7)	2.0 (1.0-3.0)	2.8 (2.0-4.0)	0.565
FEF <sub>25-75</sub> %	71,0 (51.0-89.5)	71,0 (53.0-89.0)	55,0 (34.0-85.0)	80,0 (61.5-102.5)	0.022

*SFT: Solunum fonksiyon testi, FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite, FEF: Zorunlu ekspiratuar akım*

#### 4. Tartışma

Çalışmamızda KHH, ileri yaş, aktif sigara içiciliği, komorbid hastalıklar ve nefes darlığı başvuru semptomu ile anlamlı ilişkili iken cinsiyet, VKİ ve geçirilmiş akciğer hastalığı ile anlamlı ilişkili saptanmadı. KHH saptanmayan hastaların polikliniğe en sık ilk başvuru grubunda müracaat ettikleri görüldü. Preoperatif amaçlı başvuru ile sağlık kurulu amaçlı başvuru açısından, iki grup arasında KHH açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru nedenlerine göre gruplar arasında ileri yaş, cinsiyet ve VKİ ile ilişki saptanmazken sigara içme durumu, komorbidite, geçirilmiş akciğer hastalığı ve semptomlar ile anlamlı ilişki olduğu görüldü. Çalışmamız bu sonuçlar doğrultusunda, polikliniğimize obstrüktif hava yolu hastalığı veya parankimal akciğer hastalıkları dışında, KHH'nın belirteci olan FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğünün erken dönemde hangi başvuru grubunda daha sık tespit edildiğini yansıtmaktadır. Bu hastalarda FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğünün erken tespit edilmesinin KOAH gelişimini önlemek açısından önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Küçük hava yolu obstrüksiyonu KOAH'ın temel bir özelliğidir. FEF<sub>%25-75</sub> küçük hava yolu obstrüksiyonunu teşhis etmek için kullanılan FVC'ye bağımlı, yüksek değişkenliğe sahip, geniş normal aralığı olan ancak periferik hava yolu obstrüksiyonunun en popüler göstergelerinden biri olup kolayca elde edilebilen solunum fonksiyon parametresidir (14,15). FEF<sub>%25-75</sub> obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya

başlar. Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça da FEF<sub>%25-75</sub> değerinde dolaylı azalmalar izlenebilir (16-19). FEF<sub>%25-75</sub> için tahmin edilen değerler <75 veya <60 alındığı farklı çalışmalar olmakla birlikte KHH için FEF<sub>%25-75</sub>'in tahmin edilenin <65 olarak tanımlandığı çalışmalar da mevcuttur (20-23). Çalışmamızda FEF<sub>%25-75</sub> için tahmin edilen değerler <65'i anormal olarak alınmış ve KHH olarak tanımlanmıştır.

İleri yaş, cinsiyet ve sigara KHH hastalığı için bilinen risk faktörlerindedir. Telenga ve arkadaşlarının çalışmasında ileri yaş ve aktif sigara içiciliğinin akciğer fonksiyon kapasitesindeki azalmayla ilişkili olduğu cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir. KOAH'lı hastaların hava yolu duvarlarının, sigara içmeyen sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha kalın olduğu gösterilmiştir. İleri yaşla birlikte hava yolu duvar kalınlığının azalması gelişirken sigara içenlerde daha çok arttığı görülmüştür ve cinsiyetle anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda elli yaş üstü ve aktif sigara içiciliği ile KHH arasında anlamlı ilişki saptanırken cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Bazı çalışmalarda cinsiyet ile fonksiyonel parametreler arasında farklılıklar görülürken bazılarında belirgin farklılık görülmemiştir (24, 25). Cohen ve arkadaşlarının fonksiyonel parametreleri değerlendirdiği bir çalışmada ilk kez cinsiyetin astımda küçük hava yolu tutulumunun boyutunda gerçekten önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Erkeklerde

hava hapsi, kapanma hacmi ve  $FEF_{\%25-75}$  ile yansıtıldığı gibi, daha büyük derecede bozulmuş küçük hava yolu açıklığı da gösterilmiştir. Bu da astımda küçük hava yolu boyutlarının erkeklerde kadınlara göre daha önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir, yani erkeklerde hava yolu boyutlarında ve kadınlarda hava yolu iltihabı, astımda küçük hava yolu tutulumunun anahtar özelliği olabileceği vurgulanmıştır (26). Bir başka çalışmada ise erkeklerde hava hapsi oranı kadınlara göre önemli ölçüde fazla saptanmıştır (27).

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen erkek ve kadınlar SFT parametreleri açısından birbiriyle karşılaştırıldığında sigara içen erkeklerde kadınlara göre  $FEV_1$  (L),  $FEV_1\%$ , FVC (L), FVC %,  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{75}$  (L),  $FEF_{\%25}$  ve  $FEF_{\%25-75}$  düzeyinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Bu durumda erkeklerin bronş ağacı anatomik farklılıkları, kadınlarda daha fazla küçük hava yolu inflamasyonu varken erkeklerde hava hapsinin daha fazla olması ile açıklanabilir. Sigara içmeyen birinci derece akrabalarda sigaradan bağımsız olarak erken başlangıçlı KOAH gelişiminde kontrollere göre daha düşük  $FEF_{\%25-75}$  ve  $FEF_{25-75}/FVC$  değerleri saptanmış ve genetik yatkınlık üzerinde de durulmuştur (28). Çalışmamızda kadınlar kendi içinde değerlendirildiğinde sigara içmeyenlerde içenlere göre  $FEV_1$  (L), FVC (L),  $FEV_1/FVC$ ,  $FEF_{50}$  (L)  $FEF_{\%50}$  ve  $FEF_{25-75}$  (L) değerinin istatistiksel anlamlı olmasa da düşük saptanması genetik ve hormonal faktörler ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu destekleyebilir.

Sigara içmenin KOAH için en önemli risk faktörü olması nedeniyle sigara bırakmanın hastalığın prognozunu etkilemede etkili olduğu da kaçınılmazdır (29). Dolayısıyla polikliniğimize başvuru yapan ve sigara içicisi olan hastalarda KHH'nın tespit edilmesi ile KOAH gelişimini önlemede sigaranın bırakılmasının ve aralıklı kontrol edilmeleri konusunda bilgilendirmeleri önem arz etmektedir.

Obezitenin küçük hava yolları üzerindeki kronik etkilerini yansıtan az sayıda çalışma mevcuttur (30). Küçük havayolu

disfonksiyonunun potansiyel erken göstergesi olan  $FEF_{\%25-75}$  üzerinde VKİ etkileri değerlendirildiğinde, çalışmalarda ağır sigara içicilerinde VKİ'nin  $FEF_{\%25-75}$  ile ilişkili olduğu (30),  $FEF_{\%25-75}$ 'in küçük hava yollarındaki düz kas  $\alpha$ -aktin ile korele olduğu ve hava yolu yeniden şekillenmesi için bir belirteç olduğu (31), yağ ve kas kütlelerinin akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu şeklinde çalışmalar mevcuttur (32). Daha yüksek VKİ seviyelerinin, orta yaşa kadar daha düşük  $FEV_1/FVC$  ve  $FEF_{\%25-75}$  seviyelerine neden olurken, yaşlanma ile bu etkinin azaldığı gösterilmiştir (33).  $FEF_{\%25-75}$ , 16 çalışmanın derlendiği bir meta analizde ( $n=13,627$ ) aşırı kilolu/obez denekler arasında önemli ölçüde azalırken bu azalmanın çocuklarda anlamlı iken yetişkinlerde anlamlı olmadığı görülmüştür (34). Yine KOAH, obezite ve komorbid hastalıkların prognozdeki önemi bilinmektedir (3). Bizim çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde VKİ ortalaması 28.58 olup 'fazla kilolu grup' ağırlıkta idi. KHH saptanan hastalarda VKİ 'normal grup' daha fazla iken KHH saptanmayan hastalarda 'fazla kilolu grup' daha sıklıkta idi. Ancak iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Başvuru nedenlerine göre hastalar karşılaştırıldığında yine VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni KHH saptanan ve saptanmayan hastaların 50 yaş üstü olmasının ağırlıkta olması ve ileri yaşla birlikte VKİ'nin de  $FEF_{\%25-75}$  üzerine etkilerinin azalması olarak açıklanabilir. Komorbid hastalıklar ve prognoza ilişkin olarak yeni prospektif çalışmalar planlanabilir.

Bu çalışmada, KHH ile ilişkili semptomlara bakıldığında nefes darlığının en önemli belirleyici olduğu ve fizik muayene ve öykü almanın önemi bir kez daha vurgulanmaktadır. Dolayısıyla sigara, hava akımı kısıtlaması olasılığının azalmasıyla ilişkili en etkili faktör iken nefes darlığı da hava akımı sınırlamasının en önemli öngörücü semptomudur. Wiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hava yolu disfonksiyonunun bronş hiperreaktivitesinin şiddetini yansıttığı gibi astımın klinik ifadesine bağımsız olarak da katkıda bulunduğu belirtilmiştir (35). Çalışmamızda da KHH' da dispnenin önemli

bir belirleyici semptom olduğu sonucuna varılmış olup balgam ve hemoptizi olan hastalarda daha çok KHH olmayan başvuru nedenleri saptanmıştır. Ayrıca sigara içen erkeklerde kadınlara göre FEF<sub>%25-75</sub> anlamlı düşük saptanmış olup bu hastaların özellikle sigara bıraktırma tedavileri konusunda daha ayrıntılı bilgilendirilmesi gerektiğini vurgulamaktayız.

Küçük havayolu disfonksiyonu olarak tanımlanan ve FEF<sub>%25-75</sub> değerinin <60 alındığı bir çalışmada kontrolsüz astımda inhaler tedavinin küçük hava yollarındaki etkinliği araştırılmıştır. (21). Dolayısıyla FEF<sub>%25-75</sub> düşüklüğü saptanan astım veya KOAH'lı hastalarda bu parametreler hastalığın şiddetinin yanında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla da kullanılabilir. Küçük hava yolu fonksiyonunun ölçümlerinin, kan eozinofil sayısına ek olarak anti-T2 biyolojik tedavisi için uygun hastaların seçilmesinde fayda sağladığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (36). KOAH akut alevlenmelerinde ortaya çıkan küçük hava yollarındaki bozulmanın olduğu hastalarda uygulanan tiotropium tedavisi ile FEF<sub>%25-75</sub> parametresinde önemli ölçüde iyileşme görüldüğü vurgulanmıştır (37). Bu nedenle poliklinikte tedavi yaklaşımlarına yön çizme yönünde de fayda sağlayabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda KHH saptanması beklenen 'kontrol başvurusu grubu' içinde yer alan KOAH, astım ve diğer İAH gibi patolojilerde de hastalığın seyri ve tedavi etkinliğini değerlendirme hakkında bilgi edinilebilir. Biz de KHH olan 182 hastadan 18

astım, 28 KOAH hastasının FEF<sub>%25-75</sub> değerlerinin seyri ile takipleri ve tedavilerini yeniden gözden geçirme fırsatı bulduk.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, retrospektif olması, KOAH hastalarının en az 10 yıllık takiplerinde KHH seyrinin değerlendirilememesi, altta yatan akciğer hastalığı olan hastaların da çalışma kapsamında yer alması, ileri yaş hastaların fizyolojik değişiklikler nedeniyle çalışmada farklı sonuçlara yol açabilmesi olarak sayılabilir. Rutin SFT ile önemli hava akımı sınırlaması tespit edilebilmesi için küçük hava yollarının %75'inin obstrüksiyonunun gerekli olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, bu değerler, kolayca elde edilebilir olsalar da, kendi sınırlamalarına sahiptir ve dikkatle yorumlanmaları gerekir. Ayrıca KHH'nın tanınmasının hastalığın sonuçları üzerinde sahip olabileceği potansiyel ile bunu erken tespit edebilecek diğer modalitelere bakmak da gerekebilir.

Sonuç olarak KHH klinisyenler arasında yeterince bilinmediği için poliklinik başvuru nedeni ne olursa olsun obstrüktif akciğer hastalarının erken teşhisinde KHH ile ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Tanı koyma dışında hastalığın seyri ve tedavi edilmesinde yol gösterici olan FEF<sub>%25-75</sub> değerinin değerlendirilmesi küçük hava yollarının daha iyi tanınıp erken tespiti ve KHH'nın daha iyi tanınıp hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Park YB, Rhee CK, Yoon HK, et al. COPD clinical practice guideline of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease: a summary. *Tuberc Respir Dis* 2018; 81: 261-73.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-55.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Global initiative for chronic obstructive lung disease. <https://goldcopd.org/> (22.11.2020).
4. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative accuracy of FEV1: FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA*. 2019; 321: 2438-47.
5. Do Sun Kwon YJC, Kim TH, Byun MK, et al. FEF25-75% Values in Patients with Normal Lung Function Can Predict the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2913-21.
6. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Association of FEF25-75% impairment with bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in subjects with asthma-like symptoms. *Respiration*. 2016; 91: 206-14.

7. Bird Y, Staines-Orozco H. Pulmonary effects of active smoking and secondhand smoke exposure among adolescent students in Juárez, Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1459-67.
8. Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today*, 2015; 50: 117-28.
9. Ak G, Metintas M, Metintas S, et al. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung*. 2007; 185: 279-86.
10. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic Society and European respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e70-e88.
11. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 659-64.
12. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63: 1046-51.
13. Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, et al. A forced expiratory flow at 25-75% value < 65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. In: *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e5-8.
14. Deepak D, Prasad A, Atwal SS, et al. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD—the road less travelled. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11: TE01.
15. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006; 129: 369-77.
16. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J of Thorac Dis* 2014; 6: 1557-69.
17. Olive Jr J, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 366-76.
18. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests. Lippincott Williams & Wilkins. 2014.
19. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J*. 2005; 26: 1-2.
20. Terra Filho M, Vargas FS, Cukier A, et al. Forced mid-expiratory flow rate (FEF 25-75%): a critical analysis of its value in recognizing diseases of the small airways. *Allergol Immunopathol*. 1986; 14: 199-203.
21. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int*. 2010; 59: 59-66.
22. Uppala R, Kaenpugdee P, Srisutthikamol S, et al. Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019; 37: 25-9.
23. Lin SP, Shih SC, Chuang CK, et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses—changes with age and treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49: 277-84.
24. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(6): 547-52.
25. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 253-60.
26. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NHT, et al. Physiology of the small airways: A gender difference?. *Respir Med* 2008; 102: 1264-71.
27. Hashimoto M, Tate E, Watarai J, et al. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol*. 2006; 61: 883-7.
28. DeMeo DL, Carey VJ, Chapman HA, et al. Familial aggregation of FEF25–75 and FEF25–75/FVC in families with severe, early onset COPD. *Thorax*. 2004; 59: 396-400.
29. Andevoorde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med*. 2007; 101: 525-30.
30. Abston E, Comellas A, Reed RM, et al. Higher BMI is associated with higher expiratory airflow normalised for lung volume (FEF25–75/FVC) in COPD. *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4: e000231.
31. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 983-9.
32. Tsao YC, Lee YY, Chen J, et al. Gender-and age-specific associations between body fat composition and C-reactive protein with lung function: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019; 9: 1-9.
33. Probst-Hensch N, Jeong A, Stolz D, et al. Causal Effects of Body Mass Index on Airflow Obstruction and Forced Mid-Expiratory Flow: A Mendelian Randomization Study Taking Interactions and Age-Specific Instruments Into Consideration Toward a Life Course Perspective. *Front Public Health*. 2021; 11:584955.
34. Forno E, Han YY, Mullen J, et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 570-81. e10.
35. Van der Wiel E, Postma DS, Van Der Molen T, et al. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness. *Allergy*. 2014; 69: 1681-8.
36. Abdo M, Watz H, Veith V, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*. 2020; 21: 1-7.
37. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, et al. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 123.

# Sendromik Olmayan Konjenital Yarık Damak-Dudak Bulunan Hastalarda Kopya Sayısı Varyasyonlarının Belirlenmesi

*Determination of Copy Number Variations in Non-Syndromic Congenital Cleft Palate - Lip Patients*

Emine İkbal Atlı, Engin Atlı, Sinem Yalçın-tepe, Selma Demir, Yasemin Özen, Hakan Gürkan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

## Özet

Dudak damak yarığı en sık görülen kraniofasial anomalidir. Olguların %70 inde eşlik eden anomali bulunmaz ve non sendromik dudak damak yarığı olarak adlandırılır. Genetik biliminde moleküler ve kantitatif olarak meydana gelen gelişmeler bu patolojinin sendromik ve sendromik olmayan her iki tipinde de genetik mekanizmalarının rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. Sendromik olmayan yarık dudak/damak, embriyonik dönemde gerçekleşen yaygın bir gelişimsel anormalliktir. Bu çalışma, yarık dudak/damak patogeneğinde yer alan kopya sayısı değişimlerine bağlı genetik anormallikleri tanımlamak amacı taşımaktadır. Genom çapında kopya sayısı varyasyonlarını saptama hedefli CytoScan 180K dizisi kullanılarak yaptığımız çalışma, 1-15 yaşları arasındaki 17 yarık damak dudak olan hasta örneği ile gerçekleştirilmiştir. Yedi önemli kopya sayısı değişimi saptanmıştır. Bu değişimler yarık damak dudak hastalarında, duplikasyonlardan (9p23-p24, 18q12.1, Xp22.12, Xp22.31, Yq11.21/16q24.1) ve delesyonlardan (5q21.3 ve 6p22.3-23) oluşuyordu. Genetik faktörlerin sendromik olmayan vakalarda da rol oynadığı çalışmamız ile de gösterilmiştir. Daha geniş ölçekli genom tarama çalışmaları farklı populasyonlarda da devam etmektedir. İleriye yönelik hasta yönetiminde göz önünde tutulması gereken; aile ve akrabalarda yarık dudak ve damak bulunması halinde sonraki çocukta oral yarık damak dudak görülme riskinin arttığıdır. Anne babanın etkilenmediği sporadik vakalarda dahi, bir sonraki çocukta oral yarık riskinin arttığı göz önünde tutulmalı ve aile, sonraki gebelik için mutlaka bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Nonsendromik dudak ve damak yarığı; genetik tanı; a-CGH; kopya sayısı değişimleri

## Abstract

Cleft lip and palate is the most common craniofacial anomaly. There is no concomitant anomaly in 70% of the cases and it is called non-syndromic cleft lip and palate. Molecular and quantitative developments in the science of genetics suggest that genetic mechanisms may play a role in both syndromic and non-syndromic types of this pathology. Non-syndromic cleft lip / palate is a common developmental abnormality that occurs during the embryonic period. This study aims to define genetic abnormalities due to copy number changes in cleft lip / palate pathogenesis. Our study, using the CytoScan 180K sequence targeted to detect genome-wide copy number variations, was performed with a sample of 17 patients with cleft lip and palate aged 1-15 years. Seven significant copy number changes were detected. These changes consisted of duplications (9p23-p24, 18q12.1, Xp22.12, Xp22.31, Yq11.21 / 16q24.1) and deletions (5q21.3 and 6p22.3-23) in patients with cleft lip and palate. It has also been shown in our study that genetic factors play a role in non-syndromic cases. Larger scale genome screening studies continue in different populations as well. The important point to be kept in mind in prospective patient management is this; If there is a cleft lip and palate in the family and relatives, the risk of cleft lip and palate increases in the next child. Even in sporadic cases where parents are not affected, it should be kept in mind that the risk of oral cleft in the next child is increased and the family should be informed about the next pregnancy.

**Keywords:** Nonsyndromic cleft lip and palate; genetic diagnosis; a-CGH; copy number variations

### Correspondence:

Emine İkbal ATLI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,

Edirne, Türkiye

e-mail: emine.ikbal@gmail.com

Received 06.04.2021 Accepted 17.05.2021 Online published 18.05.2021



## 1. Giriş

Kraniyofasiyal malformasyonlar (CFM'ler), insanlarda en sık görülen doğum malformasyonları arasındadır ve orofasiyal yarıklar, tüm canlı doğumlarda konjenital malformasyonların yaklaşık % 13'ünü oluşturur<sup>1</sup>. Orofasiyal yarıklar, özellikle yarık dudak (CL) ve yarık damak (CP), insanlarda en sık görülen kraniyofasiyal doğum kusurlarıdır ve önemli bir kişisel ve toplumsal yükü temsil eder. Yarıklar, ömür boyu 70 kişiden yaklaşık 1'ini etkiler. Etkilenen bireyler başlangıçta beslenme güçlükleri yaşarlar ve ayrıca konuşma, işitme ve diş problemleri yaşarlar<sup>2</sup>. Yarıklar cerrahi olarak onarılabilmesine rağmen, hastalar genellikle birden fazla kraniyofasiyal ve diş ameliyatının yanı sıra konuşma ve işitme terapisine de tabi tutulur. Bu müdahalelere rağmen hastalar malformasyondan ömür boyu sürecek psikososyal etkiler yaşayabilir. Aslında, bu malformasyonla doğan bireyler, yaşamın her aşamasında zihinsel sağlık sorunları görülme sıklığını ve daha yüksek ölüm oranlarını görmüştür<sup>3</sup>. Ayrıca, yarık damak/dudak olan bireyde ve aile üyelerinde meme, beyin ve kolon kanserleri dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin daha yüksek riskiyle ilişkilidir<sup>4,5</sup>. Yarık etiyojilerini anlamak, yalnızca gelişimsel biyoloji bilgimiz için değil, aynı zamanda orofasiyal yarıktan etkilenen bireyler için daha iyi tedavi ve prognoz için de önemlidir.

Dudak damak yarıkları bir sendromla ilişkili veya nonsendromik olabilirler. İzole CP hastaların %50'si nonsendromik iken CL+CP hastaların %70'inin nonsendromik olduğu düşünülmektedir.

Dudak ve damak yarıklarının 300 civarında sendromun içerisinde yer aldığı bilinmektedir. Yarık dudak ve damak anomalisinin sendromlarla birliktelik insidansı %3-22,4 arasındadır. Tunçbilek ve ark.yaptıkları çalışmada yarık dudak yarık damaklı olguların %4.4'nün sendromik olduğu saptanmıştır ve en sık Pierre Robin Sendromu görülmüştür<sup>6</sup>.

### Orofasiyal yarıkları 4 grupta inceleyebiliriz.

- I. Non sendromik yarık damak olsun olmasın yarık dudak olgusu

- II. Non sendromik izole yarık damak olgusu
- III. Sendromik yarık damak olsun olmasın yarık dudak olgusu
- IV. Sendromik izole yarık damak olgusu

### Sendromik Olmayan Orofasial Yarıklar

Orofasiyal yarık vakalarının çoğu ek özelliklerden yoksundur ve "sendromik olmayan" olarak kategorize edilir<sup>7</sup>. Birçok çalışma CL / P prevalansını bildirmiş olsa da CLP'yi CL'den ayıranlar CLP'nin CL'den iki kat daha yaygın olduğunu gözlemlemiştir<sup>8</sup>. Sendromik olmayan yarıklar arasında, CL / P erkeklerde kadınlara göre iki kat, CP kadınlarda iki kat daha siktir<sup>9</sup>. Dudağı tutan yarıkların yaklaşık % 75'i tek taraflıdır. Tek taraflı yarıklar arasında, sol tarafı etkileyenler, sağ taraftaki yarıklara göre iki kat daha yaygındır<sup>10</sup>. İlginç bir şekilde, damak yarığı olan veya olmayan sendromik olmayan yarık dudak (NSCL / P) prevalansı da atalara göre değişir. NSCL / P en yaygın olarak Asya veya Amerika kökenli olanları (1/500 canlı doğum) ve en az yaygın olarak Afrika kökenli olanları (1/2500) etkiler<sup>11</sup>. Kafkas populasyonları, yaklaşık 1/1000 oranında orta düzeyde bir yaygınlık oranına sahiptir<sup>8</sup>. Türkiye'de ise bu oran 1-2/1000 olarak bildirilmiştir<sup>12</sup>.

NSCL/P, çoklu genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşiminden kaynaklanan genetik olarak karmaşık bir hastalıktır. Segregasyon analizi ve ikiz çalışmaları sonrasında NSCL/P'nin genetik yatkınlığı desteklendi. NSCL/P, yüksek bir aile nüksü oranına sahiptir; birinci derece akrabalarındaki CL riskinin, ailesinde CL geçmişi olmayan bireylere oranla 32 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir<sup>13</sup>.

NSCL/P'ye katkıda bulunan genlerin tanımlanması, yakın zamana kadar sadece mütevazı bir başarıya sahip olan çeşitli yaklaşımlar (örneğin, bağlantı analizi, genomik yeniden düzenlemeler, aday genler, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) kullanılarak onlarca yıllık çalışmaların konusunu oluşturmuştur<sup>14</sup>.

Bağlantı analizi çalışmaları, genetik lokusların hastalıkla ilişkisinin aydınlatılmasına dayanmaktadır ve büyük, multipleks ailelerde veya etkilenen akraba çiftlerinde gerçekleştirilebilirler. Bugüne kadar NSCL/P için 13 genom çapında bağlantı taraması yapılmıştır. Yedi popülasyondan 388 geniş aileyi kapsayan geniş bir bağlantı çalışması ve yayınlanan bağlantı bölgesinden altısını birleştiren meta-analiz taramaları, 1q32, 2p13, 3q27–28, 9q21, 14q21–24 ve 16q24'te genom çapında ilk önemli bağlantı sonuçlarını belirlemiştir<sup>15</sup>. Devamında yapılan 9q21 bölgesinin ince haritalaması, *FOXE1*'i bu lokustaki nedensel gen olarak tanımlamıştır<sup>16</sup>. Genomik yeniden düzenlemeler, kromozomların uygunsuz rekombinasyonundan kaynaklanır ve kromozomlar içinde veya arasında meydana gelebilecek delesyonlar, duplikasyonlar, translokasyonlar ve inversiyonlar bu değişimleri kapsar.

Dengeli yeniden düzenlemelere sahip hastalarda kırılma noktalarının analizi, *CLPTM1*, *SATB2*, *SUMO1* ve *FGFR1*'i CL/P için aday genler olarak tanımladı ve 9q ve 17q'yi potansiyel risk lokusları olarak gösterdi<sup>17</sup>.

Genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), NSCL/P gibi karmaşık özelliklerle ilişkili aday genleri veya lokusları tanımlamak için tarafsız yaklaşımları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar, NSCL/P için dört bağımsız GWAS ve bir meta-analiz yayımlandı<sup>18-21</sup>. Birbaum ve ark., Alman popülasyonunda 8q24 ve NSCL/P üzerindeki belirteçler arasında son derece güçlü bir ilişki buldu ve daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde de aynı çalışma tekrarlanarak bu bağlantı farklı bir popülasyonda doğrulanmış oldu<sup>18,19</sup>. Üçüncü çalışmada, Mangold ve ark. 10q25 kromozomunda *VAX1* ve 17q22 kromozomunda *NOG* yakınında ek önemli sinyaller belirledi<sup>21</sup>. NSCL/P'nin dördüncü GWAS'ı GENEVA Cleft Consortium çalışması olarak Beaty ve ark. tarafından gerçekleştirildi<sup>17</sup>. Bu çalışmanın özellikleri, bir NSCL/P GWAS'da ilk kez vaka-ebeveyn triosu kullanılması ve Avrupa, Asya ve çeşitli soy ailelerinin dâhil edilmesiydi. Tüm popülasyonlar için kombine analizde, çalışma 1q32 ve 8q24 ile önceki

ilişkileri doğruladı ve 1p22 ve 20q12'de yeni lokusların belirlenmesini sağladı.

Popülasyona göre katmanlandırıldığında, 1q32, 1p22 ve 20q12'ye yakın belirteçler Asyalılarda genom çapında önem kazanırken, Avrupalılarda yalnızca 8q24 sinyali belirgin olarak farklılık göstermiştir. Daha fazla şüpheli kromozomal lokus belirlemek için, Ludwig ve ark. GENEVA Cleft Consortium ve Mangold ve ark.'nın çalışmalarını birleştirerek yayınlanmış en büyük GWAS olan bir meta-analiz gerçekleştirdi<sup>20,21</sup>.

Avrupa vaka kontrol verilerini Avrupa Amerikan trioları ile birleştirmek, altı lokusun genom çapında anlamlılığa ulaşmasıyla sonuçlanmıştır (8q24, 10q25, 17q22, 2p21, 13q31 ve 15q22). GENEVA çalışmasından Asya üçlülerinin eklenmesi, bu lokusların beşi için (15q22 hariç) daha küçük p-değerleri ile sonuçlandı ve bu lokusların hem Avrupa hem de Asya popülasyonlarında NSCL/P'ye katkıda bulunduğunu göstermiştir. Ek olarak, altı ek bölge genom çapında önem kazanmıştır (1p36, 1p22, 1q32, 3p11, 8q21 ve 20q12). Mangold ve ark. 13q31 lokusunun yalnızca CLP ile ilişkili olduğunu gösteren CL ve CLP için ayrı analizler de gerçekleştirmiştir.

Gelecekteki çalışmalar için gerekli olan diğer araştırma temaları arasında fenotipik ve etnik çeşitliliğin çalışmalara dâhil edilmesi, gen etkileşimleri yoluyla yolların ve genin incelenmesi, fonksiyonel varyantların belirlenmesi ve etiyolojik öneminin anlaşılması ve nihayetinde bu sonuçların yarık dudak ve yarık damağın dünya çapında klinik yönetimine çevrilmesi yer almasıdır.

NSCL/P hastalarında karyotip sapmalarıyla bozulan aday genlere veya lokuslara odaklanarak bunları tanımlamak için ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, daha önce Avrupa ve Asya örneklerinde tespit edilen risk lokuslarının Türk popülasyonunda NSCL/P etiyolojisinde de rol oynayıp oynamadığını belirlemek ve böylece orofasiyal yarık genetiğinin popülasyon spektrumunu genişletmektir.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm hasta örnekleri 2016 ile 2020 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalına yönlendirilen hastaların periferik kan örneklerinden oluşmaktadır. Vakalar için dâhil edilme kriterleri 1-15 yaş arası NSCL/P çocuklarıdır. NSCL/P vakaları için dışlama kriterleri, sadece yarık damaklı olanlar ve ektodermal displazi veya Axenfeld-Rieger sendromları gibi diğer sendromları olan hastalardır. Olası spesifik bir malformasyon sendromu olan hastalar ve zeka geriliği veya diğer anomalileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hem probandlar hem de velileri, kapsamlı araştırma prosedürü hakkında bilgilendirilmiş ve bu çalışmaya kaydedilmeden önce bilgilendirilmiş onam imzalamıştır. 18 yaşından küçük katılımcıların onayı ebeveynlerden alındı. Hastalar klinik olarak değerlendirildi ve altta yatan bir sendromu düşündüren herhangi bir anormalliği belirlemek için ayrıntılı bir anket dolduruldu.

Tıbbi kayıtları kontrol ederek veya katılımcıların vasileriyle görüşerek tüm vakaların ve kontrollerin genetik olarak ilgisiz olduğunu gördük. Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 2 cc periferik venöz kandan genomik DNA izolasyonu yapılarak, aCGH çalışması gerçekleştirildi. Oligonucleotide aCGH, üreticinin protokolüne göre 180.000 oligonucleotide microarray (Sure Print G3 Human 4x180k CGH Mikroarray Kiti, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) ile lenfositlerden ekstrakte edilen gDNA'lar üzerinde gerçekleştirildi. 4x180K platformu, ortalama mekânsal çözünürlüğü 13-25kb olan 170.000'den fazla 60-mer oligonucleotide probundan oluşur. Slaytlar, Agilent mikrodizi

tarayıcı G2565CA üzerinde tarandı. Görüntü verileri çıkarıldı ve Feature Extraction Agilent Technologies (9.5.3.1) ile metin dosyalarına dönüştürüldü. Anormal bir log oranı veren en az üç bitişik oligonucleotide, bir kopya sayısı değişikliği (copy number variation, CNV) işaret ettiği düşünülmüştür. Sonuçlar hg19 genom versiyonunda verilmektedir. CNV'nin heterozigot bir delesyonun olarak tanımlanması için  $\log_2 \text{ratio Cy5 / Cy3}$ 'ün -0.8 ile 1 olması beklenir.

### İstatistiksel Analiz

İzole yarık damak ve dudak bulgusu ile 17 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Kategorik değişkenlerin (cinsiyet) gruplara göre karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 21.00 paket programı kullanıldı. Olguların demografik özellikleri, elde edilen veriler SPSS programına kaydedildi.

## 3. Bulgular

Hasta grubunda en küçük bir ay, en büyük 180 ay olmak üzere ortalama yaş  $\sim 38,04$  ay saptandı. Hasta grubunda dokuz (%52.94) erkek, sekiz (%47.05) kadın olmak üzere 17 yarık damak ve/veya yarık dudaklı olgu mevcuttu. Her iki grubunu cinsiyet dağılımlarının homojen olduğu gözlenmektedir ( $p=1$ ). Olguların ebeveynlerinin hiçbirinde akraba evliliği öyküsü saptanmadı.

On yedi hastanın yedisinde (%41,17) 547kb ile 10 Mb arası büyüklükte CNV saptandı (Tablo 1). Hastaların majör ve minör bulguları ile aCGH analizi sonuçları Tablo 1'de yer almaktadır. Sekiz patojenik CNV 'nin hepsi denovo olarak tespit edilmiştir. Bir hastamızda farklı iki kromozomda varyasyon saptanmıştır.

**Tablo 1:** Hasta grubumuzun endikasyonları ve a-CGH sonuçları

Hasta no	Cinsiyet	Endikasyon	Kromozomal Değişim Bölgesi	Kromozomal Değişim Büyüklüğü	Kromozomal Değişim Türü
1.	K	Konuşma geriliği + Opere yarık damak/dudak	6p22.3-23	10747 kb	Delesyon
2.	E	Dudak/damak yarığı	Normal		
3.	E	Dudak/damak yarığı	9p23-p24	547 kb	Duplikasyon
4.	E	Epikantus, yarık damak/dudak	Normal		
5.	E	Dudak/damak yarığı	Normal		
6.	E	Dudak yarığı/damak	Normal		
7.	K	Yarık damak/dudak, retromikrognati	18q12.1	2,282.338kb	Duplikasyon
8.	K	Dudak-damak yarığı	Normal		
9.	K	Yarık dudak /damak, up-slanting palpebral fissür, retrognati	5q21.3	1,830.984kb	Delesyon
10.	K	Yüksek damak, yarık damak/dudak	Normal		
11.	E	Hidrocefali, basık burun kökü, yüksek damak/dudak	Xp22.12	192.882kb	Duplikasyon
12.	K	Yüksek-dar damak, yarık damak/dudak	Normal		
13.	E	Yarık damak, dudak,	Yq11.21 16q24.1	476.899kb 94.361kb	Duplikasyon
14.	K	Yarık damak dudak	Xp22.31	1,608.791kb	Duplikasyon
15.	E	Yarık dudak ve damak	Normal		
16.	K	Damak/dudak yarığı, retromikrognati	Normal		
17.	E	Retro-mikrognati, damak agenezisi, anvert burun delikleri, dış kulak yolu anomalisi, damak/dudak yarığı,	Normal		

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Dudak damak yarıklarının ortaya çıkmasında birçok genetik ve çevresel faktör karşılıklı etkileşim halinde birlikte rol oynar. Nonsendromik dudak ve damak yarıkları belirgin bir genetik altyapıya sahiptir. Collins ve ark., nonsendromik dudak damak yarığı gelişimi ile bağlantılı 16 adet gen bölgesi tanımlamışlardır<sup>22</sup>. IRF6 genindeki polimorfizm nonsendromik dudak damak yarığı gelişimi için güçlü derecede ilişkili bulunmuştur<sup>23</sup>. Ayrıca *MSX1*, *PVRL1*, *FGFR2*, *PAX7*, *NOG* ve *SPRY2* genleri de daha zayıf olmakla birlikte ilişkili bulunmuştur. 1,2,4,6,14,17 ve 19. kromozomlardaki defektlerin (*MTHFR*, *TGFA*, *D4S175*, *F13A1*, *TGFB3*, *D17S250*, ve *APOC2* genlerin) dudak ve damak yarığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>24-26</sup>.

Çalışmamızda, izole opere edilmiş yarık damak/dudak ve konuşma geriliği ile Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize müracaat eden altı yaşındaki erkek hastamızda, 6p22.3-23 delesyonu saptanmıştır. Orofasial yarıklarla bağlantılı ilk genomik bölge, kromozom 6p üzerindeki *F13A* lokusu olarak bildirilmiştir<sup>27</sup>. Ek bağlantı çalışmaları (insan genomunun haritalanmasıyla desteklenen) daha başarılı oldu ve CL/P ile ilişkili altı kromozomal bölge bulunmuştur (1q32, 6p23, 6q23-25, 9q21, 14q21-24 ve 15q15). Bu bölgelerdeki genleri değerlendiren tamamlayıcı çalışmalarla, bu bölgeler CLP'ye önemli katkıda bulunanlar olarak daha da desteklenmiştir<sup>28</sup>.

Literatür taramaları sonucunda; *CLP* geninin altıncı kromozom (*OCFI* olarak adlandırılır) üzerindeki lokalizasyonunu çelişkili sonuçlarla bildirildiği belirlenmiştir. NSCL/P'nin, kromozom altının (6p) kısa kolunu içeren kromozomal anormalliklerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir. İlgili lokuslar, *HGP22* ve *AP2* genlerinin yakınındaki 6p24.3 bölgesi olarak düşünülmüştür. Sendromik olmayan 21 farklı CLP İtalyan aile üzerine yapılan bir araştırmada, 6p23 bölgesinde bu anomaliyle bağlantı gözlenmiştir<sup>29</sup>.

Dudak/damak yarığı bulguları ile tarafımıza müracaat eden yeni doğan dönemindeki bir başka hastamızda, 9p24-p23 kromozomal bölgesinde 547 kb büyüklüğünde artış saptanmıştır. Bu artış *PTPRD* genini içine almaktaydı. Daha önce tek bir çalışmada yarık damak ve dudak ile ilişkilendirilmiştir<sup>30</sup>. Fakat bu çalışmada bildirilen bu geni içine alan kromozomal bölgenin delesyonudur. Bu açıdan bulgumuz literatürde yarık damak ve dudakla ilişkili olduğu öngörülen ilk veridir. *PTPRD*, hipokampal CA2 ve CA3 dahil olmak üzere beynin özel bölgelerinde, B lenfositlerinde ve timik medullada eksprese edilen reseptör tipi bir protein-tirozin fosfatazdır. Klinikte *PTPRD* genindeki varyasyon ile huzursuz bacak sendromu arasındaki olası bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Yarık dudak/damak, retromikrognati nedeniyle değerlendirilen yenidoğan grubundan kız bebekte 18q12.1 bölgesinin duplikasyonu saptanmıştır. 18.kromozomdaki değişimlerle ilgili olarak özellikle duplikasyon durumlarında klinik etkinin asıl sorumlusunun 18q11-q13 and 18q22-qter bölgeleri olduğu bildirilmiştir<sup>31</sup>.

Mewar ve ark. çalışmasında dört hastanın sitogenetik olarak belirlenen kırılma noktalarının karşılaştırılması ile ortak kopyalanan bölgenin 18q12-q22 olduğunu göstermiştir. Bu kromozomal bölgenin, tüm bireyler tarafından paylaşılan klinik özelliklerden, büyüme geriliği, zihinsel ve gelişimsel gecikmeler ve muhtemelen nöbetler gibi özelliklerden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Edwards sendromunun birçok özelliğine sahip hastaların her ikisinin de 18q bölümleri için trizomik iken diğer kromozomal bölgeler için

monozomik olduğunu belirtmişlerdir<sup>32</sup>. PubMed yer alan literatürlerde ve DECIPHER veri tabanının araştırılması, vakamızla örtüşen 18q12.1'de değişim içeren 4 ek vaka belirledi (bir duplikasyon, iki delesyon ve bir dengeli translokasyon). Özellikle, otizm ve entelektüel yetmezlikte, 18q12.1'de genomik kazanç veya kayıp, ayrıca duplikasyon vakalarında epilepsi ve kısa boy ve delesyon vakalarında hipotoni ve uzun boy ile görülür. İncelenen vakalar arasında tutarlı bir dismorfik özellik kaydedilmemiştir<sup>33</sup>. Bu nedenle yarık damak ve dudak ile 18q12.1 kazancı ya da kaybı bağdaştırılamamıştır.

Yarık damak, up-slanting palpebral fissür, hipertelorizm, retrognati bulguları olan başka bir yenidoğan hastamızda 5q21.3 bölgesinin 1,8 Mb'lık delesyonu saptanmıştır. Hastamızda saptadığımız delesyon bölgesine dört adet gen (*FBXL17*, *FER*, *EFNA5*, *LINC01023*) tekabül etmektedir. Clinvar veritabanında *FBXL17*, *FER*, *EFNA5* delesyonları için klinik önemi bilinmeyen (*VUS*) olarak giriş yapılmasına rağmen davranışsal anormallik ve gelişimsel gecikmede bildirilmiştir<sup>34</sup>. *OMIM*, *FER* geni için, doğuştan gelen bağışıklığın düzenlenmesinde bir rolü olduğunu bildirmektedir<sup>35</sup>. *FBXL17* gibi F-box protein ailesinin üyeleri, yaklaşık olarak 40 amino asitlik bir F-kutusu motifi ile karakterize edilmektedir<sup>36</sup>. *Efrin* gen ailesinin bir üyesi olan *EFNA5*, geç evre sinir sistemi gelişimi ve farklılaşması modeli olan kortikal nöronların astrositlerle birlikteki kültürlerinde akson demetlenmesini önler. *EFNA5*, diğer dokularda daha düşük ifade edilmekle birlikte, insan beyni, kalp, plasenta, akciğer ve böbrekte yüksek oranda ifade olmaktadır<sup>37</sup>. *LINC01023* geni için ise literatürde, *IGF1R* / *AKT* sinyal yolağının aktivasyonu yoluyla gliomada onkojenik bir rol oynadığı bildirilmiştir<sup>38</sup>. Hastamızın delesyon bölgesinde bulunan bu genler ile ilgili bildirilen fenotiplerde yarık damak dudak yer almamaktadır. Lei ve ark. nın yaptıkları çalışmada orafasial yarık hastalarında 5q21.1 bölgesinde delesyon saptanmıştır. Bu bölgede bulunan *PAM* (*MIM* 170270) geninin tek kopya olarak taşındığı bildirilmiştir<sup>39</sup>.

Tonk ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada hafif motor geriliği, müteakip öğrenme

farklılıkları, nöbetler ile kromozomal 5q14.3q21.3 delesyonu olan bir hastayı bildirmişlerdir. Her iki çalışmada da yarık damak dudak anomalisi bildirilmemiştir<sup>40</sup>.

Hidrosefali, hidrosel, basık burun kökü, yarık damak/dudak bulgusu olan 2 yaşındaki erkek hastada 192 kb büyüklüğünde Xp22.12 duplikasyonu saptanmıştır. Olgumuza benzer duplikasyon bölgesi olan bir başka olgu literatürde; Lintas ve ark. tarafından Xp22.33p22.12 kromozomunda denovo 19Mb duplikasyonu olan, şiddetli zihinsel engel, konjenital hipotoni ve belirgin glabella, kısa filtrum, mikrognati, yüksek alın dahil olmak üzere hipertelorizm, epikantal kıvrımlar, aşağı eğimli palpebral fissürler, geniş burun köprüsü ve kısa üst dudak dismorfik özelliklerden etkilenen 30 yaşındaki bir erkeği bildirilmiştir<sup>41</sup>.

Hastamızın delesyon bölgesinde PDHA1 ve MAP3K15 genleri yer almaktadır. Bu genlere ait ClinVar veritabanında konjenital sinir sistemi bozukluğu ile birlikte yumuşak damak yarığının eşlik ettiği olgular bildirilmiştir.

Yenidoğan anomalisi olan ve ~1,6 Mb büyüklüğünde Xp22.31 duplikasyonu olan diğer bir hastamızda izole yarık damak dudak tespit edilmiştir. Daha önce bildirilen olgular araştırıldığında Liu ve ark. Xp22.31 ekstra kopyasının, anormal fenotipler için bir risk faktörü olarak hizmet edebileceğini savunmuşlardır<sup>42</sup>.

Yarık damak, dudak ile araştırmaya dâhil olan son hastamız erkek yenidoğan döneminde bir olguydu. Hastada yapılan a-CGH analizi sonucunda Yq11.21/16q24.1 bölgelerinin duplikasyonu saptanmıştır. 16q24.1 de gözlenen artış 94kb büyüklüğünde *ATP2C2* ve *TLDC1* genlerini kapsamaktaydı. Yq11.21

bölgesindeki artış 476kb büyüklüğünde ve üç gen bölgesini içine alıyordu (*USP9Y*, *GYG2P1*, *TTTY15*). Kromozomal kazanım bölgelerinde yer alan genler detaylı incelendiğinde; *ATP2C2* ve *TTTY15* yarık damak dudak anomalisi ile ilişkilendirilmiştir<sup>43</sup>. Ek olarak *USP9Y-TTTY15* füzyon transkriptleri, transkripsiyon aracılı kimerik RNA'lar olarak bilinir. Prostat kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanser türleri arasında tümörjenik yollarda yer aldığı bildirilmiştir<sup>44</sup>.

## 5. Sonuç

Orofasial yarıklar hem psikolojik hem de fiziksel sorunlara neden olduğu için ciddi bir doğumsal defektir. Etyolojisindeki müphem durum bu patolojinin daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar çevresel faktörlerin yarık damak dudak gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Hamilelik sırasında, annenin tütün ve alkol kullanımı, malnütrisyon, viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımı embriyo üzerinde teratojenik etki gösterirler. Etyoloji de sorumlu genetik ve çevresel faktörlerin daha geniş bir toplumda çalışılması gerekmektedir. Özellikle genetik ve çevresel faktörlerin birlikte analiz edilmesi bu konudaki problemlerin çözümüne daha fazla katkıda bulunacaktır. Bütün bu gelişmeler; genetik taramalarda daha kesin metotlara izin vererek yüksek riskli bireylerin veya aile gruplarının ortaya çıkarılmasını ve erken prenatal teşhis konmasını sağlayacaktır. Etyolojinin tespiti ile risk gurubundaki aileler prekonsepsiyonel dönemde detaylı olarak bilgilendirilmeli ve risk faktörleri anlatılmalıdır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri de etyolojide sorumlu genlerdeki düzensizlik sorununu çözerek çözüm bulmaya çalışmaktadır

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Nazer J, Ramirez MC, Cifuentes L. Evolution of prevalence rates of orofacial clefts in a maternity of a Chilean clinical hospital. *Rev Med Chil.* 2010;138: 567–72.
2. Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofacial Journal.* 2012; 49:73–91.

