

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
On Behalf of Suleyman Demirel University
Prof.Dr. Alim KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Prof. Dr. Tolga ATAY
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Sabriye ERCAN
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Prof. Dr. Mekin SEZİK
Prof. Dr. Taylan OKSAY
Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Prof. Dr. Tolga ATAY
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY
Prof. Dr. Levent DUMAN
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Sabriye ERCAN
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Doç. Dr. Selma KORKMAZ
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Dr. Vehbi Atahan TOĞAY

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutdf



Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)
Prof. Dr. Emin Ergen (Türkiye)
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)
Prof. Dr. Füsün Özer (Amerika Birleşik Devletleri)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)
Prof. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Türkiye)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)
Dr. Sherief ELZAHAR (Mısır)
Prof. Dr. Tolga ATAY (Türkiye)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyur (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.

• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluşuyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almaktadır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgu sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelere yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullarımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
 - Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
 - Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
 - Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
 - Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
 - Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
 - Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir.
- Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

Kaynaklar

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki'den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, '(2-6)' gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

Dergi için;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

Kitap için;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Kitap bölümü için;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

Web sitesi için;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

Bildiriler için;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

Tez için;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

Geri Çekme veya Reddetme

Yazıyı Geri Çekme: Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

Yazı Reddi: Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Kabul sonrası

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

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

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

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

Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author s)'s name, title and institution, corresponder authour's contact information, Name of the organization supporting the research
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts

and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

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

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited

with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

References

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)". Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555
For books; Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet].

Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

Retraction or Reject

Manuscript Retraction: For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration. **Manuscript Reject:** The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Revisions should be submitted within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

İntertrakterik Femur Kırıklarında Ekstramedüller Tespit, Fonksiyonel Sonuçlar ve Güncel Literatür Emrah KOVALAK	371
Plevral Efüzyon Gelişen Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastaların Değerlendirilmesi; Bir Klinik Deneyimi Mustafa KUZUCUOĞLU, Mehmet Nur KAYA, Uğur ERGÜN, Ali Cem YEKDEŞ	379
Nüks Primer Spontan Pnömotoraks Tedavisinde İki Farklı Mekanik Plevral Abrazyon Yönteminin Karşılaştırılması Hıdır Esme	385
Yaşlı Hastalarda Laparoskopik Kolesistektominin Farklılıkları ve Güvenilirliği Ahmet TÜRKAN, Ahmet ERDOĞAN, Uğur KILINÇ	391
Akne Vulgaris Hastalarında İsoetretinoin Tedavisinin Serum Ürik Asit ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması Havva Hilal AYVAZ, Selma KORKMAZ, İljal ERTURAN, Mehmet YILDIRIM, Emrah ATAY	397
Karaciğer Transplantasyonunda Mikrokozimizm Olmadan Tolerans Mümkün Müdür? Murat ÇAĞ, Sevda Yeşim ÖZDEMİR	403
Akut Koroner Sendrom Olmayan Tip 2 Diyabetik Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı İle MPV İlişkisinin Araştırılması Ayça TÜNER CABBAR, Mustafa Aytekin ŞİMŞEK, Burak HÜNÜK, Olcay ÖZVEREN, Özge GÜZELBURÇ, Muzaffer DEĞERTEKİN	411
Proksimal Ulna'nın Anatomik Mimarisi ve Açılanmaları Kenan ÖZTÜRK, Berfu ÖZDEMİR, Ahmet DURSUN, Yedigir KASTAMONİ, Soner ALBAY	419
Stabil Koah Olgularında Plazma Laktat Düzeyi Aylin PIHTILI, Konul MAMMADOVA, Esen KIYAN	427
Diş Hekimliği Öğrencilerinin Engellilere Yönelik Tutumlarının Belirlenmesi İşin KÜRÇÜOĞLU, Mesut ERGAN, Tuğçe Gül ELMAS ALSINI, Tahir KESKİN, Abdullah Mayunan ALSINI, Ferdi BAŞKURT	433
İntertrakterik Femur Kırıklarının Tedavisinde Kullanılan İki Farklı Proksimal Femur Çivisinin Klinik ve Radyolojik Sonuçları Mirza Zafer DAĞTAŞ, Ömer Kays ÜNAL	441
Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Ateroskleroz İle İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi Hakan YÜCEL, Suzan TABUR, Sadettin ÖZTÜRK, Mustafa ARAZ, Hale ÇOLAKOĞLU ER, Ertan VURUŞKAN	449
Vitis Vinifera Çekirdek Özütü Kullanılarak Altın Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi ve Kolon Kanseri (Ht-29) Hücrelerinde Anti-Kanser Özelliklerinin Değerlendirilmesi Selim GENÇ, Suray PEHLİVANOĞLU, Çiğdem AYDIN ACAR, Şükriye YEŞİLOT	455
Acil Serviste Geçici İskemik Atak Tespitinde Biyobelirteç Olarak Serum Kopeptin Düzeyi: Prospektif Bir Vaka Kontrol Çalışması Hamit Hakan ARMAGAN, Kıvanç KARAMAN, Derya YALÇIN YILMAZ, Vedat Ali YÜREKLİ, Özgür ÖNAL, Abdurrahman ŞİMŞEK, Fevziye Burcu ŞİRİN, Nesrin Gökben BECEREN, Önder TOMRUK	465
Yanık Merkezinde Fiziki Yapı Ve Sistem Değişikliğinin Hasta Çıktılarına Etkileri Merve AKIN, Günel GARALOVA, Ali Emre AKGÜN	473
Ağır Covid-19 Pnömonisinde Pulse Steroid Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkisi Ahmet BİNDAL	479
Hatalı Eşleşme Genlerinden Mlh1, Pms2, Msh6, Msh2'ın Mide Kanserlerinde İmmünohistokimyasal Ekspresyonu; Bir Doku Mikroarray Çalışması Gamze ERKİLİNÇ, Nermin KARAHAN, Şirin BAŞPINAR, Zümrüt Arda KAYMAK, Şehnaz EVRİMLER	487
Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması Özgür ÖNAL, Fatma Yağmur EVCİL, Hande Nur EROĞLU, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	499
Modifiye Sistemik İnflamasyon Skoru Yüksek Derece Displazili Kolorektal Poliplerde İnvaziv Karsinom Varlığını Öngörmede Kullanılabilir Tezcan AKIN, Serhat OCAKLI, Gizem GÜNEŞ, İbrahim DOĞAN, Merve AKIN, Erdinç ÇETİNKAYA, Hüseyin BERKEM, Sadettin ER, Mesut TEZ	507
Olgu Sunumları	
Yeni Doğanda Görülen Lignöz Konjoktivit ve Dandy-Walker Sendromu İlişkisi: Nadir Bir Olgu Süleyman DEMİR, Önder AYYILDIZ, Gökhan ÖZGE	515
Mandibula Metastazi İle Tanı Alan Nadir Bir Metastatik Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom Olgusu Özlem DURAK, Şirin BAŞPINAR, Ramazan Oğuz YÜCEER, Gülperi KOÇER	519
Postherpetik Nevraljili Hastaya Kapsaisin Patch (%8) İşlemi Öncesinde Yapılan Erektör Spina Plan Bloğu: Olgu Sunumu Miraç ALASU, Fahrettin KIRÇIÇEK, Pakize KIRDEMİR	525
Derlemeler	
Fibromiyalji Sendromu Olan Hastalarda MiRNA Profillerinin Rolü ve Önemi Khayala RASULOVA, Melek PEHLİVAN, Banu DİLEK, Sefa KIZILDAĞ	529
Editöre Mektup	
Türkiye'de Sağlık Okuryazarlığı Serdar ÖZDEMİR, Hatice AKÇA	535