3. Christensen K, Juel K, Herskind AM et al. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ*. 2004; 328:1405.
4. Menezes R, Marazita ML, Goldstein McHenry T et al. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140:80–84.
5. Dietz A, Pedersen DA, Jacobsen R et al. Risk of breast cancer in families with cleft lip and palate. *Ann Epidemiol*. 2012; 22:37–42.
6. Tunçbilek G, Özgür F, Balcı S. 1229 yarık dudak ve damak hastasında görülen ek malformasyon ve sendromlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2004; 47: 172-6.
7. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral Dis*. 2009a; 15:437–453.
8. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E et al. Cleft lip and palate in Denmark, 1976–1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J*. 1988; 25:258–269.
9. Mossey PA, Little J, Munger RG et al. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009; 374: 1773–1785.
10. Gundlach KK, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and worldwide. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006; 34(Suppl 2):1–2.
11. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH et al. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011; 12:167–178.
12. Tomatır AG, Demirhan H, Sorkun HÇ et al. Major congenital anomalies: a five year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009;8:19-27.
13. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ*. 2008; 336:432–434.
14. Marazita ML. The Evolution of Human Genetic Studies of Cleft Lip and Cleft Palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:263-83.
15. Marazita ML, Murray JC, Lidral AC et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32–35. *Am J Hum Genet*. 2004; 75:161–173.
16. Letra A, Menezes R, Govil M et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A:1701–1710.
17. Beaty TH, Ruczinski I, Murray JC et al. Evidence for gene-environment interaction in a genome wide study of nonsyndromic cleft palate. *Genet Epidemiol*. 2011; 35: 469–478.
18. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2009; 41:473–477.
19. Grant SF, Wang K, Zhang H et al. A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24. *J Pediatr*. 2009; 155:909–913.
20. Ludwig KU, Mangold E, Herms S et al. Genomewide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet*. 2012 ;44:968-71
21. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S et al. Genomewide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet*. 2010; 42:24–26.
22. Collins A, Arias L, Pengelly R et al. The potential for next generation sequencing to characterise the genetic variation underlying nonsyndromic cleft lip and palate phenotypes. *OA Genet* 2013; 1: 10.
23. Zucchero TM, Cooper ME, Maher BS et al. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) Gene Variants and the Risk of Isolated Cleft Lip or Palate. *N Engl J Med* 2004; 351: 769-80.
24. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM et al. Association of MSX1 and TGFB3 with Nonsyndromic Clefting in Humans. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 557-68.
25. Van Den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA et al. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 2000; 24: 342-3.
26. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2013; 163: 246-58.
27. Eiberg H, D Bixler, LS Nielsen, et al. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clin Genet* 32: 129-132.
28. Marazita ML, JC Murray, AC Lidral et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35. *Am J Hum Genet*. 2004 Aug;75:161-73.
29. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L et al. Nonsyndromic cleft lip and palate: evidence of linkage to a microsatellite marker on 6p23 *Am J Hum Genet*. 1995 ;56:337-9.
30. Ann LL. "The role of structural variation in cleft lip and palate." PhD (Doctor of Philosophy) thesis, University of Iowa, 2018.
31. Turleau C, Chavin-Colin F, Narbouton R et al. Trisomy 18q-: trisomy mapping of chromosome 18 revisited. *Clin Genet*.1980;18: 20-26
32. Mewar R, Kline AD, Harrison W et al. Clinical and molecular evaluation of four patients with partial duplications of the long arm of chromosome 18. *Am J Hum Genet*. 1993 ;53:1269-78.
33. Wang P, Carrion P, Qiao Y et al. Genotype-phenotype analysis of 18q12.1-q12.2 copy number variation in autism. *Eur J Med Genet*. 2013 ;56:420-5
34. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000441691.1], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000441691.1> (accessed May 11, 2021).
35. Morris C, Heisterkamp N, Hao QL et al. The human tyrosine kinase gene (FER) maps to chromosome 5 and is deleted in myeloid leukemias with a del(5q). *Cytogenet. Cell Genet*. 1990; 53: 196-200.
36. Jin J, Cardozo T, Lovering RC et al. Systematic analysis and nomenclature of mammalian F-box proteins. *Genes Dev*. 2004;18: 2573-2580.
37. Winslow JW, Moran P, Valverde J et al. Cloning of AL-1, a ligand for an Eph-related tyrosine kinase receptor involved in axon bundle formation. *Neuron*. 1995; 14: 973-981.

38. Yu M, Yu S, Gong W et al. Knockdown of linc01023 restrains glioma proliferation, migration and invasion by regulating IGF-1R/AKT pathway. *J Cancer*. 2019;10:2961-2968.
39. Lei TY, Wang HT, Li F et al. Application of high resolution SNP arrays in patients with congenital oral clefts in south China. *J Genet*. 2016 Dec;95:801-809.
40. Tonk V, Kyhm JH, Gibson CE et al. Interstitial deletion 5q14.3q21.3 with MEF2C haploinsufficiency and mild phenotype: when more is less. *Am J Med Genet A*. 2011 Jun;155A:1437-41.
41. Lintas C, Picinelli C, Piras IS et al. Xp22.33p22.12 Duplication in a Patient with Intellectual Disability and Dysmorphic Facial Features. *Mol Syndromol*. 2016 ;6:236-41.
42. Liu P, Erez A, Nagamani SC et al. Copy number gain at Xp22.31 includes complex duplication rearrangements and recurrent triplications. *Hum Mol Genet*. 2011 15;20:1975-88.
43. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 2019, Vol. 47 (Database issue): D1005-D1012.
44. Kasajima R, Yamaguchi R, Shimizu E et al. Variant analysis of prostate cancer in Japanese patients and a new attempt to predict related biological pathways. *Oncol Rep*. 2020 ;43:943-952.



# Nutritional Status Might Be Related to Physical Performance and Functionality in Older Adults

Yaşlı Bireylerde Nutrisyonel Durum Fiziksel Performans ve Fonksiyonellikle İlişkili Olabilmektedir

<sup>1</sup>Suleyman Emre Kocyigit, <sup>2</sup>Ali Ekrem Aydin, <sup>3</sup>Ahmet Turan Isik

<sup>1</sup>Department of Geriatric Medicine,  
Tepecik Education and Research Hospital,  
Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Geriatric Medicine, Sivas  
State Hospital, Sivas, Turkey

<sup>3</sup>Unit for Aging Brain and Dementia,  
Department of Geriatric Medicine, Faculty  
of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir,  
Turkey

## Abstract

It was aimed to investigate the effect of malnutrition with and the risk of malnutrition in elderly individuals with regards to other geriatric syndromes and comprehensive geriatric assessment (CGA) parameters. Patients who applied to the geriatric outpatient clinic between January 2019 and June 2020 were included in the study. 460 patients were examined. The patients were divided into three groups according to malnutrition, malnutrition-risk, and normal nutritional status. These three groups were compared in terms of geriatric syndromes and CGA parameters. The well-nourished group and the risk of malnutrition and malnutrition group were compared in terms of geriatric syndromes and CGA parameters adjusted for age and gender. Of 460 patients, 64.5% of these patients were female, and the mean age was 77.75±8.12, 65 had malnutrition, and 141 had malnutrition-risk. When the well-nourished group was compared with the malnutrition and malnutrition-risk group, age, education year, frequency of cerebrovascular disease were statistically different. The frequency of falls, dementia, sleep disturbance, urinary incontinence, orthostatic hypotension, polypharmacy, sarcopenia, and frailty was higher in groups with malnutrition and malnutrition-risk than in the normal group ( $p<0.05$ ). Also, activities of daily living (ADLs) and gait and balance scores were lower in the group with malnutrition and malnutrition risk ( $p<0.05$ ). In the regression analysis adjusted for age and gender, geriatric depression, urinary incontinence, dementia, orthostatic hypotension, sarcopenia, and frailty were increased in the group with malnutrition and malnutrition risk compared to the normal group ( $p<0.05$ ). Malnutrition and risk of malnutrition is associated with other geriatric syndromes and deterioration in ADLs. Therefore, nutritional evaluation must be included in the assessment of older adults, and necessary interventions should be made to optimize the nutritional status.

**Keywords:** Malnutrition; geriatric syndrome; comprehensive geriatric assessment

## Özet

Yaşlı bireylerde malnütrisyon ve malnütrisyon riskinin etkisinin, diğer geriatik sendrom ve ayrıntılı geriatik değerlendirme (AGD) parametreleri açısından araştırılması amaçlandı. Ocak 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında geriatri polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. 460 hasta değerlendirildi. Hastalar malnütrisyon, malnütrisyon-riski ve normal beslenme açısından üç gruba ayrıldı. Bu üç grup geriatik sendromlar ve AGD parametreleri açısından karşılaştırıldı. Normal beslenen grup ile malnütrisyon riski ve malnütrisyon grubu, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılarak, geriatik sendromlar ve AGD parametreleri açısından değerlendirildi. 460 hastanın %64,5'i kadın olup, ortalama yaş 77,75 ± 8,12 olarak izlendi ve bu hastaların 65'inde malnütrisyon ve 141'inin malnütrisyon riski mevcuttu. Normal beslenme durumuna sahip grup, malnütrisyon ve malnütrisyon risk grubu ile karşılaştırıldığında yaş, eğitim yılı, serebrovasküler hastalık sıklığı istatistiksel olarak farklıydı. Düşme, demans, uyku bozukluğu, üriner inkontinans, ortostatik hipotansiyon, polifarmasi, sarkopeni ve kırılabilirlik sıklığı malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan gruplarda normal gruba göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Ayrıca, günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ile yürüme ve denge skorları malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan grupta daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş regresyon analizinde, geriatik depresyon, üriner inkontinans, demans, ortostatik hipotansiyon, sarkopeni ve kırılabilirlik normal gruba göre, malnütrisyon ve malnütrisyon riski olan grupta daha yüksek gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Malnütrisyon ve malnütrisyon riski, diğer geriatik sendromlar ve GYA'larda bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle, nutrisyonel değerlendirme yaşlı erişkinlerin değerlendirmesinde yer almalı ve beslenme durumunu optimize etmek için gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Malnütrisyon; geriatik sendrom; ayrıntılı geriatik değerlendirme

## Correspondence:

Suleyman Emre KOCYIGIT  
Department of Geriatric Medicine,  
Tepecik Training and Research  
Hospital, Izmir, Turkey  
e-mail: suleymanemrekocyigit@  
gmail.com

Received 13.05.2021 Accepted 26.05.2021 Online published 27.05.2021

## 1. Introduction

Older adults constitute a mentionable part of society and include the most significant hospital admissions due to prolonged life span (1). However, evaluating older people becomes more complicated due to accompanying medical, functional, physiological, and social impacts. Comprehensive geriatric assessment (CGA) is the essential element of modern geriatric care. It is defined as a multi-dimensional and interdisciplinary diagnostic process focused on determining the medical, psychological, and functional abilities of older adults in order to develop a coordinated and integrated plan for treatment and long-term follow-up (2). CGA, which is involved in both the diagnosis and treatment process, has been accepted as the primary method in evaluating geriatric cases, and the broader assessment of geriatric syndromes is provided with CGA.

Malnutrition, which is common in the elderly population, is an important and serious condition. The prevalence of malnutrition is 5-10% in the community-dwelling older adults, 30-61% in hospitalized older people, and 12-85% in the elderly living in a nursing home (3). Malnutrition, which is an essential geriatric syndrome, also leads to many undesirable consequences such as delayed immune response, increased risk of infection, sarcopenia, and frailty, delayed wound healing and the risk of pressure injury, falls, and increased risk of hip fracture (4). Malnutrition is a remarkable geriatric condition that causes increased morbidity and mortality. Besides, malnutrition is also associated with increased mortality regardless of the cause (5). Nutritional status should be checked in older adults every visit under CGA. Therefore, malnutrition risk should be detected early in geriatric practice. Mini nutritional assessment (MNA) was developed as a reliable screening test to determine malnutrition and detect the risk of malnutrition on early period in older adults. The nutritional status of the patients can be easily predicted with questions and anthropometric measurement (6). In the literature, studies examining malnutrition and its relationship with other geriatric syndromes together on the basis of CGA are quite

limited. It was determined that a low MNA score was associated with depression, dementia, functional dependence, and multiple co-morbidities in a recent study (7). Sarcopenia is one of the geriatric syndromes whose relationship with malnutrition has been investigated most frequently in the literature. However, it is not clear whether this relationship is dependent on age and gender or not. In addition, it remains unclear the relationship between the risk of malnutrition and other geriatric syndrome.

It was aimed to examine the relationship between malnutrition and the risk of malnutrition with other geriatric syndromes in patients over 65 years of age who applied to our outpatient clinic by age and gender-adjusted in the present study.

## 2. Material and Method

### *Study Design*

This retrospective and cross-sectional observational study included 460 older adults admitted to the geriatrics clinic at Dokuz Eylul University Hospital between January 2019 and June 2020. After obtaining informed written consent from the geriatric patients, a CGA was performed on all participants.

### *Inclusion Criteria*

Patients over 65 years of age who were admitted to our outpatient clinic for any reason, and had none of the exclusion criteria, were included in this study.

### *Exclusion Criteria*

Patients with severe anemia (hemoglobin <10 g/dL), critical mitral and/or aortic valve stenosis, acute or chronic renal insufficiency (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) <40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), decompensated cardiac and/or hepatic insufficiency, severe carotid artery stenosis and/or coronary artery stenosis, myocardial infarction or lower extremity fracture in the past week, acute cerebrovascular event in the past month, hypotensive shock, bradycardia or tachycardia during the examination, dehydration,

electrolyte imbalance, acute hemorrhage, severe metabolic acidosis, sepsis, and similar severe comorbid conditions, immobility due to severe osteoarthritis or neuromuscular disease, and delirium, oropharyngeal dysphagia, alcohol, and drug abuse were excluded.

### ***Patient Characteristics***

Demographic data (age, gender, and education year) and comorbidities including hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, congestive heart disease, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease, hyperlipidemia were reported. The presence of falls in a recent year, urinary incontinence (UI), sleep disorder, depression, orthostatic hypotension (OH), sarcopenia, frailty, polypharmacy, dementia was obtained from hospital records. The diagnosis of geriatric depression and dementia was made by the diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition (DSM-5) criteria. The active standing test was performed for the diagnosis of orthostatic hypotension. The first blood pressure measurement was taken following 5 min of rest at the lying position; afterward, the patient was raised upright, and the measure was repeated on the same arm, at the 3rd minute, using a mercury sphygmomanometer with an appropriately sized cuff. The diagnosis of OH was defined as a drop of at least 20 mmHg in systolic blood pressure and/or 10 mmHg in diastolic blood pressure upon the change in position (8). For the evaluation of walking speed, muscle strength and muscle mass, 4 m walking test, handgrip test and bioimpedance, respectively, were performed for each patient. Handgrip test was measured by a JAMAR branded hand dynamometer, and bioimpedance was established using TANITA scales (MC-780 U Multi Frequency Segmental Body Composition). Slow walking speed was categorized as <0.8 m/s, and low handgrip strength in women as <16 kg and in males as <27 kg(9). A muscle mass index score of <8.87 kg/m<sup>2</sup> for males and of <6.42 kg/m<sup>2</sup> for females was regarded as low muscle mass (9). The diagnosis of sarcopenia was identified according to revised European consensus on

definition and diagnosis (EWGSOP) criteria (10). The frailty was measured by Fried's physical frailty scale (11). All patients underwent a CGA, including a mini-mental state examination (MMSE), Tinetti performance-oriented mobility assessment (POMA), Barthel activities of daily living index (BADLs), Lawton-Brody instrumental activities of daily living (IADLs) (12). To perform the Up and Go test, the patient is timed while they rise from an arm chair (approximate seat height 46 cm), walk at a comfortable and safe pace to a line on the floor three meters away, turn and walk back to the chair and sit down again (13).

### ***Laboratory Findings***

Specific laboratory tests were performed to evaluate the biochemical, metabolic, and nutritional status of the patients. Thus, a complete blood count, kidney and liver function, cholesterol levels, thyroid-stimulating hormone (TSH), HbA1c, vitamin D, vitamin B12, and folic acid levels were obtained for laboratory records. All these biochemical tests were performed on a Diagnostic Modular Systems autoanalyzer (Roche E170 and P-800, Roche Diagnostics, Germany). Serum 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) was measured with radioimmunoassay.

### ***Nutritional Status***

Nutritional status was determined by mini-nutritional assessment-short form (MNA-SF). The patients were divided into three groups according to their MNA-SF scores: malnourished (0–7 points), malnutrition-risk («at-risk», 8–11 points), or well-nourished (12–14 points) (6). The body mass index (BMI) of the patients was calculated by using the body weight (kg) and the body height (cm).

### ***Statistical Analysis***

Continuous variables were presented as means±standard deviation (SD) and were evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution. Because all of the continuous variables were of non-normal distribution, they were evaluated with the Mann-Whitney U test. Differences between

categorical variables were evaluated by the Chi-square and Fisher's exact Chi-square tests. Binary logistic regression analysis was performed for the relationship between well-nourished and malnutrition/malnutrition-risk groups according to age and gender. A probability  $<0.05$  was considered significant. All statistical analyses were performed using the SPSS 22.0 (SPSS Inc.) package program.

### Ethical Issue

The study was carried out with the permission of the Ethics Committee of Dokuz Eylul University (Permission granted: 24.11.201 Decision no: 2016/30-06). The required number of samples was calculated to be at least 390 patients with an acceptable error of 5% and a 95% confidence level (14).

### 3. Results

Total 460 patients of mean age was  $77.75 \pm 8.12$ , and 64.5% were female. The frequencies of malnutrition, malnutrition-risk, and well-nourished group were 14.1%, 30.6%, and 55.3%, respectively. Age and education year were statistically more different in the well-nourished group than the malnutrition and malnutrition-risk groups ( $p < 0.05$ ). Comorbidities other than cerebrovascular disease were similar between groups ( $p > 0.05$ ). The rates of falls, UI, insomnia, dementia, orthostatic hypotension, sarcopenia, frailty and polypharmacy were higher in malnutrition and malnutrition-risk groups than the normal nutritional status group ( $p < 0.05$ ). The frequency of depression was higher in the malnutrition group than the well-nourished group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

**Table 1.** Comparison of the frequencies of demographic characteristics, comorbidities, and geriatric syndromes according to nutritional status

	Malnutrition Group n=65	Malnutrition-Risk Group n=141	Well-nourished Group n=254	p1 value	p2 value	p3 value
<b>DEMOGRAPHIC FEATURES</b>						
Age	82.82±7.73	82.64±7.82	77.90±7.27	<0.001	<0.001	0.897
Sex (female;%)	70.7	63.5	64.2	0.422	0.879	0.381
Education Year	5.38±3.72	6.13±4.89	8.78±4.49	<0.001	<0.001	0.517
BMI	22.91±5.72	25.53±4.18	27.89±4.11	<0.001	<0.001	<b>0.024</b>
<b>COMORBIDITIES (%)</b>						
Hypertension	61.5	64.4	64.2	0.748	0.969	0.736
Coronary Artery Disease	17.9	17.5	16.1	0.768	0.699	0.949
Congestive Heart Disease	5.1	6.8	4.1	0.776	0.243	0.705
Peripheral Artery Disease	3.6	4.5	3.3	0.918	0.213	0.576
COPD	10.7	10.3	6.0	0.125	0.117	0.644
Cerebrovascular Disease	12.8	13.0	4.1	<b>0.028</b>	<b>0.001</b>	0.977
Diabetes Mellitus	25.3	25.1	25.1	0.968	0.874	0.925
Hyperlipidemia	10.0	18.6	22.5	0.073	0.350	0.189
<b>GERIATRIC SYNDROMES (%)</b>						
Falls	42.5	35.6	23.4	<b>0.012</b>	<b>0.008</b>	0.414
Urinary Incontinence	55.5	50.5	32.1	<b>0.024</b>	<b>0.033</b>	0.525
Insomnia	46.2	44.0	30.1	<b>0.006</b>	<b>0.004</b>	0.807
Geriatric Depression	42.5	33.3	25.3	<b>0.026</b>	0.082	0.272
Dementia	52.5	43.8	14.8	<0.001	<0.001	0.316
Orthostatic Hypotension	41.2	39.1	23.8	<b>0.038</b>	<b>0.025</b>	0.808
Sarcopenia	57.1	42.0	16.1	<0.001	<0.001	0.291
Frailty	64.3	48.8	11.0	<0.001	<0.001	0.284
Polypharmacy	61.0	65.2	45.7	<b>0.005</b>	<b>0.001</b>	0.613

BMI: Body Mass Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

p1: comparisons between malnutrition and well-nourished group; p2: comparisons between malnutrition-risk and well-nourished groups; p3: comparisons between malnutrition and malnutrition-risk groups.

Laboratory data, including the level of hemoglobin, low-density lipoprotein (LDL), 25-OH D, and albumin was lower in malnutrition and malnutrition-risk groups than

the well-nourished group ( $p < 0.05$ ). eGFR in the malnutrition group was lower than the other groups ( $p < 0.05$ ). When the CGA parameters were evaluated, cognitive,

BADLs, and IADLs, gait, and balance scores were worse in malnutrition and malnutrition risk groups than the normal nutritional group ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

**Table 2.** Comparison of laboratory findings and comprehensive geriatric assessment parameters according to nutritional status

	Malnutrition Group n=65	Malnutrisyon-Risk Group n=141	Well-nourished Group n=254	p1 value	p2 value	p3 value
<b>LABORATORY FINDINGS (Median [IQR])</b>						
Hemoglobin (g/dL)	12.60 [2.05]	12.40 [1.60]	13.15 [1.83]	<b>0.044</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.756
Glucose (mg/dL)	98 [18]	98 [36]	97 [24]	0.445	0.204	0.994
LDL (mg/dL)	124 [57]	122 [49]	139 [59]	<b>0.019</b>	<b>0.001</b>	0.563
HDL (mg/dL)	57 [27]	53 [21]	55 [17]	0.224	0.384	0.092
Tryglyceride (mg/dL)	108 [53]	119 [78]	128 [78]	0.051	0.252	0.2362
Albumin (g/L)	3.94 [0.32]	4.01[0.49]	4.18 [0.40]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.139
25(OH)D (ng/mL)	12.40 [13.54]	15.5 [18.24]	19.08 [11.63]	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.011</b>	0.075
TSH (mg/dL)	1.23 [1.38]	1.23[1.06]	1.17 [0.79]	0.921	0.563	0.779
Vitamine B12 (pg/mL)	294 [266]	389 [421]	333 [238]	0.769	0.685	0.120
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	64 [23]	74 [27]	73 [29]	<b>0.039</b>	0.786	<b>0.048</b>
<b>COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT (Median [IQR])</b>						
MMSE	21.50 [8]	21 [11]	28 [6]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.633
POMA	22 [8]	24 [7]	28 [3]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.348
Up and Go Test	14 [10]	15 [8]	10 [5]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.843
Basic ADLs	91 [14]	93.5 [17]	98 [8]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.610
Instrumental ADLs	13 [13]	15 [12]	22 [5]	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.082

25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; ADLs: Activities of Daily Living; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; HDL: High-Density Lipoprotein; IQR: Interquartile Range; LDL: Low-Density Lipoprotein; MMSE: Mini-Mental State Examination; POMA: Performance-oriented Mobility Assessment; TSH: Thyroid Stimulating Hormone p1: comparisons for between malnutrition and well-nourished group; p2: comparisons for between malnutrition-risk and well-nourished group; p3: comparisons for between malnutrition and malnutrition-risk group.

In the logistic regression analysis adjusted for age and gender, history of falls, the presence of UI, dementia, insomnia, orthostatic hypotension, sarcopenia, frailty, and geriatric

depression was associated with malnutrition and malnutrition-risk compared to the well-nourished group ( $p < 0.05$ ) (Table 3)

**Table 3.** The relationship between several geriatric syndromes and nutritional status by binary logistic regression analysis

	Malnutrition vs. Well-nourished Group			Malnutrition-Risk vs. Well-nourished Group		
	OR	%95 CI	p value	OR	%95 CI	p value
Falls	1.89	1.02-3.37	<b>0.044</b>	1.48	0.93-2.36	0.097
Urinary Incontinence	1.81	1.07-2.85	<b>0.038</b>	1.75	1.11-2.68	<b>0.026</b>
Dementia	6.87	3.13-15.08	<b>&lt;0.001</b>	4.10	2.46-6.80	<b>&lt;0.001</b>
Insomnia	1.89	0.90-3.95	0.089	1.79	1.15-2.78	<b>0.009</b>
Orthostatic Hypotension	2.05	1.21-3.49	<b>0.018</b>	2.01	1.18-3.43	<b>0.010</b>
Sarcopenia	5.17	1.56-17.15	<b>0.007</b>	2.78	1.45-5.31	<b>0.002</b>
Frailty	15.82	3.58-69.95	<b>&lt;0.001</b>	6.74	3.16-14.36	<b>&lt;0.001</b>
Geriatric Depression	2.49	1.19-5.19	<b>0.015</b>	1.69	1.06-2.70	<b>0.027</b>
Polypharmacy	1.49	0.97-2.31	0.069	1.40	0.69-2.86	0.349

\*The binominal logistic regression analysis is performed adjusted for age and gender  
CI: Confidence Interval; OR: Odds Ratio

#### 4. Discussion

In this study, it is determined that the risk of malnutrition, in common with malnutrition, is associated with the presence of UI, dementia, OH, sarcopenia, frailty, and geriatric depression regardless of age and gender.

The prevalence of malnutrition increases with age. It is 5% to 30% in elderly persons living at home (15). It is shown that the frequency of malnutrition %14.1 in this study, and stated that this finding is compatible with the literature. In addition, the percentage of malnutrition risk in our study was observed to be approximate twice the frequency of malnutrition. The risk of malnutrition, which is more common, may have negative consequences in the future, and the importance of early nutritional improvements should be emphasized in elderly individuals.

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder associated with an increased likelihood of adverse outcomes, including falls, fractures, physical disability, and mortality (10). It is known that one of the most important risk factors in sarcopenia, which is an inevitable part of aging, is the decrease in the body's ability to synthesize protein and insufficient calorie intake (16). Thus, malnutrition contributes to the development of sarcopenia. Nutritional practices in nutritional screening and approach to malnutrition also play an essential role in the management of sarcopenia (17). Besides, malnutrition can lead to sarcopenia by directly causing muscle weakness, and it may also be associated with sarcopenia through common mechanisms such as inflammation and oxidative stress (18). Frailty, a clinical state characterized by a decrease of an individual's homeostatic reserves and is responsible for enhanced vulnerability to endogenous and exogenous stressors, is a crucial geriatric syndrome (19). According to the Fried frailty scale, the diagnosis is made based on muscle weakness, reduced mobility, fatigue, weight loss, and resistance (11). Thus, it is easily understood that it can overlap with malnutrition and sarcopenia. Boulos et al. highlighted the significant association between malnutrition

and frailty, indicating that these constructs share common sociodemographic, physical, and cognitive risk factors (20). As malnutrition and frailty share risk factors, it is anticipated that many individuals will present with both frailty and malnutrition (21). In our study, we emphasized that malnutrition and malnutrition risk was related to frailty and sarcopenia. In terms of these three geriatric syndromes whose frequency increases with age, we showed the relationship between nutritional status and sarcopenia and frailty regardless of age. It probably suggests that it may have other unknown common mechanisms, and further research is needed in this area.

Compared to cognitively healthy elderly individuals, weight loss occurs more frequently in older patients with dementia (22). Moreover, weight loss may be the first finding in patients diagnosed with dementia (23). The mechanism of weight loss in patients with dementia is complex, multifactorial, and partially understood (24). In some studies, the neurodegenerative process in specific brain regions, inflammation, and genetic factors in patients with Alzheimer's disease may be associated with nutritional changes (23). It is also stated that it may be related to decreased appetite secondary to brain atrophy and deterioration in eating behavior (23). In addition, malnutrition may develop due to insufficient shopping, food storage, and cooking in the early stages of dementia (25). Our study emphasizes that the risk of dementia may increase in patients with nutritional problems, the development of dietary strategies in the early period, and the importance of nutritional screening in this group of patients (26). Also, ADLs are affected in patients with malnutrition risk, which may partially explain this condition. Similarly, depression can be presented by weight loss and decreased appetite (27). Affected ADLs due to depressive symptoms and general moodiness may also contribute to malnutrition (28). Besides, studies have shown a strong correlation between MNA score and geriatric depression scales (26). As we have shown, it

is crucial to question the elderly in terms of depression within the scope of CGA during nutritional screening.

Fall-related injury emerges as an important cause of morbidity and mortality in the elderly (29). Damages caused by falling lead to an increase in nursing home admission and dependence (30). The results of studies on nutritional status and fall risk in the literature are contradictory. However, a systematic review showed that an increased risk of falling was associated with muscle weakness and impaired movement coordination (31). In our study, parallel to sarcopenia, frailty, and low BMI, in addition to an increase in the risk of falling, impaired balance and gait tests were also found in the malnourished older people. OH is also known to be associated with the risk of falling and impaired balance (32). The relationship between OH and malnutrition is little known in the literature. In a recent study, it has been shown that malnutrition may be associated with systolic OH measured using the Head-up Tilt table test, and it was stated that the possible mechanism in this relationship could be an increase in venous pooling secondary to muscle weakness in the lower extremity associated with malnutrition (33). In our study, it has been shown that the risk of malnutrition and malnutrition might be related to OH, and it is vital in that this relationship is independent of age and may also be demonstrated by using the active standing test, which is easier to use in the clinic. Besides, it is shown that the risk of malnutrition is not associated with falls but is associated with OH that may increase the falling risk.

UI is a geriatric syndrome that is quite common in the elderly, and its frequency increases with age (34). Studies have shown that UI is associated with malnutrition, dementia, and reduced mobility in older adults (35). The risk of UI may increase due to a decrease in the size and contraction of the bladder muscle sphincter associated with malnutrition. In addition, sarcopenia might lead to pelvic floor muscle atrophy (36). Malnutrition may contribute the urinary incontinence as one of the factors affecting the development of sarcopenia. Our study

should also underline that the risk of UI may have increased in individuals with even malnutrition risk. Although there is not enough research in the literature showing the relationship between nutritional status and insomnia, a recent study showed that there might be a relationship between insomnia and malnutrition (37). It has been stated in studies that this relationship may be related to the effect of circadian rhythm secondary to malnutrition, decrease in melatonin secretion, and increase in white matter hyperintensity in specific regions of the brain (37). In addition, it is thought that the frequent incidence of sleep disorders in dementia and depression may partially support this relationship. In our study, it is shown that the risk of malnutrition, not malnutrition, is related to insomnia.

Polypharmacy is a common problem in older adults that can lead to nutritional disorders with the effects such as dyspepsia and anorexia (38,39). The relationship between polypharmacy and malnutrition is quite complex in the literature (39). Although the frequency of polypharmacy was higher in individuals with malnutrition and at risk of malnutrition in our study, this relationship disappeared when age and sex adjusted. This can be explained by significant contributions of age-related factors to nutritional disorders including anorexia of aging, decreased gastrointestinal motility and secretion.

The present study has several strengths. First, malnutrition and malnutrition risk are evaluated in detail in terms of geriatric syndrome and CGA parameters. Second, the sample size is sufficient for analysis. Third, the relationship between malnutrition and other geriatric syndromes is demonstrated regardless of age and gender. There are some limitations in our study. The first is that it is a cross-sectional and retrospective study. The second is that UI subtypes are not evaluated.

## 5. Conclusion

The risk of malnutrition is as important as malnutrition in geriatric practice. Screening of patients using MNA-SF may alert health care professionals for not only malnutrition, but also the other geriatric syndromes. Therefore, nutritional evaluation must be included in the

assessment of older adults, and necessary interventions should be made to optimize the

nutritional status.

## REFERENCES

- Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d6553.
- Garrard JW, Cox NJ, Dodds RM, et al. Comprehensive geriatric assessment in primary care: a systematic review. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32: 197-205.
- Johnson LE, Sullivan DH. Malnutrition in older adults. 2016, *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology (Eight Edition)* Philadelphia: Elsevier.
- Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 207-16.
- Söderström L, Rosenblad A, Adolfsson ET, et al. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br J Nutr*. 2017; 117: 532-40.
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999; 15: 116e22.
- Saka B, Kaya O, Ozturk GB, et al. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clin Nutr*. 2010; 29: 745-8.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996; 46: 1470.
- Ates Bulut E, Soysal P, Dokuzlar O, et al. Validation of population-based cutoffs for low muscle mass and strength in a population of Turkish elderly adults. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32: 1749-55.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 16-31.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146-56.
- Unutmaz GD, Soysal P, Tuven B, et al. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 607-13.
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 142-8.
- Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58: 1734-8.
- Guyonnet S, Rolland Y. Screening for malnutrition in older people. *Clin Geriatr Med*. 2015; 31: 429-37.
- Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58: 911-6.
- Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33: 17-26.
- Agarwal E, Miller M, Yaxley A, et al. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*. 2013; 76: 296-302.
- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older persons. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33: 293-303.
- Boulos C, Salameh P, Barberger-Gateau P. Malnutrition and frailty in community dwelling older adults living in a rural setting. *Clin Nutr*. 2016; 35: 138-43.
- Laur CV, McNicholl T, Valaitis R, et al. Malnutrition or frailty? Overlap and evidence gaps in the diagnosis and treatment of frailty and malnutrition. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017; 42: 449-58.
- Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, et al. International Academy on Nutrition and Aging Expert Group. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2007; 11: 38-48.
- Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015; 34: 1052-73.
- Smith KL, Greenwood CE. Weight loss and nutritional considerations in Alzheimer disease. *J Nutr Elder*. 2008; 27: 381-403.
- Chang CC, Roberts BL. Feeding difficulty in older adults with dementia. *J Clin Nurs*. 2008; 17: 2266-74.
- Smoliner C, Norman K, Wagner KH, et al. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *Br J Nutr*. 2009; 102: 1663-7.
- Thomas P, Hazif-Thomas C, Clement JP. Influence of antidepressant therapies on weight and appetite in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2003; 7: 166-70.
- Abrams RC, Teresi JA, Butin DN. Depression in nursing home residents. *Clin Geriatr Med*. 1992; 8: 309-22.
- Zhao R, Bu W, Chen X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2019; 19: 341.
- Isenring E, Baker J, Kerr G. Malnutrition and falls risk in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 277-9.
- Geinoz G, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporos Int*. 1993; 3: 242-8.
- Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic hypotension and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019; 20: 589-97.
- Kocycigit SE, Soysal P, Ates Bulut E, et al. Malnutrition and malnutrition risk can be associated with systolic orthostatic hypotension in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22: 928-33.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; 50: 1306-14.



35. Miu DK, Lau S, Szeto SS. Etiology and predictors of urinary incontinence and its effect on quality of life. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10: 177-82.
36. Parker-Autry C, Houston DK, Rushing J, Richter HE, Subak L, Kanaya AM, Kritchevsky SB. Characterizing the Functional Decline of Older Women With Incident Urinary Incontinence. *Obstet Gynecol.* 2017;130(5):1025-1032.
37. Soysal P, Smith L, Dokuzlar O, et al. Relationship between nutritional status and insomnia severity in older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20: 1593-8.
38. Bytzer P. Dyspepsia as an adverse effect of drugs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):109-20.
39. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, et al. Polypharmacy and malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:50-5.

# Analyzing the Mutations of *NOTCH1* and *SF3B1* Genes in Cases with CLL Detected Isolated 13q Deletion

*İzole 13q Delesyonu Saptanan KLL Olgularında NOTCH1 ve SF3B1 Genlerinde Mutasyon Analizi*

<sup>1</sup>Gulcin Gunden, <sup>1</sup>Sevgi Isik, <sup>2</sup>Hava Uskudar Teke, <sup>1</sup>Oguz Cilingir, <sup>2</sup>Nur Oguz Davutoglu, <sup>1</sup>Ebru Erzurumluoglu Gokalp, <sup>1</sup>Sinem Kocagil, <sup>1</sup>Sevilhan Artan, <sup>1</sup>Beyhan Durak Aras

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics,  
Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi  
University, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Hematology, Faculty of  
Medicine, Eskisehir Osmangazi University,  
Eskisehir, Turkey

## Özet

Kronik lenfositik lösemi (KLL) klonal matür B lenfositten kaynaklanan ve genetik heterojenite gösteren bir lösemi tipi olarak bilinmektedir. KLL'nin genomunun aydınlatılması için birçok çalışma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda, kromozomal aberrasyonlardan en sık del(13q)'nin meydana geldiği bildirilmektedir. Bu anomali izole olduğu durumda iyi prognoz ile ilişkilendirilmesine rağmen, hastalar klinik heterojenite göstermektedir. Bunun yanında kötü prognoz ile ilişkilendirilen TP53, *NOTCH1* ve *SF3B1* gen mutasyonlarının da bulunduğu bir çok gene mutasyonlar tanımlanmış ve prognostik önemleri ortaya koyulmaya başlanmıştır. Biz de, bu veriler doğrultusunda FISH yöntemiyle izole del(13q) saptadığımız 43 olguda *NOTCH1* ve *SF3B1* genlerinin mutasyon oranını belirlemeyi ve prognoza (hastalık evreleri, TTFT ve OS) olan etkisini araştırmayı hedefledik. KLLde en sık gözlenen *NOTCH1* ve *SF3B1* gen mutasyonlarını Sanger sekanslama yöntemi ile araştırdık. Klinik heterojeniteye sahip KLL olgu grubumuzun, 1/42'sinde *NOTCH1* geninde frameshift 7541\_7542delCT mutasyonu saptanırken, *SF3B1* geninde mutasyon tespit edemedik. Çalışmamız sonucunda, *NOTCH1* ve *SF3B1* gen mutasyonlarının literatür verileri ile uyumlu olarak izole del(13q) ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamız Türk populasyonunda izole del(13q) KLL hastalarında prognostik parametreler ile birlikte *NOTCH1* ve *SF3B1* gen mutasyonlarının değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğindedir. Sonuç olarak; izole del(13q) vakalarının klinik heterojenitesinden sorumlu başka nedenlerin de olabileceği ve bunların ortaya çıkarılmasını amaçlayan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Del13q; KLL; NOTCH1; Sanger; SF3B1

## Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is known as type of leukemia originating from clonal mature B lymphocytes and has genetic heterogeneity. Many studies have been done to clarify the genome of CLL. In these studies, del(13q) is reported as the most common chromosomal aberration. Although this anomaly is associated with good prognosis when isolated, patients have clinical heterogeneity. In addition, in many gene mutations including TP53, *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations, poor prognosis has been identified. The prognostic significance of these genes has begun to be demonstrated. According to these data, we aimed to determine the mutation rate of *NOTCH1* and *SF3B1* genes and to investigate the prognostic effects (disease stages, TTFT and OS) in 43 cases with isolated del(13q) by using FISH method. We investigated the most common mutations of *NOTCH1* and *SF3B1* gene in CLL by using Sanger sequencing method. While frameshift 7541\_7542delCT mutation was detected in the *NOTCH1* gene in 1 out of 42 CLL cases with clinical heterogeneity, mutation in the *SF3B1* gene couldn't be detected. As a result of our study, it was observed that *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations weren't associated with isolated del(13q) which is compatible with the literature data. Our study is the first study that evaluates *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations with prognostic parameters of isolated del(13q) with CLL patients in the Turkish population. As a result; It was concluded that there may be different reasons responsible for the clinical heterogeneity of isolated del(13q) cases and further studies are needed to reveal these reasons

**Keywords:** CLL; Del13q; NOTCH1; Sanger; SF3B1

### Correspondence:

Gülçin GÜNDEM  
Department of Medical Genetics,  
Faculty of Medicine,  
Eskisehir Osmangazi University,  
Eskisehir, Turkey  
e-mail: gulcingunden2@gmail.com

Received 15.04.2021 Accepted 24.05.2021 Online published 24.05.2021

Cite this article as:

Gunden G, Isik S, Uskudar Teke H, Cilingir O, Davutoglu NO, Erzurumluoglu Gokalp E, Kocagil S, Artan S, Durak Aras B, Analyzing the Mutations of NOTCH1 and SF3B1 Genes in Cases with CLL Detected Isolated 13q Deletion, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 480-484, Doi: 10.20515/otd.916009

## 1. Introduction

Chronic lymphocytic leukemia is defined as CD5 + B cell malignancy (1). The effects of important genetic and epigenetic factors in the development of chronic lymphocytic leukemia have been revealed by further genome studies. In particular, the mutational status of the IGHV gene among these changes causes biological and clinical differences in CLL. While mutated-IGHV (M-IGHV) is known as a good prognostic marker, unmutated-IGHV (UM-IGHV) is known as a poor prognostic marker. Recurrent cytogenetic anomalies usually occur in chronic lymphocytic leukemia. In 70-80% of the patients, these anomalies can be detected by FISH method. In chronic lymphocytic leukemia, trisomy of the chromosome 12, deletion of the short arm of the chromosome 17, deletions of the long arms of the chromosomes 13, 11 and 6 are defined as the most common chromosomal aberrations. These aberrations are prognostically important in CLL (2).

Deletions in the q14 site of the chromosome 13 (del(13q)) are known as the most common chromosome anomalies in CLL patients. In the literature, it is seen that del(13q) is generally observed as the only cytogenetic anomaly in the early stages of the disease and is associated with good prognosis (3).

It is also stated that many gene mutations were detected in the genome of CLL and *TP53*, *NOTCH1* and *SF3B1* genes mutations were observed high frequency. It has also been emphasized that the mutational status of these genes has important effects on the pathogenesis and prognosis of CLL (4). Mutations in the *NOTCH1* gene have been reported in 10% of the newly diagnosed CLL patients. *NOTCH1* gene mutations were more common in patients with UM-IGHV CLL. In addition, a high frequency of this gene mutations have been reported (40-50%) in CLL patients with trisomy 12. *NOTCH1* gene mutations usually occur in the hotspot region of exon 34 in chronic lymphocytic leukemia, and these mutations have been reported to increase the aggressiveness of the disease. In addition, *NOTCH1* gene mutations are often observed in advanced stages of the disease, causing the transformation of Richter Syndrome, they are also known to be associated with high relapse and therapy resistance. Heterozygous and missense mutations in the *SF3B1* gene were detected in 10% of CLL patients approximately, these mutations are associated with poor

prognosis, and are frequently reported in the UM-IGHV subtype of CLL (3).

After determining the importance of *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations in CLL, many studies evaluated the relationship of these gene mutations with recurrent cytogenetic aberrations. According to the obtained data, it was concluded that the mutations of the relevant genes were associated with poor prognostic parameters and were accompanying chromosomal aberrations. In CLL cases with del(13q), which are known as most common aberration and are causing clinical heterogeneity, we aimed to examine the mutation profile of *NOTCH1* and *SF3B1* genes as well as the contribution of these mutations to heterogeneity.

## 2. Material and Method

### 2.1. Material

Our study includes 43 CLL cases with isolated del(13q) detected by KLL FISH test (trisomy 12, del 17p, del11q and del13q). The cases were also previously evaluated for RB1 gene deletion by FISH method (5). The ages of the cases were between 43 and 89 (mean age: 70), 25 were women and 18 were men. DNA was obtained for the sanger sequencing study by using the Speed DNA isolation kit from the peripheral blood samples of the cases through applying the protocol suggested by the manufacturer.

This study was approved by the Clinical Practice Ethics Committee (2018-327). Also, signed consent forms were received from all patients.

### 2.2. Method

In the *NOTCH1* gene, to detect 7541\_7542delCT and 7444delC mutations, the PEST domain in exon 34 was sequenced using 5' TTGGCGTGAGCTCAGCAGCC 3' as the forward primer and 5' AAAAAGGCTCCTCTGGTCGG 3' as the reverse primer. Exons 14, 15 and 16 changes of *SF3B1* gene to detect pathogenic nucleotide changes (2098A> G, 1866 G> T, 1998 G> T and 2225 G> A) was sequenced using 5' CGAGAGATCATTCTAATTT 3' as the forward primer and 5' CGAATAAGGATTAACATCAC 3' as the reverse primer. The mutations of the relevant genes were scanned according to the protocol of

the Sanger sequencing method. The obtained data were analyzed in SeqScape program. In addition, the settings, according to Applied Biosystem Genetic Analyzer with Data Collection Software v2.0, were made in order for the prepare the device for proper reading.

### 3. Results

When we evaluated some clinical data of 43 isolated del(13q) CLL cases in our study; clinical heterogeneity in terms of disease stages, time to first treatment (TTFT) and overall survival (OS) prognostic parameters were detected (Table 1). In our study, in order to investigate the effect of *NOTCH1* and *SF3B1* mutations of this heterogeneity; The del(13q) ratio of 67% of our cases was above 70%, and the del(13q) ratio of the remaining cases was below 70%. 39 of the cases were evaluated in terms of *RB1* gene deletion, and *RB1* gene deletion was detected in 24% of the cases. 35 of the cases reached OS information and out of these cases 3 died. We were able to obtain information about whether 33

of the 43 cases received treatment or not. We found that 43% of 33 cases had received treatment. In addition, according to the disease stage information of the same cases; 29% (RAI III and IV) are advanced stage, 71% (RAI 0, I and II) are early stage. Frameshift 7541\_7542delCT mutation was detected in the *NOTCH1* gene in 1/42 of the case group with clinical heterogeneity (Figure 1). The case with mutation in the relevant gene reaches part II stage in the RAI staging system and the TTFT of the case is the 6th month. In addition, it has been observed that del(13q) ratio was > 80% and *RB1* gene deletion was found in the case. Mutational status of *SF3B1* gene could be evaluated in 39 cases. However, hotspot mutations of the related gene weren't detected in any of our cases. According to the obtained data in the isolated del(13q) case group, a statistical evaluation couldn't be made do due to the low rate of *NOTCH1* and *SF3B1* mutations.

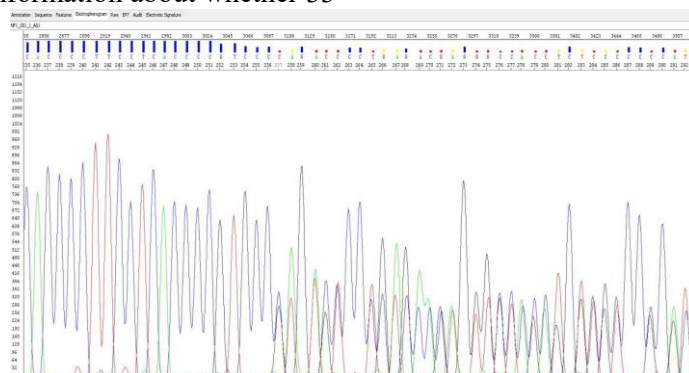


Figure 1. 7541\_7542delCT mutation in *NOTCH1*

Table 1. Association of isolated 13q deletion with prognostic markers and molecular characteristics of CLL patients

	Isolated del13q (43)
Age	70 (43-89)
RAI stage	
0, I and II	21
III and IV	11
OS	
Live (1-176 months)	32
Alive	3
Treatment	15
Non-treatment	18
Del13q ratio > %70	29
..... < %70	24
DelRB1	10
Non-delRB1	23
SF3B1 mutations	0
NOTCH1 mutations	1

#### 4. Discussion

CLL patients with isolated 13q deletion have better prognosis than CLL patients with non-isolated del(13q). However, it is known that CLL patients with isolated del(13q) have heterogeneity in terms of prognosis (OS, TTFT) (6). It is suggested that the reason behind this heterogeneity, may be the size of the 13q deletion, deletion rate and additional gene mutations.

*NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations have been revealed to unfavourably affect the prognosis of CLL, and these gene mutations are associated with advanced RAI / Binet stages and short TTFT and OS (7, 8) In the study, we aimed to investigate the role of *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations in the isolated del(13q) cases with clinical heterogeneity, we only found mutation in one case. According to these data, it was concluded that in CLL cases with del13q there were a quite low frequency of *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations.

Miao et al. grouped 323 cases with untreated CLL as isolated del(13q) anomaly or non-isolated del13q, also del(13q) rates have been grouped > 80% and <80%. As a result of their study, they found *NOTCH1* gene mutation rate was 12.9% in cases with non-isolated del(13q) and 1.6%(1/61) in cases with isolated del(13q). In addition, the rate of mutation detected in the *SF3B1* gene in cases with non-isolated 13q deletion was reported as 0% and the rate of mutation in the relevant gene in isolated del(13q) cases was reported as 4.8%. The researchers stated that the mutations of the genes were associated with high del(13q) ratio (> 80%) (6). Although the deletion rate of 13q was > 80% in the case with detected *NOTCH1* gene mutation, no mutation was detected in the other 9 cases with > 80% deletion rate. However, it shouldn't be ignored that we only analyzed hotspot regions. Baliakas et al. reported a positive relationship between *NOTCH1* gene mutation and advanced stage and trisomy 12, and a negative relationship with isolated del(13q) as a result of their study with 3490 CLL patients. As a result of the same study, they found that *SF3B1* gene mutations was positively correlated with del11q and advanced stage cases, and negatively correlated with trisomy 12 and isolated del(13q) (9). *SF3B1* gene mutations were detected in 6 patients with deletion 13q14 in their study of 545 CLL patients by Schwaederle et al. and no relationship

between *SF3B1* gene mutations and del(13q) was reported (10).

As a result of their study with 1124 newly diagnosed CLL patients, Jeromin et al. reported that *SF3B1* gene mutation was more frequent in del11q and isolated del(13q) chromosome anomalies compared to other chromosomal anomalies. They reported that *SF3B1* gene mutations had a poor prognostic effect in CLL patients with isolated del(13q) (11). Villamor et al. detected del(13q) in 47 of the 565 CLL cases in their study and they used whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS) methods. They stated that the *NOTCH1* gene was mutated in 29% of the CLL patients with del(13q) and with advanced disease stage. They also reported that *NOTCH1* gene mutations were associated with short survival, independently of the mutational status of IGHV (12). Xu et al. reported that *NOTCH1* gene mutations were associated with del(13q) and trisomy 12 (13).

According to all these data, it is observed that *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations are associated with poor prognostic markers in CLL, and also their frequency is low in the isolated del (13q) group of CLL with good prognostic feature. But some studies indicate the opposite which are also included in the literature.

One of the reasons of the mutation rates in our study may be the analysis of the hotspot regions. Perez et al. reported that although del(13q) was considered good prognostic in CLL cases, this prognosis can be varied. They detected 10.3% *TP53*, 9.4% *NOTCH1*, 8.6% *SF3B1*, 5.1% *ATM* and 3.4% *BIRC3* gene mutations in 73 treatment-resistant CLL cases with del(13q). Even if, they stated that 63% of the isolated del(13q) patients had more than one mutation (14). This suggests that other gene mutations may have an effect on the clinical heterogeneity of isolated del(13q) CLL cases.

According to the points that are addressed in the literature, the data in our study are thought to be remarkable in terms of being the first data belonging to the Turkish population. As a result, we think that more studies involving more cases are needed to clarify the reason for the clinical heterogeneity of isolated del (13q) CLL cases associated with good prognostic effect in order to explain the effect of *NOTCH1* and *SF3B1* gene mutations.

- İzole Del13q Kronik Lenfositik Lösemi Olgularında NOTCH1 ve SF3B1 Genlerinin

Mutasyonel Durumu. Online 14. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi. (20-22 Kasım 2020)

## REFERENCES

1. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096.
2. Jiang Y, Chen HC, Su X, Thompson PA, Liu X, Do KA, et al. ATM function and its relationship with ATM gene mutations in chronic lymphocytic leukemia with the recurrent deletion (11q22.3-23.2). *Blood Cancer J*. 2016;6:e465.
3. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:145-62.
4. Tausch E, Beck P, Schlenk RF, Jebaraj BJ, Dolnik A, Yosifov DY, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study Complement1. *Haematologica*. 2020;105:2440-7.
5. Durak Aras B, Isik S, Uskudar Teke H, Aslan A, Yavasoglu F, Gulbas Z, et al. Which prognostic marker is responsible for the clinical heterogeneity in CLL with 13q deletion? *Mol Cytogenet*. 2021;14:2.
6. Miao Y, Miao Y, Shi K, Sun Q, Zhao SS, Xia Y, et al. A higher percentage of cells with 13q deletion predicts worse outcome in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia carrying isolated 13q deletion. *Ann Hematol*. 2018;97:1663-9.
7. Hu B, Patel KP, Chen HC, Wang X, Luthra R, Routbort MJ, et al. Association of gene mutations with time-to-first treatment in 384 treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol*. 2019;187:307-18.
8. Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Winkelmann N, Gonzalez de Castro D, Gomez B, Forster J, et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood*. 2013;121:468-75.
9. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villamor N, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:329-36.
10. Schwaederlé M, Ghia E, Rassenti LZ, Obara M, Dell'Aquila ML, Fecteau JF, et al. Subclonal evolution involving SF3B1 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:1214-7.
11. Jeromin S, Weissmann S, Haferlach C, Dicker F, Bayer K, Grossmann V, et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*. 2014;28:108-17.
12. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, Cazorla M, Navarro A, Beà S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013;27:1100-6.
13. Xu ZS, Zhang JS, Zhang JY, Wu SQ, Xiong DL, Chen HJ, et al. Constitutive activation of NF-κB signaling by NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Rep*. 2015;33(4):1609-14.
14. Pérez C. C. R-VEA, Hernández-Sánchez M., Quijada-Álamo M., Benito R., Hernández-Sánchez J., Martín-Izquierdo M., ... & Hernández Rivas J. Notch1, Tp53, Sf3b1, Atm And Bcr3 Gene Mutations Are Associated With A Worse Outcome In Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With 13q Losses. *European Hematology Association* 2018.

# İleri Yaşlı Hastalarda (85 yaş ve üzeri) İnkarsere İnguinal Herni Cerrahisi Deneyimlerimiz

*Our Experiences in Incarcerated Inguinal Hernia Surgery in Super-Elderly Patients (85 Years and Above)*

Murat Kartal

ORCID

SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Erzurum, Türkiye

## Özet

Eşlik eden komorbid hastalıkların fazla olması nedeniyle ileri yaş hasta grubu (85 yaş ve üzeri) ayrı bir öneme sahiptir. Çalışmamızda; kliniğimizde ileri yaş hasta grubunda inkarsere inguinal herni nedeniyle acil cerrahi uygulanan olgularının sonuçlarını değerlendirdik. Ocak 2011-Aralık 2019 tarihleri arasında kliniğimizde inkarsere inguinal herni nedeniyle acil cerrahi uygulanan 85 yaş ve üstü 16 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, hastalara uygulanan cerrahi tedaviler, hastaların hastanede kalış süreleri ile morbidite ve mortalite bilgileri araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü erkek, 2'si kadındı. Ortalama yaş  $88,07 \pm 3,22$  yıl (85-94) olarak görüldü. Hastaların 12'sinde sağ, 4'ünde sol inkarsere inguinal herni mevcuttu. 11 hastada komorbid hastalık mevcut idi. 11 hastaya genel anestezi, 5 hastaya bölgesel anestezi (spinal/epidural) altında cerrahi uygulandı. 10 hastada ameliyat sırasında inkarsereyona sekonder iskemik bulgular gözlemlendi. İskemi mevcut olan tüm hastalara öncelikle sıcak kompres tedavisi denendi. Sıcak kompres sonrası 3 hastada barsak canlılığı gözlenirken; 7 hastanın barsak canlılığında bozukluğun devam etmesi üzerine hastalara ince bağırsak rezeksiyon anastomozu uygulandı. 9 hastaya meshli inguinal herni onarımı yapıldı (rezeksiyon oranı %43,8). Postoperatif 3 hastada ateletazi, 2 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi  $8,21 \pm 3,78$  (3-15) gündü. Postoperatif dönemde 2 hasta sepsis, 1 hasta ise pulmoner emboli gelişmesi nedeniyle hastalar kaybedildi. Çalışmamızın morbidite oranı %31,2 iken mortalite oranı %18,75 idi. İleri yaş hasta grubunda inkarsereyona nedeniyle uygulanan inguinal herni operasyonları, yüksek morbidite, mortalite ve barsak rezeksiyon oranına sahiptir. Bu durumların önüne geçmek için inguinal herni tanısı alan çok yaşlı hastalara elektif cerrahi yapılmasını önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** inkarsereyona, inguinal herni, mortalite, rezeksiyon, ileri yaş.

## Abstract

Patients of super-elderly age (85 years and above) have a special importance because of comorbid diseases. In our study; we evaluated the results of emergency inguinal hernia surgeries performed in the super-elderly age group due to incarceration in our clinic. The data of 16 patients over the age of 85 who underwent emergency surgery for incarcerated inguinal hernia in our clinic between January 2011 and December 2019 were retrospectively analyzed. The demographic characteristics of the patients, comorbid diseases, types of surgical treatment, hospital stay of the patients, morbidity and mortality data were searched. 14 of the patients were male and 2 were female. Mean age of the patients was  $88,07 \pm 3,22$  years (85-94). Twelve of the patients had a right and 4 had a left incarcerated inguinal hernia. 11 patients had comorbid diseases. 11 patients underwent general anesthesia, 5 patients underwent hernia surgery under regional (spinal / epidural) anesthesia. Ischemic findings secondary to incarceration were observed in 10 patients during surgery. Hot compress therapy was first tried in all patients with ischemia. While bowel vitality was observed in 3 patients after hot compress; small intestine resection anastomosis was performed in 7 patients due to deterioration of intestinal viability. Inguinal hernia repair with prosthetic material was performed in 9 patients (resection rate 43.8%). Postoperatively, 3 patients developed atelectasis and 2 patients developed wound infection. The average hospital stay of the patients was  $8,21 \pm 3,78$  days. In the postoperative period, 2 patients died due to sepsis and 1 patient due to pulmonary embolism. The morbidity rate of our study was 31.2%, while the mortality rate was 18.75%. In the super-elderly group, emergency inguinal hernia operations due to incarceration have high morbidity, mortality and intestinal resection rates. In order to prevent these situations, we recommend performing elective surgery to super-elderly patients with inguinal hernia.

**Keywords:** Incarceration, inguinal hernia, mortality, resection, super-elderly.

## Correspondence:

Murat KARTAL  
SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Erzurum, Türkiye  
e-mail: m.kartal2587@gmail.com

Received 09.04.2021 Accepted 17.05.2021 Online published 18.05.2021

Cite this article as:  
Kartal M, Our Experiences in Incarcerated Inguinal Hernia Surgery in Super-Elderly Patients (85 Years and Above), Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43 (5) 485 - 489, Doi: 10.20515/otd.912572

## 1. Giriş

Sağlık alanındaki gelişmeler, sağlık hizmetinin ulaşılabilirliği ve küresel çapta sağlık hizmet sunumundaki iyileşme sayesinde, ortalama yaşam sürelerinde ve yaşlı nüfus oranında artış görülmektedir. Ülkemizde 2020 itibarıyla toplam nüfusun %9,51'ini 65 yaş üzeri ve %0,8'ini 85 yaş üzeri popülasyon oluşturmaktadır (1).

Yaşam sürelerinin uzaması yaşlılık tanımlamalarını da değiştirmiş ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yaşlılık üç alt gruba ayrılarak 65-74 yaş arası erken yaşlılık, 75-84 yaş arası yaşlılık, 85 yaş ve üzeri ise ileri yaşlılık olarak tanımlanmıştır (2). 65 yaş ve üzeri hasta popülasyonunda hem yaşa bağlı karın duvarındaki destek dokusunun zayıflaması hem de eşlik eden komorbid durumlardan dolayı artan karın içi basınca bağlı olarak inguinal herniler genç nüfusa oranla daha sık görülmektedir (3). Ayrıca 65 yaş ve üzeri hastalarda uygulanan anestezi ve cerrahi işleme bağlı morbidite ve mortalite oranları da artmaktadır (4). Bu nedenle inguinal herni tanısı alan 65 yaş ve üzeri hastalarda cerrahi tedavi; asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalarda ertelenme eğilimindedir (5). Acil olarak inguinal herni tamirine ihtiyaç duyulduğunda morbidite ve mortalite oranları da yükselmektedir (4).

Yapmış olduğumuz çalışmada, yaşlılık grupları içerisinde bir alt grup olarak bulunan ileri yaşlı hasta grubunda (85 yaş ve üzeri) inkarsere inguinal herni nedeniyle acil cerrahi uyguladığımız hastaların tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

## 2. Gereç ve yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra (Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Non-invaziv Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Erzurum, Türkiye. Karar Tarihi: 01.03.2021, Karar No: 2021/05-113) Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2011-Aralık 2019 tarihleri arasında inkarsere inguinal herni tanısıyla acil olarak ameliyata alınan 85 yaş üstü 18 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Veri eksikliği olan iki hasta çalışma dışı bırakılarak 16 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş,

cinsiyet), komorbid hastalıkları, American Society of Anesthesiologists (ASA) skorları, uygulanan cerrahi prosedürler, postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süreleri ve mortalite durumları kaydedildi.

## 3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın 14'ü (%87,5) erkek, 2'si (%12,5) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 88,07±3,22 yıl (85-94) olarak görüldü. Hastaların 12'sinde sağ taraflı, 4'ünde ise sol taraflı inkarsere herni mevcuttu. Erkek hastaların 10'unda indirekt inguinal herni, 4'ünde direkt inguinal herni mevcuttu. Kadın hastaların ikisinde de direkt inguinal herni mevcuttu. Üç hastanın komorbid hastalığı yoktu. Dört hastada tek komorbid hastalık, yedi hastada iki komorbid hastalık ve iki hastada üç komorbid hastalık olmak üzere toplam 13 (%81,2) hastada komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıklar 10 hastada hipertansiyon, 7 hastada diyabet, 6 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve 1 hastada epilepsi şeklindeydi. Dört hastada ASA skoru III, 9 hastada ASA skoru IV ve 3 hastada ASA skoru V idi. Uygulanan anestezi tipi 11 hastada genel anestezi, 5 hastada ise bölgesel (epidural/spinal anestezi) şeklindeydi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ameliyat sırasında 10 hastada inkanserasyona sekonder iskemik bulgular gözlemlendi. İnkansere olan barsak segmentleri serbestleştirildikten sonra iskemik bulguları olan tüm hastalara sıcak kompres tedavi denendi. Yedi hastada barsak kanlanması bozukluğunun devam etmesi üzerine ince bağırsak rezeksiyon ve anastomozu yapıldı (rezeksiyon oranı= %43,8). Direkt hernisi olup rezeksiyon yapılan beş hastaya Mc Vay onarım, indirekt hernisi olan iki hastaya ise Bassini onarımı yapıldı. Barsak rezeksiyonu yapılan hastalarda mesh kullanılmadı. Barsak rezeksiyonu yapılmayan dokuz hastaya ise meshli inguinal herni onarımı yapıldı. Rezeksiyon yapılan tüm hastalara batın içi dren konuldu. Rezeksiyon yapılmayan üç hastada ise cerrahi loja drenaj katateri konuldu.



Postoperatif dönemde ince barsak rezeksiyonu yapılan 2 ve yapılmayan 1 hasta olmak üzere toplam 3 hastada atelektazi, rezeksiyon yapılan ve Mc Vay onarım yapılan 2 hastada ise yara yeri enfeksiyonu gelişti. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri  $8,21\pm 3,78$  (3-15) gündü. Postoperatif 3 hastada mortalite görüldü. Bu hastaların tamamı ince barsak

rezeksiyonu yapılan hastalardı. Üç komorbid hastalığı olan ve genel anestezi altında fitik cerrahisi uygulanan iki hasta pulmoner kaynaklı sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği gelişmesi nedeniyle; 1 hasta ise pulmoner emboli gelişmesi nedeniyle ex oldu. Çalışmanın morbidite oranı %31,2 iken; mortalite oranı %18,7 idi.

**Tablo 1.** İnkarsere inguinal herni nedeniyle opere edilen hastaların klinik özellikleri.

Klinik Özellik	n (%)
Yaş (ortalama $\pm$ ss)	88,07 $\pm$ 3,22
Cinsiyet	
• Erkek	14 (%87,5)
• Kadın	2 (%12,5)
Komorbid hastalık varlığı	
• 1 hastalık	4 (%25)
• 2 hastalık	7 (%43,7)
• 3 hastalık	2 (%12,5)
• Hastalık yok	3 (%18,8)
Fıtık tarafı	
• Sağ	12 (%75)
• Sol	4 (%25)
Fıtık türü	
• Direkt	6 (%37,5)
• İndirekt	10 (%62,5)
ASA skoru	
• ASA 3	4 (%24)
• ASA 4	9 (%56,2)
• ASA 5	3 (%19,8)
Anestezi tipi	
• Genel	11 (%68,7)
• Bölgesel	5 (%31,3)
Cerrahi tipi	
• Meshli tamir	9 (%56,2)
• McVay onarım	5 (%31,2)
• Bassini onarım	2 (%12,6)
Rezeksiyon	
• Var	7 (%43,8)
• Yok	9 (%56,2)
Morbidite	
• Atelektazi	3 (%18,7)
• Yara yeri enfeksiyonu	2 (%12,6)
Mortalite	
• Sepsis	2 (%12,6)
• Pulmoner emboli	1 (%6,2)
Hastane kalış süresi (ortalama $\pm$ ss)	8,21 $\pm$ 3,78

ss: standart sapma, ASA: American Society of Anesthesiologists.

#### 4. Tartışma

Yaşlı hasta popülasyonunda inguinal herni prevalansı destek dokularda oluşan zayıflık ve karın içi basıncını artıran komorbid hastalıklar nedeniyle artmaktadır. Ayrıca bu hastalarda görülen inguinal hernilerde inkarserasyon riski daha fazla olup; hastanede kalış süresi, morbidite ve mortalite oranları da yüksektir (6). İnkarserasyon oranı erkeklerde inguinal herniler varlığında, kadınlarda ise femoral ve umbilikal herni varlığında daha fazladır (7). Primatesta ve ark. yapmış oldukları çalışmada inkarsere inguinal herni nedeniyle acil ameliyat edilen hastaların %91'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir (8). Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak hastaların %87,5'ini erkek hastalar oluşturmaktaydı.

İleri yaşlı hasta grubunda mortalite ve morbidite riskinin yüksek oluşu malnutrisyon, fizyolojik değişiklikler ve yandaş hastalıklar nedeniyledir. İnguinal herni tanısı almış geriatrik hastaların %75-90'ında eşlik eden yandaş hastalık mevcuttur (9). Literatürde inguinal hernisi olan geriatrik hastalarda en sık olarak KOAH, hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının eşlik ettiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda; hastaların 13'ünde (%81,2) yandaş hastalık mevcut olup; bu hastaların 10'unda (%62,5) koroner arter hastalığı ile hipertansiyon, 7'sinde (%43,7) DM, 6'sında (%37,5) KOAH mevcuttu. İleri yaşlı hasta grubunda inguinal herni cerrahi sonuçlarını incelediğimiz çalışmamızda eşlik eden yandaş hastalık oranları literatür ile uyumlu olmasına rağmen; eşlik eden KOAH varlığı çalışmamızda daha düşük oranda saptanmıştır (10).

İleri yaşlı hasta grubunda operatif riskler cerrahları konservatif tedaviye yöneltmiştir. Konservatif izleme alınan hasta sayısı arttıkça; inkarserasyon oranında artış görülmektedir. Acil şartlarda ameliyat edilen geriatrik hastalarda morbidite ve mortalite oranları ile ASA skor yüksekliği de artmaktadır (11). Literatürde 70 yaş ve üzeri inkarsere inguinal herni nedeniyle yapılan acil cerrahi girişimler sonrasında mortalite oranı %4-20 olarak rapor edilmektedir. Işıl ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada inkarsere inguinal herni nedeniyle acil cerrahi girişim uygulanan geriatrik hastalarda barsak

rezeksiyon oranı %21 olarak belirtilmiştir (10). Çalışmamızda hastaların 7'sine (%43,8) nekrotik görünüm nedeniyle barsak rezeksiyonu yapılmış ve mortalite oranı %18,7 olarak bulunmuştur. Mortalite görülen tüm hastalar, barsak rezeksiyonu yapılan olgulardan oluşmaktaydı.

Son dönemlerde anestezi alanındaki gelişmelere bağlı olarak etkin preoperatif anestezi ve risk değerlendirmesi ile postoperatif daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Opere edilen hastaların ASA skor değerlendirmesinde 4 hastada ASA III (%25), 9 hastada ASA IV(%56,2) ve 3 hasta da ASA V (%18,8) şeklinde olduğu görüldü. 65 yaş üstü hastaların dahil edildiği bir diğer çalışmada ise acil cerrahi uygulanan geriatrik yaş hastaların %61'i ASA IV ve %5'i ASA V olarak bulunmuştur (10).

İnkarsere inguinal herni olgularında diğer önemli bir sorun seçilecek cerrahi yöntemdir. Cerrahi yöntem seçiminde en önemli etken barsak rezeksiyon varlığı ve cerrahi lojda gastrointestinal sistem içeriği varlığıdır. Literatürde fitik onarımından sonra %8'lere varan mesh nedeni enfeksiyon vakaları bildirilmiştir (12). Çalışmalar, komplike olmayan olgularda dikiş onarım tekniği (mesh kullanılmadan) ve mesh kullanılan vakalar arasında enfeksiyon insidansında önemli bir fark olmadığını göstermiştir (13,14). Fakat inkarserasyon nedeniyle perforasyon gelişen komplike olgularda fitik tamirinde mesh kullanımı önerilmemektedir. Bu olgularda mesh kullanılması yüzeysel, derin cerrahi yeri enfeksiyonu ile meshoma gibi daha komplike cerrahi alan enfeksiyonları gelişime neden olabilmektedir (15). Çalışmamızda barsak rezeksiyonu nedeniyle mesh kullanılmadan onarım yapılan 2 hastada postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir.

İleri yaş hasta popülasyonu cerrahi strese ve metabolik bozukluklara karşı daha frajildir (6). İleri yaş hastalarda postoperatif komplikasyon ve hastanede kalış sürelerinde de artış görülmektedir (16). Geriatrik hastalarda inguinal herni ameliyatlarında hastane kalış süresini inceleyen bir çalışmada; elektif cerrahi sonrası hastanede kalış süresi

1,3 gün, acil cerrahi sonrası 7,9 gün olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ortalama hastanede kalış süresi 8,21 gün (3-15 gün) olarak görülmüştür.

Sonuç olarak komorbid faktörler ve yüksek ASA skoruna sahip ileri geriatrik hastalar, uygun teknik, uygun postoperatif yoğun bakım koşulları ve yeterli preoperatif hazırlıklar yapılarak elektif koşullarda inguinal herni tamiri için ameliyat olabilir.

Aksi takdirde, acil durumlarda yapılan ameliyatlarda barsak rezeksiyon oranıyla birlikte, morbidite ve mortalite oranları da artmaktadır. İleri yaş ve ASA yüksekliğinin, ameliyatı ertelemek için sebep olmaması gerektiğini ve bu hasta grubunda olası bir acil ameliyatın risklerinden kurtulmak için elektif şartlarda ameliyat edilmesini öneriyoruz.

13.03.2021 tarihinde 8.Ulusal Fıtık Kongresi'nde (e-kongre) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.nufusu.com/turkiye-nufusu-yas-gruplari> [Erişim zamanı: 01/04/2021].
2. [https://www.who.int/ageing/publications/global\\_health.pdf](https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf) [Erişim zamanı: 01/04/2021].
3. Matsuo M, Tazawa K. Reference range of clinical blood tests in physically independent patients of advanced age with groin hernia in a Japanese hospital. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:780-85.
4. Yang W, Tao Z, Chen H, Li Q, Chu PG, Yen Y, et al. Amyand's hernia in elderly patients: diagnostic, anesthetic, and perioperative considerations. *J Invest Surg*. 2009;22:426-9.
5. Kulacoglu H, Polat A, Moran M, Gök R, Coşkun F. Elective inguinal hernia repair in the elderly. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2000;3:64-8.
6. Kartal A, Çitgez B, Besler E, Yetkin SG, Uludağ M, Akgün İE, et al. İnkarsere inguinal hernilerde deneyimimiz. *Ş EEAH Tıp Bülteni* 2014; 48: 287.
7. Ischer D, Renoult C, Gold B, Mégevand JM. La hernie fémorale chez la personne âgée [Femoral hernia in geriatric patient]. *Rev Med Suisse*. 2018 Jan 31;14:279-282.
8. Primatesta P, Goldacre MJ. Inguinal hernia repair: incidence of elective and emergency surgery, readmission and mortality. *International journal of epidemiology*. 1996;25:835-9.
9. Fang Z, Ren F, Zhou J, Tian J. Biologic mesh versus synthetic mesh in open inguinal hernia repair: system review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2015;85:910-6.
10. Işıl RG, Demir U, Kaya C, Bostancı Ö, İdiz UO, Işıl CT, et al. Approach to inguinal hernia in high-risk geriatric patients: Should it be elective or emergent? *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2017: 23:122-27.
11. Elhage SA, Shao JM, Deerenberg EB, Prasad T, Colavita PD, Kercher KW, et al. Laparoscopic Ventral Hernia Repair in the Geriatric Population : An Assessment of Long-Term Outcomes and Quality of Life. *Am Surg*. 2020;86:1015-21.
12. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 645-50.
13. Arroyo A, Garcia P, Perez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg* 2001; 88: 1321-23.
14. Grant AM. Open mesh versus non-mesh repair of groin hernia: meta-analysis of randomised trials based on individual patient data [corrected]. *Hernia* 2002; 6: 130-36.
15. Kalaycı T, İliklerden UH. A rare case mimicking abdominal wall neoplasms: Meshoma. *Türkiye Klinikleri J Case Rep*. 2020;28:220-3.
16. Işıl RG, Yazıcı P, Demir U, Kaya C, Bostancı O, İdiz UO, et al. Outcomes of geriatric patients who underwent incarcerated inguinal hernia repair. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2016;50:103-109.

# Evaluation of Acute Aortic Dissections in the Emergency Department: A Retrospective Study.

Acil Serviste Akut Aort Diseksiyonlarının Değerlendirilmesi: Geriye Dönük Çalışma

<sup>1</sup>Mustafa Emin Canakci, <sup>1</sup>Omer Erdem Sevik, <sup>1</sup>Yagmur Ay, <sup>1</sup>Engin Ozakin,  
<sup>2</sup>Aykut Sahin, <sup>1</sup>Nurdan Acar

Department of Emergency Medicine,  
Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi  
University, Eskisehir, Turkey

Department of Cardiovascular Surgery ,  
Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi  
University, Eskisehir, Turkey

## Abstract

Aortic dissection (AD) is a life-threatening emergency that has a mortality rate of around 27% even when optimal conditions are met. Atypical process of the disease which can mimic other critical conditions makes it harder to diagnose. The study aimed to determine Emergency department presentations and factors that influence the diagnostic process, emergency department, and in-hospital mortalities of acute AD patients. This study is a single-centered retrospective observational study. Patients with ICD-10 codes for AD in their digital files were analyzed. Patients were categorized into Stanford Type A or B dissections according to their computerized tomography scans. Also, the patients were compared in terms of survival. Eighty-eight patients had an acute AD and the mean age was 61,90±12,67 years. According to Stanford Classification, 68 patients had Type A dissection. Altered mental status and syncope were detected more in Type A (p=0.003 and p=0.001). Bilateral arm blood pressure readings differential was more in Type A (p=0.007). Blood products were used and endotracheal intubation was performed more in Type A (p=0.002 and p=0.005). Patients who had bilateral arm blood pressure differential had 3.5-fold, who had developed cardiac arrest in ED had 5.07-fold, who got blood product transfusions had 5.41-fold more risk of death. [OR:3.50; (CI 95% 1.36-8.94) p=0.009, OR: 5.07; (CI 95% 1.18-21.39) p=0.027 and OR: 5.41; (CI 95% 1.97-14.78) p=0.001 respectively]. The mortality rates in ED and in-hospital were 12.5% and 61.4% respectively. Aortic dissections will stay as important clinical conditions which management in ED is crucial. Atypical presentation of AD and the nature of the disease cause delays in diagnoses. AD should be considered in the foreground in patients presenting with syncope and altered mental status. When there is a clinical suspicion the scan of the aorta with computerized tomography must be ordered rapidly.

**Keywords:** Aortic dissection; Emergency department; Stanford classification

## Özet

Aort diseksiyonu (AD), optimal koşullar sağlandığında bile mortalitesi yaklaşık %27 olan hayatı tehdit eden bir acil durumdur. Hastalığın diğer kritik durumları taklit edebilen atipik süreci tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, akut aort diseksiyonu hastalarının acil servis başvurularını ve tanı sürecini, acil servis ve hastane içi ölümleri etkileyen faktörleri belirlemektir. Bu çalışma tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Dijital dosyalarında AD için ICD-10 kodları bulunan hastalar analiz edildi. Hastalar bilgisayarlı tomografi taramalarına göre Stanford Tip A veya B diseksiyonları olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldı. Seksen sekiz hastada akut aort diseksiyonu yapıldı ve ortalama yaş 61,90±12,67 idi. Stanford Sınıflamasına göre 68 hastada Tip A diseksiyon saptandı. Tip A'da mental durum değişikliği ve senkop daha fazla idi (p=0,003 ve p=0,001). Tip A'da bilateral kol tansiyon farkı daha fazlaydı (p=0,007). Tip A'da kan ürünü kullanımı ve endotrakeal entübasyon sayısı istatistiksel olarak daha fazla idi (p=0,002 ve p=0,005). Ölüm riski bilateral kol tansiyon farkı olan hastalarda 3,5 kat, acil serviste kardiyak arrest gelişenlerde 5,07 kat, kan ürünü transfüzyonu olanlarda 5,41 kat daha fazlaydı. [sırasıyla OR:3,50; (CI %95 1,36-8,94) p=0,009, OR: 5,07; (CI %95 1,18-21,39) p=0,027 ve OR: 5,41; (CI %95 1,97-14,78) p=0,001]. Acil serviste ve hastanede ölüm oranları sırasıyla %12,5 ve %61,4 idi. Aort diseksiyonları, acil serviste yönetimin çok önemli olduğu klinik durumlar olmaya devam edecektir. AD'nin atipik prezentasyonu ve hastalığın doğası tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Senkop ve mental durum değişikliği ile başvuran hastalarda AD ön planda düşünülmelidir. Klinik bir şüphe olduğunda, aortun bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi hızlı bir şekilde yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Aort diseksiyonu; Acil servis, Stanford sınıflaması

Received 06.07.2021 Accepted 26.07.2021 Online published 27.07.2021

## 1. Introduction

Aortic dissection (AD) is a life-threatening condition that can be seen in the emergency department (ED). Even if optimal conditions are met mortality of the disease is around 27% (1). Relatively atypical process of the disease which can mimic other critical conditions makes it harder to diagnose. The number of centers that are not equipped to accurately treat the condition being a lot and high mortality even after the correct diagnosis are handicaps that emergency physicians encounter. Prevalence as low as 3,5/100.000 also makes the diagnosis harder (2,3). The use of scoring systems is inevitable due to different clinical syndromes that patients complain about and different physical examination findings but still, there are delays in diagnosis which makes mortality percentages rise (4–6).

AD is the separation of the adventitial layer due to weakness and disruption of the intimal layer. It is thought to be the result of abnormal blood flow due to hemodynamic stress factors, connective tissue disorders, or anatomic anomalies such as a bicuspid aortic valve. Prognosis and diagnosis are largely dependent on the anatomic location of the dissection. Stanford classification which is derived from the anatomic location is used widely. Most of the dissections are type A and these are typically associated with higher mortality. It is shown that surgical repair reduces mortality rates in type A dissections (7,8).

Still, the most important diagnostic tool is computed tomography angiography (CTA) (9,10). While there are lots of studies for use of point-of-care-ultrasonography (POCUS) in EDs, the most important step for the process is suspicion of the disease. Problems may occur due to transthoracic window images and the user-dependent results of POCUS (11,12).

The disease is classified as hyperacute if it started in the last 24 hours, acute if 1-14 days, subacute if 15-90 days, and chronic if it existed for more than 90 days. Hyperacute dissections are encountered with more intense clinical presentation and have higher mortality (13).

The primary outcome of our study was to determine ED presentations and factors that influence the diagnostic process of AD patients. The secondary outcome was to determine ED and in-hospital mortalities of the patients who had been included.

## 2. Materials and Methods

This study is a single-centered retrospective observational one that is conducted using the data of patients who had been admitted to the ED of a third-level university hospital between the 1st of January 2011 and 1st of April 2021. Our hospital is a third-level center that has onsite non-surgical and surgical specialists who provide healthcare for 24 hours with approximately 100.000 ED admissions annually. The study is started after the approval of the ethics committee.

Patients who had ICD-10 codes for AD (I71 and addendums) in their digital files were analyzed retrospectively. We classified patients as hyperacute, acute or chronic according to the current literature. CTA Scans were evaluated and false diagnoses (the ones who had ICD-10 code in their file mistakenly) were excluded. Only the first admission was included if there were repeated admissions. Patients were categorized into Stanford Type A or B dissections according to their computerized tomography scans. The scans were evaluated by an emergency physician and a cardiovascular surgeon (MEC, AS). Also, another categorization was made in terms of survival and these two groups were compared to each other.

Demographics, comorbidities, presenting symptoms, vital parameters, whether they were referred from another center, bilateral arm pressure differential, computed tomography time, complete blood count, biochemistry panel, cardiac enzymes, arterial or venous blood gases, ED outcomes, and in-hospital outcomes of the included patients were evaluated. ED outcomes of Type A and Type B groups were classified as hospitalization, exitus, or referral to another hospital.

### Statistical Analysis

Continuous data were given as Mean  $\pm$  Standard Deviation, data that do not fit into normal distribution were given as Median [25.-75. interquartile range], categorical data were given as a percentage (%). We used Shapiro Wilk's test to determine if the data fit into a normal distribution. Student-t test was used for data that fit into normal distribution and the Mann-Whitney U test is used when two groups did not. Cross-tables were analyzed with Pearson Chi-Square and Fisher Exact Chi-Square tests. Logistical regression analysis was used to determine risk factors. We used the IBM SPSS Statistics 21.0 program (IBM Corp. Released 2012. IBM

SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) to run the analyses.

### 3. Results

Ninety-one patients got AD diagnosis in the ED. Three of them were excluded because they were transection cases that developed after trauma. Eight patients out of eighty-eight remaining did not have CTA imaging either because they were referred from other centers which had scanning images with them, or they developed cardiac arrest in ED before any imaging. The mean age was  $61.90 \pm 12.67$  years. Demographics, comorbidities, presenting symptoms, time onset of symptoms, and referral reasons from other centers were given as a table (Table 1).

**Table 1.** The demographic data and general characteristics of the patients according to Stanford classification

	Total (n=88)	Type A (n=68)	Type B (n=20)	p
Age, years	61.90 $\pm$ 12.56	62.24 $\pm$ 12.63	60.75 $\pm$ 12.57	
Female, n(%)	20 (22.7)	15 (22.1)	5 (25.0)	0.768
<b>Chief Complaint, n(%)</b>				
Chest pain	36 (40.9)	28 (41.2)	8 (40.0)	0.925
Back pain	26 (29.5)	18 (26.5)	8 (40.0)	0.244
Dyspnea	10 (11.4)	7 (10.3)	3 (15.0)	0.689
Syncope	26 (29.5)	26 (38.2)	0	<b>0.001</b>
Altered mental status	22 (25.0)	22 (32.4)	0	<b>0.003</b>
Abdominal pain	16 (18.2)	11 (16.2)	5 (25.0)	0.509
Lateralizing deficits	11 (12.5)	11 (16.2)	0	0.063
Complaint time, hours [IQR]	2.00[1.00-9.50]	2.00[0.63-10.00]	4.00[2.00-7.50]	0.064
<b>Medical history, n(%)</b>				
Hypertension	52 (59.1)	42 (61.8)	10 (50.0)	0.347
Diabetes mellitus	16 (18.2)	12 (17.6)	4 (20.0)	0.753
Coronary artery disease	21 (23.9)	15 (22.1)	6 (30.0)	0.552
Heart failure	10 (11.4)	7 (10.3)	3 (15.0)	0.689
Aortic disease	9 (10.2)	6 (8.8)	3 (15.0)	0.419
Renal failure	4 (4.5)	3 (4.4)	1 (5.0)	0.999

IQR: Interquartile range

Seventy-eight patients were presented to the ED in hyperacute phase (88,6%) and 10 patients were classified as acute AD (11,4%). None of the patients included were in chronic phase of the disease.

Vitals were analyzed in 84 patients, 4 patients either did not have vital parameters recorded or were brought to ED in cardiac arrest state. In terms of vital parameters, there was no statistically significant difference between Type A and Type B dissections. Median CTA obtaining time was 58:00 [34:13-97:00] minutes and there was no statistically significant difference between Type A and

Type B dissections ( $p=0.396$ ). Bilateral arm pressure differential, developing cardiac arrest in ED, use of blood products, use of inotropic agents, use of negative chronotropic agents and endotracheal intubation were higher in percentage in Type A group ( $p=0.007$ ,  $p=0.174$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.072$ ,  $p=0.047$ ,  $p=0.005$  respectively). While there is no statistically significant difference there is clinical significance in terms of developing cardiac arrest in ED and use of inotropic agents. Type A group also had lower hemoglobin and hematocrit, and higher creatinine levels in the laboratory results ( $p=0.017$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0,008$  respectively) (Table 2).

**Table 2.** Vital signs, ED management, and the laboratory findings of the patients according to the Stanford classification

	Total (n=88) n=84	Type A (n=68) n=64	Type B (n=20) n=20	p
<b>Vital signs, [IQR]</b>				
SBP, mmHg	110.0 [90.0-146.0]	100.0 [80.0-149.5]	120.0 [100.0-140.0]	0.140
DBP, mmHg	70.0 [50.0-80.0]	68.5 [50.0-80.0]	70.0 [60.0-80.0]	0.149
Pulse, rate	86.0 [75.3-94.0]	83.0 [75.0-93.5]	88.0 [81.0-95.8]	0.224
SpO <sub>2</sub> , %	94.0 [90.0-96.0]	94.0 [90.0-96.0]	95.0 [93.3-96.0]	0.095
BABPR difference, n (%)	36 (40.9)	33 (48.5)	3 (15.0)	0.007
<b>ED management, n(%)</b>				
CT time, min:sec (80 patients)	58:00 [34:13-97:00]	51:00 [34:27-82:00]	63:00 [31:00-116:00]	0.396
Arrest in the ED	15 (17.0)	14 (20.6)	1 (5.0)	0.174
Blood products	35 (39.8)	33 (48.5)	2 (10.0)	0.002
Inotropic agents	10 (11.4)	10 (14.7)	0	0.072
Negative chronotropic agents	28 (31.8)	18 (26.5)	10 (50.0)	0.047
ETI	20 (22.7)	20 (29.4)	0	0.005
<b>Laboratory, [IQR]</b>				
Hemoglobin, g/dl	13.95[12.43-15.10]	13.50[12.25-14.80]	15.10[12.85-16.58]	0.017
Hematocrit, %	41.00[37.25-45.18]	40.30[36.73-44.02]	45.35[38.10-47.90]	0.026
Creatinine, mg/dl	1.17[1.00-1.44]	1.19[1.03-1.51]	1.03[0.89-1.20]	0.008
BUN, mg/dl	17.75[14.83-22.08]	18.95[14.95-22.43]	15.45[13.13-17.48]	0.112
Troponin, pg/ml	20.0[11.0-36.5]	22.00[11.0-40.0]	11.0[7.8-11.5]	0.065
pH	7.33 [7.28-7.38]	7.46 [7.37-7.48]	7.34 [7.29-7.41]	<0.001
Lactate, mmol/l	3.60 [2.55-5.70]	2.30 [1.58-4.13]	3.50 [2.35-5.05]	0.056

IQR: Interquartile range, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, SpO<sub>2</sub>: Oxygen saturation, BABPR: Bilateral arm blood pressures, CT: Computerized tomography, ETI: Endotracheal intubation, BUN: Blood urea nitrogen

In our study troponin and lactate levels were higher; hemoglobin and pH levels were lower in the non-survivor group (p=0.044, p=0.025, p=0.041, p=0.011 respectively).

Forty-five patients were hospitalized and twenty-two of them had been operated on. The median operation time was 4.50 [3.75-40.50] hours. Type A group had the operation earlier in their stay (p=0.027). ED outcomes did not had any statistically significant

differences (p=0.463) (Table 3). When all outcomes, ED or in-hospital, are accounted for Type A patients had a 69.1% exitus rate whereas Type B had 35% (p=0.006). Looking into the data of 32 patients who are referred to other centers, 10 of Type A and 4 of Type B could be discharged. 56.3% of these patients combined were declared dead in their referral centers which are slightly lower than our center (Table 3).

**Table 3.** ED and hospital outcomes of the patients.

	Total (n=88)	Type A (n=68)	Type B (n=20)	p
<b>ED Outcome n(%)</b>				
Admission	45 (51.1)	33 (48.5)	12 (60.0)	0.463
Exitus	11 (12.5)	10 (14.7)	1 (5.0)	
Transfer to other center	32 (36.4)	25 (36.8)	7 (35.0)	
<b>Hospital outcome n(%)</b>				
Discharge	22 (25.0)	16 (23.5)	6 (30.0)	0.006
Exitus	54 (61.4)	47 (69.1)	7 (35.0)	

ED: Emergency department

In total, 61.36% of patients who got an AD diagnosis died. The mean age for these patients was 65.41±11.13 years and these patients were older than the survivors (p=0.001). A significant rise in the risk of

death was observed in patients who have presented with syncope or altered mental status [OR: 3.69; (CI 95%:1.27-10.64); p=0.015 and OR:5.61; (CI 95% 1.60-19.36); p=0.005 respectively] Other symptoms had no

statistically significant differences. Initial systolic and diastolic blood pressures were lower in the non-survivor group ( $p=0.045$ ,  $p=0.038$  respectively) and the non-survivor group had more bilateral arm blood pressure differential in their presentation ( $p=0.009$ ). Median CTA time was twenty-six minutes lesser in non-survivor group as 47:00 [31:30-77:15] ( $p=0.012$ ). While this group had quicker diagnoses, the prognosis was worse as thirteen of the non-survivor group developed cardiac arrest during their ED stay while only two of the survivor group did ( $p=0.027$ ). The

use of blood products and endotracheal intubation were also higher in the non-survivor group ( $p=0.001$ ,  $p=0.003$  respectively) (Table 4). Patients who had bilateral arm blood pressure differential had 3.5-fold, who had developed cardiac arrest in ED had 5.07-fold, who got blood product transfusions had 5.41-fold more risk of death. [OR:3.50; (CI 95% 1.36-8.94)  $p=0.009$ , OR: 5.07; (CI 95% 1.18-21.39)  $p=0.027$  and OR: 5.41; (CI 95% 1.97-14.78)  $p=0.001$  respectively].

**Table 4.** The demographic data, general characteristics, ED management, and laboratory findings of the patients according to survivor and non-survivor groups.

	Survivor (n=34)	Non-survivor (n=54)	p
Age, years	56.32±12.84	65.41±11.13	0.001
Female, n(%)	5 (14.7)	15 (27.8)	0.154
<b>Chief Complaint, n(%)</b>			
Syncope	5 (14.7)	21 (38.9)	0.015
Altered mental status	3 (8.8)	19 (35.2)	0.005
Complaint time, hours [IQR]	4.0 [1.0-12.0]	2.0 [0.5-8]	0.052
<b>Vital signs, [IQR]</b>			
SBP, mmHg	120.00 [100.00-142.50]	100.00 [78.75-148.50]	0.045
DBP, mmHg	70.00 [60.00-82.00]	60.00 [48.75-77.00]	0.038
Pulse, rate	84.50 [77.50-94.50]	87.50 [75.00-92.50]	0.927
SpO <sub>2</sub> , %	95.00 [92.00-96.00]	94.00 [90.00-95.00]	0.130
BABP difference, n(%)	8 (23.5)	28 (51.9)	0.009
<b>ED management, n(%)</b>			
CT time	73:00 [43:05-143:15]	47:00 [31:30-77:15]	0.012
Arrest	2 (5.9)	13 (24.1)	0.027
Blood products	6 (17.6)	29 (53.7)	0.001
Inotropic agents	2 (5.9)	8 (14.8)	0.305
Negative chronotropic agents	14 (41.2)	14 (25.9)	0.135
ETI	2 (5.9)	18 (33.3)	0.003
<b>Laboratory, [IQR]</b>			
Hemoglobin, g/dl	14.45 [13.28-15.55]	13.50 [11.88-15.00]	0.041
Hematocrit, %	42.15 [38.85-46.25]	40.85 [36.08-44.65]	0.219
Creatinine, mg/dl	1.09 [0.96-1.50]	1.19 [1.08-1.39]	0.456
BUN, mg/dl	16.00 [13.45-21.15]	18.60 [15.05-22.28]	0.408
Troponin, pg/ml	12.0 [7.0-30.0]	22.0 [12.0-41.0]	0.044
pH	7.41 [7.34-7.44]	7.33 [7.29-7.38]	0.011
Lactate, mmol/l	2.70 [1.80-3.40]	4.00 [2.45-6.85]	0.025

IQR: Interquartile range, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, SpO<sub>2</sub>: Oxygen saturation, BABP: Bilateral arm blood pressure, CT: Computerized tomography, ETI: Endotracheal intubation, BUN: Blood urea nitrogen

#### 4. Discussion

We assessed the ED processes and mortalities of patients in our study. In ADs, especially in Type A ADs, delays in diagnosis effects outcome highly. Every passing hour without a definitive diagnosis and initiation of treatment contributes to mortality around 1-2%(14). Our median CTA obtaining time was 58:00 [34:13-97:00] minutes. This high CTA obtaining time might have contributed to high mortality rates since by nature there is also a time gap between patient getting the CT Scan and initiation of treatment. We found that mortality rates were higher in patients who have presented to the ED with syncope,

altered mental status, and who had bilateral arm blood pressure differential in their physical examination. Patients whom whom blood products were used also had higher mortality rates. The mean age of patients was 61.90±12.56. Patients in a study which was conducted in Turkey had a mean age of 62.8±13.4 years (15). In another study which was conducted by Mehta et al. mean age was 61.8±14.2 (16). The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) study group also found the mean age to be 61.8±14.4 similarly (7). We see that this clinical condition emerges more in the 7th decade of



life and our study confirmed the same results. In this age period, cerebrovascular diseases or acute coronary syndromes which can present with syncope, altered mental status, and/or chest pain has faster imaging and diagnosis times while AD patients remain to get delayed diagnoses (17). While incidences for those diseases are higher, emergency physicians should also have high clinical suspicion for AD while providing for patients who have presented with these symptoms and use clinical decision tools and POCUS to improve diagnostic times since it affects survival rates vastly (11,18).

Earlier studies showed that ADs have a higher incidence among men. Olsson et al found that aortic disease (dissection and aneurysm combined) is seen less in women (38%) (19). DiEusano et al had 30.9% women in their study (20). Our study's results showed that 22.7% of patients were female. Sociodemographic traits might have played a role in this difference.

Chest pain as a chief complaint was noted in 40.9% of patients which makes it the highest rate in our study. Back pain followed it with 29.5%. IRAD study shows that the most frequent chief complaint was chest pain 70.6%, pain in abdomen and back followed it with 58.5% and 48.5% respectively (7). Another study showed that 90.8% of the pains were started abruptly and 23.1% of them were classified as 'most intense pain of patients' life (20). ESC guidelines also state that the most frequent symptom is chest pain with an 80% rate and similarly followed by abdominal pain and back pain (10). Syncope was seen in 15% of patients in Type A patients and 5% in Type B patients. In terms of chief complaints, we included syncope, altered mental status, and lateralizing deficits. This might have affected the different rates that are seen in our study. Our hospital is a stroke center in the area and emergency medical services (EMS) tend to choose our hospital as a destination for those symptoms to reduce intervention times in stroke. This also might be the cause for lesser incidence of chest, abdominal and back pain and higher incidence in syncope and other neurological symptoms.

A meta-analysis that was conducted in 2017 stated hypertension (HT) as a weak predictor of the disease (4). Different studies suggest hypertension as the most important risk factor for the disease (7,21,22). We have found that 59% of our patients had hypertension in their medical history. This was in line with current literature. In a 2018 study by Howard et al hypertension as a risk factor was established again while it was seen more in Type A patients (23). We found no statistically significant difference in terms of hypertension prevalence between the Type A group's and Type B group's medical history.

Type A patients had a worse prognosis than Type B patients as demonstrated by their laboratory parameters, use of negative chronotropic agents, endotracheal intubation rates, and exitus rates. Current literature suggests that Type A patients' risk of death is higher. Our study's findings were in line with that (21,24).

It is shown that troponin and hemoglobin levels have prognostic value in cardiovascular diseases, mostly in acute coronary syndromes and congestive heart failure (25,26). There are studies on Troponin in AD which suggest no relation to in-hospital mortality of AD patients (27,28). Only one study was found in our literature review about hemoglobin levels which has evaluated the pre-operative hemoglobin levels and it was conducted in Type B patients (29). We included all AD patients and found out that lower hemoglobin levels are associated with a lower survival rate ( $p=0.041$ ). Lactate and pH have a known prognostic value for in-hospital mortality among various conditions especially in critically ill patients (30). While there are multiple studies about post-operative serum lactate levels for prognosis in AD patients, we have found only one study that had examined the pre-operative lactate levels. Bennett et al looked into the pre-operative serum lactate levels in AD patients and found it to be related to mortality (31). However, due to the study design, patients' laboratory values were obtained right before the surgery, and only the type A patients were included. We evaluated our patients' presenting lactate levels, regardless of their type, and found it to be related to death rates ( $p=0.025$ ). More studies

about this topic are needed but our study suggests presenting lactate levels can be used for prognosis in all types of AD.

We also found that blood products are used more often in ED in type A patients. There is a study for in-operative use of blood products, associating it with higher mortality (32). To our knowledge use of blood products and mortality relation in ED has not been studied before. Since almost half of patients with Type A AD diagnosis had transfusions, it might be wise to order cross-match tests as one of the initial laboratory tests for patients with suspected AD. This topic requires further studies.

Exitus rates among our patients were higher than previous studies both overall (61.4%) and in different types, type A being highest (69.1% in Type A and 35% in Type B). IRAD study puts death rates among AD patients as 27.4%, 22% in type A patients with a decrease in trend, and 13% in type B patients (7). Because this was a retrospective study, identifying the cause for this almost 2.5-fold more death rate could not be done.

### Limitations

Our study was a single-centered retrospective study which might have affected the demographics of the patients and results might not be generalized. Relatively shorter times for referring to another center than acquiring proper equipment for these patients might have biased the study towards referral patients having less mortality. This was a retrospective study with no way of testing the skills of physicians who cared for these patients.

### 5. Conclusion

Aortic dissection will stay as important clinical condition which management in ED is crucial. Our study revealed that our mortality rates are seriously higher than expected. This might be explained by the nature of the study as most patients who have presented to ED had hyperacute AD which is expected to have higher mortality. But still, there is room for improvements both in our clinic and in other referral centers. While being lower in the non-survivor group, we found out that our CTA times are high which make diagnosis times not optimal. Aortic dissections might indeed mimic the symptoms of other diseases with higher incidence (acute coronary syndromes and cerebrovascular diseases to name a few) but still, all emergency physicians should be encouraged to initiate the diagnostic tests earlier on patients with high clinical suspicion of aortic dissections. To reduce the intervention time, emergency medical services personnel should be coordinated to bypass local health centers and refer patients directly to centers that have the necessary equipment for diagnosis and/or treatment for ADs as well. For example, acute coronary syndromes and cerebrovascular diseases are referred directly to selected centers this way. A similar approach could be adopted for AD as well. Also, coordination between hospitals that are in a local area that has the means to treat the disease should be improved for better outcomes. This would reduce repeated diagnostic tests which adds the time for intervention, radiation exposure in cases of repeated CTAs, and healthcare costs.