Contents

Clinical Investigations

Extramedullary Fixation, Functional Results And The Current Literature In Intertrochanteric Fractures Of Femur Emrah KOVALAK	371
Evaluation Of Chronic Renal Failure Patients With Pleural Effusion; One Clinic Experience Mustafa KUZUCUOĞLU, Mehmet Nur KAYA, Uğur ERGÜN, Ali Cem YEKDEŞ	379
Comparison Of Two Different Mechanical Pleural Abrasion Methods In The Treatment Of Recurrent Primary Spontaneous Pneumothorax Hıdır Esme	385
Differences And Reliability Of Laparoscopic Cholecystectomy In Geriatric Patients Ahmet TÜRKAN, Ahmet ERDOĞAN, Uğur KILINÇ	391
Evaluation Of The Effects Of Isotretinoin Treatment On Serum Uric Acid And Mean Platelet Volume In Patients With Acne Vulgaris Havva Hilal AYVAZ, Selma KORKMAZ, İjjal ERTURAN, Mehmet YILDIRIM, Emrah ATAY	397
Tolerance Without Microchimerism: Is That Possible In Liver Transplantation? Murat ÇAĞ, Sevda Yeşim ÖZDEMİR	403
Evaluation Of The Relationship Between Mpv And Severity Of Coronary Artery Disease In Type 2 Diabetic Patients Without Acute Coronary Syndrome Ayça TÜRER CABBAR, Mustafa Aytek ŞİMŞEK, Burak HÜNÜK, Olcay ÖZVEREN, Özge GÜZELBURÇ, Muzaffer DEĞERTEKİN	411
Anatomical Architecture And Angulations Of The Proximal Ulna Kenan ÖZTÜRK, Berfu ÖZDEMİR, Ahmet DURSUN, Yedigir KASTAMONİ, Soner ALBAY	419
Lactate Level In Stable Copd Patients Aylin PIHTILI, Konul MAMMADOVA, Esen KIYAN	427
Determination Of The Attitudes Of Dentistry Students Towards Disabled People Işın KÜRKÇÜOĞLU, Mesut ERGAN, Tuğçe Gül ELMAS ALSİNİ, Tahir KESKİN, Abdullah Mayunan ALSİNİ, Ferdi BAŞKURT	433
Clinical And Radiological Results Of Two Different Proximal Femur Nails Used In The Treatment Of Intertrochanteric Femur Fractures Mirza Zafer DAĞTAŞ, Ömer Kays ÜNAL	441
The Evaluation Of Atherosclerosis Related Parameters In Patients With Hashimoto's Thyroiditis Hakan YÜCEL, Suzan TABUR, Sadettin ÖZTÜRK, Mustafa ARAZ, Hale ÇOLAKOĞLU ER, Ertan VURUŞKAN	449
Green Synthesis Of Gold Nanoparticles Using Vitis Vinifera Seed Extract And Evaluation Of Anti-Cancer Properties In Colon Cancer (Ht-29) Cells Selim GENÇ, Suray PEHLİVANOĞLU, Çiğdem AYDIN ACAR, Şükriye YEŞİLOT	455
Serum Copeptin Level As A Biomarker For Detecting Transient Ischemic Attack In The Emergency Room: A Prospective Case-Control Study Hamit Hakan ARMAGAN, Kıvanç KARAMAN, Derya YALÇIN YILMAZ, Vedat Ali YÜREKLİ, Özgür ÖNAL, Abdurrahman ŞİMŞEK, Fevziye Burcu ŞİRİN, Nesrin Gökben BECEREN, Önder TOMRUK	465
The Effects Of Physical Structure And System Change In The Burn Center On Patient Outcomes Merve AKIN, Günel GARALOVA, Ali Emre AKGÜN	473
Effect Of Pulse Steroid Therapy On Mortality In Severe Covid-19 Pneumonia Ahmet BİNDAL	479
The Immunohistochemical Expressions Of Mismatch Repair Genes MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 In Gastric Cancer; A Tissue Microarray Study Gamze ERKİLİNÇ, Nermin KARAHAN, Şirin BAŞPINAR, Zümrüt Arda KAYMAK, Şehnaz EVRİMLER	487
The Validity And Reliability Of The Beliefs About Thirdhand Smoke (Baths) Turkish Form Özgür ÖNAL, Fatma Yağmur EVCİL, Hande Nur EROĞLU, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	499
The Modified Systemic Inflammation Score Can Be Used To Predict The Presence Of Invasive Carcinoma In Colorectal Polyps With High-Grade Dysplasia Tezcan AKIN, Serhat OCAKLI, Gizem GÜNEŞ, İbrahim DOĞAN, Merve AKIN, Erdinç ÇETİNKAYA, Hüseyin BERKEM, Sadettin ER, Mesut TEZ	507
Case Reports	
Ligneous Conjunctivitis In A Dandy-Walker Syndrome: A Rare Case Süleyman DEMİR, Önder AYYILDIZ, Gökhan ÖZGE	515
A Rare Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Case Diagnosed With Mandibula Metastasis Özlem DURAK, Şirin BAŞPINAR, Ramazan Oğuz YÜCEER, Gülperi KOÇER	519
Erector Spina Plan Block Before Capsaicin Patch (8%) Procedure In A Patient With Postherpetic Neuralgia: Case Report Miraç ALASU, Fahrettin KIRÇIÇEK, Pakize KIRDEMİR	525
Reviews	
The Role And Importance Of MiRNA Profiles In Patients With Fibromyalgia Syndrome Khayala RASULOVA, Melek PEHLİVAN, Banu DİLEK, Sefa KIZILDAĞ	529
Letter to the Editor	
Health Literacy In Turkey Serdar ÖZDEMİR, Hatice AKÇA	535