### REFERENCES

1. Ankel F. Aortic dissection. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al, editor. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: *Mosby Elsevier Publishing*; 2010. p. 1088–92.
2. Clouse WD, Hallett JW, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*. 2004 Feb;79:176–80.
3. Cantrill SV, Brown MD, Burton JH, Diercks DB, Gemme SR, Gerardo CJ, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients With Suspected Acute Nontraumatic Thoracic Aortic Dissection. *Annals of Emergency Medicine*. 2015;65:32-42.e12.
4. Ohle R, Kareemi HK, Wells G, Perry JJ. Clinical Examination for Acute Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2018 ;25:397–412.

5. Nazerian P, Ascione G, Castelli M, Capretti E, Ranaldi F, Bonaccorsi L, et al. Additional risk factors for evaluation of suspected acute aortic syndromes in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2021; 22;
6. Nazerian P, Mueller C, Soeiro A de M, Leidel BA, Salvadeo SAT, Giachino F, et al. Diagnostic Accuracy of the Aortic Dissection Detection Risk Score Plus D-Dimer for Acute Aortic Syndromes: The ADvISED Prospective Multicenter Study. *Circulation*. 2018 ;137:250–8.
7. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 ;16:283:897–903.
8. Lombardi JV, Hughes GC, Appoo JJ, Bavaria JE, Beck AW, Cambria RP, et al. Society for Vascular Surgery (SVS) and Society of Thoracic Surgeons (STS) Reporting Standards for Type B Aortic Dissections. *Ann Thorac Surg*. 2020 ;109:959–81.
9. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection (JCS 2011): digest version. *Circ J*. 2013;77:789–828.
10. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 ;35:2873–926.
11. Sobczyk D, Nycz K. Feasibility and accuracy of bedside transthoracic echocardiography in diagnosis of acute proximal aortic dissection. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2021 Apr 26];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396118/>
12. Wang Y, Yu H, Cao Y, Wan Z. Early Screening for Aortic Dissection With Point-of-Care Ultrasound by Emergency Physicians: A Prospective Pilot Study. *J Ultrasound Med*. 2020 ;39:1309–15.
13. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärn T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: *Adult advanced life support. Resuscitation*. 2021;161:115–51.
14. Akin I, Nienaber CA. Prediction of aortic dissection. *Heart*. 2020 ;106:870–1.
15. Ersel M, Aksay E, Kiyani S, Bayraktaroglu S, Yuruktumen A, Ozsarac M, et al. Can D-dimer testing help emergency department physicians to detect acute aortic dissections? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010; 1;10:434–9.
16. Mehta RH, O’Gara PT, Bossone E, Nienaber CA, Myrmet T, Cooper JV, et al. Acute type A aortic dissection in the elderly: clinical characteristics, management, and outcomes in the current era. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:685–92.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 ;44:870–947.
18. Meredith EL, Masani ND. Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes. *European Journal of Echocardiography*. 2009 ;10:i31–9.
19. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114:2611–8.
20. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:385–390.e1.
21. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. 2017 Aug 25 [cited 2021 Jun 18];147(3334). Available from: <https://smw.ch/article/doi/smw.2017.14489>
22. Akutsu K. Etiology of aortic dissection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 ;67:271–6.
23. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk-factor control: 10-year results from the *Oxford Vascular Study*. *Circulation*. 2013 21;127:2031–7.
24. Sievers H-H, Rylski B, Czerny M, Baier ALM, Kreibich M, Siepe M, et al. Aortic dissection reconsidered: type, entry site, malperfusion classification adding clarity and enabling outcome prediction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020 ;30:451–7.
25. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: From improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 ;54:143–72.
26. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018 ;14:57–64.
27. Vagnarelli F, Corsini A, Bugani G, Lorenzini M, Longhi S, Bacchi Reggiani ML, et al. Troponin T elevation in acute aortic syndromes: Frequency and impact on diagnostic delay and misdiagnosis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 ;5:61–71.
28. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardiol*. 2005 ;60:165–70.
29. Gao Z, Qin Z, An Z, Hou C, Wang L, Jin J. Prognostic Value of Preoperative Hemoglobin Levels for Long-Term Outcomes of Acute Type B Aortic Dissection Post-thoracic Endovascular Aortic Repair. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2021 Jun 18];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693721/>
30. Cevik AA, Dolgun H, Oner S, Tokar B, Acar N, Ozakin E, et al. Elevated lactate level and shock index in nontraumatic hypotensive patients

- presenting to the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2015;22:23–8.
31. Bennett JM, Wise ES, Hocking KM, Brophy CM, Eagle SS. Hyperlactemia Predicts Surgical Mortality in Patients Presenting With Acute Stanford Type-A Aortic Dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:54–60.
  32. Sultan I, Bianco V, Aranda-Michel E, Kilic A, Serna-Gallegos D, Navid F, et al. The use of blood and blood products in aortic surgery is associated with adverse outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar 15;

# Endokrinoloji Kliniği'nde Yatan Diyabetik Hastaların Anemi Yönünden Değerlendirilmesi

Evaluation of Diabetic Inpatients in Endocrinology Clinic in Terms of Anemia

Bilge Başdoğan, Özge Özer, Fatma Belgin Efe, Ahmet Toygar Kalkan, Nur Kebapçı,

Aysen Akalın, Göknur Yorulmaz

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

## Özet

Anemi, diyabetik hastalarda sık görülen bir bulgudur. Diyabetik hastalarda anemiye neden olan birden çok faktör vardır. Anemi, diyabetik komplikasyonların ilerlemesine yol açarak önemli bir morbidite nedeni olabilmektedir. Bu çalışmada, diyabetik hastalarda anemi sıklığını ve anemiye eşlik eden faktörleri araştırmayı amaçladık. Ocak 2019 ile Ocak 2020 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Kliniği'nde yatan 194 diyabetik hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ilaçları, laboratuvar sonuçları ve komplikasyonlar kaydedildi. Anemi erkeklerde hemoglobin (hb) < 13 g/dl ve kadınlarda hb < 12 g/dl konsantrasyonları olarak tanımlandı. Anemiye neden olacak ek hastalığı olanlar (hematolojik hastalık, maligniteler, gastrointestinal hastalıklar) çalışmaya dahil edilmedi. Diyabetik hastaların %33'ünde anemi vardı. Anemisi olan ve olmayan gruplarda cinsiyet dağılımları benzerdi (p = 0.89). Hastalar glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre kategorize edildiğinde GFR azaldıkça anemi oranının arttığı izlendi (p = 0.003). Albüminüri düzeyi ile anemi arasında ilişki saptanmadı (p = 0.22). Diyabetik ayak sorunu ile anemi arasında anlamlı bir ilişki izlendi (p = 0.004). Çalışmamızda diyabetik hastalarda anemi prevalansı yüksekti. Diyabetik ayak sorunu olanlarda anemi daha sık izlendi. Diyabetik hastalarda hayat kalitesini artırmak ve aneminin getirebileceği ek sorunları önlemek açısından bu grup hastalarda anemi erken teşhis ve tedavisi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi; diyabet; diyabetik ayak yarası

## Abstract

Anemia is a common finding in diabetic patients. There are multiple factors that cause anemia in diabetic patients. Anemia can be an important cause of morbidity by leading to the progression of diabetic complications. In this study, we aimed to investigate the frequency of anemia and the factors accompanying anemia in diabetic patients. 194 diabetic patients hospitalized in Eskişehir Osmangazi University Hospital Endocrinology Clinic between January 2019 and January 2020 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, medications, laboratory results and complications of the patients were recorded. Anemia was defined as hemoglobin (hb) <13 g/dl in men and hb <12 g/dl in women. Those with additional diseases that would cause anemia (hematological disease, malignancies, gastrointestinal diseases) were not included in the study. Anemia was present in 33% of diabetic patients. Gender distributions in the groups with and without anemia were similar (p = 0.89). When the patients were categorized according to their glomerular filtration rate (GFR), it was observed that as the GFR decreased, the rate of anemia increased (p = 0.003). There was no relationship between albuminuria level and anemia (p = 0.22). A significant relationship was observed between diabetic foot problem and anemia (p = 0.004). In our study, the prevalence of anemia was high in diabetic patients. Anemia was observed more frequently in patients with diabetic foot problems. Early diagnosis and treatment of anemia is important in this group of patients in order to improve the quality of life in diabetic patients and to prevent additional problems that may be caused by anemia.

**Keywords:** Anemia; diabetes; diabetic foot ulcer

## Correspondence:

Bilge BAŞDOĞAN  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: blg020@hotmail.com

Received 09.11.2020 Accepted 17.05.2021 Online published 18.05.2021

Cite this article as:

Basdogan B, Ozer O, Efe FB, Kalkan AT, Kebapci N, Akalin A, Yorulmaz G, Evaluation of Diabetic Inpatients in Endocrinology Clinic in Terms of Anemia, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43 (5) 499-504, Doi: 10.20515/otd.823273

## 1. Giriş

Diyabet, artan sıklığı nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde, yılda yaklaşık 4.2 milyon yetişkinin diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1). Anemi, başta demir eksikliği olmak üzere birçok nedene bağlı olarak görülebilen sık bir bulgudur. Anemi, gelişme süresi ve şiddetine bağlı olarak hastalarda semptomatik olabilsede birçok hastada asemptomatik seyirli ve rutin laboratuvar testleri ile tanı koyulan bir durumdur. Diyabetik hastalarda anemi sıklığı farklı etnik kökenlerde %11.5 ile %45 arasında değişen yüzdelerde saptanmıştır (2-4). Diyabetiklerde anemi diyabetik olmayanlara göre daha sık görülmektedir (5). Buna neden olan en önemli faktör diyabetik böbrek hastalığı birlikteliğidir. Böbrek peritübüler hücrelerinden salgılanan EPO (eritropoetin) doku hipoksisine yanıt olarak eritroid progenitor hücreleri uyaran bir büyüme faktörüdür. Kronik böbrek hastalığında (KBH) EPO salgılayan hücrelerin hasarına bağlı olarak renal yetmezliğin derecesi ile artan düzeyde anemi gözlenmektedir. Bununla birlikte, KBH gelişmeden erken dönemde anemi görülen diyabetik olguların varlığı etiyojide başka faktörlerin olabileceğini düşündürmüştür (5). Bunun nedenlerinden bir tanesi diyabetiklerde görülen eritropoetine yeterli yanıtın oluşmaması yani eritropoetin direncidir (6). Tip 2 diyabet tedavisinin temel taşı olan metforminin vitamin B12 düzeyini azaltarak megaloblastik anemiye neden olduğu bilinmektedir (7). Diğer antidiyabetik ajanlardan glitazonlar ve DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) inhibitörleri ve diyabetiklerde antihipertansif ve albüminüriyi azaltmak amaçlı sıkça kullanılan ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitors) ve ARB'lerin (angiotensin receptor blockers) de hemoglobin seviyelerini düşürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur (8,9). Ayrıca, diyabete bağlı gelişen kronik inflamasyon, eşlik eden otoimmün hastalıklar, insülin direnci de diyabetik hastalarda anemi ile ilişkili bulunan diğer nedenlerdir. Bununla birlikte, bu faktörlerin anemi gelişimindeki rolleri net bilinmemektedir. Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları, diyabetli hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Anemide azalmış oksijen

kapasitesine bağlı doku hipoksisi görülmektedir. Buna bağlı olarak anemik hastalarda kardiyovasküler mortalite oranı artmıştır (10). Bununla birlikte, diyabetik hastalarda aneminin mikrovasküler komplikasyonlarda progresyona neden olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (11). Biz çalışmamızda diyabetik hastalarda anemi sıklığı, etiyojisi ve makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla birlikteliğini araştırmayı amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Retrospektif olarak planladığımız çalışmamıza 2019 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniği'nde yatarak tedavi gören 194 diyabet hastası alındı. Hastaların tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, HbA1c, vitamin B12, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folat düzeyleri kaydedildi. Hemoglobin düzeyi 13 g/dl altında olan erkekler ve 12 g/dl altında olan kadınlar anemik olarak kabul edildi. Vitamin B12 < 180 pg/ml yetersiz olarak değerlendirildi. Ferritin < 50 ng/ml demir eksikliği olarak kabul edildi (12). GFR, MDRD formülüne göre hesaplandı ve GFH  $\geq$  90 ml/dk evre 1, GFH = 60-89 ml/dk evre 2, GFH = 30-59 ml/dk evre 3, GFH = 15-29 ml/dk evre 4 ve GFH < 15 ml/dk evre 5 KBH olarak tanımlandı (13). Hastaların diyabet nedeniyle kullandıkları ilaçlar ve ACEI/ARB kullanımı kaydedildi. Hastalardan diyabetik retinopati, diyabetik ayak ülseri, KAH (koroner arter hastalığı), SVO (serebrovasküler hastalık) öyküsü olanlar hasta kayıtlarından not edildi. Albümin düzeyi 24 saatlik idrarda 30 mg/gün'ün altında olanlar normoalbuminürik, 30-300 mg/gün olanlar mikroalbuminürik, 300 mg/gün üzerinde olanlar makroalbuminürik olarak kabul edildi. Hematolojik hastalığı olanlar, malignitesi olanlar ve gastrointestinal hastalığı olanlar ve gestasyonel diyabet hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Verilerin analizi IBM SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama +/- standart sapma ya da medyan (Q1- Q3) olarak, nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılan iki grup karşılaştırmaları t testi ile, dağılmayanlar ise Mann Whitney U testi ile

yapıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ki kare analizleri ile incelendi. Analiz sonucu  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi. Çalışmaya 12/05/2020 tarihinde etik kurul onayı alındı.

### 3. Bulgular

Çalışmamızda 194 diyabetik hastanın 127'si (%65.5) kadın, 67'si (%34.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 55 (19-93), ortalama diyabet süresi 13yıl (0-36) ve ortalama Hb1c değeri 9.6 (5.1-17) idi. 64 hastada anemi

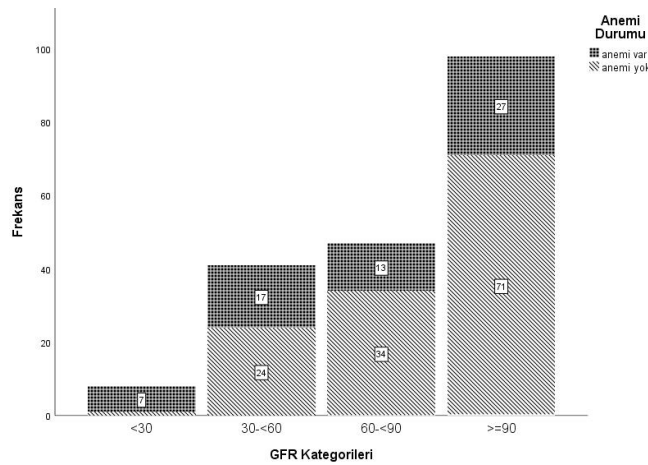
gözlemlendi (%33). Anemisi olan hastaların 41 (%65.5)'i kadın, 23 (%34.5) 'ü erkekti. Anemisi olan ve olmayan hastalarda kadın ve erkek dağılımı benzerdi ( $p = 0.89$ ). Hastaların 84'ü (%43.2) metformin kullanmaktaydı. Metformin kullanan hastalarla vitamin B12 düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı ( $p = 0.48$ ). ACEİ ve ARB kullanımı ile anemi arasında ilişki gözlenmedi ( $p = 1.0$ ). Anemisi olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Anemisi olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	Anemisi olan (n = 64)	Anemisi olmayan (n = 130)	p
Kadın n (%)	41 (64.1)	86 (66.2)	0.89
Erkek n (%)	23 (35.9)	44 (33.8)	
Tip 1 n (%)	13 (20.6)	35 (26.2)	0.51
Tip 2 n (%)	50 (79.4)	96 (73.8)	
Yaş yıl	58.7 ± 16.3	54.4 ± 17.6	0.10
Metformin kullanan n (%)	26 (40.6)	58 (44.2)	0.63
B12 eksikliği n (%)	6 (10.9)	6 (7.8)	0.75
Hb mg/dl	11.02 ± 1.12	13.6 ± 1.02	< 0.001

Albüminüri ile anemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p = 0.22$ ). GFR 15'in altında az sayıda hasta olması nedeniyle GFR'yi, >90,

60-90, 30-59, ve < 30 olarak kategorize ettik ve GFR azaldıkça anemi sıklığının arttığını gördük ( $p = 0.003$ ; bkz. Şekil 1).



Hastaların %10.3'ünde diyabetik ayak öyküsü mevcuttu. Diyabetik ayak öyküsü olan hastalarda anemi istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha sıkı ( $p = 0.004$ ). GFR > 60 ml/dk olan hastalarda da diyabetik ayak öyküsü ile

anemi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p = 0.004$ ). Hastaların 64'ünde (%33) herhangi bir evrede diyabetik retinopati mevcuttu ve anemi ile ilişkisi saptanmadı ( $p = 0.16$ ). Diyabetik komplikasyonlar ve anemi ilişkisi tablo olarak verilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Diyabetik komplikasyonlar ile anemi ilişkisi

	Anemisi olan	Anemisi olmayan	p
KAH n (%)	15 (24.2)	27 (21.3)	0.78
SVO n (%)	4 (6.7)	7 (5.5)	0.74
Diyabetik retinopati n (%)	26 (48.1)	38 (35.5)	0.16
Periferik nöropati n (%)	18 (34)	32 (31.1)	0.85
Diyabetik ayak n (%)	13 (21.3)	7 (5.8)	0.004

#### 4. Tartışma

Çalışmamızda diyabetik hastalarda anemi oranı %33'tü. Ülkemizde benzer çalışmalar olmamakla birlikte literatürde diyabetik hastalarda değişen oranlarda anemi bildirilmiştir (4,5). Brezilya'da yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir oran (%34.2) bulunmuştur (14). Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise, diyabetik olmayanların %2.7'si, diyabetik olanların %10.8'i anemikti (15). Diyabete eşlik eden kronik böbrek hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmada ise bu oran daha yüksekti (%47.8) (16). Bu farklılık, çalışmaya alınan hastaların yaşı, kronik böbrek hastalığı varlığı, sosyoekonomik koşulları ve diyabet süresi gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Anemi morfolojisi büyük oranda normositerdi (%67.2 normositer, %38.2 mikrositer). Diyabet kronik inflamatuvar bir durumdur. Proinflamatuvar sitokin artışı ile EPO azalması, bozulmuş demir metabolizması, eritroid öncüllerde apoptozis ve buna bağlı gelişen normokrom normositer anemi kronik böbrek hastalığı olmasa dahi diyabette beklenen bir bulgudur (5,17,18). Anemisi olanların %46'sında beraberinde demir eksikliği vardı ve kadınlarda daha yüksekti. Tip 2 DM tedavisinde ilk seçenek olan metforminin B12 vitamini emilimini azaltabileceği ve megaloblastik anemiye yol açabileceği bilinmektedir. Metforminin bu etkisi, terminal ileumdan kalsiyum bağımlı B12 vitamini emilimini azaltmak, ince barsak motilitesini değiştirerek bakteriyel aşırı çoğalmayı tetiklemek ve IF (intrensek faktör) düzeylerini değiştirmek yoluyla olmaktadır. Metformin kullanan hastalarımızın %11.8'inde B12 vitamini eksikliği vardı fakat megaloblastik anemi saptanmadı. Yapılan çalışmalarda metformin kullanan hastalarda %5.8 ile %24.5 arasında değişen oranlarda B12 vitamini eksikliği gözlenmiştir (19). Otuzbir çalışmayı

içeren bir meta- analizde uzun süreli ve yüksek dozda metformin kullanımında B12 eksikliği anlamlı olarak artmıştır, ancak nöropati ve anemi gibi vitamin B12 eksikliği klinik bulgularında anlamlı artış gözlenmemiştir (20). Sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliği, hekimlerin sıkça kullandıkları metforminin bu etkisinden haberdar olarak vitamin B12 replasmanına özen göstermeleri, hastalar tarafından multivitamin preparatlarının sık kullanılması gibi nedenlerle vitamin B12 eksikliğinin uzun dönem klinik bulgularına günümüzde pek rastlanmamaktadır.

Diyabetik hastalarda aneminin en önemli nedeni kronik böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek hastalığında EPO eksikliğinin yanısıra demir eksikliği, eritrosit yaşam süresinin kısalması, kemik iliği fibrozisi, inflamasyon gibi faktörler anemiye katkı sağlar. Çalışmamızda hastaların %25'inin GFR'si 60'ın altındaydı. GFR düzeylerine göre gruplandırdığımızda GFR azaldıkça anemi oranının arttığını gördük. Diyabeti olan ve olmayan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarla yapılan bir çalışmada KBH'nin evresi arttıkça anemi prevalansının arttığı ve diyabeti olan grupta anemi eğiliminin daha fazla olduğu görülmüştür (21). Aneminin diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha fazla görülmesi, KBH olan hastalarda ise diyabeti olanlarda daha sık ve derin aneminin görülmesi diyabetiklerde anemi artışına neden olan başka faktörlerin araştırılmasına yol açmıştır. Bazı çalışmalar albüminüri düzeyi arttıkça aneminin arttığını desteklemektedir. Hastalarımızdan anemisi olanların %50'si normoalbüminürik, %28'i mikroalbüminürik ve %22'si makroalbüminürikti. Diğer yandan, Bosmann ve arkadaşlarının proteinürisi olan tip 1 diyabet ve glomerulonefriti olan hastaları karşılaştıran çalışmasında her iki grupta tüm bireylerin



proteinürisi olmasına rağmen tip 1 diyabet grubunda anemi daha sık ve EPO düzeyleri daha düşük gözlenmiştir. Bu durum, diyabetiklerde albüminüri dışındaki faktörlerin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik hiperglisemiye maruziyetin anemiye neden olduğuna yönelik çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar ileri glikozilasyon son ürünlerinin eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltması, EPO glikozilasyonu sonucu biyolojik aktivitesinde azalma, tübüler iskemiyeye bağlı peritübüler fibroblastlarda hasar, EPO reseptör glikozilasyonu sonucu gelişen EPO direncidir (6,22,23). Birçok çalışmada kötü glisemik kontrolü olan ve diyabet süresi uzun olan hastalarda anemiye daha sık rastlanmıştır (5,18). Çalışmamızda HbA1c ve diyabet süresi ile anemi arasında bir ilişki bulamadık. Hasta grubumuzun büyük kısmını hiperglisemi veya hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle yatarak tedavi görmekte ve kontrolsüz diyabeti olan hastalar oluşturmaktaydı. Bununla birlikte 1580 diyabetik hasta ile yapılan bir çalışmada da HbA1c ile anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (24).

Diyabette hiperglisemiye bağlı artan serbest oksijen radikalleri, oksidatif stres artışına neden olmakta ve komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Anemi ise doku hipoksisi ile oksidatif stres artışına neden olur ve bu nedenle de diyabetik komplikasyonlarının ilerlemesini hızlandıracağı düşünülmüştür. Çalışmamızda, diyabetik ayak öyküsü olan hastalarda anemi sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti. Kronik böbrek hastalığı olmayan grupta da aynı ilişki gözlemlendi. Prospektif vaka kontrollü bir çalışmada diyabetik ayak ülseri olan grupta anemi daha yüksek saptandı (25). Diyabetik

ayak, nontravmatik ayak amputasyonlarının yaklaşık 2/3'ünü oluşturan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Periferik arter hastalığı, nöropati, basınca neden olan ayak deformiteleri ve travmalar diyabetik ayak için risk faktörleridir. Yakın tarihli bir çalışmada, diyabetik ayak yarası olan hastaların %53.6'sında anemi vardı ve anemi kötü yara iyileşmesi, amputasyon ve mortalite ile ilişkiliydi (26). Diğer yandan, Nijerya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, anemi ile alt ekstremitte amputasyonları arasında ilişki saptanmamıştır (27).

Literatürde diyabetik retinopatisi olan hastalarda anemi oranı daha yüksek saptanmış ve hipoksiye sekonder retinal hasar artışı olabileceği düşünülmüştür (28), fakat bizim çalışmamızda ilişki gözlenmemiştir. Hastaların yaşları, hasta sayısı, diyabet süreleri gibi faktörler bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Anemi KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (29), renal hastalık varlığında bu risk daha da artmaktadır. Hastalarımızın %21.6'sında iskemik kalp hastalığı vardı ve anemi ile ilişkisi saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda her 3 diyabet hastasının 1'inde anemi vardı. Anemi sıklığının artmış olması hastaların yatış gerektirecek kontrolsüz diyabetleri olmasından kaynaklanabilir. Diyabetik hastalarda aneminin KBH ile ilişkisi ve tedavisi konusunda ortak bir görüş oluşmuşken, diğer komplikasyonların morbidite ve mortalite üzerine etkisi ve tedavi hedefleri konusundaki görüşler net değildir. Bununla birlikte mevcut verilerle diyabetik ayak sorunu olan olgularda anemi insidansının fazla olması, bu grup hastalarda anemi tanı ve tedavide erken davranılması açısından uyarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162, 108086.
2. Gauci R, Hunter M, Bruce DG, et al. Anemia complicating type 2 diabetes: prevalence, risk factors and prognosis. *J Diabetes Complications*. 2017;31:1169-74.
3. Gu L, Lou Q, Wu H, et al. Lack of association between anemia and renal disease progression in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7:42-7.
4. Ezenwaka CE, Jones-Lecointe A, Nwagbara E, et al. Anaemia and kidney dysfunction in Caribbean type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:25.
5. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a

- cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003;26:1164-9.
6. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care*, 2005;28:1118-2.
  7. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1754-61.
  8. Berria R, Glass L, Mahankali A, et al. Reduction in hematocrit and hemoglobin following pioglitazone treatment is not hemodilutional in Type II diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:275-81.
  9. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis*, 2010;56:558-65.
  10. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, et al. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:16-8.
  11. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:20-30.
  12. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, et al. Hematology: basic principles and practice, 7th Edition. Elsevier Inc. 2017.
  13. Eckardt K-U, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: The debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:915-20.
  14. Barbieri J, Fontela PC, Winkelmann ER, et al. Anemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Anemia*. 2015;2015:354737.
  15. Grossman C, Dovrish Z, Koren-Morag N, et al. Diabetes mellitus with normal renal function is associated with anaemia. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:291-6.
  16. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *World J Nephrol*. 2016;5:358-66.
  17. Hong JH, Choi Y-K, Min B-K, et al. Relationship between hepcidin and GDF15 in anemic patients with type 2 diabetes without overt renal impairment. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015;109:64-70.
  18. Taderegew MM, Gebremariam T, Tareke AA, et al. Anemia and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients attending debre berhan referral hospital, north-east ethiopia: a cross-sectional study. *J Blood Med*, 2020;11:47-58.
  19. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, et al. Metformin usage index and assessment of vitamin b12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2020;57:1073-1080.
  20. Yang W, Cai X, Wu H, et al. Associations between metformin use and vitamin b12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019;11:729-743.
  21. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *World J Nephrol*. 2016;5:358-366.
  22. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001;24:495-9.
  23. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:204-10.
  24. Alsayegh F, Waheedi M, Bayoud T, et al. Anemia in diabetes: experience of a single treatment center in Kuwait. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:383-88.
  25. Shareef AM, Ahmedani MY, Waris N. Strong association of anemia in people with diabetic foot ulcers (DFUs): study from a specialist foot care center. *Pak J Med Sci*. 2019;35:1216-20.
  26. Gezawa ID, Ugwu ET, Ezeani I. Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: results from the MEDFUN study. *PLoS One*. 2019;14:e0226226.
  27. Ugwu E, Adeleye O, Gezawa I, Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:34.
  28. Chung JO, Park S-Y, Chung DJ. Relationship between anemia, serum bilirubin concentrations, and diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*, 2019;98:e17693.
  29. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:27-33.

# Evaluation of Cardiac Functions and Electrocardiogram Parameters in Children with Celiac Disease

Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Kardiyak Fonksiyonların ve Elektrokardiyoğrafik Parametrelerin Değerlendirilmesi

<sup>1</sup>Derya Aydın Sahin, <sup>2</sup>Yasin Sahin

<sup>1</sup>Clinics of Pediatric Cardiology, Mersin Training and Research Hospital, Mersin, Turkey

<sup>2</sup>Clinics of Pediatric Gastroenterology, Mersin Training and Research Hospital, Mersin, Turkey

## Abstract

We aimed to evaluate cardiac functions and electrocardiogram (ECG) parameters that are determinant in the development of atrial and ventricular arrhythmia in children with celiac disease. Twenty-eight patients with celiac disease followed up between March 2017 and June 2020 were evaluated retrospectively. 33 age- and sex-matched healthy children were included as the control group. Echocardiography (ECHO) and 12-lead ECG were performed in all patients and controls. Of the 28 patients, 16 were girls (57.1%) and their mean age was  $9.46 \pm 4.20$  years. The mean duration time of celiac disease was  $2.17 \pm 2.21$  years. The Tp-e interval, QTc, QTc dispersion, and Tp-e / QT ratio were detected longer in celiac patients than in the control group ( $p < 0.05$ ). The patients were divided into 2 groups as seronegative (patients adhering to the gluten free-diet (GFD)) and seropositive celiac patients (patients not adhering to the GFD). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. The Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc was determined longer in seropositive celiac patients. We found prolonged Tp-e interval, QTc, QTc dispersion and Tp-e / QT ratio in patients with celiac disease. In other words, we only detected the ventricular arrhythmia indicators as longer. In addition, we found prolonged Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc in patients not adhering to a strict GFD. We detected that untreated celiac patients have a higher risk of ventricular arrhythmia. We think that further studies with more pediatric celiac patients who have longer duration of disease are needed for precise interpretation.

**Keywords:** cardiac function, celiac disease, echocardiography, electrocardiography

## Özet

Çölyak hastalığı tanımlı çocuk hastalarda atriyal ve ventriküler aritmi gelişiminde belirleyici olan elektrokardiyoğraf (EKG) parametrelerini ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık. 2017 Mart-2020 Haziran dönemlerinde çölyak hastalığı tanısı ile takip edilen 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu 33 hasta kontrol grubu olarak alındı. Tüm hasta ve kontrol grubuna Ekokardiyoğraf (EKO) ve 12 kanallı elektrokardiyoğraf tetkiki yapıldı. Hastaların 16'sı kız (%57,1) olup ortalama yaşları  $9,46 \pm 4,20$  yıl idi. Ortalama çölyak hastalığı takip süresi  $2,17 \pm 2,21$  yıl idi. Çölyak hastalarında Tp-e intervali, QTc, QTc dispersiyonu, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları kontrol grubuna göre daha uzun saptandı ( $p < 0.05$ ). Hastalar seronegatif (glutensiz diyetle uyumlu) ve seropozitif (glutensiz diyetle uyumsuz) çölyak hastaları olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak fark yoktu. Seropozitif hastalarda yani diyetle uymayan hastalarda Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc daha uzun saptandı ( $p < 0.05$ ). Çölyak hastalarında Tp-e intervali, QTc, QTc dispersiyonu, Tp-e/QT oranlarını kontrol grubuna göre daha uzun saptadık. Diğer bir deyişle, sadece ventriküler aritmi göstergelerini daha uzun saptadık. Ayrıca glutensiz diyetle uymayan hastalarımızda Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarını daha uzun saptadık. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında ventriküler aritmi riskinin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Daha kesin yorum yapabilmek için daha uzun takip sürelerine sahip daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, ekokardiyoğraf, elektrokardiyoğraf, kardiyak fonksiyon

**Correspondence:**  
Yasin ŞAHİN  
Clinics of Pediatric Gastroenterology,  
Mersin Training and Research  
Hospital, Mersin, Turkey  
e-mail: ysahin977@gmail.com

Received 21.04.2021 Accepted 05.05.2021 Online published 06.05.2021

## 1. Introduction

Celiac disease is an immune-mediated systemic autoimmune disease triggered by gluten intake in genetically susceptible individuals and characterized by the combination of various degrees of small bowel injury and gluten-dependent clinical manifestations (1). The seroprevalence of celiac disease and prevalence of biopsy-proven celiac disease worldwide is reported to be 1.4% and 0.7%, respectively (2).

It has been reported that cardiovascular diseases such as cardiomyopathy, autoimmune myocarditis, arrhythmias and subclinical cardiac dysfunction are more common in patients with celiac disease compared to the control group (3-11). Ongoing systemic inflammation and accompanying nutritional deficiency in celiac disease may cause impairment in cardiac functions and other organs (12,13). The gluten-free diet has protective effect against autoimmune diseases (14). Because of that, early diagnosis of celiac disease is very important to prevent long-term complications.

There are limited studies about cardiovascular disease and rhythm disturbances in pediatric celiac disease (15-21). There are increasing number of recent studies reporting changes in cardiac functions in untreated celiac disease patients (9).

In the current study, we aimed to evaluate cardiac functions and electrocardiogram (ECG) parameters that are determinant in the development of atrial and ventricular arrhythmia in children with celiac disease.

## 2. Material and Methods

Twenty-eight patients with celiac disease followed up between March 2017 and June 2020 were evaluated retrospectively. Celiac disease was diagnosed with European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2012 guideline by intestinal biopsy (1). Local Ethics Committee approved the current study (19.08.2020/48, Toros University, Mersin).

Patients with any previous concomitant heart disease, chronic disease, and malignancy were

not included in the study. Seven patients with concomitant chronic diseases were excluded from the study. 33 age- and sex-matched healthy children were included as the control group.

Both patient and control groups were evaluated by the same experienced pediatric cardiologist. Echocardiography (ECHO) and 12-lead ECG were performed in all patients and controls. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T-wave. Corrected QT (QTc) interval was measured according to the heart rate (QT/(R-R interval)). The Tp-e interval is defined as the interval from the peak of the T wave to the end of the T-wave. The Tp-e/QT ratio was measured from those parameters. QTc dispersion was determined according to the difference between the shortest and longest QTc interval durations. P wave interval was measured from the beginning of the P wave to the end of the P wave. P wave dispersion was determined according to the difference between the shortest and longest P wave durations.

All patients were evaluated with transthoracic ECHO including 2D and color-Doppler imaging. Conventional ECHO measurements were done in accordance with the standards recommended by the American ECHO Association. All patients' and healthy controls' hearts were evaluated through apical, parasternal long and short axis view (22). Ejection fraction (EF) was measured by modified Simpson's method (23).

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0 (SPAA Inc, Chicago IL, USA). Descriptive statistics were used for frequency, percentage, and mean  $\pm$  standard deviation (SD). Independent samples t-test was used for nominal data. Chi-square test was used for comparison of categorical variables. Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test was used for parameters with non-normal distribution. P value  $<$  0.05 was considered as statistically significant.

### 3. Results

Of the 28 patients, 16 were girls (57.1%) and their mean age was  $9.46 \pm 4.20$  years. The mean duration time of celiac disease was  $2.17 \pm 2.21$  years. The demographic characteristics and laboratory parameters of the patients are shown in table 1. Folate deficiency was detected in 2 patients. 14 patients had iron deficiency anemia.

Electrocardiographic and echocardiographic characteristics of the patient and control groups are shown in Table 2. There was no difference between the two groups in terms of age, gender, height and weight ( $p > 0.05$ ). The Tp-e interval, QTc, QTc dispersion, and Tp-e / QT ratio were detected longer in celiac patients than in the control group ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

The patients were divided into 2 groups as seronegative (patients adhering to a strict gluten free-diet (GFD) and seropositive celiac patients (patients not adhering to a strict GFD) (Table 3). There was no statistical difference between the two groups in terms of age and gender ( $p > 0.05$ ). Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc was determined longer in seropositive celiac patients ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

Mitral valve prolapse (MVP) and minimal mitral regurgitation (MR) were detected in 4 patients (14.3%) by conventional ECHO. No systolic or diastolic dysfunction was found in the patient and control groups.

### 4. Discussion and Conclusion

We have investigated cardiac functions and ECG parameters that are determinant in the development of atrial and ventricular arrhythmia in children with celiac disease. The Tp-e interval, QTc, QTc dispersion, and Tp-e / QT ratio were detected longer in celiac patients than in the control group. Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc was determined longer in seropositive celiac patients.

Despite increased awareness of physicians about celiac disease and screening tests for

celiac disease are performed in high-risk groups, a majority of celiac patients still remain undiagnosed (24,25).

Although there are many studies reporting cardiac involvement in celiac disease, the mechanism of this involvement is not known exactly (11,26,27). It has been suggested that nutritional deficiency secondary to chronic malabsorption in celiac disease may cause cardiomyopathy. In addition, various luminal antigens or infectious agents due to impaired intestinal permeability may cause myocardial damage by immune-mediated mechanisms (15,28,29). As a result, direct immune response may cause damage in the small intestine and myocardium (30).

It has been reported that increased risk of atrial fibrillation is in patients with celiac disease. (3,10,11,26,31). It has been suggested that systemic inflammation associated fibrotic changes in the atrium may play a role in the development of atrial fibrillation (11,30-34). In our study, we did not detect atrial fibrillation in any of our patients. For the development of atrial fibrillation, there should be fibrotic changes in the atrium. The long duration of disease is required for the development of fibrotic changes. Therefore, we may not have detected atrial fibrillation due to the young age of our patients and the short duration time of the disease. In addition to inflammation, hyperhomocysteinemia may lead to atrial fibrillation in patients with celiac disease. Homocysteine is an amino acid produced during the metabolism of methionine (35). In diseases such as celiac disease that cause folate deficiency, homocysteine metabolism is impaired and hyperhomocysteinemia occurs. It affects the sodium and potassium channels causing proarrhythmic effects in the atrium and so increases the risk of atrial fibrillation (36-38). It has been suggested that hyperhomocysteinemia may play a role in the of atrial fibrillation in patients with celiac disease. In our study, folate deficiency was detected in 2 of our patients, but none of them had atrial fibrillation. The reason for this results may be the small sample size.

In a recent study, P wave, QT, QTc, Tp-e dispersion and Tp-e / QT ratio were found

longer in patients with celiac disease than in the control group (19). In that study, there was no correlation between tissue transglutaminase antibody (tTG) levels and P wave, QT and Tp-e dispersion. No correlation was found with the duration of the disease. It has been suggested that the correlation might not have been found due to the short follow-up period. Also, it has been reported that celiac disease is associated with some ECG parameter changes that may be indicators of atrial and ventricular arrhythmia. In addition, it has been suggested that pediatric patients with celiac disease should be followed up regularly in terms of the risk of arrhythmia due to the long life expectancy (19). In another study, it has been reported that Tp-e interval, Tp-e / QT and TP-e / QTc ratios are increased in patients with celiac disease, and further studies are needed to determine whether these changes increase the risk of ventricular arrhythmia (39). In that study, it has been reported that the Tp-e / QTc ratio is correlated with the duration of celiac disease. In accordance with those studies, we also found longer Tp-e interval, QTc, QTc dispersion and Tp-e / QT ratios in celiac disease patients compared to the control group (19,39). Although parameters which are both atrial and ventricular arrhythmia indicators were detected longer in patients with celiac disease in the study of Demircan et al.(19), only ventricular arrhythmia indicators were detected longer in our study, the reason for this may be due to the small sample sizes and short follow-up period.

Karadeniz et al. found prolonged P wave duration and dispersion in patients with low iron stores (40). Iron deficiency anemia secondary to malabsorption is very common in patients with celiac disease. Demircan et al. detected prolonged P wave dispersion in pediatric celiac patients with low iron stores (19). In contrast to that study, we did not find prolonged P wave dispersion in any of the 14 celiac disease patients with low iron storage. Also, there was no difference between patients with low and normal iron stores in terms of P wave dispersion. Since myocardial damage has not yet developed by immune-mediated mechanisms, we may not have detected prolonged P wave dispersion.

Both QT and QTc dispersion can be used as a marker to determine the risk of ventricular arrhythmia (19). Previous studies have shown that prolonged QT and QTc dispersion are significantly correlated with ventricular premature beats in children with a structurally normal heart (41,42). In a study including 83 adult celiac patients, prolonged QT was found in 33% of celiac disease patients (8). Corazza et al. reported that prolonged QT is found especially in patients not adhering to a strict GFD, and suggested that the QT length should be regularly monitored in untreated celiac patients (8). In the current study, we detected prolonged QTc and QTc dispersion in patients with celiac disease compared to the control group. As consistent with those studies, we also detected prolonged QT in our patients not adhering to a strict GFD.

The Tp-e / QT ratio is not affected by heart rate and body weight, so it is used as a more sensitive marker than the TP-e and QT interval. The Tp-e / QT ratio is an important index in determining arrhythmogenic tendency in acquired and congenital channelopathies (43). Demirtaş et al. detected higher Tp-e interval and Tp-e / QT ratio in celiac disease patients compared to the control group, and also reported that the Tp-e / QT ratio is significantly higher as parallel with the disease duration (39). As consistent with that study, we also detected prolonged Tp-e interval and Tp-e / QT ratios in celiac disease patients. In contrast to that study, we found that the ratio of Tp-e / QT is significantly higher in patients not adhering to the GFD ( $p < 0.05$ ). We think that compliance with the treatment, not the duration of the disease, is more effective on the Tp e / QT ratio. When compliance with gluten-free diet is complete, systemic inflammation and immune response occur less likely in patients. Therefore, the possibility of damage to the small intestine and myocardium and the risk of arrhythmia occur less likely.

Rhythm disturbances secondary to electrolyte disturbance caused by malabsorption in celiac disease return to normal with gluten-free diet (44). None of our patients had electrolyte disturbances.

Left ventricular hypertrabeculation /

noncompaction may be associated with celiac disease (45). In our study, we did not detect left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in any of the patients. The small number of our patients may be the reason of our results.

In a study including 40 celiac disease patients, mild cardiac involvement was found in 9 patients (22.5%), mitral valve insufficiency in 5 patients, aortic valve insufficiency in 2 patients, pulmonary and tricuspid valve insufficiency in 1 patient, and low EF in 1 patient were detected (46). In addition, an improvement in cardiac changes was reported 12 months after GFD. In another study including 60 pediatric celiac patients, moderate cardiac involvement (valve insufficiency or low EF) was found in 13 patients (21.6%), and it has been shown that patients with celiac disease have lower contractility indexes (47). In that study, improvement in echocardiographic findings was observed after a gluten-free diet. In parallel with those studies, MVP and minimal MR were detected in 4 of our patients (14.3%). However, we could not evaluate whether there is an improvement in cardiac changes after a gluten-free diet due to the short follow-up period.

A high prevalence of impaired left ventricular function has been reported in patients with celiac disease (48-50). Conversely, there are also studies reporting no systolic dysfunction by conventional ECHO (16,19-21,51). In the present study, systolic dysfunction was not detected in any of our patients by conventional ECHO, but we think that studies with more patients are needed to make a more

precise interpretation. In another study, subclinical cardiac dysfunction was found in the majority of untreated celiac patients (18). In our study, no subclinical cardiac dysfunction was detected in any of our patients by conventional ECHO, and there was no subclinical cardiac dysfunction in patients not adhering to a strict GFD. Since the advanced ECHO examinations such as strain, strain rate and speckle tracking were not used, we may not have detected subclinical cardiac dysfunction.

**Limitations of our study:** First, lack of cardiac assessment results after adherence to the GFD. Due to the short follow-up period, we could not evaluate whether the patients have improvement in cardiac functions. Second, we have small sample size because the study is single-center. Third, advanced ECHO examinations such as strain, strain rate and speckle tracking may be more useful in detecting early and subclinical ventricular dysfunctions in patients with celiac disease, but we could not perform them.

In conclusion, we found prolonged Tp-e interval, QTc, QTc dispersion and Tp-e / QT ratio in patients with celiac disease. In other words, we only detected the ventricular arrhythmia indicators as longer. We did not find prolonged atrial arrhythmia indicators in any of our patients. In addition, we found prolonged Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc in patients not adhering to a strict GFD. We found that untreated celiac patients have a higher risk of ventricular arrhythmia. Further studies with more pediatric celiac patients who have longer duration of disease are needed to make a more precise interpretation.

## REFERENCES

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60.
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol* 2018; 16: 823-36.
- Bayar N, Çağırıcı G, Üreyen ÇM, et al. The relationship between spontaneous multi-vessel coronary artery dissection and celiac disease. *Korean Circ J* 2015; 45: 242-244.
- Wang I, Hopper I. Celiac disease and drug absorption: implications for cardiovascular therapeutics. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 253-256.
- Curione M, Barbato M, Di Biase L, et al. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated

- cardiomyopathy. *Lancet* 1999; 354: 222-3.
6. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105: 2611-8.
  7. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, et al. Dilated cardiomyopathy and celiac disease. *Ital Heart J* 2002; 3: 385.
  8. Corazza GR, Frisoni M, Filipponi C, et al. Investigation of QT interval in adult coeliac disease. *BMJ* 1992; 304: 1285.
  9. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol* 2017; 9: 652-666.
  10. West J, Logan RF, Card TR, et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 73-79.
  11. Emilsson L, Smith JG, West J, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2430-2437.
  12. Schuppan D: Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2006; 119: 234-242.
  13. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
  14. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al; Groupe D'Etude et de Recherche Sur la Maladie Coeliaque. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 753-758.
  15. Polat TB, Urganci N, Yalcin Y, et al. Cardiac functions in children with coeliac disease during follow-up: insights from tissue Doppler imaging. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 182-187.
  16. Saylan B, Cevik A, Kirsacloglu CT, et al. Subclinical cardiac dysfunction in children with coeliac disease: Is the gluten-free diet effective? *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 706937.
  17. Fathy A, Abo-Haded HM, Al-Ahmadi N, et al. Cardiac functions assessment in children with celiac disease and its correlation with the degree of mucosal injury: Doppler tissue imaging study. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 441-447.
  18. Bolia R, Srivastava A, Kapoor A, et al. Children with untreated coeliac disease have sub-clinical cardiac dysfunction: a longitudinal observational analysis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 803-808.
  19. Demircan T, Appak YÇ, Baran M, et al. Does celiac disease effect electrocardiographic markers of arrhythmic events in children? *J Pediatr Res* 2021; 8: 7-13.
  20. Deveci M, Uncuoğlu Aydoğan A, Altun G, et al. Left ventricular mechanics are affected in children with celiac disease: A study based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2017; 34: 1339-1346.
  21. Karadaş U, Eliaçık K, Baran M, et al. The subclinical effect of celiac disease on the heart and the effect of gluten-free diet on cardiac functions. *Turk J Pediatr* 2016; 58: 241-245.
  22. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
  23. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60: 760-6.
  24. Hujoel IA, Van Dyke CT, Brantner T, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a north American community. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1358-66.
  25. Murch S, Jenkins H, Auth M, et al; BSPGHAN. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 806-11.
  26. Gajulapalli RD. Prevalence of atrial fibrillation in patient with celiac disease. *Circulation* 2014; 130 (Suppl 2): A12318.
  27. Sari C, Bayram NA, Dogan FE, et al. The evaluation of endothelial functions in patients with celiac disease. *Echocardiography* 2012; 29: 471-7.
  28. Van Eilburg RM, Uil JJ, Mulder CJ, et al. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut* 1993; 34: 354-7.
  29. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, et al. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 385-96.
  30. Curione M, Barbato M, Viola F, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 866-9.
  31. Efe TH, Ertem AG, Coskun Y, et al. Atrial electromechanical properties in coeliac disease. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 160-5.
  32. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.
  33. Frustaci A, Chimenti C, Bellocchi F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.
  34. Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş, et al. Assessment of left atrial function in patients with celiac disease. *Echocardiography* 2015; 32: 1802-1808.
  35. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 425-454.
  36. Cai BZ, Gong DM, Liu Y, et al. Homocysteine inhibits potassium channels in human atrial myocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 851-855.
  37. Cai B, Shan L, Gong D, et al. Homocysteine modulates sodium channel currents in human atrial myocytes. *Toxicology* 2009; 256: 201-206.
  38. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1333-1339.
  39. Demirtaş K, Yayla Ç, Yüksel M, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with celiac disease. *Rev Clin Esp* 2017; 217: 439-445.



40. Karadeniz C, Özdemir R, Demirool M, et al. Low iron stores in otherwise healthy children affect electrocardiographic markers of important cardiac events. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 909-14.
41. Das BB, Sharma J. Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 354-6.
42. Bluzaitė I, Brazdžionyte J, Zaliunas R, et al. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Med Kaunas* 2006; 42: 450-4.
43. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41:567-74.
44. Callejas Rubio JL, Ortego N, et al. Celiac disease presenting as chronic anemia associated with heart block. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1391-1392.
45. Stöllberger C, Finsterer J. Ischemic stroke in left ventricular noncompaction and celiac disease. *Int J Cardiol* 2014; 176: 534-536.
46. Lionetti E, Parisi G, Sciacca P, et al. Cardiac involvement in children with coeliac disease and the effect of gluten free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 87-120.
47. Lionetti E, Catassi C, Francavilla R, et al. Subclinic cardiac involvement in paediatric patients with celiac disease: a novel sign for a case finding approach. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: S63-8.
48. Wei L, Spiers E, Reynolds N, et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 514-9.
49. Goel NK, McBane RD, Kamath PS. Cardiomyopathy associated with celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 674-6.
50. Poddar B, Shava U, Srivastava A, et al. Severe heart failure, dilated cardiomyopathy and pulmonary haemosiderosis in coeliac disease: report of two cases. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34: 142-144.
51. Cenk S, Aylin DB, Fatma Ebru A, et al. Assessment of left ventricular function by strain-strain rate echocardiography in patients with celiac disease. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 173-177.

# Çocukluk Çağında İmmunglobulin A Vaskülitisi: Tek Merkez Deneyimi

*Immunoglobulin A Vasculitis in Childhood: One-Center Experience*

<sup>1</sup>Elif Çeliker, <sup>2</sup>Ulaş Özdemir

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk  
Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

## Özet

Bu çalışmada, immunglobulin A (IgA) vaskülitisi tanısı ile takip edilen çocukların klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının, tedavilerinin ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2018-2020 tarihleri arasında merkezimiz Çocuk Romatoloji Kliniği'nde IgA vaskülitisi tanısı alan, en az 6 ay izlemine devam edilen, 139 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. 139 hastanın 75'i kızdı (%53,9). Kız/erkek oranı 1,17 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı 7,6±2,9 yıl olarak tespit edildi. Hastalığın başlamasından önce hastaların 118'inde (%84) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Klinik bulgulardan döküntü, hastaların tamamında mevcuttu. Hastaların 91'inde (%65,5) cilt altı ödem, 89'unda (%64) artralji; 68'inde (%48,9) artrit, 54'ünde (%38,8) karın ağrısı, 30'unda (%21,5) renal tutulum, 6'sında (%4,3) testis tutulumu tespit edildi. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastaların 28'inde (%20,1) lökositoz ve trombositoz, 29'unda (%20,8) akut faz reaktanlarında yükseklik tespit edildi. İzlemede 30 hastada renal tutulum gelişti. Renal tutulum olan 9 hasta (%30) tedavisiz izlenirken, 18'ine diğer sistem tutulumları nedeni ile nonsteroid antiinflatuar ilaç, 3'üne (%10) renal tutulum için steroid tedavisi verildi. Dört hasta (1 makroskopik hematurisi, 3 nefrotik proteinüri) çocuk nefroloji bölümüne yönlendirildi. Hastaların 30'u (%21,5) tedavisiz izlenirken 56 hastaya (%40,2) non-steroidal antiinflatuar ilaç, 51 hastaya (%36,6) steroid tedavisi verildi. Takipte 17 (%12,2) hastada hastalık tekrarladı. IgA vaskülitisi cilt ve eklemler başta olmak üzere birçok organ ve sistemi tutabilen bir vaskülitistir, hastaların çoğu sekelsiz iyileşmektedir. Bununla beraber erken ve geç dönemde gelişebilecek gastrointestinal ve böbrek tutulumu gibi komplikasyonlar açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** IgA vaskülitisi, çocukluk çağı, MEFV, prognoz

## Abstract

The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics, laboratory findings, treatment and prognosis of children with immunoglobulin A (IgA) vasculitis diagnosis. The medical records of 139 children who were diagnosed with IgA vasculitis in our center's Pediatric Rheumatology Clinic between 2018-2020, who continued follow-up for at least 6 months, were retrospectively evaluated. 75 of 139 patients were girls (53.9%). The male / female ratio was 1.17. The average age of the patients was 7.6±2.9 years. Prior to the onset of the disease, 118 (84%) of patients had a history of upper respiratory tract infection. From clinical findings, the rash was present in all patients. Subcutaneous edema in 91 (65.5%), arthralgia in 89 (64%); arthritis was detected in 68 (48.9%), abdominal pain in 54 (38.8%), renal involvement in 30 (21.5%), testicular involvement in 6 (4.3%) of the patients. In the laboratory evaluation, leukocytosis and thrombocytosis were detected in 28 (20.1%), and increased in acute phase reactants in 29 (20.8%) of the patients. During the follow-up, renal involvement developed in 30 patients. Nine patients (30%) with renal involvement were followed without treatment, 18 were given nonsteroidal anti-inflammatory drugs for other system involvement, and steroid treatment was given to 3 (10%) for renal involvement. Four patients (1 macroscopic hematuria, 3 nephrotic proteinuria) were referred to the pediatric nephrology department. Thirty (21.5%) of the patients were followed without treatment, 56 patients (40.2%) were given non-steroidal anti-inflammatory drugs, and 51 (36.6%) patients were treated with steroids. The disease recurred in 17 (12.2%) patients during follow-up. IgA vasculitis is a vasculitis that can involve many organs and systems, especially the skin and joints, and most of the patients recover without sequelae. However, patients should be followed up closely in terms of complications such as gastrointestinal and kidney involvement that may develop in the early and late stages.

**Keywords:** IgA vasculitis, childhood, MEFV, prognosis

## Correspondence:

Elif ÇELİKER

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk  
Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
e-mail: elifcelikel06@gmail.com

Received 29.05.2021 Accepted 22.06.2021 Online published 22.06.2021

## 1. Giriş

İmmunglobulin A (IgA) (Henoch Schölein purpurası) vaskülit çocukluk çağının en sık görülen sistemik vaskülitidir (1,2). Trombositopenik olmayan ele gelen purpura, artrit/artralji, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve glomerulonefrit tablosu ile karakterizedir. IgA vaskülit, 3-26,7100.000 insidansı ile ağırlıklı olarak bir çocukluk çağı hastalığıdır (1-4). Yapılan çalışmalarda 1,2-1.8/1 arasında bildirilen erkek-kadın oranları ile erkek üstünlüğünü göstermektedir (1,5).

Hastalığın ortaya çıkmasındaki neden net olarak bilinmemekle birlikte olguların yaklaşık yarısında, özellikle Streptokoklara bağlı gelişen üst solunum yolu enfeksiyonlarının rol oynadığı bildirilmiştir (6). Esas olarak sonbahar, kış ve ilkbaharda ortaya çıkmaktadır (4). Hastalığın oluşumunda immünolojik, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalık IgA birikiminin karakteristik olduğu, etkilenen organlarda IgA immün komplekslerinin eşlik ettiği lökositoklastik vaskülitir. IgA vaskülitine doğrudan neden olan hiçbir mutasyon gösterilmemiştir. Hastalık neredeyse her zaman sporadik olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, IgA vaskülitli hastalarda ailesel Akdeniz ateşinin (AAA) gelişiminden sorumlu genin (Mediterranean Fever (*MEFV*)) mutasyonlarının sık görüldüğü ve bu mutasyonları olan hastalarda daha yüksek inflamatuvar yanıtla birlikte daha şiddetli klinik bulguların olabileceği bildirilmiştir (7-8).

IgA vaskülitli hastaların büyük çoğunluğu kendiliğinden iyileşir. Tedavi öncelikle destekleyicidir ve yeterli hidrasyon, istirahat ve ağrının semptomatik giderilmesini içerir. Gastrointestinal, böbrek ve diğer organ tutulumlarında steroidler ve immunsupresifler kullanılmaktadır

Bu çalışmada; merkezimizde 2018-2020 yılları arasında IgA vaskülit tanısı ile izlenen hastaların klinikleri; laboratuvar özellikleri ve prognozları değerlendirilmiştir.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Eylül 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında merkezimiz Çocuk Romatoloji kliniğine başvuran 18 yaşından önce IgA vaskülit tanısı alan; en az 6 aylık takibi olan, 139 çocuğun tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. IgA vaskülit tanısı; 2008 Ankara EULAR/PRINTO/PRES kriterlerine dayanılarak konuldu. Bu kriterlere göre ele gelen purpura varlığında; karın ağrısı, artrit/artralji, renal tutulum (hematüri ve/veya proteinüri), biyopside IgA depolanması görülmesi bulgularından en az birinin birlikte olması koşulu ile tanı konuldu (9). Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı tarihleri, hastalık öncesinde enfeksiyon öyküsü olup olmadığı ve başvuru şikayetleri kaydedildi. Hastalığın hem başlangıcında hem de seyri sırasında cilt, eklem, böbrek, gastrointestinal sistem (GİS) ve diğer sistem tutulumlarına ait klinik bulgular incelendi ve kaydedildi. Daha çok alt ekstremitede yoğunlaşan, simetrik ve purpurik döküntüler karakteristik döküntü olarak kabul edildi. Artralji ve/veya artrit olması eklem tutulumu, karın ağrısı ve/veya gaitada gizli kan, melena ve hematemez olması gastrointestinal tutulum olarak kabul edildi. Renal tutulum hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilecek bulgulara göre tanımlandı. Mikroskopik hematuri (>5 eritrosit/40'lık büyütmede) ve/veya nefritik proteinüri (4-40mg/m<sup>2</sup>/saat), nefrotik proteinüri (>40mg/m<sup>2</sup>/saat, proteinüri) kaydedildi. Hastalığın akut döneminde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), üre, kreatinin, kompleman (C3, C4) düzeyleri, antinükleer antikor (ANA), tam idrar tetkiki ve gaitada gizli kan pozitifliği değerlendirildi. Hastalık tekrarı terimi; asemptomatik 3. ayın sonunda tekrarlayan IgA vaskülit için kullanıldı.

Bu çalışma için etik kurul onayı 17.06.2020 tarihli Adana Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (E. Kurul-E-59-257).

### İstatistik

Veriler SPSS programı (SPSS version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL,USA) kullanılarak

değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi.

### 3. Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 139 IgA vaskülitli tanılı hastanın 75'i kızdı (%53,9). Kız/erkek oranı 1,17 olarak saptandı. Hastaların yaşları 1,8-15,5 yıl arasında olup ortalama yaş 7,6±2,9 yıl olarak tespit edildi. Hastalığın başlamasından önce hastaların 118'inde (%84) geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Klinik bulgulardan palpabl purpura/ekimoz şeklinde döküntü, hastaların tamamında mevcuttu. Beş (%3,5) hastada büllöz döküntü saptandı. Hastaların 91'inde (%65,5) cilt altı ödem, 89'unda (%64) artralji; 68'inde (%48,9) artrit, 54'ünde (%38,8) karın ağrısı, 30'unda (%21,5) renal tutulum, 6'sında (%4,3) testis tutulumu tespit edildi. Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde hastaların 28'inde (% 20,1) lökositoz ve trombositoz, 20'sinde (%14,3) ESH yüksekliği, 29'unda (%20,8) CRP yüksekliği

tespit edildi. Tüm hastaların C3 ve C4 düzeyi normal olarak saptandı. Çalışmadaki IgA vaskülitli tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

İzlemde 30 hastada renal tutulum gelişti. Mikroskobik hematüri 30/30 (%100), makroskobik hematüri 1/30 (%3,3), nefritik proteinüri 8/30 (%26,7), nefrotik düzeyde proteinüri 3/30 (%10) hastada görüldü. Renal tutulum olan 9 hasta (%30) tedavisiz izlenirken, 18'ine diğer sistem tutulumları nedeni ile NSAİİ, 3'üne (%10) renal tutulum için steroid tedavisi verildi. Dört hasta (1 makroskobik hematüri, 3 nefrotik proteinüri) çocuk nefroloji bölümüne yönlendirildi.

Hastaların 30'u (%21,5) tedavisiz izlenirken 56 hastaya (%40,2) non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ), 51 hastaya (%36,6) steroid tedavisi verildi. Takipte 17 (%12,2) hastada hastalık tekrarladı. Hastaların tedavileri ve prognozları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** IgA vaskülitli tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	<b>Bulgular (n=139)</b>
<b>Cinsiyet; kız, n (%)</b>	75 (54)
<b>Tanı yaşı; ortalama ± SS (yıl)</b>	7,6±2,9
<b>Sezona göre dağılım; n (%)</b>	
Kış	79 (56,8)
Sonbahar	31 (22,3)
İlkbahar	24 (17,2)
Yaz	5 (3,5)
<b>Klinik bulgular</b>	
Döküntü, n (%)	139 (100)
Artralji, n (%)	89 (64)
Artrit, n (%)	68 (48,9)
Cilt altı ödem, n (%)	91 (65,5)
Gastrointestinal tutulum	
Karın Ağrısı,	54 (38,8)
Gaitada gizli kan pozitifliği, n (%)	16 (11,5)
İntussepsiyon. n (%)	4 (2,8)
Renal tutulum	
Hematüri	
Mikroskobik hematüri, n (%)	30 (21,5)
Makroskobik hematüri, n (%)	1 (0,7)
Proteinüri	
Nefritik proteinüri, n (%)	8 (5,7)
Nefrotik proteinüri, n (%)	3 (2,1)
Testis tutulumu, n (%)	6 (4,2)

Laboratuvar bulguları (ortalama ± SS) (min-maks.)	
ESH (mm/saat) (0-20)	16,73±13,11 (2-63)
CRP (mg/dL) (0-8)	13,01±19,16 (0,5-113)
Beyaz küre (x10 <sup>9</sup> /L)	10.380±3797 (4200-25.300)
Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L)	407.698±330.000 (187.000-606.000)
Hemoglobin (gr/dL)	12,48±1,19 (8,2-16,8)
ANA pozitifliği; n (%)	40 (28,8)
MEFV gen analizi, n (%)	47 (33,8)
Negatif	21
M694V/-	9
M680I/-	5
M694I/-	3
V726A/-	2
E148Q/-	6
P369S/-	1

SS: standart sapma, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ANA: Anti-nükleer antikor, GİS: Gastrointestinal sistem, MEFV: Mediterrenean Fever

**Tablo 2.** IgA vaskülitli tanımlı hastaların tedavi ve prognozu

Hastalar (n=139)	
<b>Tedavi, n (%)</b>	
Yok	30 (21,5)
NSAİİ	56 (40,2)
Steroid	49 (35,2)
Pulse steroid	4 (2,8)
<b>Steroid endikasyonları</b>	49
GİS tutulumu	27 (55)
Yaygın döküntü	13 (26,5)
Büllöz döküntü	5 (10,2)
Renal tutulum	3 (6,1)
Testis tutulumu	5 (10,2)
<b>Prognoz</b>	
İyileşme	118 (84,8)
Tekrarlama	17 (12,2)
Sevk	4 (2,8)

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuar ilaç, GİS: Gastrointestinal sistem

#### 4. Tartışma

İmmunglobulin A vaskülit; etyolojisi tam olarak bilinmeyen, başta cilt olmak üzere eklem, GİS, böbrekler ile daha az olarak diğer organların etkilendiği, küçük damarları tutan bir lökositoklastik vaskülitir (10). Genellikle 5-15 yaşları arasında, ortalama 5-6 yaş civarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (11). IgA vaskülitinin genellikle erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte kızlarda daha yüksek oranda görüldüğünü bildiren bazı çalışmalar da mevcuttur (12,13). Çalışmamızda hastaların ortalama yaşları 7,6±2,9 yıl olarak tespit edildi, erkek-kız cinsiyetleri arasında belirgin fark olmamakla beraber, kızlarda daha sık olduğu görüldü.

IgA vaskülitinin sonbahar ve kış aylarında ve bazı çalışmalarda ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (13,14). Bu çalışmada da hastaların çoğunluğunun (%56,8) kış aylarında başvurduğu saptandı. IgA vaskülitinde yakın zamanda geçirilen enfeksiyonların hastalığı tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Hastalık sıklığının mevsimsel değişikliğinin üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü dönemlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da hastaların %84'ünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

IgA vaskülitinde döküntü, hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülen bir bulgudur. Sıklıkla eritemli, maküler veya ürtiker döküntüsü ile başlar, ancak hedef lezyonlar dahil daha az tipik sunumlar da görülebilir. Döküntüler kaşıntılı olabilir, ancak nadiren ağrılıdır. İlk döküntüler birleşerek tipik ekimozlara, peteşilere ve palpe edilebilen purpuraya dönüşebilir. Tipik olarak, ekstremitelerde simetrik olarak dağılmış ve esas olarak alt ekstremiteler gibi yerçekimine/basınca maruz kalan alanlarda bulunur. Çoğunlukla kalça ve alt ekstremiteler gibi vücudun ağırlık taşıyan bölgelerinde yoğunlaşır. Çalışmamızda da tüm olgularımızın döküntüsü mevcuttu. Bazı olgularda büllöz lezyonlar da gelişebilir. Yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda IgA vaskülit vakalarında tahmini büllöz döküntü prevalansının <%2 olduğu öne sürülmüştür (15-18). Bu çalışmada da tüm hastalarda cilt tutulumu olmakla birlikte büllöz döküntü hastalarımızın %3,5'inde mevcuttu.

Artrit/artralji hastaların %84'ünde görülür (19). Artrit genellikle geçicidir, tipik olarak oligoartikülerdir ve deformite bırakmadan düzelir. Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemleri (kalçalar, dizler ve ayak bilekleri) tutulur (19,20). Belirgin periartiküler şişlik, hassasiyet varken efüzyon, kızarıklık genellikle eşlik etmez. Hastalarda ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Genellikle bir veya iki günden fazla olmamakla birlikte purpuranın ortaya çıkmasından önce ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda eklem tutulumunun %48,9 oranında görüldüğü tespit edildi. Bu hastalara bulguları düzelinceye kadar NSAİİ tedavisi verildi, deformite bırakmadan iyileştiği saptandı.

Gastrointestinal semptomlar, IgA vaskülitli çocukların yaklaşık yarısında görülür. GİS tutulumu genellikle iyi seyir gösterirken ağır tutulum erken dönemde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma ile kendini göstermekle birlikte daha az sıklıkta melena, hematokezya eşlik edebilir. Dışkıda gizli kan pozitifliği, hastaların %56'sında bulunur, ancak masif gastrointestinal kanama nadirdir (21). Çalışmamızda olguların %38,8'inde karın ağrısı, %11,5'inde ise dışkıda gizli kan

pozitifliği ise tespit edildi. İntususepsiyon, IgA vaskülitinin en sık görülen gastrointestinal komplikasyonudur. Bazı retrospektif serilerde intususepsiyonun genel insidansı%0,4-0,6 oranında bildirilmesine rağmen, IgA vaskülitinde insidans %2,3-3,5 arasındadır (19, 21). İkinci ve ark. intususepsiyon sıklığını %13,5 olarak bildirmiştir (22). Çalışmamızda ise bu oran %2,8 olarak saptandı.

Böbrek tutulumu IgA vaskülitli olan çocukların yaklaşık %20-54'ünde bildirilmiştir (6,19,21). Büyük çocuklar ve yetişkinler arasında daha yaygın görülebilmektedir (23). Çok merkezli Cure Glomerulonefropati (CureGN) çalışmasında; IgA vaskülitli nefritli 161 hastanın (112 çocuk, 49 yetişkin) tanı anındaki medyan yaşı çocuklarda 9 ve yetişkinlerde 35 saptandı (24). IgAV vaskülit nefritli hastalarda erkek cinsiyet baskındır. Böbrek tutulumunu öngören risk faktörleri tam olarak belirlenmemiştir, ancak çeşitli klinik ve laboratuvar özellikler potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Chan ve ark. yaptığı meta-analizde; başlangıçtaki ileri yaş, gastrointestinal semptomlar, kalıcı purpura, nöks, yüksek lökosit sayısı, yüksek trombosit sayısı, yüksek antistreptolizin O titresini ve düşük C3 böbrek tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (25). Böbrek tutulumu tipik olarak sistemik semptomların başlamasından birkaç gün ila bir ay sonra ortaya çıkar (26). En yaygın prezentasyon mikroskobik veya makroskobik glomerüler hematüri ile hafif veya orta derecede proteinürüdür (21,24). Hastaların çok azında nefrotik düzeyde proteinüri, yüksek serum kreatinin ve/veya hipertansiyon mevcuttur; bu bulgular daha kötü renal prognoz ile ilişkilidir (26). Tekrarlayan purpura atakları veya makroskobik hematüri olan hastalarda sıklıkla böbrek semptomlarında şiddetlenme ve glomerüler lezyonlarda biyopsi ile doğrulanan kötüleşme görülür. Çalışmamızda böbrek tutulumu en sık mikroskobik hematüri (%21,5) takiben nefritik düzeyde proteinüri (%5,7) şeklinde görüldü. Dört hasta (3 nefrotik proteinüri, 1 makroskobik hematüri) böbrek biyopsisi yapılmak üzere çocuk nefroloji kliniğine yönlendirildi.

Ailevi Akdeniz ateşi; en sık görülen monogenik kalıtmalı otoinflamatuvar hastalıktır (27). *MEFV* genindeki fonksiyon kazanım mutasyonu sonucu pürin proteinin fonksiyonu bozulur ve aşırı inflamatuvar yanıt oluşmasına neden olur (28). AAA'da IgA vaskülitinin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (29). Özçakar ve ark (7) IgA vaskülitli hastalarının %34'ünde sağlıklı bireylere göre daha fazla *MEFV* mutasyonu taşıdığını gösterdi. Ayrıca M694V mutasyonu taşıyan hasta grubunda artrit, periferik ödem ve ürogenital tutulumun daha sık olduğu bildirildi (7). Çakıcı ve ark (30), 1120 hastayı içeren geniş kohortunda IgA vaskülitli hastalarda *MEFV* mutasyonu sıklığını %21,2 olarak bildirdi. Bu çalışmada, özellikle 10. ekzon mutasyonu taşıyan hastalarda daha ağır hastalığın geliştiği özellikle vurgulandı (30). Gershoni-Baruch ve ark (31) 52 hastaya içeren çalışmasında hastaların %27'sinde en az bir *MEFV* mutasyonu olduğunu, ancak mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerde herhangi bir farklılık olmadığını bildirmiştir (31). Çalışmamızda GIS tutulumu ve yaygın büllöz cilt lezyonları olan 47 hastanın *MEFV* gen analizi değerlendirildi, 19'u 10. ekzonda olmak üzere 26 hastada (%18,7) heterozigot mutasyon saptandı.

IgA vaskülitli hastaların büyük çoğunluğu kendiliğinden iyileşir. Tedavi öncelikle destekleyicidir ve yeterli hidrasyon, istirahat ve ağrının semptomatik giderilmesini içerir. Ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar

NSAİİ'dir. Çalışmamızda hastaların %18,8'i tedavisiz iyileşirken %40,2'si NSAİİ ile ayakta tedavi edildi. GIS, böbrek ve diğer organ tutulumlarında steroidler ve immunsupresifler kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların prognoza etkisi ve kullanım endikasyonu açısından dünyada bir görüş birliği yoktur. Böbrek tutulumu morbidite ve mortaliteyi belirlemede en önemli prognostik faktördür. Ne yazık ki, erken steroid tedavisi IgA vaskülitli çocuklarda böbrek tutulumunun sıklığını ve şiddetini azaltmamaktadır. 3 aydan uzun süredir proteinüri ile şiddetli nefrit veya böbrek tutulumu olan IgA vaskülitli çocuklarda, sekonder glomerüler hasarı önlemek ve/veya sınırlandırmak için kortikosteroidlere ek olarak bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerinin kullanılması düşünülmelidir (32). Çalışmamızda olgularımızın yaklaşık %40'ına GIS, renal ve yaygın büllöz cilt tutulumu nedeni ile steroid tedavisi verildi. Ek immunsupresif gereksinimi olmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda IgA vaskülitinin cilt ve eklemler başta olmak üzere birçok organ ve sistemi tutabilen bir vaskülit olduğu, kısa dönemde prognozunun iyi olduğu ve hastaların çoğunluğunun sekelsiz iyileşebildiği görülmüştür. Bununla beraber erken ve geç dönemde gelişebilecek özellikle GIS ve böbrek tutulumu gibi komplikasyonlar açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. J.M. Gardner-Medwin, P. Dolezalova, C. Cummins, et al.: Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002;360:1197-1202. PMID:12401245
2. M. Mossberg, M. Segelmark, R. Kahn, et al.: Epidemiology of primary systemic vasculitis in children: a population-based study from southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2018; 47:295-302.
3. Maryam Piram , Alfred Mahr. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:171-8.
4. M. Piram, C. Maldini, S. Biscardi, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology*. 2017; 56:1358-66.
5. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:618.
6. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2:SII87.
7. Z.B. Ozçakar, F. Yalcinkaya, N. Çakar, et al. *MEFV* mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol*. 2008; 35:2427-9.
8. R. Gershoni-Baruch, Y. Broza, R. Brik: Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr*. 2003;143:658-61.

9. S. Ozen, A. Pistorio, S.M. Iusan, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:798-806.
10. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schonlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014;13:355-8.
11. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Immunocomplex Small Vessel Vasculitis: IgA vasculitis (Henoch-Schlein). In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 8th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia 2020; 456-66.
12. Shim JO, Han K, Park S, et al. Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *J Korean Med Sci* 2018; 33:e174.
13. Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e12217.
14. Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Çakmak F, Kıyak A, Yavuz S, Çakan M, Ayaz NA. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children: a single-center study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1707-1714.
15. Peeters V, De Raeve L. Blistering eruptions in Henoch-Schönlein syndrome: more common than assumed. *Eur J Pediatr* 2018; 177:475.
16. den Boer SL, Pasmans SG, Wulffraat NM, et al. Bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura as indication to start systemic prednisone. *Acta Paediatr* 2010;99: 781-3.
17. Kausar S, Yalamanchili A. Management of haemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura: is there any consensus? *J Dermatolog Treat* 2009;20:88-90
18. Ramelli V, Lava S, Simonetti G. Blistering eruptions in childhood Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Eur J Pediatr* 2017;176:487-92.
19. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:143.
20. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:279.
21. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004; 93:1427.
22. Ekinci RMK, Balci S, Sarı GS, et al. Do practical laboratory indices predict the outcomes of children with Henoch-Schönlein purpura? *Postgrad Med*. 2019; 131:295-8.
23. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, et al. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pac Allergy* 2014; 4:42.
24. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. *Kidney Int Rep* 2018; 3:1373.
25. Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11:e0167346.
26. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90:916.
27. Ben-Chetrit E, Touitou I. FamilialMediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:1447-53.
28. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:746-50.
29. Can E, Kılınc YZ, Hamilçikan S, et al. MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116: e385-e391.
30. Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol*. 2019;38:1947-52.
31. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in familial Mediterranean fever gene in Henoch- Schonlein purpura. *J Pediatr*. 2003;143:658-61.
32. Alexander K. C Leung , Benjamin Barankin Kin Fon Leong. Henoch-Schönlein Purpura in Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev* . 2020;16:265-76.



# Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinin COVID-19 Hastalığı ile İlgili Bilgi Düzeylerinin ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

*Evaluation of A Medical School Students' Knowledge and Behavior Regarding COVID-19 Disease*

Selva Dilan Gölbaşı, Sevdâ Sungur, Hatice Aygar, Sevil Aydoğan Gedik, Seval Çalışkan Pala, Cüneyt Çam, Didem Oktar, Ahmet Ay, Tuğçe Arslan Torba, Didem Arslantaş, Alaettin Ünsal

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

## Özet

Tıp fakültesi öğrencilerinin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi düzeylerinin saptanması, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve COVID-19 hastalığı ile ilgili davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 01.08.2020-30.10.2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri üzerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. 984 öğrenci çalışma grubunu oluşturdu. Yazarlar tarafından hazırlanan 26 soru ile öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgileri, 15 soru ile davranışları değerlendirildi. Her doğru cevaba "1 puan" verildi, yanlış cevaplara puan verilmedi. Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Analizi kullanılmıştır. Çalışma grubunda 501 (%50.9) kadın vardı. Yaşları 17-35 arasında değişmekteydi, ortalama  $20.77 \pm 2.18$  yıl idi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar 5-25 arasında değişmekte olup ortalama  $18.82 \pm 3.16$  puan idi. Parçalanmış aile yapısına sahip olanlarda, dördüncü sınıf ve üzerinde öğrenim görmekte olanlarda ve hastalık hakkında bilgisinin yeterli olduğunu bildirenlerde COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (her biri için;  $p \leq 0.05$ ). Bu çalışmada en çok doğru bilinen bilgi sorusu %97.4 ile "COVID-19 hastalığının etkeni ile temas edenler 14 gün süre ile izolasyona alınır" iken en çok yanlış bilinen ise %64.8 ile "Tıbbi olmayan kumaş maskelerin koruyuculuğu yoktur" bilgi sorusu idi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularından aldıkları puanlar 0-15 arasında değişmekte olup ortalama  $10.00 \pm 2.02$  idi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgileri iyi düzeydeydi, bilgi ve davranış düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki vardı. Bilgi düzeylerinin artırılması için yetkin sağlık otoriteleri tarafından daha etkili bilgilendirme çalışmalarının yapılması yararlı olabilir. Hastalık hakkında bilgi ve davranış düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Bilgi, COVID-19, Eskişehir, tıp öğrencisi.

## Abstract

It was aimed to determine the level of knowledge of medical school students about COVID-19 disease, to examine some variables that are thought to be related, and to evaluate their behavior about COVID-19 disease. A cross-sectional study conducted on Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine students between August 1st, 2020 and October 30th, 2020. The study group made up of 984 students. The students' knowledge about COVID-19 disease evaluated with 26 questions and their behavior with 15 questions prepared by the authors. Each correct answer was given "1 point" while incorrect answers were not given points. Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis analysis were used. In the study group, 501 (50.9%) were female. Ages ranged from 17-35 with an average of  $20.77 \pm 2.18$  years. The scores of the students from the knowledge questions about COVID-19 disease ranged from 5-25 with an average of  $18.82 \pm 3.16$  points. Knowledge scores for COVID-19 disease were higher in those with a broken family structure, studying in the fourth grade and above, and those who self-reported sufficient knowledge of the disease. In this study, the most correctly answered knowledge question was "those who come into contact with the agent of COVID-19 disease are isolated for 14 days" with 97.4%, while the most incorrectly answered knowledge question was "non-medical fabric masks do not have protection" with 64.8%. The scores of the students from the behavior questions related to COVID-19 disease ranged from 0-15 with an average of  $10.00 \pm 2.02$ . The students had a good level of knowledge about COVID-19 disease, there was a positive weak association between levels of knowledge and behavior. It may be useful to conduct more effective informative studies by competent health authorities to increase their knowledge levels. More comprehensive studies are needed to determine the relationship between knowledge levels and behaviors about the disease.

**Keywords:** Knowledge, COVID-19, Eskişehir, medical student.

Received 31.03.2021 Accepted 01.06.2021 Online published 02.06.2021

Golbasi SD, Sungur S, Aygar H, Aydoğan Gedik S, Çalışkan Pala S, Çam C, Oktar D, Ay A, Arslan Torba T, Arslantaş D, Ünsal A, Evaluation of A Medical School Students' Knowledge and Behavior Regarding COVID-19 Disease, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43 (5) 519-528, Doi: 10.20515/otd.907362

## 1. Giriş

Yeni ortaya çıkan ve tüm insanlığı etkileyen COVID-19 hastalığı için bilgiler ve uygulamalar hastalığın ciddiyetini, yayılım şiddetini ve ölüm oranını etkilemektedir. Bulaşıcı hastalıklarla mücadelede etkin ve doğru uygulamaların yapılabilmesi, kanıtlara ulaşmakla ve bunları takiple mümkündür. Sağlık çalışanları COVID-19 ile ilgili bilgi sahibi olmalı, bilgi kaynağı olarak güvenilir içerikleri tanımalı ve hastalığın yayılmasını engelleyecek tedbirlerin bilicinde olmalıdır.

COVID-19 seyrinde, dünya genelinde binlerce sağlık çalışanı enfekte olmuştur. Bu süreçte ilk kez 20 Ocak 2020'de COVID-19 hastalarına doğrudan bakım veren sağlık çalışanlarında enfeksiyon görüldüğü raporlanmıştır. Ulusal Sağlık Komisyonu, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)-Çin ortak COVID-19 basın toplantısında, 18 Aralık 2019'dan 20 Şubat 2020'ye kadar, çoğunlukla Hubei'den (%88) olmak üzere 476 farklı hastanede çalışan 3.387 sağlık çalışanının enfekte olduğunu; bunlardan 2.055'inin kayıtlara geçtiğini, 22'sinin (%0.6) ölümlerle sonuçlandığını bildirmiştir (1,2). 10 Nisan 2020'ye gelindiğinde bazı ülkelerde sağlık çalışanlarının %10'undan fazlasının enfekte olduğu bildirilmiştir (3). Türkiye'de ise 25 Kasım 2020 itibarıyla resmi olmayan bilgilere göre Türk Tabipleri Birliği (TTB), pandemi döneminin başından itibaren 172 sağlık çalışanının COVID-19 hastalığı nedeniyle kaybedildiğini, 40 binin üzerinde sağlık çalışanının enfekte olduğunu raporlamıştır (4).

Çin, İtalya, Singapur, İspanya ve ABD'den gelen kanıtlarda aslında bazı sağlık çalışanlarına sağlık tesislerinin dışında, evlerinde veya toplumda enfeksiyonun bulaştığı; sağlık kuruluşları da dahil olmak üzere ortak sorunların, COVID-19'un geç tanınması veya solunum patojenleri ile baş etmedeki eğitim/deneyim eksikliği olduğu bildirilmiştir (5).

Çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde okumakta olan öğrencilerinin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi düzeylerinin saptanması, ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlerin incelenmesi ve

COVID-19 hastalığı ile ilgili davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışma, 01.08.2020 - 30.10.2020 tarihlerinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan öğrenciler üzerinde gerçekleştirilen kesitsel tipte bir araştırmadır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14.07.2020 tarih ve E-25403353-050.99-77508 sayılı onayı ile ESOGÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan gerekli olan izin ve Sağlık Bakanlığı'ndan Bilimsel Araştırma izni yazılı olarak alınmıştır.

Çalışmanın amacına uygun olarak literatürden de faydalanılarak hazırlanan anket form, öğrencilerin bazı sosyo-demografik özelliklerini, COVID-19 hastalığı hakkında bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi ile ilgili sorularından oluşmaktadır. Literatüre uygun olarak hazırlanan anket form. Google Formlar çevrimiçi platformuna yüklenmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2020-2021 eğitim öğretim yılında toplam 1541 öğrenci öğrenim görmektedir. Çalışmada öğrencilerin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Önceden Google Formlar üzerinden hazırlanan anket form linkinin ESOGÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından e-posta aracılığı ile öğrencilere gönderilmesi sağlandı. Verilerin toplanması için belirlenen 3 haftalık süreç içerisinde sınıf temsilcileri yoluyla Whatsapp programı üzerinden öğrencilere anket formların doldurulması konusunda hatırlatmalar yapıldı. Gönderilen linkte öğrenciler çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 984 (%63.9) öğrenci çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmada, öğrencilerin COVID-19 hastalığı hakkındaki bilgi düzeyleri, güncel literatürden de (6-11) yararlanarak hazırlanan 26 bilgi sorusu ile değerlendirildi. Bilgi sorularından 13 tanesi yanlış önermeden oluşmaktadır (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 21, 23, 24, 25, 26. maddeler). Bilgi sorularına verilen her bir

doğru cevap 1 puan olarak kabul edildi. Bilgi sorularından alınabilecek puanlar 0-26 arasında değişmekte olup alınan puan arttıkça COVID-19 hastalığı hakkında bilgi düzeyi de artmaktadır.

Çalışmamızda öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili davranışlarının değerlendirilmesi için literatürden de (15-20) faydalanılarak hazırlanan 15 önerme kullanılmış olup bunlardan 4 tanesi (1, 5, 13, 15. sorular) yanlış önermedir. Önermelere verilen doğru cevaplar “1 puan” olarak değerlendirildi. Davranış sorularından alınabilecek puanlar 0-15 arasında değişmekte olup alınan puanların yüksek olması COVID-19 hastalığı ile ilgili davranışın olumlu olduğu anlamı taşımaktadır. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularına verdikleri cevapların dağılımı Ek1.de verilmiştir.

Bu çalışmada öğrencilerin aile gelir durumu kendi algılarına göre kötü, orta ve iyi olarak tanımlandı. Kronik hastalık öyküsünün varlığı için hekim tanımlı olması esas alındı. Dünya Sağlık Örgütü “günlük sigara içici” tanımına göre düzenli olarak günde en az 1 tane sigara içenler “günlük sigara içiciler” olarak kabul edildi (12). Haftada en az 5 gün ve günde en az 30 dakika tempolu yürüyüşe eşdeğer

etkinlikler “düzenli egzersiz yapıyor” olarak kabul edildi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı hakkında bilgi düzeyi yeterlilikleri kendi algılarına göre değerlendirildi.

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında SPSS İstatistik Paket Programı versiyon. 15.0 (Chicago, IL) kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Analizler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi.

### 3. Bulgular ve Analizler

Çalışma grubunu oluşturanların 483’ü (%49.1) erkek, 501’i (%50.9) ise kadındır. Katılımcıların yaşları 17-35 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $20.77 \pm 2.18$  yıl idi. Bu çalışmada COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak en çok doğru bilinen bilgi sorusu %97.4 ile “COVID-19 hastalığının etkeni ile temas edenler 14 gün süre ile izolasyona alınır” iken en çok yanlış bilinen ise %64.8 ile “Tıbbi olmayan kumaş maskelerin koruyuculuğu yoktur” bilgi sorusu idi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak bilgi sorularına verdikleri cevapların dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularına verdikleri cevapların dağılımı

Bilgi Soruları	Doğru		Yanlış		Bilmiyorum	
	n	%	n	%	n	%
1 *COVID-19 hastalığı. Öncelikle gastrointestinal sistemi tutan bir enfeksiyon hastalığıdır.	85	8.6	691	70.2	208	21.1
2 *COVID-19 hastalığı etkeni SARS-CoV-1 dir ve bir DNA virüsüdür.	271	27.5	551	56.0	162	16.5
3 COVID-19 hastalık etkeni ile teması bireyler 14 gün süre ile izolasyona alınır.	958	97.4	17	1.7	9	0.9
4 COVID-19 hastalığı. sıcak iklimlerde de görülmektedir.	854	86.8	100	10.2	30	3.0
5 COVID-19 hastalığının kuluçka süresi ortalama 5-6 gündür.	613	62.3	252	25.6	119	12.1
6 *Hastalık; olguların %80’inde ağır seyredir ve yoğun bakım gerektirir.	58	5.9	816	82.9	110	11.2
7 *COVID-19 hastalığının en önemli belirtilerinden biri iştah artmasıdır.	5	0.5	895	91.0	84	8.5
8 *Gençler/çocuklar hastalığı her zaman asemptomatik geçirirler.	24	2.4	912	92.7	48	4.9
8 *COVID-19 hastalığı hasta kişilerden sadece damlacık yoluyla yayılır.	222	22.6	638	64.8	124	12.6
10 *COVID-19 hastalığında taşıyıcılık söz konusu değildir.	39	4.0	879	89.3	66	6.7
11 COVID-19 etkeni başlıca nazal ve oral mukozalardan	923	93.8	16	1.6	45	4.6

	insan vücuduna giriş yapar.						
12	Yaşlılık ve kronik hastalık COVID-19 hastalığı prognozunu olumsuz etkiler.	865	87.9	20	2.0	99	10.1
13	Sigara içmek hastanede yatan COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini artırır.	923	93.8	13	1.3	48	4.9
14	Kargo çalışanları. kasiyer. otobüs şoförü vb.. COVID-19 hastalığı için yüksek riskli meslek gruplarındandır.	945	96.0	13	1.3	26	2.6
15	*COVID-19 tanısı kandan alınan örneklerde yapılan PCR testi ile konur.	449	45.6	396	40.2	139	14.1
16	COVID-19'un tanısında akciğer tutulumunun gösterilmesi önemlidir.	839	85.3	47	4.8	98	10.0
17	COVID-19'un henüz kesin bir tedavisi yoktur.	913	92.8	24	2.4	47	4.8
18	*COVID-19 tedavisinde sıtma ilaçları mutlaka kullanılmalıdır.	69	7.0	521	52.9	394	40.0
19	COVID-19 hastalarının izolasyonu ve tedavisi virüsün yayılmasını azaltmanın en etkili yollarıdır.	942	95.7	22	2.2	20	2.0
20	Maskeyi kurallarına uygun şekilde takmak virüs bulaşma riskini tamamen ortadan kaldırmaz.	910	92.5	38	3.9	36	3.7
21	*Toplum bağışıklığı sağlanabilmesi için toplumda %10-15 bağışıklık yeterlidir.	39	4.0	567	57.6	378	38.4
22	Hastanede çalışırken tüm alanlarda N95 maske takılmasına gerek yoktur.	389	39.5	383	38.9	212	21.5
23	*Ağır egzersiz yapılması maske takılmasına engel değildir.	412	41.9	374	38.0	198	20.1
24	*Tıbbi olmayan kumaş maskelerin koruyuculuğu bulunmamaktadır.	638	64.8	155	15.8	191	19.4
25	*Ultraviyole lambalar elleri veya diğer cilt bölgelerini dezenfekte etmek için kullanılabilir.	299	30.4	257	26.1	428	43.5
26	*Sık sık el yıkamak yerine eldiven kullanımı tercih edilmelidir.	90	9.1	760	77.2	134	13.6

\*Ters puanlanan sorular

Çalışma grubunu oluşturanların COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar 5-25 arasında değişmekte olup ortalama  $18.82 \pm 3.16$  puandır. Öğrencilerin

COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanların bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Bazı sosyodemografik özellikler	n (%)	COVID-19 hastalık bilgi puanı Medyan (min-maks)	Test değeri z/KW; p
<b>Sınıfı</b>			
1-3	580 (58.9)	18.0 (2.0-25.0)	9.420;
4-6	404 (41.1)	20.0 (5.0-25.0)	<b>0.001</b>
<b>Yaş grubu</b>			
19 ve altı	317 (32.2)	18.0 (5.0-25.0)	
20-22	444 (45.1)	19.0 (5.0-25.0)	57.940;
23 ve üzeri	223 (22.7)	20.0 (5.0-25.0)	<b>0.001</b>
<b>Cinsiyeti</b>			
Kadın	501 (50.9)	19.0 (5.0-24.0)	1.310;
Erkek	483 (49.1)	19.0 (5.0-25.0)	0.190
<b>Anne öğrenim durumu</b>			
İlkokul mezunu ve altı	238 (24.2)	19.0 (5.0-24.0)	0.314;
Ortaokul-Lise mezunu	361 (36.7)	19.0 (5.0-25.0)	0.855
Üniversite mezunu ve üzeri	385 (39.1)	19.0 (5.0-25.0)	
<b>Baba öğrenim durumu</b>			
İlkokul mezunu ve altı	121 (12.3)	19.0 (10.0-24.0)	0.166;
Ortaokul-lise mezunu	290 (29.5)	19.0 (5.0-25.0)	0.920
Üniversite mezunu ve üzeri	573 (58.2)	19.0 (5.0-25.0)	

<b>Aile gelir durumu</b>			
İyi	181 (18.4)	19.0 (5.0-25.0)	0.068;
Orta	737 (74.9)	19.0 (5.0-25.0)	0.967
Kötü	66 (6.7)	19.0 (5.0-24.0)	
<b>Aile tipi</b>			
Çekirdek	859 (87.3)	19.0 (5.0-25.0)	8.028;
Geniş	52 (5.3)	18.5 (5.0-24.0)	<b>0.018</b>
Parçalanmış aile	73 (7.4)	20.0 (11.0-24.0)	
<b>Hekim tanımlı kronik hastalık öyküsü</b>			
Yok	929 (94.4)	19.0 (5.0-25.0)	25,061.500;
Var	55 (5.6)	20.0 (10.0-23.0)	0.811
<b>Sigara içme durumu</b>			
İçmiyor	772 (78.5)	19.0 (5.0-25.0)	85,997.500;
Günlük sigara içici (Günde en az 1 tane)	212 (21.5)	19.0 (5.0-25.0)	0.253
<b>Düzenli egzersiz yapma durumu</b>			
Yapıyor	339 (34.5)	19.0 (5.0-25.0)	114,546.500;
Yapmıyor	645 (65.5)	19.0 (5.0-25.0)	0,215
<b>Toplam</b>	<b>984 (100.0)</b>	<b>19.0 (5.0-25.0)</b>	

Çalışma grubundakilerin %84.5'i COVID-19 hastalığı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olduğunu, %69.7'si COVID-19 hastalığı ile ilgili gelişmeleri düzenli olarak takip ettiğini bildirmiştir. Öğrencilerin %2.0'si COVID-19 tanısı aldığını, %34.2'si yakın çevresinde COVID-19 tanısı almış olan en az bir kişi olduğunu, %6.3'ü ise yakın çevresinde

COVID-19 nedeniyle ölen en az bir kişi olduğunu bildirmiştir. Çalışma grubunu oluşturanların COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanların bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanların bilgi düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı değişkenlere göre dağılımı

Bilgi düzeyi ile ilişkili bazı değişkenler	n (%)	COVID-19 hastalık bilgi puanı Medyan (min-maks)	Test değeri z; p
<b>COVID-19 hakkında bilgi düzeyi değerlendirme durumu</b>			
Yeterli	831 (84.5)	19.0 (5.0-25.0)	50,997.000;
Yetersiz	153 (15.5)	18.0 (5.0-24.0)	<b>0.001</b>
<b>COVID-19 ile ilgili gelişmeleri düzenli takip etme durumu</b>			
Takip ediyor	686 (69.7)	19.0 (5.0-25.0)	94,699.000;
Takip etmiyor	298 (30.3)	19.0 (5.0-25.0)	0.065
<b>COVID-19 tanısı alma durumu</b>			
Tanı almış	20 (2.0)	17.5 (13.0-24.0)	11,612.000;
Tanı almamış	964 (98.0)	19.0 (5.0-25.0)	0.115
<b>Yakınlarından COVID-19 tanısı alan kişi varlığı</b>			
Var	337 (34.2)	19.0 (5.0-25.0)	115,952.000;
Yok	647 (65.8)	19.0 (5.0-25.0)	0.099
<b>Yakınlarından COVID-19 nedeniyle ölen kişi varlığı</b>			
Var	62 (6.3)	19.0 (5.0-23.0)	28,992.500;
Yok	922 (93.7)	19.0 (5.0-25.0)	0.849
<b>Toplam</b>	<b>984 (100.0)</b>	<b>19.0 (5.0-25.0)</b>	

Çalışmamızda öğrencilerin COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmak için en çok kullandıkları kaynaklar sırasıyla; %34.5 ile uluslararası/ulusal sağlık otoriteleri, %29.0 ile televizyon tartışma programları/haberler,

%20.8 ile aile ve yakın çevre olarak saptanmıştır. Öğrencilerin COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmak için kullandıkları kaynakların dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Çalışma grubundakilerin COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmak için kullandıkları kaynakların dağılımı

COVID-19 ile ilgili bilgi kaynakları	n*	%
Uluslararası/ulusal sağlık otoriteleri	738	34.5
Televizyon tartışma programları/haberler	620	29.0
Aile ve yakın çevre	444	20.8
Medikal yayınlar	264	12.4
Kullandığım kaynak yok	15	0.7
Sosyal medya aracılığıyla ulaşılan diğer bilgi kaynakları	38	1.8
<b>Toplam</b>	<b>2138</b>	<b>100.0</b>

\*Sayılar, verilen cevaplar üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışma grubundakilerden 957'si (%97.3) COVID-19 pandemisinden endişe duyduklarını bildirmiştir. COVID-19 pandemisinden endişe duyduğunu bildiren öğrenciler en çok sırasıyla; %19.1 ile yakınlarının hasta olması, %16.7 ile yakınlarının ölmesi, %16.3 ile tıp

eğitimlerinin salgın nedeniyle olumsuz etkilenmesi konularında endişelendikleri saptanmıştır. Çalışma grubunda COVID-19 pandemisinden endişe duyanların endişe nedenlerine göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

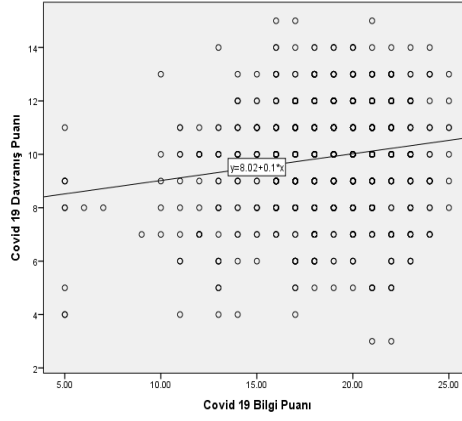
**Tablo 5.** Çalışma grubunda COVID-19 pandemisinden endişe duyanların endişe nedenlerine göre dağılımı

COVID-19 pandemisi ile ilgili endişe nedenleri	n*	%
Hasta olmak	376	93.0
Ölmek	190	4.7
Yakınlarının hasta olması	774	19.1
Yakınlarının ölmesinden	674	16.7
Başka kişilere hastalığı bulaştırmak	616	15.2
Karantina nedeniyle sevdiklerimden ayrı kalmak	296	7.3
Tıp eğitiminin salgın nedeniyle olumsuz etkilenmesi	658	16.3
Salgının hiçbir zaman bitmeyecek olması	428	10.6
Diğer	5	0.1
<b>Toplam</b>	<b>4044</b>	<b>100.0</b>

\*Sayılar, verilen cevaplar üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışma grubundakilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularından aldıkları puanlar 0-15 arasında değişmekte olup ortalama  $10.00 \pm 2.02$ 'ydi. Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularından

aldıkları puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0.109$ ;  $p=0.001$ ). Çalışma grubundakilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar ile COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularından aldıkları puanların dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.