İNTERTROKANTERİK FEMUR KIRIKLARINDA EKSTRAMEDÜLLER TESPİT, FONKSİYONEL SONUÇLAR VE GÜNCEL LİTERATÜR

EXTRAMEDULLARY FIXATION, FUNCTIONAL RESULTS AND THE CURRENT LITERATURE IN INTERTROCHANTERIC FRACTURES OF FEMUR

Emrah KOVALAK

SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD

Cite this article as: Kovalak E. Extramedullary fixation, functional results and the current literature in intertrochanteric fractures of femur. Med J SDU 2021; 28(3): 371-378.

Öz

Amaç

Pertrokanterik kırıklar kalça kırıklarının yaklaşık %50'sini oluşturan, yüksek oranlarda mortaliteye sahip kırıklardır. Tedavideki temel amaç anatomik redüksiyon, redüksiyonun stabil bir tespit ile korunması ve erken mobilizasyon ile rehabilitasyondur. Dinamik kalça vidaları (DHS) intertrokanterik kırıkların tedavisinde altın standart olarak kabul edilmekle beraber, sabit açılı plaklar, intramedüller çiviler ve eksternal fiksatörler de kullanılmaktadır. Ancak, özellikle instabil kırıklar olmak üzere kesin kabul görmüş bir tespit materyali yoktur. Bu çalışma ile intertrokanterik kırıkların ekstramedüller tespitinin fonksiyonel sonuçlarının güncel literatürün ışığında tartışılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Evans tip 1 ve tip 2 intertrokanterik femur kırığı tanısı ile açık redüksiyon ve internal tespit yapılan, ameliyat sonrası 1 yılı tamamlamış 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Anteroposterior ve lateral radyografilerde, varus – valgus açılanması ve redüksiyon kaybına bakıldı. Fonksiyonel skorlama amacı ile Harris Kalça Skoru (HHS) ve Travmatik Kalça Skalası (TKS) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 18 hasta alındı. Yaş ortalaması 52,5 yıl,

hastanede kalış süresi ortalama 7 gün ve takip süresi 22 ay idi. Hastaların 4'ü trafik kazası, 14'ü düşme nedeni ile başvurmuş idi. Kırıkların 17'si tip 1, biri tip 2 idi. Tip 1 kırıkların 10'u stabil, 7'si instabil idi. 13 hastada dinamik kalça vidası (DHS), 5 hastada dinamik kondiler vida (DCS) kullanılmış idi. Fonksiyonel sonuçlar HHS göre 14 hastada mükemmel, 3 hastada iyi, 1 hastada kötü sonuç. TKS göre 9 hasta mükemmel, 7 hasta iyi, 1 hasta kötü, 1 hasta başarısız olarak değerlendirildi. 12 hastada varus açılanması (ortalama 8,25°), 3 hastada valgus açılanması (ortalama 4,6°) saptandı. 3 hastada (Evans tip 1 instabil) boyun-cisim açısında değişim saptanmadı. Kayma miktarı instabil kırıklarda ortalama 5,34 mm. ve stabil kırıklarda 1,76 mm. idi. Hiçbir hastada non-union, cut-out ve femur cisim medializasyonu, enfeksiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve myositis ossifikans görülmedi. Bir hastada mal-union gelişti ancak revizyon yapılmadı.

Sonuç

Kırık tipi ameliyat sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden olup mekanik olarak stabil redüksiyon ve bunun korunması başarıyı sağlayan ana etkidir. Artan revizyon insidansı mortaliteyi de arttırmaktadır. Mevcut literatür ideal implantı tarif etmekten uzak olmakla beraber her bir implantın kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Proksimal femoral çiviler, implant yetmezliği, kanama miktarı, kısa hastanede kalış süresi ile DHS'ye göre daha avantajlı gözükmektedir. Proksimal femoral anatomik plaklar da kırık

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emrahkavalak@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.09.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.12.2018

ORCID IDs of the authors: E.K. 0000-0003-0121-9082

tipine göre alternatif olarak akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntertrokanterik kırık, dinamik kalça çivisi, kalça kırıkları

Abstract

Objective

Pertrochanteric fractures consist 50% of the hip fractures with a high rate of morbidity. The primary aim in treatment is anatomic reduction, preserving of the reduction with stable fixation and early mobilization with rehabilitation. Dynamic hip screws (DHS) are accepted as the golden standard in treatment of the these fractures. On the other hand, fixed angle plates, intramedullary nails and external fixators are also used. However, there is no consensus on the implant choice in the management of intertrochanteric fractures particularly for the unstable fractures. The aim of the present study is to discuss the functional results of the extramedullary stabilization of intertrochanteric fractures in the light of the current literature.

Materials and Methods

In the present study, the patients over 18 years of age who had Evans type 1 and type 2 intertrochanteric fractures that were managed by open reduction and internal fixation and, completed post-operative 1 year retrospectively evaluated. Varus, valgus angulation and loss of reduction evaluated in the anterior-posterior radiographs. Harris Hip Score (HHS) and Traumatic Hip Scale (THS) were used to assess functional evaluation.