**Grafik 1.** Çalışma grubundakilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi puanları ile COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış puanları arasındaki korelasyon

#### 4. Tartışma

Sağlık çalışanlarının COVID-19 konusunda bilgili olmaları ve böylece korunmaları pandeminin kontrolünde önemli yer tutmaktadır (13,14). Sağlık çalışanlarının, bulaşıcı hastalıklara yönelik bilgilerinin çoğunlukla orta seviyede olduğu görülmektedir (8,15). Çalışmamızda tıp öğrencilerinin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından aldıkları puanlar 5-25 arasında değişmekte olup ortalama  $18.82 \pm 3.16$  puan olarak bulunmuştur. Bu puan, çalışma grubu özellikleri düşünüldüğünde “iyi düzeyde” olarak yorumlanmıştır. Türkiye’de 6 bölgede daha geniş kapsamda Çalışkan ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin COVID-19 ilişkili bilgi düzeylerinin “ortalama” olduğu raporlanmıştır (9). COVID-19 salgını sürecinin başlangıcından bu yana tıp fakültesi öğrencileri arasında bu alanda yapılan İran’da Taghrir ve ark. (2020) tarafından yapılan ilk tanımlayıcı çalışmada COVID-19 ile ilgili bilgi düzeyi “yüksek” olarak değerlendirilmiştir (7). Gao ve ark. (2020) tarafından yapılan araştırmada tıp fakültesi öğrencilerinin diğer fakültelerdeki öğrencilere göre COVID-19 hakkında daha derin bilgiye sahip oldukları raporlansa da (16) farklı olarak Alzoubi ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada tıp fakültesi öğrencileri ve diğer

fakülte öğrencileri arasında önemli bir fark bulunmadığı raporlanmıştır (17).

Öğrenim yılları ilerledikçe tıp öğrencilerinin genel olarak hastalıklar ile ilgili bilgilerinin artması nedeniyle COVID-19 ve diğer bulaşıcı hastalıklar ile ilişkili bilgi düzeyinin öğrenim yılları ile artması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda 4 ve üzeri sınıflarda öğrenim görenlerde COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi puanlarının daha yüksek olduğu saptandı ( $p \leq 0.05$ ). Olum ve ark. (2020) tarafından Uganda’da yapılan ve 9 tıp fakültesindeki öğrencileri kapsayan kesitsel çalışmada da benzer olarak klinik yılları içeren öğrenim yılları için bilgi düzeyinin diğer yıllara göre yüksek olduğu raporlanmıştır (6).

Çalışmamızda parçalanmış aile yapısına sahip olanlarda COVID-19 bilgi puanlarının daha yüksek olduğu saptandı ( $p \leq 0.05$ ). Bunun nedeni, parçalanmış aile yapısına sahip olanların kaygı düzeylerinin genel olarak daha yüksek olabilmesi ve bu durumun COVID-19 ile ilgili endişeleri, bilgi arayışını artırabilmesi olabilir.

Kumaş maskelerin koruyuculuğunun olmadığı iddiası, maske kullanımı konusundaki yanlış bilgilendirme örneklerinden biridir. Salgının erken dönemlerinden itibaren DSÖ, CDC

(Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri) ve Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı tarafından N95 ve tıbbi maskelerin sağlık çalışanlarına ayrılması ve genel nüfusun kumaş maske kullanımının teşvik edilmesi yönünde önerilerde bulunulmuştur (18). Buna rağmen çalışmada COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak en çok yanlış bilinen bilgi sorusu %64.8 ile “tıbbi olmayan kumaş maskelerin koruyuculuğu yoktur” önermesiydi. Bu durum, öğrencilerde COVID-19 hakkında gündemde olan yanlış bilgilendirmelere yönelik farkındalığın olmadığını gösteriyor olabilir.

Öğrencilerin çoğunluğu (%87.9) yaşlılık ve kronik hastalık durumlarının COVID-19 hastalığı prognozunu olumsuz etkilediğini düşünmektedir. Khasawneh ve ark. (2020) tarafından Japonya’da yapılan çalışmada da benzer olarak öğrencilerin %95.0’inin “kronik hastalığı olan yaşlıların COVID-19 için en şüpheli grup olduğunu” bildirdiği raporlanmıştır (11).

COVID-19 ile ilişkili olarak sorgulanan önleyici ve koruyucu davranış sorularında öğrencilerin 911’i (%92.6) COVID-19 pandemisi başladığından beri ellerini eskisinden daha sık yıkadığını, 882’si (%89.6) pandemi sürecinde kalabalık kapalı ortamlara (spor salonu, restoran, avm, market vb.) mümkün olduğunca girmediğini, 789’u (%80.2) pandemi sürecinde alışverişlerini daha çok internette yaptıığını, 825’i (%83.8) bu süreçte evi daha sık havalandırdığını ve daha sık temizlik yaptığını bildirmiştir. Yaghrir ve ark. (2020) yaptığı çalışmada da benzer olarak ortalama uygulama oranı önleyici davranışlar için %94.5 ve koruyucu davranışlar için %94.2 olmak üzere tıp fakültesi öğrencilerinin yüksek performansa sahip olduğu; DSÖ önerilerine uygun COVID-19 enfeksiyon kontrolü için önleyici ve koruyucu davranış önlemlerine yüksek olumlu duyarlılık gösterilmiştir (7).

Öğrencilerin COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmak için en çok kullandıkları kaynaklar %34.5 ile uluslararası/ulusal sağlık otoriteleriydi, ayrıca %20.8’inin aile ve yakın çevresini bilgi kaynağı olarak değerlendirmesi ve kullanması olumsuz olarak değerlendirilmiştir. Taghrir ve ark. (2020)

tarafından tıp fakültesi öğrencileri üzerinde yapılan çalışmada COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmada en fazla %17.1 ile DSÖ, CDC, UpToDate gibi kaynakların kullanıldığı raporlanmıştır (7). Khasawneh ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada %83.4 ile sosyal medya ve %84.8 ile çevrim içi arama motorlarının kullanıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada tıp öğrencilerinin %43.6’sının aile ve arkadaşların asla bilgi kaynağı olarak kullanmadığı, %56.4’ünün (nadiren, bazen ve çoğunlukla) aile ve arkadaşlarını bilgi kaynağı olarak kullandığı raporlanmıştır (11). Çalışma grubunun 38’i (%1,8) ise sosyal medya aracılığıyla ulaşılan diğer bilgi kaynaklarından faydalandığını belirtmiştir. Sağlık çalışanları üzerinde yapılan çalışmalarda COVID-19 hakkında bilgiye ulaşmada daha çok sosyal medya araçlarının ve arama motorlarının kullanıldığı raporlanmaktadır. Sosyal medyanın; sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmaya göre yaklaşık %60 oranında (en çok ve daha sık), tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan diğer bir çalışmada ise %37.8 oranında (çoğunlukla) bilgi kaynağı olarak kullanıldığı raporlanmıştır (10, 11). Çalışmamızda sosyal medya bilgi aracı olarak değerlendirilerek sosyal medya üzerinden ulaşılan bilgi içerikleri ayrıca değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışma grubunda sosyal medya aracılığıyla ulaşılan sağlık otoritelerinin bu grupta belirtilmemiş olması, öğrencilerde sosyal medyanın beklenenden farklı olarak düşük yüzdede kullanılmasını açıklayabilir.

Öğrencilerin COVID-19 bilgi sorularından alınan puanlar ile davranış puanları arasında pozitif yönde ilişki saptanması beklenen durumdur. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi sorularından alınan puanlar ile COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularından aldıkları puanlar arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Rahman ve ark., çalışmalarında COVID-19 bilgisinin COVID-19’a karşı önleyici uygulamalar üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını raporlamıştır ( $p>0.05$ ) (19).

Özyeterlilik algısının ve bilgi düzeyinin uyumlu olması sorulara verilen cevapların kalitesini veya yeterliliğini etkileyen bir faktör olabilir. Çalışmamızda beklenen şekilde hastalık hakkında bilgisinin yeterli olduğunu



bildirenlerde COVID-19 bilgi puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p \leq 0.05$ ).

Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması, araştırmanın tıp fakülteleri için genelleştirilemeyen bir örnekleme gerçekleştirilmesi, önemli kısıtlılıklar getirmiştir. COVID-19 ve COVID-19 ile ilişkili bilgiler hakkındaki hızlı gelişmeler nedeniyle güncel soruların yakalanmasındaki güçlükler de diğer kısıtlılıklardandır.

## 5. Sonuç

Çalışmamızda bilgi sorularından alınan puanlar klinik dönemlerde prekllinik dönemlere göre daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak en çok yanlış bilinen bilgi sorusunun “tıbbi olmayan kumaş maskelerin koruyuculuğu yoktur”

önermesi olması, öğrencilerde COVID-19 ile ilgili bir mit (yanlış bilgilendirme) örneğine yönelik farkındalığın olmadığını desteklemektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sosyal medyanın bilgi aracı olarak değerlendirilmesi (sosyal medya üzerinden ulaşılan bilgi içeriklerinin ayrıca değerlendirilmesi) nedeniyle çalışma grubunun çok düşük bir yüzdesinin (%1,8) sosyal medya aracılığıyla ulaşılan diğer bilgi kaynaklarından faydalandığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda tıp fakültesi öğrencilerinin COVID-19 ile ilişkili bilgi düzeylerinin “iyi düzeyde” olarak değerlendirilse de en fazla yanlış yanıtın verildiği sorunun COVID-19 ilişkili infodemi oluşturan yanlış bilgilendirmeler konusunda olması, tıp fakültesi öğrencileri kapsamında yapılacak eğitim müdahalelerine ihtiyacı desteklemektedir.

## Ek1.

**Tablo.** Öğrencilerin COVID-19 hastalığı ile ilgili davranış sorularına verdikleri cevapların dağılımı

		Evet		Hayır	
		n	%	n	%
1	*COVID-19 hastası olursam bunu gizlemeyi düşünürüm.	16	1.6	968	98.4
2	COVID-19 hastalığı geçirmiş kişilerle görüştüğümde herhangi bir tereddüt yaşamam.	223	22.7	761	77.3
3	İhtiyaç halinde ben de COVID-19 ile ilgili birimlerde gönüllü olarak çalışmak isterim.	473	48.1	511	51.9
4	COVID-19 pandemisi başladığından beri ellerimi eskisinden daha sık yıkıyorum.	911	92.6	73	7.4
5	*Ellerimin temizliğine dikkat etmeden yüzüme dokunduğum oluyor.	480	48.8	504	51.2
6	Pandemi sürecinde aile üyelerim dahil olmak üzere kimseye sarılmıyorum.	456	46.3	528	53.7
7	Pandemi sürecinde kalabalık kapalı ortamlara (spor salonu, restoran, avm, market vb.) mümkün olduğunca girmiyorum.	882	89.6	102	10.4
8	Pandemi sürecinde alışverişlerimi daha çok internette yapıyorum.	789	80.2	195	19.8
9	Pandemi sürecinde evi daha sık havalandırıyorum ve daha sık temizlik yapıyorum.	825	83.8	159	16.2
10	Pandemi sürecinde dışarıdan eve gelince kıyafetlerimi, eşyalarımı, alışveriş poşetlerimi havalandırıyorum veya yıkamak üzere ayırıyorum.	801	81.4	183	18.6
11	Pandemi sürecinde daha sağlıklı beslenmeye başladım.	518	52.6	466	47.4
12	Sosyal mesafeye uymayanları veya maske kullanmayanları çekinmeden uyarıyorum.	488	49.6	496	50.4
13	*Özellikle sağlık personellerinden mümkün olduğunca uzak durmaya çalışıyorum.	404	41.1	580	58.9
14	COVID-19 virüsünün bana bulaşmaması için kişisel temizliğime dikkat ederim.	970	98.6	14	1.4
15	*Vücutumda fiziksel bir değişiklik hissedince aklıma ilk olarak COVID-19 ile enfekte olabileceğim gelir.	626	63.6	358	36.4

\*Ters puanlanan sorular

## KAYNAKLAR

- Zhang Z, Liu S, Xiang M, et al. Protecting healthcare personnel from 2019-nCoV infection risks: lessons and suggestions. *Front Med*, 2020;1-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212058/>
- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 10 April 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19-10-april-2020>
- TTB. Asistan ve Genç Uzman Hekimler: COVID-19 Meslek Hastalığı İçin Yeni Bir Yasal Düzenlemeye İhtiyaç Var. 2020 November 25. Available from: [https://www.ttb.org.tr/makale\\_goster.php?Guid=b8bc9ff4-2f11-11eb-ae8b-076e13122378](https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=b8bc9ff4-2f11-11eb-ae8b-076e13122378)
- COVID-19'un İtalya'da entegre sürveyansı: 10 Nisan 2020. Available from: [https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica\\_10aprile%20ENG.pdf](https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_10aprile%20ENG.pdf)
- Olum R, Kajjimu J, Kanyike AM, et al. Perspective of medical students on the COVID-19 pandemic: survey of nine medical schools in Uganda. *JMIR Public Health and Surveillance* 2020;6:19847.
- Taghrir MH, Borazjani R, Shiraly R. COVID-19 and Iranian Medical Students; A Survey on Their Related-Knowledge, Preventive Behaviors and Risk Perception. *Archives of Iranian Medicine*, 2020;23:249-54.
- Liu M, Cheng S-Z, Xu K-W, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study. *BMJ*, 2020;369.
- Çalışkan F, Midik Ö, Baykan Z, et al. The knowledge level and perceptions toward COVID-19 among Turkish final year medical students. *Postgraduate Medicine*, 2020;132:764-72.
- Bhagavathula AS, Aldhaleci WA, Rahmani J, et al. Novel coronavirus (COVID-19) .knowledge and perceptions: a survey on healthcare workers. *MedRxiv*, 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/16/2020.03.09.20033381.full.pdf>
- Khasawneh AI, Humeidan AA, Alsulaiman JW, et al. Medical Students and COVID-19: Knowledge, Attitudes, and Precautionary Measures. A Descriptive Study From Jordan. *Frontiers in public health*, 2020; 8:253.
- WHO. Who policy on non-recruitment of smokers or other tobacco users: frequently asked questions. Who is a "smoker"? Available from: [https://www.who.int/employment/FAQs\\_smoking\\_English.pdf](https://www.who.int/employment/FAQs_smoking_English.pdf)
- Sayed ME, Kue R, McNeil C, et al. A descriptive analysis of occupational health exposures in an urban emergency medical services system: 2007–2009. *Prehospital emergency care*, 2011;15:506-10.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020;395:470-3.
- Kim OS, Oh JH. The convergence study on anxiety, knowledge, infection possibility, preventive possibility and preventive behavior level of MERS in nursing students. *Journal of the Korea Convergence Society*, 2016;7:59-69.
- Gao Z, Ying S, Liu J, et al. A cross-sectional study: Comparing the attitude and knowledge of medical and non-medical students toward 2019 novel coronavirus. *Journal of Infection and Public Health*, 2020;13:1419-23.
- Alzoubi H, Alnawaiseh N, Al-Mnayyis A, et al. COVID-19 - knowledge, attitude and practice among medical and non-medical university students in Jordan. *J Pure Appl Microbiol*, (2020) 14:17–24.
- CDC. Your Guide to Masks. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/about-face-coverings.html>
- Rahman MM, Shaah M, Kumar Y, et al. COVID-19: Do medical students know, bother about, and practise preventive measures in Malaysia? *MJPHM*, 2020;20:197-206.

# Alzheimer's Disease Awareness: A Cross Sectional View From Eskisehir

*Alzheimer Hastalığı Farkındalığı: Eskişehir'den Kesitsel Bir Bakış*

<sup>1</sup>Gulgun Uncu, <sup>1</sup>Zeynep Ozozen Ayas, <sup>2</sup>Cafer Balci, <sup>3</sup>Demet Ozbabalik Adapinar

<sup>1</sup>Eskişehir City Hospital Neurology Clinic, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Eskişehir City Hospital Geriatrics Clinic, Eskisehir, Turkey

<sup>3</sup>Istanbul Atlas University Faculty of Medicine Department of Neurology, Istanbul, Turkey

## Abstract

Alzheimer's Disease (AH) is an age-related progressive neurodegenerative disease characterized by memory loss, cognitive impairment, and functional decline. Awareness of AH is important in terms of increasing prevalence and impact on general society. With this study, we aimed to evaluate a cross-sectional perspective from the city where we live the general and group differences in knowledge and attitudes about AH. Physicians and nurses working in Eskişehir City Hospital and individuals over the age of 18 selected randomly in Eskişehir were included in the study. A questionnaire including 4 questions about AH and awareness was applied to the people who accepted the study by the attending physician. In the survey study, demographic data such as age, gender, educational status and occupation were recorded with the approval of the participant. Participants were divided into three groups: Physicians working in Group I Eskişehir City Hospital, nurses working in Group II Eskişehir City Hospital and randomly selected healthcare workers living in Group III Eskişehir. A total of 435 individuals, 311 (71.5%) women and 119 (28.5%) men, were included in the study. 103 (23.7%) in Group I, 112 (25.7%) in Group II and 220 (50.6%) in Group III participated in the survey. While 242 (55.6%) of the 435 participants in our study evaluated normal the occurrence of forgetfulness in people over 65, 193 (44.4%) stated that it was not normal. "Is there a cure for Alzheimer's disease?" 256 (58.9%) people answered no, and 179 (41.1%) people answered yes. 252 (57.9%) people answered yes and 183 (42.1%) answered no to the hereditary question of AH. While 219 people (50.4%) were aware of the existence of a center for Alzheimer's patients in Eskişehir, 216 people (49.6%) did not have any information. There are no known publications about the awareness of the disease in our country. Our study is important in terms of providing a cross-sectional view of the country from Eskişehir.

**Keywords:** Alzheimer, awareness, dementia

## Özet

Alzheimer Hastalığı (AH), hafıza kaybı, bilişsel bozukluk ve fonksiyonel düşüş ile karakterize edilen yaşa bağlı ilerleyici nörodegeneratif bir hastalıktır. Artan prevalansı ve genel topluma etkisi açısından AH'nın farkındalığı önemlidir. Bu çalışma ile AH hakkındaki bilgi ve tutumlardaki genel ve grupsal farklılıkları yaşadığımız şehirden kesitsel bir bakış değerlendirmesini amaçladık. Eskişehir Şehir Hastanesi'nde çalışan hekimler ve hemşireler ile Eskişehir ilinde yaşayan ve rastgele seçilen 18 yaş üzeri bireyler çalışmaya alınmıştır. Çalışmayı kabul eden kişilere, uzman hekim tarafından AH ve farkındalık ile ilgili 4 adet soru içeren bir anket uygulanmıştır. Anket çalışmasında katılımcının onayı ile yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu ve mesleği gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Katılımcılar 3 gruba ayrılarak incelendi: Grup I Eskişehir Şehir Hastanesi'nde görevli hekimler, Grup II Eskişehir Şehir Hastanesi'nde görevli hemşireler ve Grup III Eskişehir ilinde yaşayan rastgele seçilen sağlık çalışanı olmayan, halktan kişiler olarak belirlendi. Çalışmaya 311'i (%71.5) kadın, 119'u (%28.5) erkek olmak üzere toplam 435 birey dahil edildi. Grup I'de 103 (%23.7), Grup II'de 112 (%25.7) ve Grup III'de 220 (%50.6) kişinin ankete katılımı sağlandı. Çalışmamızdaki 435 katılımcının 242'si (%55.6) 65 yaş üzeri kişilerde unutkanlığın görülmesini normal olarak değerlendirirken, 193'ü (%44.4) normal olmadığını belirtti. "Alzheimer hastalığının tedavisi var mıdır?" sorusuna 256 (%58.9) kişi hayır, 179 (%41.1) kişi ise evet olarak yanıtladı. AH'nın kalıtsallığı sorusuna 252 (%57.9) kişi evet, 183 (%42.1) kişi hayır olarak cevapladı. Eskişehir ilinde Alzheimer hastaları için bir merkezin varlığından 219 (%50.4) kişi haberdar iken, 216 kişinin (%49.6) bilgisi yoktu. Ülkemizde hastalığın farkındalığı ile ilgili yapılmış bilinen yayın bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız ülkeye Eskişehir ilinden kesitsel bir bakış sağlaması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, Demans, Farkındalık

## Correspondence:

Gülgün UNCÜ  
Eskişehir City Hospital Neurology  
Clinic, Eskisehir, Turkey  
e-mail: drgulguncu@gmail.com

Received 25.03.2021 Accepted 12.04.2021 Online published 12.04.2021

Cite this article as:  
Uncu G, Ozozen Ayas Z, Balci C, Ozbabalik Adapinar D, Alzheimer's Disease Awareness: A Cross Sectional View From Eskisehir, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43 (5) 529 - 535, Doi: 10.20515/otd.903461

## 1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is an age-related, progressive neurodegenerative disease characterized by loss of memory, cognitive dysfunction. The AD awareness is important due to increased prevalence and its effects on society. The increasing national and international interest on AD leads novel improvements in pathophysiology, diagnosis and treatment [1].

In recent studies, it has been reported that there are marked variations in knowledge, awareness and behavioral attitude about disease depending on age, gender, geography, education level and occupation [1, 2]. In large studies, it was shown that there are many misunderstanding in the population regarding the disease [2]. In this study, we aimed to present a cross-sectional assessment of knowledge and attitudes about AD in general and subgroups in Eskişehir.

## 2. Material and Method

The study included clinicians and nurses working in Eskişehir City Hospital and individuals aged >18 who were randomly selected and living in Eskişehir province. A questionnaire including 4 questions about AD and awareness was applied to participants by clinicians via face-to-face interview method. Demographic data such as age, gender, education level and occupation were recorded with consent of participants. The participants were stratified into 3 groups: Group I, clinicians working in Eskişehir City Hospital; Group II, nurses working in Eskişehir City Hospital; and Group III non-healthcare individuals in Eskişehir. The items in questionnaire included whether forgetfulness is normal in individuals aged >65 years; whether AD is hereditary; whether there is a treatment for AD; and whether there is a care center for AD patients in Eskişehir. All questions were responded as yes or no. The answers were recorded, classified and analyzed.

Inclusion criteria: all clinicians and nurses who were working in Eskişehir City Hospital and accepted to participate to survey and all adults who were living in Eskişehir province and accepted to participate to survey were included with aim of achieving a large database. In the clinician and nurse groups, healthcare professional working at department of neurology and psychiatry were excluded; thus, the reliability of sample was protected by excluding participants who could provide answers in their professions.

### *Ethic committee*

The study was approved by Ethics Committee Chairmanship on Non-interventional Clinical Research of Eskişehir Osmangazi University (approval#25403353-050.99-E.52128; approval date: 17.03.2020). After ethic approval, the survey was completed in the field within one month.

### *Statistical analysis*

SPSS 22 program was used for statistical analysis of data. To determine the statistical significance between the groups, numerical data were evaluated by the t-test and other data by the chi-square test. The chi-square for normally distributed data and the Fisher's exact for non-normally distributed data were performed.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

A total of 435 individuals, 311 (71.5%) female and 119 (28.5%) male, were included in the study. Mean age was  $37.2 \pm 11.6$  years (19-73 years). In Group I, 103 individuals (23.7%) were participated to the survey whereas 112 individuals (25.7%) in Group II and 220 individuals (50.6%) in Group III. Of the participants, 327 (75.1%) university graduate whereas 72 (16.6%) were high-school graduate, 19 (4.4%) were primary school graduate and 17 (3.9%) were secondary school graduate (Table 1).

**Table 1.** Demographic characteristics of the participants

	Number	Percent
<b>Gender</b>		
<b>Woman</b>	311	%71.5
<b>Man</b>	119	%28.5
<b>Groups</b>		
<b>Group I</b>	103	%23.7
<b>Group II</b>	112	%25.7
<b>Group III</b>	220	%50.6
<b>Education Level</b>		
<b>University</b>	327	%75.1
<b>High school</b>	72	%16.6
<b>Middle School</b>	17	%3.9
<b>Primary school</b>	19	%4.4

While 242 (55.6%) of the 435 participants in our study evaluated the observation of forgetfulness as normal in people over the age of 65, 193 (44.4%) stated that it was not normal. "Is there a treatment for Alzheimer's disease? 256 (58.9%) answered the question as "no" and 179 (41.1%) answered yes. For

question "Is Alzheimer's disease hereditary?", 252 participants (57.9%) responded as "Yes" while 183 participants (42.1%) responded as "No". 219 participants (50.4%) were informed about presence of care center for AD patients while 216 (49.6%) had no knowledge about such a care center (Table 2).

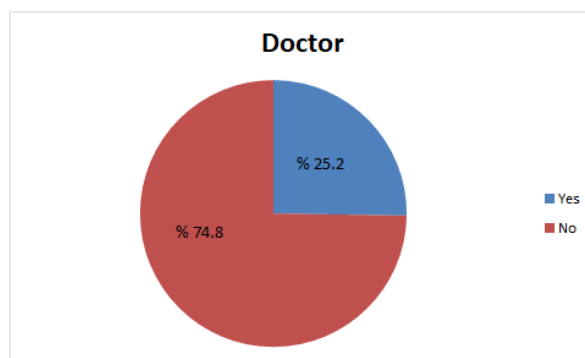
**Table 2.** Number and percentages of questionnaire questions and answers given.

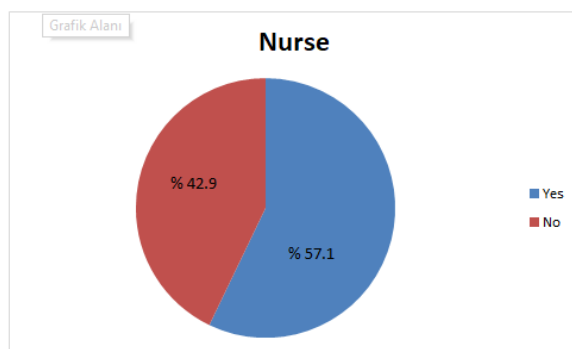
	Yes			Total	No
	GRO UP I	GRO UP II	GROU P III		
<b>Forgetfulness is normal in individuals aged&gt;65 years?</b>	26	64	152	242 (%55.6)	193 (%44.4)
<b>Is there a treatment for AD?</b>	41	43	95	179 (%41.1)	256 (%58.9)
<b>Is AD hereditary ?</b>	80	77	95	252 (%57.9)	183 (%42.1)
<b>Is there a care center for AD patients in Eskişehir ?</b>	57	60	102	219 (%50.4)	216 (%49.6)

*AD: Alzheimer's Disease*

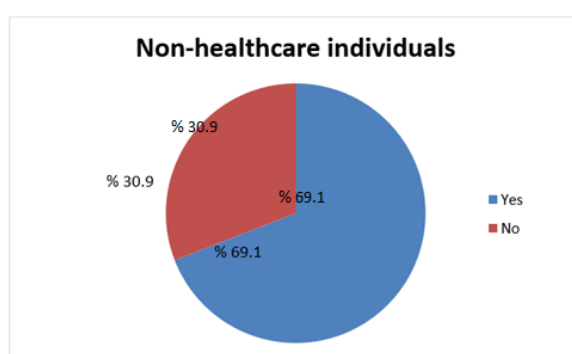
While 26 of 103 physician participants (Group I) who participated in our study evaluated the observation of forgetfulness as normal in people over the age of 65. 152 of 220 people

in Group III answered the question as same. The question of the hereditary of AD was answered as no with 125 people in Group III (57.1%). (Graphic 1)

**Graphic 1.** Is forgetfulness normal in individuals aged>65



**Graphic 1.** Is forgetfulness normal in individuals aged>65



**Graphic 1.** Is forgetfulness normal in individuals aged>65

There was no significant difference in all items according to gender in the study. When answers to the question "Is forgetfulness normal in individuals aged>65 years?" was

assessed, it was determined that awareness significantly differed in Group I when compared with Group II and III ( $p < 0.001$ ) (Table 3).

**Table 3.** Survey questions and comparison of given answers between groups

	GROUP I n = 103	GROUP II n = 112	GROUP III n = 220	p
Forgetfulness is normal in individuals aged>65 years?	26 (%25.2)	64 (%57.1)	152 (%69.1)	<0.001
Is there a treatment for AD?	41 (%39.8)	43 (%38.4)	95 (%43.2)	0.6
Is AD hereditary ?	80 (%77.7)	77 (%68.8)	94 (%42.9)	<0.001
Is there a care center for AD patients in Eskişehir ?	57 (%55.3)	60 (%53.6)	102 (%48.8)	0.5

When examined in terms of the answers about the heritability of AD, it was found that the Group III awareness was statistically significantly different compared to Group I and II. ( $p < 0.001$ )

There was no significant difference between all groups for questions about AD treatment and AD care center in Eskişehir. ( $p > 0.05$ )

In addition, no significant difference was detected in first 3 questions according to age

between groups ( $p>0.05$ ). However, it was found that there was significant difference in answers to the question "Is there a care center for AD patients in Eskişehir?" according to age in Group I ( $p=0.02$ ). No significant difference was determined between all groups and all questions in terms of education level. ( $p>0.05$ )

#### 4. Discussion

Alzheimer and dementia are generally used interchangeably in the society, although all forgetfulness cases are not AD. The dementia is not a single entity; rather, it is a clinical condition resulting from several diseases. The AD is the most commonly seen type of dementia [5]. The AD is an insidious-onset disease with slow progression, resulting in decreased life expectancy by causing physical and functional losses.

The AD prevalence is increased by advancing age [6]. In epidemiological studies, similar prevalence rates have been reported from different regions of world [7]. In recent studies the estimated AD prevalence has been reported as 5.05% (95% CI: 4.73-5.39) in Europe [8]. According to 2014 World Alzheimer Report published by Alzheimer's Disease International/ADI, there are 46.8 million AD patients worldwide. In the report, it was projected that this figure will reach up to 74.7 million in 2030 and 131.5 million in 2050 [9]. In a study from Turkey, Gurvit et al. reported AD prevalence as 10% in individuals aged >70 years [10]. The overall prevalence of dementia was 8.4%, but ranged from 2.2% between the ages of 55-59 to 5.3% in those aged 60-64, and 30.4% in those aged 75 and over, according to another study reported by Özbabalık et al. (11) It is known that there are 400,000 AD patients in Turkey and AD will be more prevalent in the future with aging population. Taking their families into account, it is apparent that AD is major public health issue that involves a large population [12].

The clinical findings may include cognitive impairment, behavioral and psychiatric symptoms and impaired daily life activities. Seeking medical attention may be delayed due to fact that behavioral and psychiatric

problems as an initial symptoms. The low awareness regarding disease prevents early diagnosis of AD. In our study, as expected, AD awareness was higher in clinician and nurse groups (Group I and II) when compared to society (Group III). However, it as seen that forgetfulness in individuals aged >65 years is even considered as normal in the clinician group by 25.2%. This implicates that forgetfulness, first and alarming sign for AD, can be neglected by advancing age, leading to delay in diagnosis until moderate of advanced stages. Previous studies showed that there is a great gap of knowledge about AD in Turkish society. In a survey on relatives of AD patients, it was seen that 75 of participants had no knowledge about AD [13]. At least one-half of AD patients die without diagnosis or treatment. In another study, it was found that 83% of 1400 participants considered senility as normal in elder life [12]. In fact, early diagnosis is very important in AD and measures taken at middle-ages may delay onset of AD. Thus, it is highly important to inform and enhance awareness in the society together with announcement of advances. The enhancement of public awareness will reduce barriers seen in both diagnosis and treatment of disease and will prevent stigma for the disease. Given the extent of population affected by AD, it is apparent that there is a need for multi-stakeholder public health approach involving family, civil society organizations, religious organization, academia, media, private sector and international organization in the fight against AD [9]. In this regard, media has a great responsibility in improving perspective to AD and AD patients, fighting in stigma and approaches sensitive to human rights in addition to improving public knowledge about disease by activities such as awareness campaigns [9].

In this cross-sectional study, it was found that the recognition level for facilities such as AD care center or day care center was 51.7% in the society. Collaboration should be implemented to increase recognition level.

Currently, there is no definitive treatment in AD, which may cure and return patient normal [13, 14]. However, several agents

have been developed, which may slow disease progression and improve daily life activities by relieving symptoms [16, 17]. In our study, opinions about treatment of disease were comparable among 3 groups.

In additions to effect on patients, AD also leads serious psychosocial and economic burden on caregivers, families and society. In Turkey, a member of family commits care for AD patient, who is generally his/her partner or daughter. In advances stages of AD, patients require continuous support and supervision of caregiver. Thus, the caregiver experiences a severe stress and exhaustion [12].

The burden of care and emotional distress are increased in caregivers by increasing severity of cognitive, psychological, behavioral and motor decline in AD. In this process,

caregivers increasingly require coping strategies and social support [18]. In a study using focus-group discussion with caregivers, it was revealed that the need for admission to nursing home by caregivers was increased [19]. These studies indicated that it is important to improve recognition level of Alzheimer care center and/or nursing home.

## 5. Conclusion

To best of our knowledge, there is no study on AD awareness in Turkey. Our study is important as it provides a cross-sectional view to country from Eskişehir province.

In this study, we aimed to improve AD awareness and to provide a course of action for future studies by presenting a cross-sectional view from our city.

## REFERENCES

1. Tsolaki M, Paraskevi S, Degleris N, Karamavrou S. Attitudes and perceptions regarding Alzheimer's disease in Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2009;24:21-6
2. Roberts JS, McLaughlin SJ, Connell CM. Public beliefs and knowledge about risk and protective factors for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10:S381-9.
3. Werner P. Knowledge about symptoms of Alzheimer's disease: correlates and relationship to help-seeking behavior. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:1029-36.
4. Hudson JM, Pollux PM, Mistry B, Hobson S. Beliefs about Alzheimer's disease in Britain. *Aging Ment Health.* 2012;16:828-35.
5. Emre M. 99 soruda Alzheimer Parkinson. (2006) İstanbul: İş Bankası Yayınlar :1-80
6. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 ;18:88-106.
7. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 1;2:a006239.
8. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia.* 2017;32:523-532. English, Spanish.
9. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis Int.* 2015." 2018: 84.
10. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, Gurol E, Kvaloy JT, Harmanci H. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008;23:67-76.
11. Arslantaş D, Ozbabalik D, Metintaş S, Ozkan S, Kalyoncu C, Ozdemir G, Arslantas A. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci.* 2009 ;16:1455-9.
12. Çobaner A., Öğüt P. "Azheimerve Alzheimer'lı Hastaların Haberlerde Temsili." *Online Journal of the Faculty Communication Sciences* 2017: vol: 25/2
13. Baral Kulaksızoğlu I. & Cankurtaran Şahin E. Dünya Alzheimer günü basın açıklaması. *Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni.* 2014;17:17-18.
14. Prout, R. "Critical condition: Alzheimer's and identity in Carla Subirana's *Nedar* (2008)." *Journal of Iberian and Latin American Studies* 18.2-3 2012: 245-263.
15. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology.* 2019;28;92:1053-59.
16. Edward T. ZaWada (Editör) Geriatric Medicine and Gerontology In: Keskin AO., Durmaz N., Uncu G. et al. "Future Treatment of Alzheimer Disease." *IntechOpen*, 2019: 376-399
17. Falkentoft AC, Hasselbalch SG. Immunoterapi mod Alzheimers sygdom [Immunotherapy for



- Alzheimer's disease]. *Ugeskr Laeger*. 2016; 18;178:V07150588. Danish.
18. Dias R, Santos RL, Sousa MF, Nogueira MM, Torres B, Belfort T, Dourado MC. Resilience of caregivers of people with dementia: a systematic review of biological and psychosocial determinants. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015 ;37:12-9
  19. DiZazzo-Miller R., Pociask F.D., and Samuel P."Understanding resource needs of persons with dementia and their caregivers." *Michigan Family Review*, 17, 2013: 1-20,

# Bıçağın İki Yüzü: Kromozom 17p11.2 Delesyon ve Duplikasyon Sendromları

*Two Sides of the Blade: Chromosome 17p11.2 Deletion and Duplication Syndromes*

<sup>1</sup>Turgay Çokyaman, <sup>2</sup>Ülgen Özcan Erdem, <sup>3</sup>Hakan Aylanç, <sup>3</sup>Fatma Silan

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

## Özet

Potocki-Lupski ve Smith-Magenis sendromları insan 17. kromozom kısa kolu (11.2 bandı) ile ilişkili sendromlardır. Bu bölgenin duplikasyonu Potocki-Lupski, delesyonu ise Smith-Magenis sendromu olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında nadir görülen bu hastalıkların tipik fenotipik özellikleri olsa da tanı ileri genetik analizlerle konulmaktadır. Bu makalede nörolojik gelişimsel gerilik başta olmak üzere bu iki sendromun neden olduğu diğer nörolojik komplikasyonları belirtmeyi ve pediatri klinisyenlerinin bu sendromlara dikkatini çekmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Potocki-Lupski sendromu, Smith-Magenis sendromu, çocuk, nörolojik gelişimsel gerilik.

## Abstract

Potocki-Lupski and Smith-Magenis syndromes are associated with the human 17th chromosome short arm (11.2 band). Duplication of this region is defined as Potocki-Lupski syndrome, and its deletion is defined as Smith-Magenis syndrome. Although these diseases, which are rare in childhood, have typical phenotypic features, the diagnosis is made with advanced genetic analysis. In this article, we aimed to point out especially neurological developmental delay and other neurological complications caused by these two syndromes and draw the attention of pediatric clinicians to these syndromes.

**Keywords:** Potocki-Lupski syndrome, Smith-Magenis Syndrome, child, neurodevelopmental delay.

## Correspondence:

Turgay ÇOKYAMAN  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim  
Dalı, Çanakkale, Türkiye  
e-mail: drturgay@comu.edu.tr

*Received 23.06.2020 Accepted 14.09.2020 Online published 15.09.2020*

## 1. Giriş

Potocki-Lupski ve Smith-Magenis sendromları insan 17. kromozom kısa kolu 11.2 bandıyla ilişkili sendromlardır. Bu bölgenin duplikasyonu Potocki-Lupski sendromu, delesyonu Smith-Magenis sendromu olarak tanımlanmaktadır [1].

Smith-Magenis sendromu (SMS; OMIM#182290) kraniofasiyal ve iskelet anomalileri, gelişimsel basamaklara ulaşmada gecikme, zihinsel yetersizlik, uyku bozuklukları, kendine zarar verme ve dikkat çekici anormal davranışlar ile karakterizedir [2]. Genellikle sporadiktir ve kromozom 17p11.2 retinoik asit bağlı 1 (RAI1) genini kapsayan mikrodelsiyon veya RAI1 geninde yeni bir mutasyon sonucu oluşmaktadır. İnsidansının yaklaşık 1/15.000-25.000 olduğu tahmin edilmektedir [3].

Potocki-Lupski sendromu (PTLS; OMIM#610883), minor fasiyal dismorfolojik bulgular, nörogelişimsel gerilik, konuşma geriliği, dikkat eksikliği/hiperaktivite ve otistik spektrum bozukluğunun görülebildiği nadir genetik bir hastalıktır. PTLS sporadiktir ve kromozom 17p11.2'de 3.6 megabazlık de-novo mikroduplikasyon sonucu oluşmaktadır. İnsidansının SMS'ne benzer şekilde 1/25.000 olduğu tahmin edilmektedir [4].

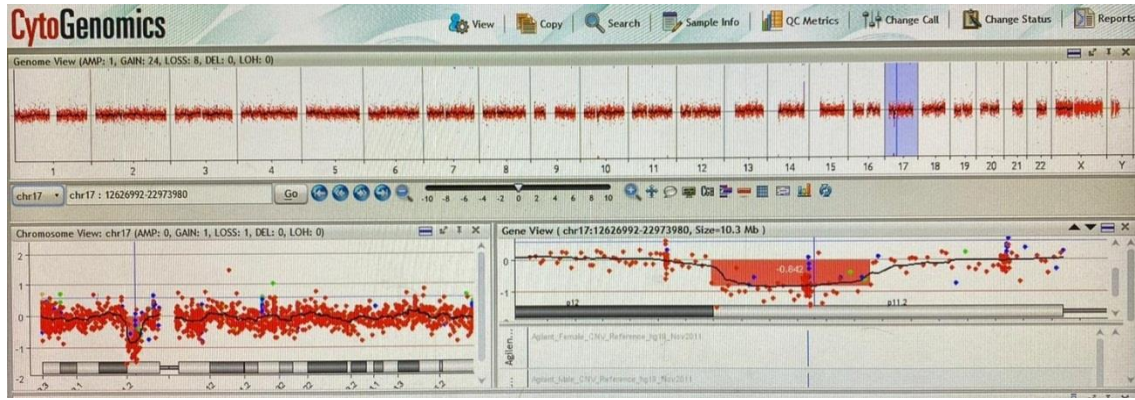
### Olgu-1

Üç buçuk yaşında erkek çocuk uyku bozukluğu, kendine zarar verici davranışlar ve

hiperaktivite şikayetleri nedeniyle getirildi. Baş çevresi 52 cm (75-90 persentil), vücut ağırlığı 14 kg (10-25 persentil), boyu 95 cm, (3-10 persentil) tespit edildi. Baş tutmanın 3 aylık, desteksiz oturmanın 1 yaşında ve yürümenin ise 2,5 yaşında başladığı öğrenildi. Anlaşılır konuşmasının 2 yaşından sonra olduğu söylendi. Yapılan Denver II gelişim tarama testinde tüm alanlarda yaşına göre geriliğinin olduğu ve 1,5-2 yaş arası gelişim düzeyine sahip olduğu tespit edildi. Prenatal ve natal hikayesinde 34 yaşındaki annenin gestasyonel diyabetes mellitus nedeniyle takip edildiği ve 5. gebeliğinden 5. yaşayan bebek olarak, 36. gebelik haftasında fetal distress nedeniyle sezaryen ile 2295 gr doğum ağırlığında doğurtulduğu ve postnatal solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 15 gün yatırılarak izlendiği öğrenildi. Ebeveynler arasında ikinci derece akrabalık olduğu ancak ilk dört çocuğun sağlıklı olduğu bilgisi verildi. Fizik muayenede el parmaklarında sindaktili, lingual frenulum, kulak kepçesi düşüklüğü, belirgin alt çene, derin yerleşimli gözler ve burun kökü basıklığı gibi dismorfolojik bulguların saptanması üzerine yapılan kromozom analizinde 46, XY genotipi saptandı (Resim-1). Kan biyokimyası ve TORCH serolojisi ve beyin BT'sinde anormallik saptanmadı. Olgunun array CGH analizinde 17p11.2 delesyonu (Smith-Magenis sendromu) tespit edildi (Resim-2).



**Resim 1.** Smith-Magenis sendromu tanımlı hastaya ait görselde a; kulak kepçesi düşüklüğü, b; belirgin alt çene, c; burun kökü basıklığı gibi dismorfolojik bulgular gösterilmektedir.



**Resim 2.** Smith-Magenis sendromu tanılı olgunun array CGH analizinde 17p11.2 delesyonu ilgili görselde kare içine alınmıştır. Soldaki küçük karede kromozomal kayıp, sağdaki büyük karede ise kromozom üzerindeki 2812 kilobazlık kayıp gösterilmektedir.

### Olgu-2

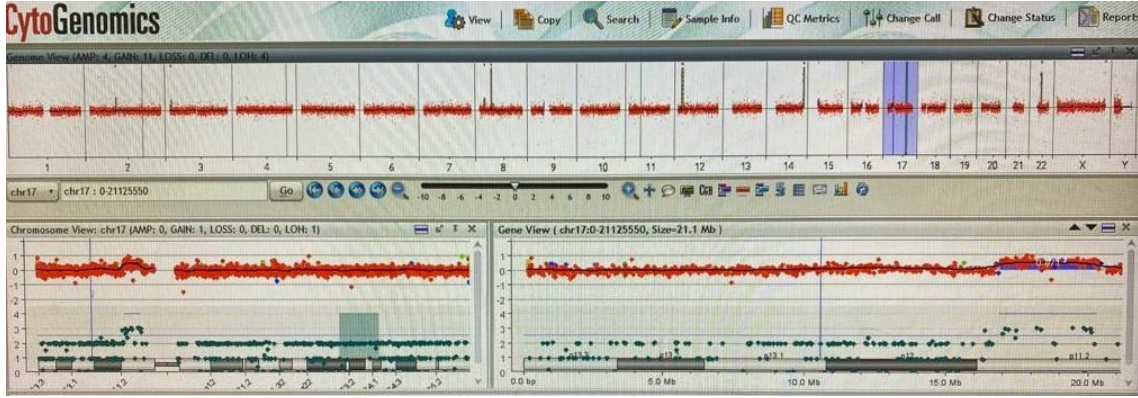
Onbir yaşında kız çocuğu dikkat eksikliği, algılamada bozukluk ve ders başarısızlığı şikayetleriyle getirildi. Prenatal ve natal hikayesinde 25 yaşında annenin üçüncü gebeliğinden ilk yaşayan bebeği olarak, termide elektif sezaryenle 2750 gr doğum ağırlığında doğurtulduğu ve resüstasyon ihtiyacının olmadığı öğrenildi. Annenin ilk iki gebeliğinin ilk trimesterda düşükle sonuçlandığı bildirildi. Postnatal hikayesinde yenidoğan döneminde idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile 10 gün yatırılarak antibiyotik tedavisi verildiği öğrenildi. Nörogelişimsel basamakların geriden takip edildiği, yürümenin 2 yaşında ve parmak ucuna basma şeklinde olduğu, konuşmanın ise 3 yaşında başladığı belirtildi. Nöbet hikayesi olmayan hastanın görme ve işitme muayeneleri normaldi. Fizik muayenede baş çevresi 55 cm (50-75 persentil), vücut ağırlığı 27 kg (10-25

persentil), boyu 135 cm (3-10 persentil) idi. Fasiyal dismorfizm (triangüler yüz, belirgin alın, mikrognati, ince üst dudak, düzensiz kaşlar) tespit edildi (Resim 3). Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri hiperaktif, Babinski refleksi ekstansör bulundu ve kas gücü tüm ekstremitelerde 5/5 olarak değerlendirildi. Ciltte sol uyluk posterior bölgede 1x1 cm hipopigmente makül görüldü. Kan biyokimyası, TORCH serolojisi ve beyin MR'ında anormallik saptanmadı. WISC-R zeka testinde orta derecede zeka geriliği tespit edildi. Kromozom analizi 46, XX saptanan hastanın array CGH analizinde 17p11.2 duplikasyonu (Potocki-Lupski sendromu) saptandı (Resim 4).

Her iki olgu için ebeveynlere gerekli bilgilendirme yapılarak, bilimsel yayın için imzalı onamları alındı.



**Resim 3.** Potocki-Lupski sendromu tanılı hastaya ait görselde a; triangüler yüz ve düzensiz kaşlar, b; ince üst dudak, c; belirgin alın, d; mikrognati gibi dismorfolojik bulgular gösterilmektedir.



**Resim 4.** Potocki-Lupski sendromu tanılı olgunun array CGH analizinde 17p11.2 duplikasyonu ilgili görselde kare içine alınmıştır. Soldaki küçük karede kromozomal kayıp, sağdaki büyük karede ise kromozom üzerindeki 3388 kilobazlık kazanç gösterilmektedir.

## 2. Tartışma

Potocki Lupski ve Smith Magenis sendromları (PTLS ve SMS) nadir görülen genetik bozukluklardır. Fiziksel, gelişimsel ve nörolojik anormalliklerin yanı sıra davranışsal bozuklukların görülmesi ortak klinik özellikleridir [5].

Smith-Magenis sendromu (SMS) brakisefali, frontal çıkıklık, hipertelorizm, kalın ve birleşik kaşlar (synophrys), yukarı eğimli palpebral fissürler, orta yüz hipoplazisi, basık burun kökü ve geniş kare şeklinde yüz, uzamış ve yukarı kalkık üst dudak, yaşla prognatizme değişim gösteren infantil mikrognati, yarık dudak veya damak, brakidaktili, büyüme geriliği, dental bozukluklar ve skolyoz gibi fasiyal ve iskelet anomalileri ile karakterizedir. Kronik kulak enfeksiyonları, işitme kaybı ve kısık ses tonu özellikleri de görülebilmektedir. Nörolojik olarak hafifden ağıra kadar değişen derecelerde gelişimsel gerilik veya zihinsel yetersizlik, nöbetler, uyku bozuklukları ve kendi kendine zarar verme ve kendine sarılma gibi stereotipik hareketler de görülmektedir. Özellikle erken infantil dönemde emme zorluğu ve beslenme bozuklukları, kilo alamama ve hipotoni görülebilmektedir [6]. Sunduğumuz ilk vakanın sinofriz, düşük kulak, basık burun kökü ve prognatizm gibi fasiyal dismorfolojik bulguları ve nörolojik gelişimsel gerilik, hiperaktivite ve adaptif davranış bozuklukları aCGH analiz sonucu ile uyumlu idi (Resim 3-a). Bu vakada literatürde daha önce bahsi geçmeyen hipopigmente cilt

lezyonu saptanmıştı ancak bu bulgunun insidental olduğu düşünüldü.

Smith-Magenis sendromu (SMS)'nun resiprokal rekombinasyon ürünü olan PTLS'nda fasiyal dismorfolojik bulgular nonspesifik olsa da frontal çıkıklık, hipotelorizm, oval yüz şekli, aşağı veya yukarı eğimli palpebral fissürler, soğan şekilli burun ucu ve mikrognati görülebilecek bazı anormalliklerdir. Nörogelişimsel basamaklara geç ulaşılması ve entellektüel yetersizlik, büyüme gelişme geriliği, davranış problemleri ve otistik spectrum bozukluğu görülebilen diğer komorbiditelerdir. Beslenme yetersizliği, kilo alamama, kardiyak anomaliler ve hipotoni yenidoğan döneminde dikkat çekebilecek bulgulardır [7]. Sunduğumuz ikinci vakanın frontal çıkıklığı, soğan şekilli burun ucu ve mikrognatisi fenotipik olarak saptanan genetik anomali ile uyumlu idi (Resim 3-b).

Array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) tekniği ile submikroskopik kopya kazanım ve kayıpları (copy number variants: CNVs)'nın genetik alanlarının belirlenmesi ve sebep oldukları mikrodelesyon/duplikasyon sendromları tanılandırılmaktadır. Ayrıca sorumlu genetik alandaki CNVs'nın boyutu da klinik fenotip ile ilişkilendirilmektedir [8]. Bu bağlamda anormal fenotip ile ilişkilendirilen CNVs'nın buldukları pozisyonlardan ziyade komşu genler üzerine etkileri ise devam eden araştırma konusudur

[9]. Mikroduplikasyon sendromları mikrolezyonlara kıyasla daha hafif fenotipik özellikler sergilemektedir [4]. Bu durum deneysel bir çalışmada SMS delesyonu taşıyan fare embriyolarının sağkalımlarının bozulması, buna karşın PTLs duplikasyonu taşıyanların etkilenmediğinin gösterilmesi ile desteklenmiştir [10].

PTLS ve SMS'nda şu ana kadar yapısal genetik aktarım gösterilememiş olsa da sadece bir vakada SMS delesyonunun mozaik

transferi bildirilmiştir [11]. Bu nedenle PTLs ve SMS'lu üreme çağına ulaşmış bireylere genetik bilgilendirme verilmesi çok önemli görülmektedir. Bilinen fenotipik özellikleri dolayısıyla kolay tanınan Down, Frajil X, Rett, Prader Willi ve Angelman sendromu gibi genetik hastalıklar hariç tutulursa farklı dismorfolojik bulguları, nörogelişimsel gerilik ve otistik spektrum bozukluğu olan çocuklarda tanıya hızlıca ulaşılması için aCGH analizinin tanı algoritmasında öne çekilmesi faydalı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, et al. Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet* 2000;24:84-7.
2. Smith AC, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, et al. Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986;24:393-414.
3. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003;33:466-8.
4. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CMB, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 2007;80:633-49.
5. Neira-Fresneda J, Potocki L. Neurodevelopmental disorders associated with abnormal gene dosage: Smith-Magenis and Potocki-Lupski syndromes. *J Pediatric Genet* 2015;4:159-67.
6. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:412-21.
7. Magoulas PL, Liu P, Gelowani V, Soler-Alfonso C, Kivuva EC, Lupski JR, et al. Inherited dup (17) (p11.2p11.2): expanding the phenotype of the Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164:500-4.
8. Cappuccio G, Vitiello F, Casertano A, Fontana P, Genesio R, Bruzzese D, et al. New insights in the interpretation of array-CGH: autism spectrum disorder and positive family history for intellectual disability predict the detection of pathogenic variants. *Ital J Pediatr* 2016;42:39.
9. Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: Molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet* 2005;1:e49.
10. Ricard G, Molina J, Chrast J, Gu W, Gheldof N, Pradervand S, et al. Phenotypic consequences of copy number variation: insights from Smith-Magenis and Potocki-Lupski syndrome mouse models. *PLoS Biol* 2010;8:e1000543.
11. Zori RT, Lupski JR, Heju Z, Greenberg F, Killian JM, Gray BA, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith-Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *Am J Med Genet* 1993;47:504-11.

# Arc Sendromlu Yenidoğan Olgusu

## A Newborn Case of Arc Syndrome

<sup>1</sup>Özlem Kalaycık Şengül, <sup>2</sup>Didem Kalaycı Atmaca, <sup>3</sup>Rumeysa Yasemin Çiçek, <sup>4</sup>Sümeysa Doğan, <sup>5</sup>Erdal Eren, <sup>1</sup>Günsel Kutluk

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme  
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul,  
Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji  
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ortopedi Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

### Özet

Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve düşük veya normal gama glutamil transferaz aktivitesine sahip neonatal kolestaz ile karakterize nadir görülen otozomal resesif multisistemik bir hastalıktır. Mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tanısı VPS33B ve VIPAR sekanslama analizleri ile konmaktadır. Yoğun tedaviye rağmen hastaların çoğu sıvı kaybı, beslenme problemi, kanama ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yaşamın ilk yılında kaybedilir. Yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran olgularda, klinisyenin ayırıcı tanıda bu sendromu akılda bulundurması, ailenin tekrar çocuk sahibi olması durumunda genetik danışmanlık alabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran ARC sendromu tanı bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Artrogripozis renal disfonksiyon ve kolestaz sendromu; yenidoğan; malnütrisyon

### Abstract

Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome is a rarely seen autosomal recessive multisystemic disease, which is characterized by arthrogryposis, renal tubular dysfunction and neonatal cholestasis with low gamma-glutamyl transferase activity. It has a high mortality rate and is diagnosed by VPS33B and VIPAR sequence analysis. Most of the patients die in the first year of life due to dehydration, malnutrition, hemorrhage and recurrent infections. Regarding the differential diagnosis of newborn cholestasis, clinicians should keep this disorder in mind in order to facilitate a genetic counseling before the following conception. In this case, a patient with newborn cholestasis who is diagnosed with ARC syndrome is being discussed.

**Keywords:** Arthrogryposis renal dysfunction and cholestasis syndrome; newborn; malnutrition

#### Correspondence:

Özlem KALAYCIK ŞENGÜL,  
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Çocuk  
Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
e-mail: kalaycikozyahoo.com

Received 06.10.2020

Accepted 16.11.2020

Online published 18.11.2020

Cite this article as:  
Kalaycık Şengül O, Kalaycı Atmaca D, Cicek RY, Doğan S, Eren E, Kutluk G, A Newborn Case of Arc Syndrome,  
Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 541-546 Doi: 10.20515/otd.804874

## 1. Giriş

Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu, otozomal resesif geçişli multisistemik tutulumlu nadir görülen bir hastalıktır. Konjenital eklem kontraktürleri, renal tübüler asidoz ve neonatal kolestatik sarılık, bu sendromun klasik kliniğini oluşturmaktadır. İktiyoz (~%50), trombosit anomalisi (~% 25), korpus kallozum agenezisi (>% 20), konjenital kardiyovasküler anormallikler (~% 10), nefrojenik diabetes insipidus, hipotiroidizm, tekrarlayan sepsis, sağırılık ve ciddi gelişme gerilikleri sendroma eşlik edebilir. Mortalitesi yüksek olan bu hastalığa, VPS33B veya VIPAR genlerindeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar neden olur<sup>2</sup>. Hastalığın tanısı, ailenin tekrar çocuk sahibi olması durumunda, genetik danışmanlık alabilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu yazıda, yenidoğan döneminde kolestaz ile başvuran ARC sendrom tanılı bir olgu sunulmaktadır.

## 2. Olgu Bildirisi

Hasta yakınından yazılı onam formu alınmıştır.

Otuz dört günlük erkek bebek sarılık nedeniyle hastanemize başvurdu. Öyküsünden bir haftalıkken dış merkez yenidoğan yoğun bakım servisinde sendromik görünüm ve sarılık nedeniyle yatırıldığı ve kolestaz saptanması üzerine hastanemize sevk edildiği öğrenildi. 37. gestasyonel haftada 2500 gram doğan bebek, sağlıklı, akrabalık hikayesi olmayan Suriyeli bir ailenin ilk çocuğuydu. Soy geçmiş sorgulandığında ailede bilinen bir hastalık ve bebeklik döneminde ölüm öyküsünün olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede; vital bulguları stabil olan hastada

dismorfik özellikler [düşük kulak, gaga ağzılı burun, migrognati, kifoza, üst ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü, bilateral bileklerde radial deviasyon, mediale doğru üst üste binmiş ve ulnar deviye parmaklar, bilateral alt ekstremitelerde abduksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı, ekinovarus ve yumru ayak deformitesi], ikter, kuru cilt, kaşeksi, kalpte üfürüm, hepatomegali (kot altı 2 cm), inguinal herni (sağda) saptandı (Resim 1). Vücut ağırlığı: 2300 gram (<3 p), boy: 48 cm (3 p) ve baş çevresi: 32 cm (<3 p) ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 9 gr/dl, lökosit sayısı 26550 /mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı 645000 /mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymasında atipik hücre saptanmadı ve trombosit morfolojisi normal görüldü. Biyokimyasal incelemelerinde: Alanin aminotransferaz (ALT) 48 (normal: 0-56 IU/L); aspartat aminotransferaz (AST) 56 (normal: 0-84 IU/L); alkalen fosfataz (ALP) 828 (normal: 122-469 IU/L); gama-glutamil transferaz (GGT) 35 (normal: 0-61 IU/L); total bilirubin: 15,2 (normal: 0-1,2 mg/dl); direkt bilirubin 13,2 mg/dl; total protein 5,4 (normal: 4,4-7,6 gr/dl); albümin 3,5 (normal: 3,8-5,4 gr/dl); kan üre azotu (BUN) 12,62 (normal: 8-24 mg/dl); kreatin 0,34 (normal: 0,17-0,42 mg/dl) idi. Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastanın hipernatremi (Sodyum:148 mmol/L) ve hiperkloremisi (Klor:122 mmol/L) mevcuttu. Venöz kan gazında normal anyon açıklı metabolik asidozu ve tam idrar analizinde glukozüri, generalize aminoasidüri, tübüler proteinüri, fosfatüri saptandı ve bu bulgular Fanconi Sendromu ile uyumlu bulundu. Ultrasonografide her iki böbrek boyutları normal olmakla birlikte parankim ekojenitesi grade 1 artmış görüldü.





**Resim 1.** Artrogripozis, renal disfonksiyon ve kolestaz (ARC) sendromu olan 34 günlük erkek bebek. Dismorfik özellikler: migrognati, kifoz, üst ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü, bilateral alt ekstremitelerde abduksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı, ekinovarus.

Tiroid fonksiyon testlerinde tiroid stimulan hormon (TSH) 12  $\mu$ IU/ml (normal: 0,27-4,2  $\mu$ IU/ml), serbest tiroksin (sT4) 0,78 (normal: 0,93-1,7 ng/dl) sonuçlandı ve hipotiroidi nedeniyle levotiroksin sodyum başlandı.

Ekokardiyografide perimembranöz ventriküler septal defekt, minimal mitral, triküspit ve aort yetmezliği, patent foramen ovale, hafif hipoplazik asendan aorta ve mezokardi saptandı.

Ultrasonografik incelemede bilateral kalça çıkığı saptandı. Babygram incelemesinde fraktür tespit edilmedi. Transfontanel ultrasonografide korpus kallozum agenezisi saptandı. İşitme taraması amacıyla yapılan BERA testinde her iki kulak negatif sonuçlandı.

Kolestaz etiyojisine yönelik incelemelerinde karaciğer boyutu normal, parankim ekojenitesi hafif heterojen, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi normal saptandı. Alfa 1 antitripsin, alfa fetoprotein, yenidoğan metabolik tarama tetkikleri normal sonuçlandı. Viral serolojik tetkikleri (Hepatit A, B ve C, Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Epstein Barr Virüs, parvovirus, HIV) negatifti. Artrogripozis, neonatal kolestaz ve renal tübüler asidozu

olan hastada ön planda ARC sendromu düşünülerek genetik analiz gönderilmesi planlandı. Ancak ekonomik sorun nedeniyle ilk olarak genetik analiz gönderilemedi ve trombosit morfolojisi ve kanama zamanı normal saptanması üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi sonrası komplikasyon gelişmedi. Karaciğer biyopsisinde fokal safra stazı ve fokal alanlarda hepatositlerde granüler dejenerasyon, portal alanlarda hafif lenfosit infiltrasyonu saptandı. İlk günlerde akolik dışkılaması olan hastanın takibinde dışkısı kolik hale geldi. Takibinde genetik tanı amaçlı VPS33B geninin yeni nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirilen tüm gen dizi analizi gönderildi.

Kolestazı olan hastaya ursodeoksikolik asit, A, D, E, K vitamin replasmanı başlandı. Anne sütü ile beslenen ancak doğum sonrası tartı alımı olmayan hastanın beslenmesine nazogastrik sonda ile anne sütü ve orta zincirli yağ asitten zengin bir enteral beslenme solüsyonu ile devam edildi. Dirençli metabolik asidozu olması nedeniyle oral sodyum bikarbonat tedavisi başlandı. Hastanın yattığı süre boyunca toplamda üç kez sepsis atağı oldu. Taburculuk sonrası takibe gelmeyen hastanın 3 aylıkken evde vefat ettiği öğrenildi. Vefat sonrası genetik

analiz sonucu belli olan hastanın VPS33B geni 2. ve 3. ekzon bölgeleri dizilenememiş ve bu bölgede delesyon saptanmıştır. Otozomal resesif geçişli bu sendromda aile ağacı çıkarılması planlanmasına karşın vefat sonrası anne ve babadan genetik inceleme gönderilememiş ve bu nedenle sağlıklı bir aile ağacı çıkarılamamıştır.

### 3. Tartışma

ARC sendromu artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve kolestaz ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu sendromun en yaygın prezentasyonu neonatal kolestatik sarılıktır. Diğer neonatal kolestatik sarılıktaki klinik tablolardan farklı olarak, hafif yükselmiş veya normal AST, ALT ve düşük veya normal GGT değerleri görülür<sup>1</sup>. Düşük veya normal GGT ile seyreden kolestaz, ARC sendromunun ayırıcı bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Hastamızda kolestaz olmasına rağmen GGT düzeyinin normal olması ve izleminde akolik dışkının düzelmesi; ayırıcı tanıda biliyer atreziden uzaklaşmamıza neden olmuştur. Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 1 ve 2'de normal serum GGT ile birlikte seyreden kolestaz görülür. Bu hastalık grubunda (PFIC1 ve 2) karaciğer biyopsisinde fibrozis, dev hepatositler ve belirgin hepatoselüler kolestaz olur. Hastamızın karaciğer biyopsisinde bu bulguların görülmemesi ve hastamızda artrogripozis ve renal tübüler asidoz (RTA) gibi ekstrahepatik bulguların olması nedeniyle ön planda ARC sendromu düşünülmüştür.

Artrogripozis, ARC sendromunun birincil semptomudur ve kas atrofisi, bileğin radial deviasyonu, her iki kalça ekleminin dislokasyonu, diz eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve kalkaneovalgus dahil olmak üzere çeşitli belirtilerle kendini gösterir<sup>3</sup>. Ek olarak ARC sendromunda, renal tübüler reabsorbsiyonun bozulması ve sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili olarak osteopeni ve patolojik kırıklar görülebilir<sup>1</sup>. Hastamızda belirtilen bulguların çoğu saptanmakla birlikte patolojik kırıklar tespit edilmedi.

Bu sendromda renal tübüler disfonksiyon, endositoz ve hücre içi trafiğin bozulması ile meydana gelir. Renal tübüler disfonksiyon,

ARC sendromlu hastaların %100'ünde görülür ve izole renal tübüler asidozdan çoğu vakada olduğu gibi Fanconi sendromuna kadar değişir<sup>4,5</sup>. Sıklıkla RTA, nefrojenik diabetes insipidus, glukozüri, aminoasidüri ve fosfatüri görülür<sup>6</sup>. Daha nadir görülen renal bulgular, multistikistik displastik böbrekler, distal RTA, nefrokalsinozis, interstisyel nefrit<sup>4</sup>. Olgumuzda dirençli metabolik asidoz ve elektrolit imbalansına neden olan renal Fanconi Sendromu saptanmıştır. Hastamızda olduğu gibi, RTA yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkabilir. ARC sendromlu hastaların %70'inde küçük böbrekler, nefrokalsinozis ve parankimde hiperekojenite dahil olmak üzere anormal görüntüleme bulgusu vardır<sup>4</sup>. Hastamızda ise, her iki böbrek boyutları normal olmakla birlikte parankim ekojenitesi grade 1 artmış saptandı.

Hastamızda konjenital kalp hastalığı, korpus kallosum agenezisi, hipotiroidizm, sağırılık ve tekrarlayan sepsis gibi ek özellikler mevcuttu.

ARC sendromunun ek klinik bulguları iktiyoz, anormal trombosit sayısı veya fonksiyonu, ikincil enfeksiyonlar ve kardiyovasküler anomalileri içerir. Hastamızda konjenital kalp hastalığı, korpus kallosum agenezisi, hipotiroidizm, sağırılık ve tekrarlayan sepsis gibi ek özellikler mevcuttu. Aynı aile içinde bile sendroma eşlik eden fenotip değişkenlik gösterebilir, spektrumu oldukça geniştir<sup>7</sup>.

Bu sendromda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı hayatı tehdit eden kanama önemli bir klinik özelliktir. Trombosit fonksiyon anormalliklerinin alfa granül biyosentezinde belirgin azalmaya bağlı olması muhtemeldir<sup>8</sup>. Trombosit morfolojisi büyük, agranüler ve soluk görünümü ile anormallik gösterebilir<sup>9</sup>. Vakamızda ise periferik kan yaymasında trombosit morfolojisi normal görülmüş olup kanama zamanı normal saptanmıştır. Organ biyopsisi, ARC sendromundan şüphe edilen bir hastada ciddi kanama riski nedeniyle tehlikeli olabilir. Tanı için mutasyon analizi önerilmektedir<sup>1</sup>. Ancak hastamızda ekonomik sorun nedeniyle genetik inceleme planlanandan geç ve kısıtlı (VPS33B) gönderilebilmiş ve trombosit morfoloji ve fonksiyonunda bozukluk saptanmaması nedeniyle kolestaz ayırıcı

tanısına yönelik karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İşlem sonrası takibinde kanama bulgusuna rastlanmamıştır.

Halihazırda, ARC sendromunun klinik tanısı artrogripozis, RTA ve düşük veya normal GGT ile birlikte neonatal kolestatik sarılık triadı ile patolojik doğrulamanın birlikte tanımlanmasını içerir. Bununla birlikte, hastaların çoğu pıhtılaşma defektlerine yatkındır; böbrek veya karaciğer biyopsileri ölümcül kanama riskine sahiptir. Bu nedenle, klinik özellikler ile birlikte VPS33B ve VIPAR sekanslama analizleri, daha güvenli tanısal yöntemlerdir. Ancak mutasyonel analiz, pahalı olması, uzun sürede sonuçlanması ve yanlış negatiflik gibi sınırlamaları vardır. Hastamızda da ekonomik kısıtlamalar nedeniyle ilk olarak VPS33B tüm gen dizi analizi yapılmıştır. Ancak genetik analiz sonucu hasta kaybedildikten sonra belli olmuştur, hastada 2. ve 3. ekzon bölgelerinin dizilenmediği ve bu bölgede delesyon olduğu öğrenilmiştir.

ARC sendromu için spesifik bir tedavi mevcut değildir; hastaların yaşam kalitesini artırmak için sıvı infüzyonu, tekrarlayan enfeksiyon tedavileri, ursodeoksikolik asit, yağda çözünen vitaminler, kalsiyum glubionat, levotiroksin ve fosfat gibi destekleyici bakım uygulanır. Bazı hastalarda eklem kontraktürü, konjenital kalça çıkığı nedeniyle ortopedik müdahale gerekebilir. Ancak, kötü genel durum ve düşük sağ kalım oranları cerrahinin

sonucunu etkileyebileceğinden, agresif ortopedik tedavi hala önerilmemektedir<sup>10</sup>. Olgumuzun takiplerinde destek tedavileri düzenlendi. Tekrarlayan elektrolit imbalansı ve sepsis atakları hastanın yatış süresinin uzun olmasına neden olmuştur. Hastamıza artrogripozis nedeniyle fizik tedavi uygulanmış, bilateral kalça çıkığı için hedef kiloya ulaştıktan sonra opere edilmesi planlanmıştır.

Multisistemik bir hastalık olan ARC sendromunun prognozu kötüdür. Hastaların çoğu sıvı kaybı, beslenme problemi, kanama ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle yaşamın ilk yılında kaybedilir<sup>1</sup>. Yoğun replasman tedavilerine rağmen, hastamız yaşamının 3. ayında kaybedilmiştir.

#### 4. Sonuç

Sürekli düşük veya normal GGT ile birlikte giden kolestatik sarılık ve kas-iskelet bozukluğu olan hastalarda ARC sendromu akılda tutulmalıdır. Yoğun tedaviye rağmen klinik seyir kötüdür. Bu nedenle aile öyküsü, klasik klinik bulgular ile şüphelenilen hastalarda genetik mutasyon analizi ve/veya karaciğer veya böbrek biyopsisi ile erken evrede tanı konulması, ailenin sonraki çocukları için genetik danışmanlık alması açısından önemlidir. Moleküler genetik ve tıbbi teknolojilerin ilerlemesiyle gelecek gen terapisi girişimleri, ARC sendromunu daha iyi yönetebilmeyi hatta iyileştirmeyi sağlayabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Zhou Y, Zhang J. Arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) Syndrome: From Molecular Genetics To Clinical Features. *Ital J Pediatr*. 2014;40:77.
2. Aflatounian M, Smith H, Farahani F et al. Novel VIPAS39 Mutation In A Syndromic Patient With Arthrogyrosis, Renal Tubular Dysfunction And Intrahepatic Cholestasis. *Eur J Med Genet*. 2016;59:237-9.
3. Taha D, Khider A, Cullinane AR et al. A Novel VPS33B Mutation In An ARC Syndrome Patient Presenting With Osteopenia And Fractures At Birth. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2835-2837.
4. Duong MD, Rose CM, Reidy KJ et al. An Uncommon Case Of Arthrogyrosis, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) Syndrome And Review Of The Renal Involvement: *Answers. Pediatr Nephrol*. 2020;35:249-251.
5. Arhan E, Yusufoglu AM, Sayli TR. ARC Syndrome Without Arthrogyrosis, With Hip Dislocation And Renal Glomerulocystic Appearance: A Case Report. *Eur J Pediatr*. 2009;168:995-8.
6. Malaki M, Mandana R, Ghaffari S. ARC Syndrome With Complex Renal Problems: Nephrocalcinosis, Proximal And Hyperkalemic Distal RTA And Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012, 23:804-9.
7. Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Seo JK et al. Molecular Investigations To Improve

- Diagnostic Accuracy In Patients With ARC Syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30:E330-E337.
8. Mutlu M, Aslan Y, Aktürk-Acar F et al. ARC syndrome. *Turk J Pediatr.* 2017;59:487-90.
  9. Saadah OI, Bokhari BE, Alshaeri TM et al. Haematological Manifestations Of Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) Syndrome: A Case Report. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14:26-28.
  10. Jang WY, Cho TJ, Bae JY et al. Orthopaedic Manifestations Of Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis Syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2011;31:107-12.

# A Pediatric Patient with Peripheral Facial Nerve Palsy Due to Acute Disseminated Encephalomyelitis

*Akut Dissemine Ensefalomyelitle Bağlı Periferik Fasiyal Sinir Felci Gelişen Bir Çocuk Hasta*

<sup>1</sup>Coskun Yazar, <sup>2</sup>Sumeyye Emel Yel, <sup>1</sup>Emre Kaplan, <sup>1</sup>Kursat Bora Carman

<sup>1</sup>Department of Pediatric Neurology,  
Eskisehir Osmangazi University Faculty of  
Medicine, Eskisehir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatric, Eskisehir  
Osmangazi University Faculty of Medicine,  
Eskisehir, Turkey

## Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is considered a monophasic acute demyelinating disorder of the central nervous system characterized by diffuse neurologic signs and symptoms coupled with evidence of multifocal lesions of demyelination on neuroimaging. The common presenting symptoms are lethargy, fever, vomiting, headache, meningeal signs, and seizures. Neurological manifestations included altered sensorium, multiple cranial nerve involvement, quadriplegia and paraplegia, dystonia and choreiform movements, ataxia, nystagmus, bladder involvement, speech defect, and double vision. Peripheral facial nerve palsy rarely accompanies. We describe the case of a 7-year-old girl who developed acute disseminated encephalomyelitis with right peripheral facial paralysis. She was admitted to the hospital with visual impairment, depressed mood, gait disturbance, and deterioration of facial expressions. She had horizontal and vertical nystagmus, right peripheral facial paralysis, ataxic gait, and hyperactive deep tendon reflexes. The cerebrospinal fluid (CSF) examination was normal. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple white matter lesions. We observed a significant improvement in clinical findings with high dose methylprednisolone pulse therapy.

**Keywords:** Acute disseminated encephalomyelitis, facial nerve palsy, child, high-dose methylprednisolone pulse therapy

## Özet

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), nörogörüntüleme multifokal demiyelinasyon lezyonlarının kanıtıyla birlikte yaygın nörolojik belirti ve semptomlarla karakterize, santral sinir sisteminin monofazik akut demiyelinizan bir bozukluğu olarak kabul edilir. Yaygın görülen semptomlar letarji, ateş, kusma, baş ağrısı, meningeal belirtiler ve nöbetlerdir. Nörolojik belirtiler arasında duyuşal değişiklikler, çoklu kranial sinir tutulumu, kuadripleji ve paropleji, distoni ve koreiform hareketler, ataksi, nistagmus, mesane tutulumu, konuşma bozukluğu ve çift görme vardır. Periferik fasiyal sinir felci nadiren eşlik eder. Akut dissemine ensefalomyelit ile sağ periferik fasiyal sinir felci gelişen 7 yaşındaki bir kız çocuğu olgusunu sunuyoruz. Hastaneye görme azlığı, depresif ruh hali, yürüme bozukluğu ve yüz ifadelerinde bozulma yakınmaları ile başvurdu. Horizontal ve vertikal nistagmus, sağ periferik yüz felci, ataksik yürüyüş ve derin tendon reflekslerinde artış vardı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normaldi. Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çoklu beyaz cevher lezyonları görüldü. Yüksek doz metilprednizolon pulse tedavisi ile klinik bulgularla belirgin bir iyileşme gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler:** Akut dissemine ensefalomyelit, fasiyal sinir felci, çocuk, yüksek doz metilprednizolon pulse tedavisi

## Correspondence:

Coskun YARAR  
Department of Pediatric Neurology,  
Eskisehir Osmangazi University  
Faculty of Medicine,  
Eskisehir, Turkey  
e-mail: coskunyazar@hotmail.com

Received 24.08.2020 Accepted 14.12.2020 Online published 15.12.2020

Cite this article as:

Yazar C, Yel SE, Kaplan E, Carman KB, Akut Dissemine Ensefalomyelitle Bağlı Periferik Fasiyal Sinir Felci Gelişen Bir Çocuk Hasta, Osmangazi Journal of Medicine, 2021 43(5) 547-551 Doi: 10.20515/otd.784408

## 1. Introduction

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an immune-mediated demyelinating disorder of the central nervous system that can follow infections or immunizations (1-3). ADEM is usually a monophasic disease with acute onset characterized by multiple foci of central nervous system damage, predominantly in the cerebral and cerebellar white matter. However, basal ganglia and grey matter may also be involved (3-5).

After the prodromal phase of 1-4 weeks, clinical signs, including altered consciousness and multifocal neurological findings, are appeared (3,6). The common presenting symptoms were lethargy, fever, vomiting, headache, meningeal signs, seizures (1). Neurological manifestations included altered sensorium, multiple cranial nerve involvement, quadriplegia, paraplegia, dystonia, choreiform movements, ataxia, nystagmus, bladder involvement, speech defect, and double vision. The facial nerve is more common than other cranial nerves involved. However, the association with ADEM has rarely been reported. Both peripheral and central facial palsy can be seen (4,7,8).

ADEM diagnosis is based on the acute onset of neurologic signs and symptoms, along with evidence of multifocal lesions of demyelination on neuroimaging (7,9).

In this case report, we describe a patient who presented with peripheral facial palsy and diagnosed with ADEM.

## 2. Case

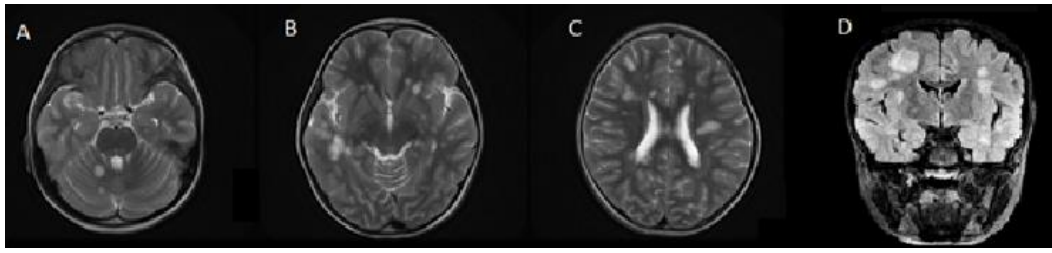
A 7-year-old girl without a known illness was brought to our hospital with visual impairment complaints, gait disturbance, depressed mood, and unilateral deterioration of facial

expressions. One week before admission, she had an upper respiratory tract infection and received oral amoxicillin-clavulanate treatment. Two days before admission, her complaints showed up. On admission, she was in good general condition and stable vital findings. She had on physical examination oropharyngeal hyperemia, 2/6 systolic murmur, hyperactive deep tendon reflexes, horizontal nystagmus that spontaneously hit the right side, vertical nystagmus that hits up the examination, right peripheral facial paralysis, ataxic gait. The fundoscopic examination was normal.

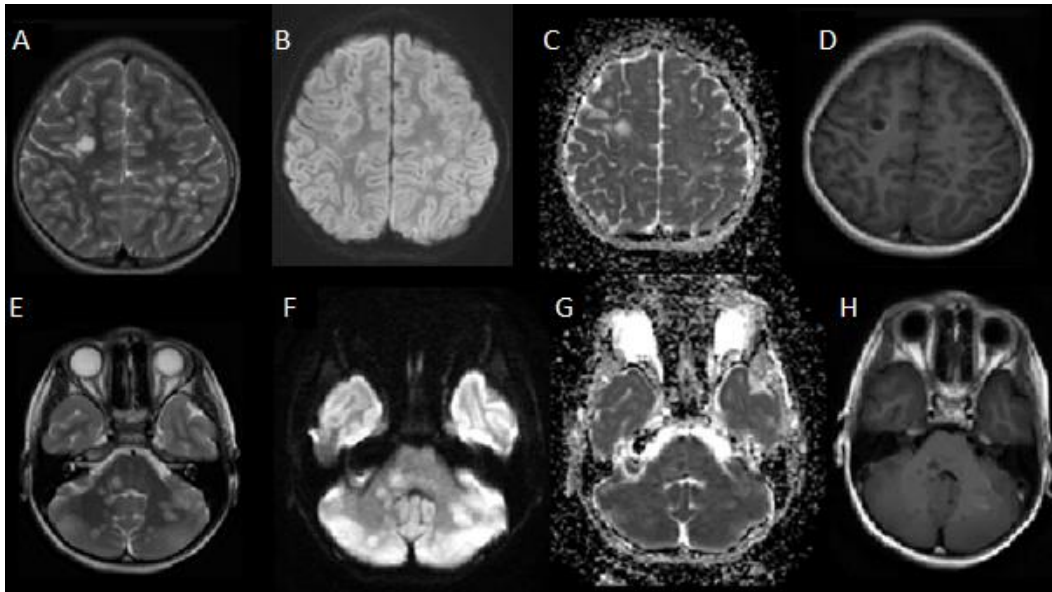
Complete blood count, electrolytes, liver function tests, renal function tests, and hemostasis tests were within normal limits. Erythrocyte sedimentation rate was 7 mm/hr, C reactive protein was negative. On serologic tests, Herpes simplex virus type 1 and 2, Epstein Barr virus, Parvovirus, Measles, Chickenpox, Mumps, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Human immunodeficiency virus, Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, and Borrelia burgdorferi antibodies were negative. Immunological tests for autoimmune diseases were not studied.

The cerebrospinal fluid examination was normal [normal opening pressure, showed no cells, normal protein (24,8 mg/dl), and normal glucose (66 mg/dl)], the oligoclonal band of IgG was negative, IgG index was increased (0.84). Anti-MOG antibody could not be studied. The cerebrospinal fluid culture was sterile, and the viral meningitis panel was negative.

Cranial computerized tomography was normal. Cerebral MRI showed multiple lesions in the bilateral cerebellar hemispheres, brain stem, middle cerebellar peduncles, basal ganglia, and corpus callosum (Figure 1,2 and 3).



**Figure 1.** A, B, C, Axial T2-weighted image of brain magnetic resonance imaging (MRI), showing multiple hyperintensities. D, T2-FLAIR MRI shows multiple round lesions, seen as an increased signal.



**Figure 2.** Distribution of lesions on MRI A, Axial T2-weighted image of supratentorial area. B, Axial Diffusion-weighted image of supratentorial area. C, Apparent Diffusion Coefficient image of supratentorial area. D, T2-FLAIR post-contrast image of supratentorial area. E, Axial T2-weighted image of posterior fossa section. F, Axial Diffusion-weighted image of posterior fossa section. G, Apparent Diffusion Coefficient image of posterior fossa section. H, T2-FLAIR post-contrast image of posterior fossa section.



**Figure 3.** Sagittal T1-weighted image of post-contrast corpus callosum.

She received intravenous high-dose methylprednisolone pulse therapy (30 mg/kg/day for two days) and continued oral prednisolone (was started at 2 mg/kg/day and gradually stopped in a month). She recovered

for visual impairment, ataxic gait, depressed mood, and peripheral facial paralysis findings on follow up.

### 3. Discussion

ADEM is a rare disorder, which usually occurs following a viral illness. It is an immune-mediated disorder producing multifocal inflammation and subsequent demyelination lesions within the CNS. The incidence rate is about 0.4-0.8 in 100,000. It can occur at any age but more common in children with an average age of 5-7 years. Patients present with non-specific symptoms and neurological symptoms such as confusion, altered level of consciousness, or irritability (10).

ADEM typically presents as a monophasic illness. Characteristic clinical features include sudden onset multifocal neurologic disturbances such as visual field defects, aphasia, motor, and sensory deficits, ataxia, movement disorders, a depressed level of consciousness, focal or generalized seizures, and psychosis (11). Besides, the clinical features of ADEM include multiple cranial nerve involvement. The facial nerve is more common than other cranial nerves involved. In the literature, cases with facial paralysis have rarely been reported. However, the association between facial paralysis and ADEM was not explained clearly (12-16).

In our case, facial palsy was not the only finding like the other ADEM cases. The presence of encephalopathy is an important finding for the diagnosis of ADEM. Our case presented with peripheral facial palsy, depressed mood, nystagmus, and ataxic gait. These findings indicate the presence of mild encephalopathy in the patient. But, in the inspection, the first thing that attracted attention was facial paralysis. Ataxia, hemiparesis, hemiplegia, seizures, and status epilepticus were accompanying findings reported in the literature. Al-Hanshani et al. (12) reported an 11-year-old girl who had a progressive frontal headache and left eye ptosis, and left facial nerve palsy. Thomas et al. (13) reported a 4-year-old girl who presented with an afebrile partial status

epilepticus and right-sided lower motor neuron facial nerve palsy. Tripathy et al. (14) reported a 36-year-old male with behavioral abnormalities, hemispatial neglect of left upper limb, paralysis of the left facial nerve, left arm, and right leg. Patra et al. (15) reported a 10-year-old child who had left upper motor neuron facial palsy with left hemiplegia, paralyzed right lower limb, exaggerated deep tendon reflexes, and bilateral extensor plantar responses. Kaymakamzade et al. (16) reported a 25-year-old male with bilateral central facial palsy and severe quadriparesis.

The cerebrospinal fluid examination's classic features include an increased opening pressure, lymphocytic pleocytosis, normal glucose with raised protein content, and gamma-globulins. Oligoclonal bands are only found in 10% of the ADEM cases and are always a temporary finding (17-19). In our case, CSF analysis was normal, and the oligoclonal band of IgG was negative. The IgG index was found to be elevated, indicating the increase in IgG synthesis in the central nervous system. Intrathecal IgG synthesis can be found to be increased in these patients (20).

Usually, the MRI scans are positive for focal or multifocal lesions, primarily located in the supratentorial or infratentorial white matter and/or in the gray matter of the basal ganglia and/or the thalamus. These lesions are usually 1-2 cm in size and best demonstrated on T2-weighted and FLAIR sequences (17,21,22). Bilateral cerebellar hemispheres, brain stem, middle cerebellar peduncles, basal ganglia, corpus callosum, and cerebral hemispheres in both sizes of confluent T2-weighted hyperintense ring, open ring, and solid enhancement and some non-enhancement lesions are available in our patient's cerebral MRI.

After a rapid diagnosis, high-dose methylprednisolone pulse therapy was started at the 12<sup>th</sup> hour of the patient's admission. The patient responded quickly to the treatment and was discharged with complete clinical improvement.



We thought multiple sclerosis (MS), Lyme disease, and tumoral lesions in the differential diagnosis. We considered ADEM diagnosis with the first occurrence of the findings, preadolescent age, history of infection a week ago, accompanying ataxia, multiple findings, encephalopathy, and the oligoclonal band's negativity of IgG. However, due to the patient's high IgG index, we will continue to follow up on possible recurrent attacks, considering a case with MS or other

demyelinating disorders of central nervous system who had his first attack as ADEM.

#### 4. Conclusion

Acute disseminated encephalomyelitis may be associated with facial paralysis, and the response of our patient to high-dose methylprednisolone pulse therapy is excellent. In cases with facial paralysis, and encephalopathy ADEM should be considered in the differential diagnosis.

#### REFERENCES

- Jayne MN. Demyelinating disorders of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016;2919–2925.
- Kaya A, Acikgoz M, Ustyo L, et al. A case of acute disseminated encephalomyelitis mimicking leukodystrophy. *Kurume Med J*. 2010;57:85-9.
- Madan S, Aneja S, Tripathi RP, Batra A, Seth A, Taluja V. Acute disseminated encephalomyelitis--a case series. *Indian Pediatr*. 2005;42:367-71.
- Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J*. 2003;79:11-7.
- Kinamoto K, Okamoto Y, Yuchi Y, Kuriyama M. Acute encephalomyelitis associated with acute viral hepatitis type B. *Intern Med*. 2009;48:241-43.
- Sidhu J, Maheshwari A, Gupta R, Devgan V. Acute disseminated encephalomyelitis after Plasmodium vivax infection: case report and review of literature. *Pediatr Rep*. 2015;7:5859.
- Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5:111–14.
- Ashrafi MR, Amirkashani D, Hirbod-Mobarakeh A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis mimicking acute meningoencephalitis. *Acta Clin Croat*. 2013;52:523-28.
- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(2Pt1):e21.
- Zeb Q, Alegria A. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following a H3N3 parainfluenza virus infection in a pregnant asthmatic woman with respiratory failure. *BMJ Case Reports*. 2014;2014:bcr2013201072.
- Kumar P, Kumar P, Sabharwal RK. Acute disseminated encephalomyelitis: case report and brief review. *J Family Med Prim Care*. 2014;3:443-45.
- Al-Hanshani AA, Otaif MY, Shati AA, Alsuheel AM, Huneif MA. Acute disseminated encephalomyelitis presenting with ptosis and facial palsy. *Med J Cairo Univ*. 2014;82:269-72.
- Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of six cases. *Med J Malaysia*. 2004;59:342-51.
- Tripathy S, Routray PK, Mohapatra AK, Mohapatra M, Dash SC. Acute demyelinating encephalomyelitis after anti-venom therapy in Russell's viper bite. *J Med Toxicol*. 2010;6:318-21.
- Patra KC, Shirolkar MS, Ghane VR. Acute disseminated encephalomyelitis: extremely rare presentation of pediatric human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9:150-53.
- Kaymakamzade B, Karabudak R, Kurne AT, Nurlu G. Acute disseminated encephalomyelitis after oral therapy with herbal extracts: a case report. *Balkan Med J*. 2016;33:366-69.
- Sheikh AAE, Sheikh AB, Sagheer S, et al. Acute intermittent porphyria: a rare cause of acute disseminated encephalomyelitis. *Cureus*. 2018;10:e2989.
- Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J*. 2003;79:11-17.
- Marchioni E, Tavazzi E, Minoli L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Sci*. 2008;29:286-88.
- Yang HQ, Zhao WC, Yang WM, et al. Clinical profiles and short-term outcomes of acute disseminated encephalomyelitis in adult Chinese patients. *J Clin Neurol*. 2016;12:282–88.
- Lee YJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*. 2011;54:234-40.
- Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:104-9.

# Lazarus Fenomeni

## The Lazarus Phenomenon

Beycan Doğan, Tuğrul Kılıboz, Kenan Karbeyaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir,  
Türkiye

### Özet

Lazarus fenomeni, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamasının sonlandırılmasından ve resmi olarak hastanın öldüğünün kabul edilmesinden sonra, kendiliğinden spontan solunum ve dolaşımın geri dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Lazarus fenomeni ile ilgili literatür, olgu sunumlarından ibaret olup, konuyla ilgili insidans çalışması olmadığı görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. İlaçların gecikmiş etkisi, hiperventilasyon, hipotermi, hipovolemi, hiperkalemi, alkaloz gibi durumlar lazarus fenomeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu derlemede, lazarus fenomeni ile ilgili teorilerin sunulması, literatürdeki konu ile ilgili olguların incelenmesi ile lazarus fenomenin adli tıbbi yönünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Lazarus fenomeni; oto-resüsitasyon; kardiyopulmoner resüsitasyon; adli tıp

### Abstract

Lazarus phenomenon is defined as the unassisted return of spontaneous circulation after termination of cardiopulmonary resuscitation and official admission of patient death. The literature on the Lazarus phenomenon consists of case reports and it seems that there is no incidence study on the subject. Although its etiology is not clearly known, various theories have been put forward. Some of the theories associated with the lazarus phenomenon are delayed effect of drugs, hyperventilation, hypothermia, hypovolemia, hyperkalemia, alkalosis. In this review, it is aimed to present the theories about the lazarus phenomenon, to evaluate the forensic medical aspect of the lazarus phenomenon by examining the relevant cases in the literature

**Keywords:** Lazarus phenomenon; auto-resuscitation, cardiopulmonary resuscitation; forensic medicine

#### Correspondence:

Beycan DOĞAN  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı,  
Eskişehir, Türkiye  
e-mail: beycandogan@hotmail.com

Received 22.03.2021 Accepted 16.04.2021 Online published 16.04.2021

Cite this article as:  
Dogan B, Kiliboz T, Karbeyaz K, The Lazarus Phenomenon, Osmangazi Journal of Medicine  
2021 43(5) 552-556, Doi: 10.20515/otd.900953

## 1. Giriş

İnanışa göre, Lazarus isimli bir kişi öldükten 4 gün sonra İsa peygamber tarafından yeniden hayata döndürülmüştür. Bu olay kutsal kitaplarda anlatılmaktadır. Bu olay, Rembrandt Raffaello, Sebastiano del Piombo, Van Gogh gibi önemli sanatçılara ilham kaynağı olmuş ve olayı anlatan eserler yapmışlardır.

Günümüzde lazarus fenomeni, oto-resüsitasyon olarak da adlandırılmaktadır. Kardiyopulmoner resüsitasyon (CRP) uygulamasının sonlandırılmasından ve hastanın resmi olarak öldüğünün kabul edilmesinden sonra, herhangi bir müdahale olmaksızın, kendiliğinden spontan solunum ve dolaşımın geri dönmesi olarak tanımlanabilir (1-5). Bu tür olaylar zaman zaman medyada yer almaktadır. Bu tür olgular, tıp öğrencileri başta olmak üzere, ilgili tüm kişilerin adli tıp uzmanlarına en çok sordukları konulardandır. Lazarus fenomeni, lazarus refleksi/ etkisi ile karıştırılmamalıdır. Lazarus refleksi/etkisi, beyin ölümü gerçekleşen kişilerde görülen, sarılır şekle benzeyen anlamsız refleksif hareketlerdir. Bu hareketlerin nedeninin, sinirsel iletimin, beyne uğramadan medulla spinalisten geri dönmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu olgularda spontan solunumun geri dönüşü söz konusu değildir (6).

Konu ile ilgili yapılan literatür taramasında genellikle olgu sunumu bildirimlerinin olduğu görülmektedir (7-12). Konuyla ilgili ilk olgu 1982 yılında Linko ve arkadaşları tarafından Lancet dergisinde sunulmuştur (9). İlk olarak 1983 yılında Bray tarafından bu olay "lazarus fenomeni" olarak adlandırılmıştır (3,4). Literatürde bazı hekimlerin lazarus fenomeni hakkında bilgilerinin olmadığı, tıp eğitimi sırasında hiç öğrenmedikleri bildirilmiştir (13). Bunun yanı sıra Fransa'da yapılan bir anket çalışmasında ise, katılan hekimlerin %50'sinin bu olayı tecrübe ettikleri bildirilmiştir (14). Bir görüşe göre, hekimler, malpraktis iddialarına maruz kalmamak için bu olguları gizleme eğiliminde olabilirler (5).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. İlaçların

gecikmiş etkisi, hiperventilasyon, hipotermi, hipovolemi, hiperkalemi, alkaloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığında resüsitasyon uygulanmasının lazarus fenomeni ile ilgili olduğuna dair teoriler öne çıkmaktadır (2). Minimal yaşamsal bulguların saptanamaması olması da teoriler arasındadır (2).

Bu derlemede, lazarus fenomeni ile ilgili teorilerin sunulması, literatürdeki konu ile ilgili olguların incelenmesi ile lazarus fenomenin adli tıbbi yönünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Lazarus Fenomeni İle İlgili Teoriler

### *Hiperventilasyon*

Hiperventilasyon veya pozitif son ekspiratuar basınç (PEEP) lazarus fenomeni ile ilişkilendirilmiştir (2,7,8,15). Manuel yapılan resüsitasyon işlemi sırasında, hava çıkışı beklenmeden sürekli ve hızlı bir şekilde toraksa oksijen pompalanmaktadır. Bu durum toraks içi basıncı artırır. Bu durum kalbe venöz dönüşü etkiler ve kardiyak yükü artırır. Bu nedenle resüsitasyon sırasında, hastanın nefes vermesini sağlamak için ara verilmesi ve toraks basıncının bu şekilde dengelenmesi önerilir. Hiperventilasyon sonlandırılıp hasta eks kabul edildikten sonra, toraks içi basıncın düşmeye başlaması ile oto-resüsitasyon gelişebilir (16).

### *Myokardial reperfüzyon*

Myokardial reperfüzyon, oto-resüsitasyonla ilişkilendirilen başka bir teoridir. Koronerlerdeki plaklar nedeniyle gelişen arrest durumlarında, resüsitasyon sırasında plak yerinden oynatılabilir. Kişi eks kabul edildikten bir süre sonra, reperfüzyon sayesinde oto-resüsitasyonun gelişebileceği düşünülmüştür (8,15).