Results

Eighteen patients were included in the study. Mean age of the patients was 52,5 years old, mean stay in

the hospital was 7 days and mean follow-up time was 22 months. Cause of the admission to the hospital was traffic accident in 4 patients and was falling in 14 patients. Seventeen of the fractures were type 1 and one was type 2. Ten of the type 1 fractures were stable and, 7 were unstable. DHS was used in 13 of the patients and, DCS was used in 5 of the patients. Functional results according to HHS; 14 excellent, 3 good, 1 poor and according to THS; 9 excellent, 7 good, 1 poor and 1 unsuccessful. Varus angulation occurred in 12 patients with a mean angle of 8,25° and, valgus angulation occurred in 3 patients with a mean angle of 4,6°. In 3 patients (Evans type 1 unstable) no change occurred in neck-shaft angle. Mean sliding was 5,34 mm in unstable fractures and, was 1,76 mm in stable fractures. Non-union, cut-out and femoral shaft medialization, infection, deep venous thrombosis, pulmoner emboli and myositis ossificans was seen in none of the patients.

Conclusion

Type of the fracture is one of the important factors affecting mortality. Mechanically stable reduction and preserving of the reduction is the main effect that provides success. The increased revision incidence also increases mortality. The present literature is far away from describing the ideal implant. But, every implant has own advantages and disadvantages. Proximal femoral nails seem more advantageous than DHS considering implant failure, bleeding amount and shorter hospitalization time. And also, proximal anatomic plates must be kept in mind for the certain types of the fractures.

Keywords: Intertrochanteric fracture, dynamic hip screw, hip fracture

Giriş

Kalça kırıkları ağırlıklı olarak yaşlı popülasyonu etkileyen, yüksek mortalite, morbidite oranlarına sahip kırıklar olup, insidansı cinsiyet, ırk ve ülkelere göre farklılık göstermektedir (1). Pertrokanterik kırıklar ise kalça kırıklarının yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadır (2). Mortalite oranı %4,5 ila %47 olarak bildirilmektedir (1,2).

Pertrokanterik kırıkların tedavisindeki amaç, kırığın anatomik redüksiyonu, redüksiyonun stabil bir tespit ile korunması ve ameliyat sonrası dönemde erken mobilizasyon ile rehabilitasyondur. Bu amaçlar doğrultusunda dinamik kalça vidası (DHS), sabit açılı plaklar, intramedüller çiviler ve eksternal fiksatörler

olmak üzere birçok tespit yöntemi tanımlanmış ve kullanılmaktadır (3).

Dinamik kalça vidaları intertrokanterik kırıkların tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (4). Biyomekanik özellikleri nedeni ile yük verme ile kırık hattında kontrollü çökmeye-gömülmeye izin vererek kırığın stabilizasyonunu artırırken iyileşme sürecini kısaltırlar (1,3). Kısalık, distal fragmanın medializasyonu, cut-out ve varizasyon ise özellikle ters oblik ve bazı instabil kırıklarda karşılaşılan başlıca sorunlardır (2,4). Gamma çivileri de uzun yıllar kullanılmış olmasına rağmen yüksek oranda erken ve geç femur kırığı insidansı ile kötü uzun dönem sonuçlarına sahiptir (4). Gamma çivilerinin implanta bağlı komplikasyonları göz önünde bulundurularak geliştirilen proksimal

femoral çivilerde (PFN) bu sorunlar aşılmış ve düşük komplikasyon oranı, başarılı açılma ve rotasyonel stabilite ve erken yük verme avantajı ile yaygın kullanım alanı bulmuştur (4). Ancak, cut-out, femur cisim kırıkları, Z ve ters Z etkisi sık bildirilen komplikasyonlar olarak literatürde yer almaktadır (5). Çivilemenin mümkün olmadığı parçalı kırıklarda ise proksimal femoral anatomik plaklar alternatif olarak kullanılmaktadırlar ve özellikle lateral trokanterik duvar kırığı bulunan hastalarda femur boynunda çoklu açılma tutulumu ile avantaj oluşturmaktadırlar (2).

Stabil pertrokanterik kırıklar genellikle DHS ile tedavi edilirken, instabil kırıklar için hala kesin bir tespit yöntemi belirlemek mümkün değildir (2). Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde sefalomedüller çiviler biyomekanik avantajları nedeni ile özellikle instabil kırıklarda DHS'nin yerini almaya başlamıştır (2,6).

Mevcut çalışmalar, özellikle instabil intertrokanterik kırıklar olmak üzere intramedüller sistemlerin ekstra-medüller sistemlere olan üstünlüğünü göstermekten uzak olup, ideal tespit yöntemi üzerindeki belirsizlik ve %20'lere varan komplikasyon oranları devam etmektedir (5,7-10).

Yukarıda söz konusu olan sorunlar doğrultusunda bu çalışma ile intertrokanterik femur kırıklarının ekstra-medüller tespitinin fonksiyonel sonuçlarını güncel literatürün ışığında tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Evans tip 1 ve Evans tip 2 intertrokanterik femur kırığı tanısı ile açık redüksiyon ve DHS veya dinamik kompresyon vidası (DCS) ile internal tespit yapılan, ameliyat sonrası en az 1 yılını tamamlamış 18 yaş üstü hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve sonuçların mevcut literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastaların anteroposterior (AP) ve lateral radyografileri elde edildi ve radyografilerde, varus – valgus açılanması ve redüksiyon kaybına bakıldı. Bu değerlendirme amacı ile erken ameliyat sonrası radyografilerle karşılaştırma yapıldı. Redüksiyonun kalitesi; proksimal femoral varus açısı $<5^{\circ}$ (anatomik), 5° - 10° (kabul edilebilir), $>10^{\circ}$ (kötü) olmak üzere literatürde belirtildiği şekilde tanımlandı (11). Fizik muayeneleri yapılarak kalça eklemine hareket kısıtlılığı ve alt ekstremitede uzunluk farkı olup olmadığı değerlendirildi. Fonksiyonel skorlama amacı ile Harris Kalça Skoru (HHS) (12) ve Travmatik Kalça Skalası (TKS) kullanıldı.

Cerrahi Teknik

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında, standart ameliyat masasında supin pozisyonda ve C- kollu skopi eşliğinde gerçekleştirildi. Ameliyattan 1 saat önce 1 gr. sefazolin sodyum (Cezol IM/IV 1gr 1 flakon, Deva Holding A.Ş.) ile profilaksi yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde cerrahi profilaksi 4 -1 gr olacak şekilde 24 saate tamamlandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (Clexane 6000 Anti-Xa IU/ 0.6 ml 1-1, Sanofi-Aventis) acil serviste hasta kabulünden sonra başlandı ve ameliyat sonrası dönemde 3 hafta devam edildi.

Trokanter majörün apeksinden başlayan düz lateral insizyon ile girildikten sonra, cilt, cilt altı ve fasya geçildi. Vastus lateralis kası yapışma yerinin distalinden 'L' şeklinde kesilerek anteriora ekarte edildi. Diseksiyon esnasında özellikle çok parçalı kırıklarda parçaların vaskülaritesinin korunmasına azami dikkat edilerek sadece plağın yerleştirileceği yüzeyin diseke edilmesine özen gösterildi.

Vidanın üzerinden uygulanacağı 2,4 mm.'lik kılavuz tel, DHS için 135 derecelik açı kılavuzu kullanılarak vastus lateralis kasının yapışma yerinin distalinden skopi eşliğinde femur boynuna doğru gönderildi. Skopide AP görüntüde santral ya da hafif inferior yerleşimli olmasına, lateral görüntüde ise santral yerleşimli olmasına azami özen gösterildi. Ek olarak kılavuz tel ucunun subkondral mesafeye uzaklığının 5-10 mm. olmasına dikkat edildi. DCS için 2,4 mm. lik kılavuz tel 95 derecelik açı kılavuzu kullanılarak trokanter majörün lateralinde, trokanter majörün anterioru ile 1/3 orta kesişme yeri belirlenerek femur boynunun ortasında olacak şekilde gönderildi.

C-kollu skopi eşliğinde kılavuz telin pozisyonu kontrol edildikten sonra lag vidasının boyu kararlaştırılarak kılavuz tel üzerinden üçlü oyuncu ile vida yuvası açıldı. Tel çıkartılarak vida yerleştirildi ve plak namlusu vida cismi üzerinden kaydırılarak yerleştirildi ve femur cismine vida ile tespit edildi. Takiben kompresyon vidası yerleştirildi. Bu şekilde lag vidasının distale kayarak kompresyon yapması sağlandı. Son olarak femoral tespit tamamlandı ve kanama kontrolü takiben katlar hemovak dren yerleştirilmesinin ardından uygun olarak kapatıldı.

Ameliyat Sonrası Dönem

Drenler ameliyat sonrası 24. saatte çıkartıldı. Ameliyat sonrası ilk gün hastalar öncelikle yatak içerisinde oturtuldu. İzometrik kuadriseps egzersizleri ve tolere edebildikleri kadarı ile pasif ve aktif kalça eklemi hareketlerine başlandı. Ağrı durumuna göre mobilize olabilenler yürüteç yardımı ile yük vermeden parmak ucu

yere degecek şekilde mobilize edildiler. Hastalar ek bir komplikasyon gelişmediği sürece ameliyat sonrası 3. gün taburcu edildiler.

Hastalara taburcu olurken ağrı kesici ve DMAH reçete edildi. Ameliyat sonrası 15. gün hastaların dikişleri alındı. Rutin poliklinik kontrolleri 6. haftada, 3, 6 ve 12. aylarda yapıldı.

Ameliyat sonrası dönemde kısmi yük kararı 6-7 haftalarda radyografilerde en az 3 kortekste kaynamanın kallus dokusunun izlenmesine göre verildi. Takiben tedricen yük tolere edebildiği kadar artırıldı ve 12. haftada tüm hastalarda tam yük verilmesi sağlandı.

Bulgular

Çalışmaya 3'ü (%16,6) kadın, 15'i (%83,4) erkek olmak üzere 18 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 52,5 (19-87) idi. Bayan hastaların yaş ortalaması 37,6 (19-68), erkek hastaların yaş ortalaması ise 55,4 (27-87) idi. Ortalama hastanede kalış süresi 7 (3-21) gün idi. Ortalama takip süresi 22 ay (12ay-39 ay) idi.

On sekiz hastanın etiolojisine baktığımızda, 4 (%22,2) trafik kazası, 14 (%77,8) düşme idi. Düşmelerin ise 4'ü (%21,58) yüksekte düşme, 10'u (%71,42) basit düşme idi. Bu hastalarda travmaya bağlı ek patoloji bulunmamakta idi (Şekil 1).

Dokuz hastada sağ, 9 hastada sol kalça ameliyat edilmiş idi.

Evans sınıflamasına göre çalışma grubunu oluşturan hastaların 17'si (%94,4) tip 1, 1'i (%5,6) tip 2 idi. Evans tip 1 kırığı olan hastaların ise 10'u (%58,82) stabil, 7'si (%41,18) instabil idi.

13 hastada tespit DHS ile 5 hastada (4 Evans tip 1 instabil, 1 Evans tip 2) ise DCS ile yapılmış idi. DCS

ile tespit yapılan Evans tip instabil kırıklarda DHS namı yerleşim yerinin kırık ya da iatrojenik kırığa neden olabileceği düşünülerek DCS kullanılmış idi. (Resim 1 ve 2)

HHS göre 14 hastada mükemmel, 3 hastada iyi, 1 hastada kötü sonuç elde edildiği görüldü. Kırık stabilitesine göre fonksiyonel sonuçlar tabloda verildi. (Tablo 1)

TKS göre 9 hasta mükemmel, 7 hasta iyi, 1 hasta kötü, 1 hasta başarısız olarak değerlendirilmiştir. Kırık stabilitesine göre fonksiyonel sonuçlar tabloda verildi. (Tablo 2)

12 hastada varus açılması; 7 stabil, 5 instabil kırık (ortalama 8,25°; min:1°- maks:28°), 3 hastada valgus açılması; stabil kırık (ortalama 4,6°; min:2°- maks:10°) saptandı. 3 hastada (Evans tip 1 instabil) boyun- cisim açısında değişim olmadığı saptandı. Valgus açılmasının anatomik sınırlar içinde kaldığı, varus açılmasının ise kabul edilebilir sınırlar dahilinde olduğu görüldü.