### *Alkaloz*

Şiddetli asidoz ventriküler fibrilasyona veya diğer aritmilere neden olabilir. Ayrıca kasların kasılması baskılanır, hipotansiyon meydana gelir ve hepatik kan akımı azalır. Bu sırada hastaya bikarbonatların verilmesi hastayı

hemostaza doğru kaydırır ve dengede alkalozu doğru bir kayma nedeniyle karbondioksit ekshalasyonu olur. Hastaya bikarbonat uygulanması vasküler direnci azaltabilir ve resüsitasyonu baskılayabilir. Ayrıca hiperosmolariteye (hipernatremi) neden olabilir; paradoksal olarak hücre içi asidoza neden olup, merkezi venöz asidozu şiddetlendirebilir ve ardından uygulanan katekolaminleri inaktive edebilir; son olarak, hücre dışı alkalozu neden olabilir ve oksijen salınımını engelleyebilir. Bu etkilerle hasta eks kabul edilebilir. Tedavi amacıyla oluşturulan alkalozun etkisi azalınca oto-resüsitasyon gelişebileceği düşünülmüştür (17).

### ***İlaçların gecikmiş etkisi***

Özellikle atropin, adrenalin, katekolaminlerin etkisinin geç ortaya çıkması da oto-resüsitasyon ile ilişkilendirilmiştir (7,8,18,19).

### ***Hipotermi***

Soğuk etkisinde yapılan resüsitasyonun yanıtıcı olabileceği bildirilmiştir (3,7). Hastane dışındaki soğuk bir ortamda resüsitasyon uygulanan bir hastanın eks kabul edildiği, bu sırada vücut ısısının 31,4 °C olduğu, ceset torbasına alınıp morga taşındığı, morgta spontan solunum saptandığı bildirilmiştir (7).

Kardiyomyopati, uzamış Q-T sendromu, hiperkalemi gibi durumların oto-resüsitasyon ile ilgili özellik arz ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, elektrik çarpmaları, hipotermi ve şok gibi durumlarda da oto-resüsitasyon görülme olasılığından söz edilmiştir (7,8,13,20). Tüm bunların yansıması, minimal yaşam bulgularının hekimler tarafından fark edilmemesi de olabilir.

### ***Lazarus Fenomeni ile İlgili Literatürde Yer Alan Olgu Örnekleri***

Güven ve arkadaşlarının Türkiye'den 2017 yılında sunduğu olguda; "69 yaşında erkek hasta Alzheimer sendromu tanısı ile uzun zamandır takip edildiği, solunum sıkıntısı yaşamaması üzerine yakınları tarafından olay günü 10.20'de acil servise getirildiği, ilk muayenesinde spontan solunumun olmadığı,

pupillerin fix dilate olduğu, reflekslerin bilateral negatif olduğu, Glaskow Koma Skorunun 3 olduğu ve kardiyopulmoner resüsitasyona (CPR) başlandığı, kalp masajı veambu desteğiyle ventilasyon aralıksız uygulanırken 4 amp. Atropin, 6 amp. Adrenalin aralıklarla verildiği, müdahaleye cevap alınmadığı ve saat 11:00'da eks kabul edilerek morga teslim edildiği, saat 14 sularında morgta nefes aldığı fark edildiği, hemen yoğun bakıma alındığı, yoğun bakım yatışının ikinci gününde eks olduğu bildirilmiştir (5).

Haning ve arkadaşlarının Danimarka'dan 2015 yılında sunduğu olguda; 67 yaşındaki Kafkas kökenli, erkek hastanın, yolda aniden bayıldığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsünün olduğu, hastanın 2006 yılında by-pass ameliyatı olduğu, hastalıkları ile ilgili medikal tedavilerinin devam ettiği, olay günü saat 15.15'te acil servisin olay yerine ulaştığı ve resüsitasyona başlandığı, resüsitasyona devam edilirken hastanın 15.55'te hastaneye ulaştırıldığı, 1 saat boyunca yapılan müdahaleye yanıt alınmadığı ve eks kabul edildiği, dakikalar sonra hasta morg aşamasında iken spontan solunum fark edildiği, yeniden müdahaleye başlandığı ve bundan 22 saat sonrasında hastanın eks kabul edildiği kayıtlıdır (21).

Walker ve arkadaşlarının 2001 yılında İngiltere'den sunduğu olguda, eroin ve ekstazi kullandığı bilinen 27 yaşındaki erkek hastanın, intravenöz madde injeksiyonu sonrasında kötüleştiği, bilincinin kapandığı GKS'nin 3 olduğu, hastaya atropin, adrenalin, sodyum bikarbonat ve naloksan verildiği ve acil müdahale uygulandığı, 25 dakika resüsitasyon sonrasında EKG'nin düz çizmesi nedeniyle eks kabul edildiğinin not edildiği, birkaç dakika sonra sağlık görevlisi başka bir hastaya bakmak için hastanın yanından ayrıldığında, hastanın kız kardeşinin eks kabul edilen kardeşinden nabız aldığını söylemesi üzerine yeniden resüsitasyona başlanıldığı ve hastanın 18 gün yoğun bakımda kaldıktan sonra taburcu edildiği bildirilmiştir (22).

De Silva ve arkadaşlarının 2004 yılında İtalya'dan sunduğu olguda, 81 yaşındaki kadının hastanede yatarak tedavi gördüğü,

yatağında uyanırken yere düştüğü, hastaya hemen müdahale edildiği, spontan solunumunun olmadığı, hemen entübe edildiği ve şok uygulandığı, ancak asistoli halinin devam ettiği, atropin, adrenalin, sodyum klorür uygulanarak resüsitasyona devam edildiği, 13 dakika boyunca asistoli halinin devam ettiği belgelenerek hastanın eks kabul edildiği, bundan 5 dakika sonra bir hasta bakıcı tarafından hastanın soluk alıp verdiğinin fark edildiği, yeniden resüsitasyona başlanıldığı, hasta 20 saat sonra kardiyojenik şok nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (15).

Konuyla ilgili literatür taramalarında, 2021 yılı itibariyle yüzün üzerinde olgu sunulduğu, olgularda, ölüm tanısının EKG ve diğer tanı kriterleri ile doğrulandıktan sonra her hangi bir müdahale olmaksızın spontan solunumun yeniden başladığına dikkat çekildiği görülmüştür (23-25). Özellikle KOAH hastalığı olup resüsitasyon uygulanan olgular veya şok, kalp yetmezliği, elektrik çarpması, hipotermi gibi durumların ölüme katkı sağladığı düşünülen olgularda oto-resüsitasyon ile karşılaşılacağı bildirilmiştir (25).

Adhiyaman ve arkadaşları tarafından 2007 yılında sunulan derleme çalışmada, yayın tarihine kadar konuyla ilgili 38 olgu sunulduğu bildirilmiştir. Gordon ve arkadaşlarının 2018 yılına kadar yaptıkları taramada, konuyla ilgili 65 olgunun sunulduğu belirtilmiştir (26).

### Lazarus Fenomeninin Adli Tıbbi Boyutu

Lazarus fenomeni ile ilgili literatür olgu sunumlarından ibaret olup, insidans çalışması olmadığı görülmektedir. Bu nedenle sıklığı ile

ilgili bilgi mevcut değildir. Hekimlerin malpraktis iddialarına maruz kalmamak için bu olgularla karşılaşmalar dahi, bildirmekten ve literatüre sunmaktan çekindikleri de düşünülmektedir (5). Adli tıp penceresinden bakıldığında, resüsitasyon uygulamasının referans olarak kabul edilen kılavuzlara uygun şekilde ve sürede yapılması ve bunun kaydedilmesinin önemli olduğu görülmektedir. Hastanın eks kabul edilmesi için, resüsitasyon uygulanan hastalarda, kardiyopulmoner resüsitasyon işleminin en az 30 dakika uygulanması ve CPR sonlandırıldıktan sonra ölüm saatinin ilan edilip kaydedilmesi için en az 10 dakika EKG'nin izoelektrik hatta çizgisinin devamının beklenmesinin altın kural olarak kabul edilmesi gerektiği düşünülmektedir (5). Bunun yanı sıra, hastaya CPR, öncesi veya sırasında uygulanan medikal tedavinin de ayrıntılı olarak belgelenmesi gerekmektedir. Bu tür olgular hasta yakınları tarafından fark edildiğinde veya basına yansıdığına adli ve idari soruşturma gerekecektir. Bununla ilgili hastaya yapılan uygulamalar ile ilgili tüm aşamaların kayıtlı olması ve bu uygulamaların kanıtlanabilir olması gerekmektedir. Tüm belgeler hastane evraklarında eksiksiz olarak yer aldığına, tıbbi literatüre atıfta bulunularak, kişinin lazarus fenomeni şeklinde oto-resüsitasyon gösterdiği belirtilerek hekimin kusuru olmadığı söylenilebilir.

Hekimlerin hukuki sorumluluğu bağlamında her türlü tıbbi girişimin belgelenmesi gerekliliği, ölümlü olgularda daha da önem kazanmaktadır. Resüsitasyon sonrası eks olduğu kabul edilen hastalarda resmi ölüm zamanını bildirmek için acele edilmemeli ve bir süre daha gözlem yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Sasson C, Hegg AJ, Macy M, Park A, Kellerman A, Mc Nally B. Prehospital termination of resuscitation in cases of refractory out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2008;300:1432-38
2. Adhiyaman V, Adhiyaman S, Sundaram R. The Lazarus phenomenon. *JR Soc Med* 2007;100:552-557
3. Sahni V. The Lazarus phenomenon. *Journal of the Royal Society of Medicine Open*, 2016;7:1-6,
4. Bray G, The Lazarus phenomenon revisited, *Anesthesiology*. 1993;78: 991
5. Güven AT, Petridis G, Özkal ŞŞ, Kalfoglu EA. (2017). Adli Tıbbi Açından Lazarus Fenomeni: Bir Olgu Sunumu. *The Bulletin of Legal Medicine*, 201722, 224-27.
6. Heytens L, Verlooy J, Gheuens J, Bossaert L. Lazarus sign and extensor posturing in a brain-dead patient: case report. *Journal of neurosurgery*, 1989;71, 449-451.

7. Kamarainen A, Virkkunen I, Holopainen L, Erkkilä EP, Yli-Hankola A, Tenhunen J. Spontaneous defibrillation after cessation of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: A case of Lazarus phenomenon. *Resuscitation* 2007;75:543-46
8. Maeda H, Fujita MQ, Zhu BL, Yukioka H, Shindo M, Quan L, Ishida K. Death following spontaneous recovery from cardiopulmonary arrest in a hospital mortuary: Lazarus phenomenon in a case of alleged medical negligence. *Forensic Science International* 2002;127:82-87
9. Linko K, Honkavaara P, Salmenpera M. Recovery after discontinued cardiopulmonary resuscitation. *Lancet* 1982;1; 106-107
10. Hornby K, Hornby L, Shemie SD. A systematic review of auto-resuscitation after cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2010;38;1246-1253.
11. Cummings BM, Noviski M. Autoresuscitation in a child: The Young Lazarus. *Resuscitation* 2011;82;134
12. Adanalı M, Güvenç TS, Kale MY, Onaç S, Hüsenyinoğlu Ü, Karabağ Y, et al. Lazarus Phenomenon in a patient with Duchenne muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy. *Acute Med* 2014; 4: 99–102
13. Gerard D, Vaux J, Boche T, Chollet-Xemard C, Marty J. Lazarus phenomenon: knowledge, attitude and practice. *Resuscitation*. 201; 84(12): e153
14. Rady MY, Verheijde JL. Lazarus phenomenon and clinical practice guidelines for death diagnosis: regaining public trust in medical practice. *Resuscitation*. 2014; 85:e63.
15. De Salvia A, Guardo A, Orrico M and De Leo D. A new case of Lazarus phenomenon? *Forensic Sci Int* 2004; 146: 13–15.
16. Hafner JW, Sturgell JL, Matlock DL, Bockewitz EG and Barker LT. “Stayin’ alive”: a novel mental metronome to maintain compression rates in simulated cardiac arrests. *J Emerg Med* 2012; 43: e373–e377.
17. Davis J. Balanced equations. The use of sodium bicarbonate during cardiac arrest resuscitation. *JEMS* 2010; 35: 48–52
18. Krarup NH and Kaltoft A. Risen from the dead: a case of Lazarus phenomenon – with considerations on the termination of treatment following cardiac arrest in a prehospital setting. *Resuscitation* 2010; 81: 1598–1599. 11.
19. Greer R and Soar J. Lazarus phenomenon: confirmation of death after unsuccessful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2013; 84: e151.
20. Braun P, Herff H and Paal P. The Lazarus phenomenon – false positive death certifications and auto-resuscitation cases covered in lay press. *Resuscitation* 2011; 82: 1363–1364.
21. Hannig KE, Hauritz RW, Grove E. Autoresuscitation: a case and discussion of the Lazarus phenomenon. *Case reports in medicine*, 2015;7:1-5
22. Walker A, McClelland H, Brenchley J. The Lazarus phenomenon following recreational drug use. *Emergency Medicine Journal*, 2001; 18: 74-75.
23. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2004;32:S345–S351.
24. Duff JP, Joffe AR, Sevcik W, et al. Autoresuscitation after pediatric cardiac arrest: is hyperventilation a cause? *Pediatr Emerg Care* 2011;27:208–9.
25. Ballesteros Pena S, Aedo F I, Lorrio Palomino S. Spontaneous return of circulation after termination of cardiopulmonary resuscitation maneuvers: a systematic review of cases of Lazarus phenomenon. *Emergencias* 2014;26:307–16.
26. Gordon L, Pasquier M, Brugger H, Paal P. Autoresuscitation (Lazarus phenomenon) after termination of cardiopulmonary resuscitation—a scoping review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 2020;28, 1-12.

# Kapalı Psikiyatri Kliniğinde Düşme Bildirimlerinin Geriye Dönük İncelenmesi

*A Retrospective Evaluation of Fall Notifications in A Closed Psychiatric Ward*

İmran Gökçen Yılmaz Karaman,<sup>1</sup>Burcu Ünal

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

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

## Özet

Yatan hastalar için görülen en sık advers olay düşmelerdir. Düşme yaralanma ve ölüm ile sonuçlanabilmekte, düşme sonucu yapılan tetkik ve tedaviler sağlık sistemi giderlerini arttırmaktadır. Psikiyatri servislerinde hastaların hem tüm gün hareketli olması, hem de psikotrop ilaç almaları düşme açısından önemli bir risk oluşturur. Bu çalışmada bir kapalı psikiyatri servisindeki düşme olaylarının incelenmesi ve diğer psikiyatri servisleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 1 Ocak 2018 tarihinden 18 Nisan 2020 tarihine kadar İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kapalı Psikiyatri Servisi'nde yatarak tedavi görmüş olan hastalardan düşme bildirimi yapılmış olanlar (n=27) çalışmaya dâhil edildi. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Açık Psikiyatri Servisi (n=2) ve AMATEM Servisi'ndeki (n=0) düşme bildirimleri tarandı. Kapalı psikiyatri kadın servisinde hasta düşme sıklığı 1000 hasta\*gün birimde 1.6, kapalı psikiyatri erkek servisinde 0.4 olarak hesaplandı. Kadın hastaların ve erkek hastaların kapalı psikiyatri servisinde düşme oranları karşılaştırıldığında, kadın hastaların düşme sıklığının erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.004, t=2.871, df=24074). Kapalı psikiyatri servisinde toplam düşme sıklığı 1000 hasta\*gün birimde 1.1, aynı hastanede yer alan açık psikiyatri servisi hasta düşme hızı 1000 hasta\*gün birimde 0.21 olarak hesaplandı. Açık psikiyatri servisindeki düşme oranı kapalı psikiyatri servisinden anlamlı olarak düşüktü (p<0.001, t=55.444, df=33250). Kadın hastaların ve ileri yaştaki hastaların ilaç tedavisi düzenlenirken ilaç metabolizmasının dikkate alınarak daha düşük dozlar kullanılması düşmeleri azaltabilir. Akut ve şiddetli hastalıkların tedavisinin yapıldığı kapalı psikiyatri servislerinde düşmenin önlenmesi açısından düşme bildirimlerinin yapılması önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kapalı psikiyatri servisi; akut psikiyatri servisi; psikiyatri servisi; düşme.

## Abstract

The most common adverse event for hospitalized patients is falling. Falling can result in injury and death, and examinations and treatments performed as a result of falling increase health costs. Psychiatry inpatients are mobile while taking psychotropic medication. That poses a significant risk in terms of fall. In this study, we aimed to examine falls incidents in a closed psychiatric ward and compare the findings with other psychiatric wards. Among the patients who were hospitalized in İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Closed Psychiatric Wards from January 1, 2018 to April 18, 2020, those who had a fall notification (n = 27) were included in the study. In order to make a comparison, we investigated the fall notifications in the İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi General Psychiatry Service (n = 2) and Addiction Service (n = 0). The frequency of fall in the women's closed psychiatric ward was 1.6 in 1000 patients\*day unit, and 0.4 in the men's closed psychiatric ward. We observed that the rate of falling was significantly higher in women than in men (p = 0.004, t = 2.871, df= 24074). The frequency of fall in closed psychiatric wards was 1.1 per 1000 patient\*day unit, and 0.21 per 1000 patient\*day unit in general psychiatry service in the same hospital. The frequency of fall in general psychiatry service was significantly lower than closed psychiatric wards (p < 0.001, t = 55.444 df = 33250). Considering drug metabolism while prescribing psychotropics for female and elder, lower doses may prevent falls. It is important to report falls in order to prevent them in closed psychiatric wards, where acute and severe diseases are treated

**Keywords:** Closed psychiatric ward; acute psychiatry service; psychiatry inpatient clinic; psychiatry service; fall.

## Correspondence:

İmran Gökçen YILMAZ KARAMAN  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
e-mail: gokcenyilmz@yahoo.com

Received 10.01.2021 Accepted 24.04.2021 Online published 26.04.2021

Cite this article as:  
Yılmaz Karaman IG, Unal B, A Retrospective Evaluation of Fall Notifications in A Closed Psychiatric Ward, 2021 43 (5) 557 - 564, Doi: 10.20515/otd.857855

Dünya Sağlık Örgütü düşmeyi bir kişinin planlanmayan bir şekilde yere veya daha az yükseklikte bir zemine inmesi olarak tanımlamıştır (1). Düşmenin sonucu, hiç yaralanma olmaması veya hafif yaralanma olmasından ölüme varan bir yelpazede gerçekleşir. Düşme en sık 60 yaş üzerindeki kişilerde ölüm ile sonuçlanmaktadır. Kasıtsız ve kaza sonucu ölümlerin trafik kazalarından sonra en sık ikinci nedenidir (1).

Yatan hastalar için görülen en sık advers olay düşmelerdir (2). Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda düşme sıklığı 1000 yatan hasta\*gün birimde 3.1 ile 8.4 arasında değişmektedir (2, 3). Hastanede meydana gelen düşmeler kafa travması, fraktür gibi morbidite yaratan klinik sorunlara, mortaliteye yol açabildiği gibi yasal ve idari problemler de meydana getirebilir. Bununla birlikte düşme sonucu yapılan tetkik ve tedaviler sağlık sistemi giderlerini arttırmaktadır (4). Yasal ve idari problemlere bir örnek olarak ise Amerika'da hastanede meydana gelen düşme sonucu oluşan yaralanmalar için sigorta şirketlerinin hastanelere geri ödeme yapmamaları verilebilir (5). Ayrıca malpraktis davaları gündeme gelebilmektedir.

Düşme sıklıkla hastaya özgü etkenler ile çevresel etkenlerin belirli niteliklerde kesişimi ile meydana gelmektedir. Hastaya özgü etkenler ileri yaş, postural hipotansiyon, hareket kısıtlılığı, sık idrara çıkma ile sedasyon veya hipotansiyona neden olan ilaç kullanımı olarak sayılabilir (6). Çevresel etkenler ise çoğunlukla yetersiz aydınlatma, zemindeki bozukluklar, uygun olmayan sandalye/ yatak yükseklikleri, personel sayısında ve/ veya niteliğinde yetersizliklerdir (6).

Psikiyatri servislerinde tedavi amacıyla kullanılan kimi ilaçların sedasyon ve hipotansiyona neden olabilmesi, akut manik veya psikotik dönemler ile demans gibi hastanın işbirliğine yatkın olamadığı durumlar düşme için risk oluşturmaktadır. Düşme sıklıkları psikiyatri servislerinde 1000 yatan hasta\*gün birimde 1.25 ile 4 arasında

seyretmektedir, ancak bu oran geropsikiyatri birimlerinde 1000 yatan hasta\*gün birimde 67'ye kadar çıkabilmektedir (3, 7, 8).

Türkiye'de hastanede yatan hastaların düşme oranları konusunda özellikle hemşirelik alanında birçok yayın bulunmaktadır (9, 10). Ancak bildiğimiz kadarıyla Türkiye'deki psikiyatri servislerinde meydana gelen düşmelere odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır. Oysa psikiyatri servislerinde hastaların hem tüm gün hareketli olması, hem de psikotrop ilaç almaları düşme açısından önemli bir risk oluşturur (11).

Psikiyatri servislerinde meydana gelen düşmelerde en önemli faktör psikotrop ilaç kullanımınıdır (12). Çalışmamız psikotrop ilaçların yoğun olarak kullanıldığı kapalı psikiyatri servisindeki düşme bildirimlerini incelemeyi, bununla birlikte hastaların tüm gün hareketli olup daha düşük dozlarda psikotrop ilaç kullandıkları diğer psikiyatri servisleri ile karşılaştırma yapmayı amaçlamaktadır. Bu çalışma ile Türkçe alan yazına katkıda bulunmayı ve psikiyatri servislerinde meydana gelen düşme olaylarının karakteristiklerini inceleyerek, gelecek advers olaylara karşı nasıl önlemler alınabileceği konusunda fikir oluşturmak, ekip çalışması gerektiren psikiyatri tedavilerinde iyi klinik uygulamalara kanıta dayalı içerik sağlamak hedeflenmiştir.

## 2. Gereç ve Yöntemler

1 Ocak 2018 tarihinden 18 Nisan 2020 tarihinde kadar İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Kapalı Psikiyatri Servisi'nde yatarak tedavi görmüş olan hastalardan düşme bildirimleri yapılmış olanlar (n=27) çalışmaya dâhil edildi. Karşılaştırma yapabilmek amacıyla İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Açık Psikiyatri Servisi ve AMATEM Servisi'ndeki düşme bildirimleri de tarandı. Çalışmadan dışlama kriteri bulunmamaktaydı. Araştırma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan



Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/09/2020 tarihli 978 karar numaralı onay alındı.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kapalı Psikiyatri Servisi kadın ve erkek servislerinden meydana gelmektedir. Kendine ve/ veya çevresine zarar verme riski taşıyan, tedavi uyumu yetersiz, psikotik bozukluklar ve bipolar bozukluk gibi akut ve şiddetli seyredabilen ruhsal bozuklukların tedavi edildiği bir klinikdir. Servise giriş ve çıkışlar sağlık personeli ve güvenlik görevlileri tarafından denetlenmektedir. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Açık Psikiyatri Servisi ise ağırlıklı süregelen nevroitik bozuklukların tedavisinin yapıldığı, kendine ve/ veya çevresine zarar verme riski taşımayan hastaların tedavi edildiği, yatışların ve taburculukların istisna durumlar dışında hastanın kendi isteği ile yapıldığı bir klinikdir. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM Servisi ise bağımlılık tedavilerinin uygulandığı, tedavinin yine hastanın isteğine bağlı olarak yapıldığı bir klinikdir.

#### **Kullanılan ölçekler**

Sosyodemografik ve klinik veri formu: Çalışmacılar tarafından oluşturulan, hastanın yaşı, cinsiyeti gibi sosyodemografik verileri ile hastanın tanısı, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları gibi değişkenleri içeren form kullanıldı.

Düşme formu: Çalışmacılar tarafından oluşturulan, düşmenin hangi gün ve saatte, nerede gerçekleştiği, nasıl sonuçlandığı gibi bilgileri içeren bir form kullanıldı.

İtaki Düşme Riski Ölçeği: T.C. Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlıkta Verimlilik, Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı tarafından oluşturulan bir komisyon, hasta düşmelerinin önlenmesi amacıyla İtaki Düşme Riski Ölçeği'ni geliştirilmiştir. Hastanede yatarak tedavi gören yetişkin hastalar için kullanılır. Toplam puan hesaplanırken 11 minör risk faktörü için 1'er puan eklenirken, 8 major risk faktörünün varlığında 5'er puan eklenir. Toplam puan 5'ten küçük ise düşük riskli,

toplam puan 5'e eşit veya 5'ten büyükse yüksek riskli olarak sınıflandırılır (13, 14). Yatan hastalar için klinik hemşireleri tarafından rutin olarak uygulanan bir ölçektir.

#### **İstatistiksel analiz**

Verilerin analizi için SPSS 22.0 Paket programı kullanılmıştır. Normallik sayılışı için Shapiro Wilk testi uygulanmıştır. İstatistiksel analiz için ortanca, kartil ve frekanslar hesaplanmıştır. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıralar testi, bağımsız gruplar arasında yüzdelerin karşılaştırılması için t testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ki kare testi veya fisher's exact testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız gruplarda normal dağılım koşulları sağlanmadığında Mann-Whitney U teti kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir.

### **3. Bulgular**

#### **Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri**

Kapalı psikiyatri servisinde düşme bildirimini yapılan hastaların 22'sinin kadın (%81.5), 5'inin erkek (%18.5) olduğu görüldü. Ortanca yaş 62 (37, 67) idi.

Hastaların 6'sının (%22.2) depresyon, 6'sının (%22.2) şizofreni, 13'ünün (%48.1) bipolar bozukluk tanılarıyla takip edildiği, 2'sinin (%7.4) bu grupların dışında kalan diğer tanılar ile takip edildiği saptandı. 8 hastanın (%29.6) demans ek tanısı bulunmaktaydı. Kapalı psikiyatri servisinde düşme bildirimini yapılan hastaların 7'si (%25.9) birinci kuşak antipsikotik, 21'i (%77.7) ikinci kuşak antipsikotik, 21'i (%77.7) benzodiyazepin veya hipnotik, 13'ü (%48.1) SSRI ve/ veya SNRI, 13'ü (%48.1) duygudurum dengeleyici antikonvulzan, 7'si (%25.9) antidemansiyel tedavi almaktaydı.

9 hastanın ek olarak diyabet tanısı mevcuttu ve antidiyabetik tedavi almaktaydı (%33.3). 16 hastanın ek olarak hipertansiyon tanısı bulunmaktaydı ve antihipertansif ilaçlar kullanılmaktaydı (%59.2).

Beden kitle indeksi ortancası 30.48 (20.35, 33.3) olarak hesaplandı. Kadınların ve erkeklerin beden kitle indeksi değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ( $z=-0.292$ ,  $p=0.798$ ). Beden kitle indekslerine göre çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i (%55.6) obezite tanısı almaktaydı.

Örneklem grubunun en büyük kısmını oluşturan bipolar bozukluk tanılı hastalardan 7'si depresif atak döneminde, 3'ü manik atak döneminde ve 3'ü karma atak döneminde tedavi alırken düşme bildirimini yapılmıştı. Bipolar bozukluk tanılı hastaların yaşlarının ortanca değeri 66 (45.5, 67.0) idi, 11'i (%84.6) kadındı. Bipolar bozukluk tanılı hastalar ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet ve antipsikotik, antidepressan, benzodiyazepin, lityum kullanımı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Valproik asit kullanımı ise bipolar bozukluk hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (%69.2 vs %28.6,  $p=0.041$ ). Gruplar arasında yaş ve beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### ***Düşme ile ilgili özellikler***

Düşmelerin %63'ü hafta içi, %74.1'i mesai dışı saatlerde meydana gelmişti. Düşme yeri 13 hastada (%48.1) hasta odası, 3 hastada (%11.1) tuvalet/ banyo/ ortak alandı. 10 hastanın (%37) nerede düştüğü bilgisine ulaşamadı. Düşme sırasında 12 hastanın (%44.4) yataktan kalkmaya çalıştığı veya oturur durumdan ayağa kalkmaya çalıştığı öğrenildi. 9 hastanın (%33.3) tekrarlayan düşme öyküsü bulunmaktaydı.

Düşme öncesindeki son 24 saatte 1 hastaya (%3.7) EKT, 1 hastaya (%3.7) fiziksel tespit, 5 hastaya (%18.5) intramusküler antipsikotik enjeksiyonu uygulanmıştı. Düşme öncesinde yapılan rutin ölçümlerde hastaların kalp atım hızı 90 (82, 101), sistolik kan basıncı 114 (99, 127), diastolik kan basıncı 70 (60, 78) olarak saptandı.

Hastalar yatışın ortanca olarak 15. (6, 34) gününde düşmüştü. Toplam yatış günü ortancası 38 (30, 92) olarak hesaplandı.

Düşme öncesi İtaki Düşme Riski Ölçeği ortancası 9 (8, 15), son ölçüm ortancası 14 (9, 18) olarak saptandı. Düşme sonrası risk skorları, düşme öncesine göre anlamlı olarak yüksekti ( $z=-3.156$   $p=0.002$ ).

Düşme sonucu hiçbir hastanın başka servise veya yoğun bakıma nakli gerekmedi. Hiçbir hastada fraktür gelişmedi. 1 hastada kafa travması ve sütür gereksinimi, 2 hastada sütür gereksinimi olmadan kafa travması gerçekleşti. 5 hasta (%18.5) için nöroloji, 2 hasta (%7.4) için ortopedi, 3 hasta (%11.1) için beyin ve sinir cerrahisi kliniklerinden konsültasyon istendiği görüldü.

Düşmelerden sonra önlem olarak refakatçi çağırıldığı görüldü. Düşmeden sonra ortam güvenliği ile ilgili yapılan değerlendirmelerde 3 olguda (%11.1) ortam aydınlatmasının yeterli olmadığı, 3 (%11.1) olguda zeminin kaygan olduğu, 6 olguda (%22.2) tedavi nedeniyle düşmeye neden olan sedasyon geliştiği, 2 (%7.4) olgunun baş dönmesi nedeniyle gerçekleştiği, 2 (%7.4) olguda yatak korkuluklarının uygun durumda olmadığı, 2 (%7.4) olguda refakatçi ihtiyacı bulunduğu ancak bu ihtiyacın çeşitli sebeplerle karşılanamadığı belirtilmişti.

Kapalı Psikiyatri Kadın Servisi'nde hasta düşme sıklığı 1000 hasta\*gün birimde 1.6, Kapalı Psikiyatri Erkek Servisi'nde 0.4 olarak hesaplandı. Kadın hastaların ve erkek hastaların kapalı psikiyatri servisinde düşme oranları karşılaştırıldığında, kadın hastaların düşme sıklığının erkeklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p=0.004$ ,  $t=2.871$ ,  $df=24074$ ).

Kapalı Psikiyatri Servisinde düşme sıklığı 1000 hasta\*gün birimde 1.1, aynı hastanede yer alan Açık Psikiyatri Servisi hasta düşme hızı 1000 hasta\*gün birimde 0.21 olarak hesaplandı. Açık psikiyatri servisindeki düşme oranının kapalı psikiyatri servisinden anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ,  $t=55.444$ ,  $df=33250$ ). Yine aynı hastanede Psikiyatri Kliniği kapsamında yer alan AMATEM Servisi'nden hiç düşme bildirimini yapılmamıştı (Tablo 1'de özetlenmiştir).

**Tablo 1.** Psikiyatri kliniği içindeki servislerde düşme sıklığı

Servis		Düşme sıklığı (1000 hasta*gün birimde)
Kapalı Psikiyatri Servisi	Kadın Servisi	1.6
	Erkek Servisi	0.4
	Toplam	1.1
Açık Psikiyatri Servisi		0.21
AMATEM Servisi		0

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda bir kapalı psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda düşme bildirimlerinin geriye dönük incelenmesi yapıldı. Kapalı Psikiyatri Kadın Servisinde, Kapalı Psikiyatri Erkek Servisi'ne göre daha fazla düşme bildirimini olduğu görüldü. Kapalı Psikiyatri Servisi'nde Açık Psikiyatri Servisi'nden daha fazla düşme bildirimini yapılmıştı. AMATEM Servisi'nde belirtilen tarih aralığında hiç düşme bildiriminde bulunulmamıştı. Düşme bildirimlerinin genel özelliklerine bakıldığında genellikle kadın ve orta-ileri yaş bandında duygudurum bozuklukları tanı grubunda hastalardan oluştuğu, yatışın ilk haftalarında ve mesai saatleri dışında gerçekleştiği görüldü. Düşmelerin yaklaşık yarısının hasta odasında gerçekleştiği, düşme sonrası ortam güvenliği ile ilgili önlemlerin artırıldığı görüldü. Düşen hastaların %37'si için diğer kliniklerden konsültasyon istemi yapılmıştı.

Çalışmamızda düşmelerin yarısında hastalar 62 yaşın üzerindedir. Fisher ve arkadaşları hastanede yatarak tedavi gören ve hastanede düşen hastaların yaşlarında benzer bir dağılım tespit etmiştir ve en yüksek düşme oranı geropsikiyatri kliniklerinde bulunmuştur (2). Yaş ile birlikte ilaç metabolizmasının azalması kişiyi sedasyon gibi ilaç yan etkilerine açık hale getirebilir (15). Diğer yandan yaşla birlikte oluşması muhtemel görme ve hareket bozuklukları kişiyi düşmeye

yatkın bir duruma getirebilir. Bu bağlamda bulgularımız önceki çalışmalar ile uyumludur.

Düşme bildirimini yapılan hastaların %55.6'sı beden kitle endeksine göre obezite tanısı almaktadır. Türkiye'de çalışmamızın yapıldığı Ege Bölgesi'nde genel popülasyonda obezite sıklığı %32.4-37.5 aralığında bulunmuştur (16). Dolayısıyla düşme bildirimini yapılan hastaların beden kitle indeksleri genel popülasyona göre yüksektir. Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarının beden kitle indekslerinin incelendiği araştırmalara bakıldığında, İrlanda'da şiddetli ruhsal hastalığı olan kişilerin uzun süreli tedavilerinin yapıldığı bir psikiyatri servisinde obezite yaygınlığının %33 olarak bulunduğu görülmüştür (17). Brezilya'da yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise obezite yaygınlığı %29.4'tür (18). Çalışmamızda düşme bildirimini yapılan hastalarda bu oranlardan daha sık obezite görülmesi, obezitenin özellikle ileri yaştaki hastalarda düşme riski ile ilişkili olması ile açıklanabilir (19). Diğer yandan obezitesi olan bireylerde ortaya çıkan ilaç metabolizması değişiklikleri, psikotropoların düşmeye neden olan ortostatik hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkilerinin artışına neden olabilir (20).

Örnekleminizde akut psikiyatri kliniğinde kadınların erkeklerden daha çok düştüğü görülmüştür. Yates ve arkadaşlarının genel tıbbi birimlerde yatan ve psikiyatri

birimlerinde yatan hastalar ile yaptıkları çalışmada her iki örnekleme de kadın hastaların daha fazla düştüğü saptanmıştır (21). Poster ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psikiyatri servislerinde yatarak tedavi gören kadın hastalar erkeklere göre daha sık düşmektedir (11). Tsai ve arkadaşlarının akut psikiyatrik tedavi alan hastalarla yaptıkları çalışmada düşen hastaların %68'i kadındır (22). Fisher ve arkadaşlarının genel hastane örnekleminde yaptıkları çalışmada ise kadın ve erkek düşme sayıları eşit bulunmuş, ancak hasta\*gün birim ile düşme sıklığının hesaplanmadığı görülmüştür (2). Kadın hastaların erkeklere oranla daha sık düşmeleri, düşme bir ilaca bağlı yan etki olarak düşünüldüğünde; antipsikotik ilaçların kadınlarda daha düşük dozlarda etkili olması ve standart dozlarla kadınlarda daha yüksek serum düzeyleri meydana gelmesi ile, kadınlarda menstrual döngünün farmakokinetik ve farmakodinamiği döngüsel olarak değiştirmesi ile ilişkili olabilir (15). Çalışmamız geriye dönük olarak yapıldığından düşme bildirimini yapılmış olan hastaların sigara tüketimi ile ilgili bilgilere ulaşamamışsa da, kadın hastaların erkeklerden daha sık düşmesi genel olarak erkeklerin daha çok sigara tüketmesi ve bu nedenle ilaçların serum düzeyinin - dolayısıyla yan etkilerin- azalması ile ilişkili olabilir (15). Ayrıca kadınların advers ilaç reaksiyonu yaşama olasılığı erkeklere göre %50-%75 daha fazladır (23). Zucker ve Prendergast'e göre ise, ilaç çalışmaları etkin doz ayarlanmaları cinsiyete göre ayrılmayarak, erkek biyolojisi temel alınarak cinsiyetçi bir ideoloji ile yapılmaktadır. Bu nedenle kadınlarda advers ilaç reaksiyonları daha sık görülür (24). Çalışmamızda kadın servisinde daha çok düşme görülmüş olması bu sebeplerle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda düşen hastaların %48.1'ini bipolar bozukluk tanısı olan hastalar oluşturmaktadır. Poster ve arkadaşlarının yaptıkları büyük ölçekli bir çalışmada, düşme riski 60-70 yaş arası psikotik bozukluk tanılı hastalarda en fazla, 20 yaş altı depresyon tanılı hastalarda ise en azdır. Bipolar bozukluk tanısı düşme ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte kadın cinsiyet ve ileri yaş yüksek düşme oranları ile ilişkilidir (11). Çalışmamızda düşme bildirimini yapılan bipolar

bozukluk hastaları yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve valproat dışı ilaç tedavileri açısından diğer düşen hastalardan farklı değildir. Dolayısıyla çalışmamızda düşme bildirimini yapılan hastaların önemli bir kısmının bipolar bozukluk tanılı hastalardan oluşmasının örneklem büyüklüğü ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Akut psikiyatri servisinde düşen hastaların en çok sedatif ve hipnotik ilaçlar kullandıkları, EKT sonrası 24 saatte düşme görülebileceği, daha önce düşme öyküsü olanların tekrar düşme riskinin arttığı, bildirilmiştir (22). Düşme için risk faktörleri son 6 ayda düşmüş olmak, genel güçsüzlük hali, yürüme güçlükleri, konfüzyon, boşaltım sistemi problemleri ve ateş yüksekliği olarak sayılmıştır (7). Ancak hiç risk faktörü olmayan hastalar da tedavi esnasında düşebilmektedir (22). Diğer yandan, düşen hastalardan ortostatik hipotansiyonu olanların olduğu görülmüşse de, hiç düşmeyen hastalar ile düşen hastaların arasında bu açıdan fark saptanmamıştır (22). Çalışmamızda düşme bildirimini yapılan hastaların %33'ünde tekrarlayan düşme öyküsü olması dikkat çekmektedir. Diğer parametrelerin düşme ile ilişkisinin incelenmesi daha geniş örneklemle mümkün olabilir.

Çalışmamızda düşme en sık hasta odasında, en sık ayağa kalkma esnasında ve en sık mesai dışı saatlerde meydana gelmiştir. Ayağa kalkma esnasında olan düşmeler sedasyon ve hipotansiyon/ ortostatik hipotansiyon nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Psikiyatri servislerinde yatan hastalar sıklıkla antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve benzodiyazepin kullanmaktadır. Yatan hastalarda özellikle benzodiyazepinlerin yeni başlandığı veya dozlarının artırıldığı zamanlarda düşmeye neden olabileceği bildirilmiştir (25). Bununla birlikte ileri yaşta bütün psikotropaların düşme ile ilişkili olduğunu, riskin birden fazla psikotrop kullanımı ve yüksek doz psikotrop kullanımı ile artış gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (26).

Psikiyatri yatan hasta servislerinde düşmenin önlenmesi için özellikle ileri yaşta hastalarda ve kadın hastalarda ilaç dozlarının sedasyon ve ortostatik hipotansiyon gibi yan

etkiler dikkatli takip edilerek ayarlanması, polifarmasiden kaçınılması önem taşır (26). Ek olarak hastanın düşme riski açısından rutin olarak değerlendirilmesi, hasta eğitimi ve hasta odalarının düzenlenmesi potansiyel düşme olaylarını engelleyebilir (7). Hastanın düşme riski yüksek olarak belirlendiğinde refakatçi eşliğinde izlemi sağlanabilir veya hemşire odasına en yakın odaya transferi sağlanabilir. Rutin olarak her hastaya ilaç yan etkileri hakkında bilgi verilmeli, hastaya uzun süreli yatma veya oturmadan sonra bir süre dinlenip yavaşça kalkmasının gerekliliği anlatılmalıdır. Sık kullanılan eşyalar (örneğin su) hastanın yatağından ulaşabileceği bir yere yerleştirilmelidir. Hastaların kaymayan ayakkabı giyilmesi sağlanmalıdır. Gereksiz ekipmanlar serviste bulunmamalı; kaymaları engellemek için zeminin kuru tutulması sağlanmalı, aydınlatma uygun şekilde yapılmalıdır (27). Psikiyatri servislerinde yaşanan düşmeler sonucunda genellikle ciddi yaralanma bildirilmemiştir (7, 22). Ancak 75 yaş ve üzerinde olmak ciddi yaralanmalar için risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (2).

Çalışmamızda mesai dışı saatlerde hasta düşmelerinin daha sık olması nöbet koşullarında servisteki personel sayısının azalması ile ilişkili olabilir. 2016 yılı verilerine göre Türkiye’de 100,000 kişi için hemşire veya ebe sayısı 257; 2017 yılı verilerine göre Türkiye’de 100,000 kişi için hekim sayısı 181’dir. Bu sayılar dünya ortalamasının üzerinde olsa da, gelişmiş ülkelere kıyasla daha düşüktür (28). Personel sayısının arttırılması ile psikiyatri servislerinde yatan hastalara daha nitelikli bakım ve tedavi verilebilir. Bununla birlikte personel düşme riski ve düşmenin önlenmesi konularında bilgilendirilmelidir.

Scanlan ve arkadaşlarının Avustralya’da yaptıkları çalışmada genel psikiyatri kliniğinde düşme oranı 1000 hasta\*gün birimde 0.76, akut psikiyatri kliniğinde ise 1.44 olarak hesaplanmıştır (7). Fisher ve arkadaşlarının Amerika’da bir üçüncü basamak hastanesinde yaptıkları çalışmada psikiyatri kliniğinde düşme hızı 1000 hasta\*gün birimde 6.36 bulunmuştur (2). Poster ve arkadaşlarının çalışmasında yine Amerika’da bir üçüncü basama hastanede erişkin psikiyatri kliniğinde düşme hızı 1000

hasta\*gün birimde 4.1, geriatrik psikiyatri bölümünde 11.3 olarak saptanmıştır (11). Çalışmamızda akut psikiyatri kliniğinde düşme sıklığı 1000 hasta\*gün birimde 1.1, genel psikiyatri kliniğinde 0.21’dir; bu rakamların yapılan çalışmalara kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde hastanede yatarak tedavi görenlerde düşme oranları geniş bir aralıkta raporlanmıştır. Bunun sebebi servisteki hastaların tanı grupları, servisteki rutin aktiviteler, fiziksel koşullar, verilen bakımın biçimi veya kültür olabilir. Ayrıca kayıt ve raporlama yanlışlıkları da düşme oranlarını etkileyebilir (3).

Bakım kalitesi veya servis güvenliği değerlendirilirken düşme oranlarının bir ölçüt olarak seçilmesi kayıt ve raporlama yanlışlığı olarak sonuçlanabilir. Bunun yanı sıra düzenli kayıt yapan merkezler yanlış olarak daha olumsuz değerlendirilebilirler (3). T.C. Sağlık Bakanlığı’nın Sağlıkta Kalite Standartları’na göre düşme oranları bir bakımda kalite ölçütüdür (29). Bu ölçütlere göre kurumlar denetlendiğinden, çalışmamızın verilerinde kayıt ve raporlama yanlışlığı olabilir. Yani, örneklemimizdeki düşme oranlarının literatürdeki örneklere göre daha düşük olması, daha az rapor edilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Türkiye’deki psikiyatri servislerinde yatan hastalarda düşme ile ilgili ilk çalışmadır. Bir akut psikiyatri kliniğinde yatan hastalardan 2 yıl içinde düşenler değerlendirilmiştir. Çalışmamızın gözlem ile değil retrospektif raporlamalar aracılığıyla yapılmış olması, raporlarda eksik verilerin bulunması, tek bir merkezden yapılmış olması kısıtlılıklardandır. Bazı düşmelerin hiç raporlanmamış olması olasıdır.

Düşme psikiyatri servislerinde bakım kalitesini azaltan, önlenemez bir advers olaydır. Akut ve şiddetli hastalıkların tedavisinin yapıldığı kapalı psikiyatri servislerinde düşmenin önlenmesi açısından düşme ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi, dolayısıyla düşme bildirimlerinin yapılması önem taşımaktadır. Kadın hastaların ve ileri yaştaki hastaların ilaç tedavisi düzenlenirken ilaç metabolizması dikkate alınarak daha düşük dozlar

kullanılması, hastaların rutin olarak düşme riski açısından değerlendirilmesi, hasta eğitimi ve servisin düşme riski göz önünde bulundurularak düzenlenmesi ve idaresi düşmeleri engelleyebilir.

## KAYNAKLAR

- World Health Organization (16.01.2018) Falls. Erişim tarihi: 10.01.2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Fischer ID, Krauss MJ, Dunagan WC, et al. Patterns and predictors of inpatient falls and fall-related injuries in a large academic hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:822-827.
- Healey F, Scobie S, Oliver D, Pryce A, Thomson R, Glampson B. Falls in English and Welsh hospitals: a national observational study based on retrospective analysis of 12 months of patient safety incident reports. *Qual Saf Health Care.* 2008;17:424-430.
- Fields J, Alturkistani T, Kumar N, et al. Prevalence and cost of imaging in inpatient falls: the rising cost of falling. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:281-286. Published 2015 Jun 3.
- Rosenthal MB. Nonpayment for performance? Medicare's new reimbursement rule. *N Engl J Med.* 2007;357:1573-75.
- Miake-Lye IM, Hempel S, Ganz DA, Shekelle PG. Inpatient fall prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158:390-396.
- Scanlan J, Wheatley J, McIntosh S. Characteristics of falls in inpatient psychiatric units. *Australas Psychiatry.* 2012;20:305-8.
- Oliver D, Healey F, Haines TP. Preventing falls and fall-related injuries in hospitals. *Clin Geriatr Med.* 2010;26:645-92.
- Yaşar G, Türk G. Hasta düşmelerinde risk faktörlerinin belirlenmesi. *Hemşirelik Bilimi Dergisi.* 2018;1:15-20.
- Özşaker E, Yapsu F, Demir Yılmaz G. Cerrahi kliniğinde yatan 65 yaş üstü hastaların düşme risklerinin belirlenmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019;16:245-9.
- Poster EC, Pelletier LR, Kay K. A retrospective cohort study of falls in a psychiatric inpatient setting. *Hosp Community Psychiatry.* 1991;42:714-20.
- Wang M, Wu Q, Yu M. Medication use as a risk factor for inpatient falls in Department of Psychiatry. *Journal of Discrete Mathematical Sciences and Cryptography.* 2018;21:1335-40.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2011) İtaki Düşme Riski Ölçeği. Erişim tarihi: 10.01.2021, <https://kalite.saglik.gov.tr/TR,13486/itaki-dusme-riski-olcegi.html>
- Kadıoğlu FG, Bahşi İ. Şemseddin-i İtakî ve İtakî Düşme Riski Ölçeği hakkında bilgi notları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2019;23:136-8.
- Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1324-33.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA), T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No 1132, Ankara 2019.
- Udo I, Mooney M, Newman A. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in a long-stay psychiatric unit. *Irish journal of psychological medicine.* 2011;28:205-8.
- Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2007;29:330-6.
- Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2012;60:124-9.
- Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, Van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clinical pharmacokinetics.* 2012;51:277-304.
- Yates KM, Creech Tart R. Acute care patient falls: evaluation of a revised fall prevention program following comparative analysis of psychiatric and medical patient falls. *Appl Nurs Res.* 2012;25:68-74.
- Tsai YF, Witte N, Radunzel M, Keller ML. Falls in a psychiatric unit. *Appl Nurs Res.* 1998;11:115-121.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions?. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:349-351.
- Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ.* 2020;11:32.
- Skinner BW, Johnston EV, Saum LM. Benzodiazepine initiation and dose escalation: A risk factor for inpatient falls. *Annals of Pharmacotherapy.* 2017;51:281-5.
- Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1999;47:30-9.
- Oksel E. Düşmeye hemşire bakışı ve değerlendirmesi. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi.* 1:140-2.
- Kalanlar B. Türkiye'nin Yüzüncü Yılında Sağlık Sektörü, Mevcut Durum ve Öngörüler. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi.* 2018;21:495-510.
- Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları: Gösterge Yönetimi Rehberi (Sürüm 2.1). Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1175. Ankara, Temmuz 2020. ISBN: 978-975-590-770-3.

## TEŞEKKÜR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği hemşirelerine teşekkürler