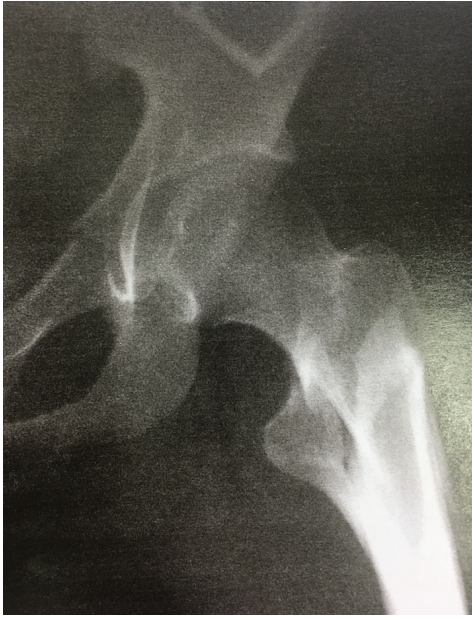
Lag vidasının namı içindeki ikincil kompresyon sonrası kayma miktarına bakıldığında, 10 hastada vida boyunda değişim olmadığı, 10 stabil kırığın 3'ünde ve 8 instabil kırığın 5'inde kılma olduğu görüldü. Kayma miktarı instabil kırıklarda ortalama 5,34 mm. ve stabil kırıklarda 1,76 mm. idi. Stabil kırıkların %30'unda, instabil kırıkların ise %62,5'inde vida boyunda kılma olduğu saptandı.

Komplikasyonlar

Bir hastada dekübit ülseri, 4 hastada uzun süren seröz vasıfta akıntı gelişti. Enfeksiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve myositis ossifikans, non-union, cut-out ve femur cisim medializasyonu görülmedi. Bir hastada mal-union gelişti ancak revizyon yapılmadı.



Şekil 1: Etiyolojik faktörler



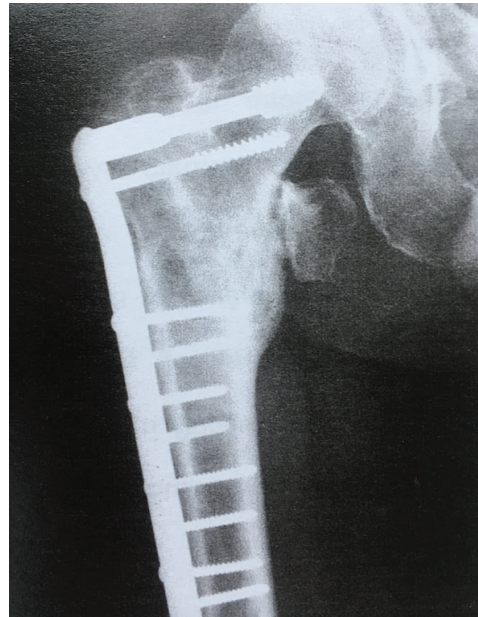
Resim 1a: 19 Y, K, Evans tip 1 instabil intertrokanterik kırık ameliyat öncesi radyografisi



Resim 1b: Ameliyat sonrası 3. yıl radyografisi



Resim 2a: 45 Y, E, Evans tip2 intertrokanterik kırık ameliyat öncesi radyografisi



Resim 2b: Ameliyat sonrası 3. yıl radyografisi

Tablo 1

Kırık stabilitesine göre Harris kalça skorlaması

HHS	Mükemmel n, (%)	İyi n, (%)	Orta n, (%)	Kötü n, (%)	Toplam n, (%)
Stabil	8 (%44,42)	2 (%11,1)	-		10(%55,52)
İnstabil	6 (%33,36)	1(%5,56)	-	1 (%5,56)	8 (%44,48)
Toplam	14 (%77,78)	3 (%16,66)	-	1 (%5,56)	18 (%100)

Tablo 2 Kırık stabilitesine göre travmatik kalça skalası sonuçları

TKS	Mükemmel n, (%)	İyi n, (%)	Kötü n, (%)	Başarısız n, (%)	Toplam n, (%)
Stabil	7 (%38,9)	3 (%16,7)	-	-	10 (%55,6)
İnstabil	2 (%11,1)	4 (%22,2)	1 (%5,55)	1(%5,55)	8 (%44,4)
Toplam	9 (%50)	7 (%38,9)	1 (%5,55)	1(%5,55)	18 (%100)

Tartışma

Proksimal femur kırıklarının sayısı yaşlı popülasyon-daki artışa paralel olarak artmaktadır (13). Bu kırıkların tedavisindeki temel amaç hastayı kırık öncesi aktivitesine bir an önce kavuşturmadır (14). Ancak gerek implant ve gerekse cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen bu kırıklar yaşlı popülasyon için sorun olmaya devam etmektedir (15,16).

Günümüzde stabil intertrokanterik kırıkların tedavisinde dinamik kalça vidalarının kanal içi tespitlere göre daha üstün olduğu belirtilirken instabil kırıklarda ise kanal içi tespit ön plana çıkmaktadır (2,17). Birleşik Krallık Ulusal Klinik Uygulama Kılavuzu'nda 2011 yılında küçük trokanterik içeren ve üzerindeki kırıklar için kayıcı kalça vidaları gibi ekstramedüller implantların kullanımı önerilmektedir (6). AO/OTA grubu da kendi kılavuzlarında üç parçalı intertrokanterik kırıklarda ekstramedüller implantları önerirken, tip 31 A2.2 ve A2.3 çok parçalı kırıklarda ekstramedüller implantlarla yapılan tespit başarısızlığa daha yatkın olduğunu ve intramedüller tespit yapılmasını önermektedir (6). Mevcut çalışmada gerek stabil gerekse instabil ve çok parçalı intertrokanterik kırıkların tedavisinde ekstramedüller tespit ile minimal ve kabul edilebilir sınırlar dahilinde redüksiyon kaybı ile mükemmel ve iyi sonuçlar alınmış ve kırık tipine bağlı olarak fonksiyonel sonuçlarda farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde, Aktselis ve ark. çalışmasında da çok parçalı kırıklar dahil olmak üzere DHS ile intertrokanterik çok başarılı bir şekilde tedavi edildiği belirtilmektedir (6). Vaka sayımızın azlığı kesin bir yargıya varmamızı engellemektedir.

İntertrokanterik kırık sonrası 1 yıl içerisinde mortalite oranı büyük serilerde %30 dan fazla olarak belirtilmektedir (6). Kırık tipi ameliyat sonrası dönemde mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. İnstabil kırıklarda 6 ay içindeki mortalite oranı stabil kırıklara göre 1,61 oranında daha fazla olup ikinci 6 ayda bu oran düşmekle beraber belirgin olarak yüksek devam etmektedir (17). Bu oranlarda kullanılan

implantın bir etkisinin olmadığı belirtilirken (1), instabil kırıklarda artan revizyon oranları mortaliteyi arttıran temel faktör olarak ön plana çıkmaktadır (1,17). Gamma nail ve DHS de instabil kırıklarda revizyon oranı (%2 vs %3) benzer olmakla beraber özellikle instabil kırıklarda ekstramedüller sistemlerle yapılan tespitlerde revizyon oranlarının intramedüller sistemlere göre istatistiksel farklılık olmasa da daha fazla olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (18,19). DHS ve PFN'yi karşılaştıran çalışmalarda da mortalite ve morbidite üzerine çelişki devam etmekte, implantların birbirlerini üstünlüğünü söylemek mümkün olmamaktadır (1).

Stabil kırıklar mekanik olarak sağlam iken instabil kırıkların mekanik olarak sağlam hale getirilerek tespit edilmesi gerekir (20). Mekanik olarak stabil redüksiyon ve bunun korunması başarıyı sağlayan ana faktördür. Kayıcı vidalar biyomekanik özellikleri ile varizasyon kuvvetlerini kırık hattında kompresyon kuvvetlerine dönüştürerek stabiliteyi arttırmaları ve kayma da plak ile namlu arasında gerçekleştiğinden boyun cisim açısı korunur (21,22). Çalışmamızda 12 hastada kabul edilebilir sınırlar dahilinde varus açılanması meydana gelmiştir. Pajarinen ve ark. yapmış olduğu çalışmada redüksiyon kaybının özellikle ilk 6 haftada gerçekleştiğini ve ortalama 5,3° olduğunu belirtmişlerdir (23). Ek olarak, bu çalışmada, redüksiyon kaybının ve femur cisim medializasyonunun da DHS yapılan grupta daha fazla olduğu belirtilmektedir (23). Ancak, yazarlar bu açısal farklılıklara rağmen hangi implantın üstün olduğunu belirtmenin mümkün olmadığını söylemektedirler (23). Olsson ve ark. ise DHS ile tespit yapılan hastaların %40'ında 5°den fazla redüksiyon kaybının olduğunu belirtmişler (24). Ancak, sonuçlar proksimal femoral kompresyon plakları (PCCP) ile karşılaştırıldığında redüksiyon kaybı açısından bir fark olmadığı da belirtilmektedir (24). Dhamangaonkar ve ark. nın proksimal femoral anatomik plak ile DHS karşılaştırdıkları çalışmada da boyun cisim açısı değişimi arasında bir fark olmadığı belirtilmektedir (9). Kovalak ve ark. yapmış oldukları çalışmada da proksimal femoral anatomik plak ile yapılan instabil pertrokanterik kırıklarda ortalama açısal değişim 3,1°

dir (2). Parker ve Handoll'un 3500 vakalık meta-analizinde intertrokanterik kırıkların tedavisinde ekstremiteler ve intramedüller implantlar arasında mortalite, kaynamama, enfeksiyon ve cut-out açısından istatistiksel bir fark olmadığı belirtilirken, DHS nin çok parçalı kırıklarda yetmezliğe daha meyilli olduğu da belirtilmektedir (10). Bu çalışmalar dahilinde DHS ile edilen sonuçların PFN, PCCP ve proksimal anatomik femur plakları ile karşılaştırılabilir oldukları ve implantlar arasında çok belirgin bir farklılık olmadığı görülmektedir.

DHS ile yapılan tespitlerde ikincil kompresyona bağlı olarak lag vidasında kayma oluşmaktadır (20). Kayma miktarı farklı çalışmalarda ortalama 1,4-4,2 mm. olarak belirtilmektedir (24,25). Serimizde stabil kırıklarda 1,76 mm. kayma instabil kırıklarda ise 5,34 mm. kayma olduğu görülmüştür. Kumar ve ark. tarafından yapılan çalışmada kayma miktarı DHS yapılan hastalarda 7,3 mm, PFN yapılan hastalarda ise 5,4 mm olarak belirtilmiştir (26). Mevcut çalışmalarda kayma miktarı kırık tip ilişkisi belirtilmemiştir. Dolayısı ile bu konuda bir yorum yapmak mümkün değildir. Serimizde lag vidasının kayma miktarı instabil kırık formlarında belirgin olarak daha fazladır. Mevcut literatürden farklı sonuçlar elde edilmediği görülmekle beraber DHS ve PFN sonuçlarının da literatür incelendiğinde benzer oldukları görülmektedir. Ancak, önerilen DHS ile yapılan tespitte ikincil kompresyona bağlı çökme olacağından hafif valgus tespiti yapılmasıdır (23).

DHS ile PFN arasında mevcut literatürde fonksiyonel sonuçlar açısından istatistiksel bir fark olmadığı ve Gamma çivisi ile karşılaştırıldığında fonksiyonel sonuçların daha da iyi olduğu bildirilmektedir (27-29). Ancak tersini, intramedüller tespitin gerek derlenme gerekse fonksiyonel açıdan daha üstün olduğunu da bildiren çalışmalar mevcuttur (30,31). İlk yılın sonunda fonksiyonel sonuçlar arasında fark olmasa bile özellikle ilk 3- 6 ayda DHS ile tedavi edilen hastalarda derlenme süreci daha uzun ve kötü olarak belirtilmektedir (1). Geç derlenme, erken mobilize olması ve derlenmesi gereken yaşlı hastalar düşünüldüğünde önemli bir sorundur (1). Ancak, çelişki burada da devam etmekte ve bunun tersini ekstramedüller tespit ile derlenmenin ve fonksiyonel sonuçların daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar vardır (32).

Çalışmamızın geriye dönük tasarımı ve vaka sayısındaki azlık zayıf yanları oluşturmakla beraber, sonuçlar literatür ile paralellik göstermektedir. Ancak, hali hazırda literatür değerlendirildiğinde başa dönülmekte ve belirsizlik devam etmektedir.

Sonuç olarak, DHS ve Gamma çivisi son 10 yılın en çok kullanılan implantlarıdır. PFN ise en son tasarla-

nan ve intertrokanterik kırıkların tedavisi için en düşük komplikasyon oranı ile ideal implant olarak düşünülen üründür. Ancak, gerek yapılan meta-analizler gerekse derlemelerde bir oybirliği oluşmadığı, hiçbir ürünün birbirine üstün olmadığı görülmektedir. Her bir implantın kendine özgü üstünlükleri söz konusudur. Ancak, PFN' nin, implant yetmezliği, kanama miktarı, kısa hastanede kalış süresi ile DHS' ye göre daha avantajlı olduğu görülmektedir. Proksimal femoral plaklar da alternatif olarak akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Guerra MT, Pasqualin S, Souza MP, Lenz R. Functional recovery of elderly patients with surgically-treated intertrochanteric fractures: preliminary results of a randomised trial comparing the dynamic hip screw and proximal femoral nail techniques. *Injury*. 2014 Nov;45 Suppl 5:26-31.
2. Kovalak E, Ermutlu C, Atay T, Başal Ö. Management of unstable pertrochanteric fractures with proximal femoral locking compression plate and affects of neck shaft- angle on functional outcomes. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jul-Sep;8(3):209-214.
3. Kazemian GH, Manafi AR, Najafi F, Najafi MA. Treatment of intertrochanteric fractures in elderly highrisk patients dynamic hip screw vs. external fixation. *Injury*. 2014 Mar;45(3):568-72.
4. Ma KL, Wang X, Luan FJ, Xu HT, Fang Y, Min J, Luan HX, Yang F, Zheng H, He SJ. Proximal femoral nails antirotation, Gamma nails, and dynamic hip screws for fixation of intertrochanteric fractures of femur: A meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014 Dec;100(8):859-66.
5. Zha GC, Chen ZL, Qi XB, Sun JY. Treatment of pertrochanteric fractures with a proximal femur locking compression plate. *Injury*. 2011 Nov;42(11):1294-9.
6. Aktseles I, Kokoroghiannis C, Fragkomichalos E, Koundis G, Deligeorgis A, Daskalakis E, Vlamis J, Papaioannou N. Prospective randomised controlled trial of an intramedullary nail versus a sliding hip screw for intertrochanteric fractures of the femur. *Int Orthop*. 2014 Jan;38(1):155-61.
7. Wirtz C, Abbassi F, Evangelopoulos DS, Kohl S, Siebenrock KA, Krüger A. High failure rate of trochanteric fracture osteosynthesis with proximal femoral locking compression plate. *Injury*. 2013 Jun;44(6):751-6.
8. Eberle S, Gerber C, von Oldenburg G, Hungerer S, Augat P. Type of hip fracture determines load share in intramedullary osteosynthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Aug;467(8):1972-80.
9. Dhamangaonkar AC, Joshi D, Goregaonkar AB, Tawari AA. Proximal femoral locking plate versus dynamic hip screw for unstable intertrochanteric fractures. *J Orthop Surg* 2013;21(3):317-22.
10. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullaryimplants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3), CD000093.
11. Özkan K, Eceviz E, Unay K, Taşyikan L, Akman B, Eren A. Treatment of reverse oblique trochanteric fractures with proximal femoral nail. *Int Orthop* 2011; 35:595-8
12. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures:treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg [AM]* 1969; 51:737-55.
13. Sahin EK, Imerci A, Kınık H, Karapınar L, Canbek U, Savran A. Comparison of proximal femoral nail antirotation (PFNA) with AO dynamic condylar screws (DCS)for the treatment for unstable pertrochanteric femoral fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014 Apr;24(3):347-52.
14. Laufer Y, Lahav M, Lenger R, Sprecher E. Functional recovery

- following pertrochanteric hip fractures fixated with the dynamic hip screw vs. the percutaneous compression plate. *The Scientific World Journal* 2005;5:221-9
15. Johnson B, Stevenson J, Chamma Ramsey, Patel A, Rhee SJ, Lever C et al. Short-term follow-up of pertrochanteric fractures treated using the proximal femoral locking plate. *J Orthop Trauma* 2014;5(28):283-7.
 16. Barwar N, Meena S, Aggarwal SK, Garhwal P. Dynamic hip screw with locking side plate: a viable treatment option for intertrochanteric fracture. *Chinese Journal of Traumatology* 2014;17(2):88-92.
 17. Chehade MJ, Carbone T, Awwad D, Taylor A, Wildenauer C, Ramasamy B, McGee M. Influence of Fracture Stability on Early Patient Mortality and Reoperation After Pertrochanteric and Intertrochanteric Hip Fractures. *J Orthop Trauma*. 2015 Dec;29(12):538-43.
 18. Barton TM, Gleeson R, Topliss C, Greenwood R, Harries WJ, Chesser TJ. A comparison of the long gamma nail with the sliding hip screw for the treatment of AO/OTA 31-A2 fractures of the proximal part of the femur: a prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Apr;92(4):792-8.
 19. Parker MJ, Bowers TR, Pryor GA. Sliding hip screw versus the Targon PF nail in the treatment of trochanteric fractures of the hip: a randomised trial of 600 fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Mar;94(3):391-7.
 20. Kyle RF, Wright TM, Burnstein AH. Biomechanical analysis of the sliding characteristics of compression hip screws. *J Bone Joint Surg*. 1980;62A (8):1308-14.
 21. Fogagnolo F, Kfuri JRM, Paccola CAJ. Intramedullary fixation of pertrochanteric hip fractures with short AO-ASIF proximal femoral nail. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124: 31-7.
 22. Pakuts AJ. Unstable subtrochanteric fractures. Gamma nail versus dynamic condylar screw. *Int Orthop (SICOT)*. 2004;28:21-4.
 23. Pajarinen J, Lindahl J, Savolainen V, Michelsson O, Hirvensalo E. Femoral shaft medialisation and neck-shaft angle in unstable pertrochanteric fractures. *Int Orthop (SICOT)*. 2004;28:347-53.
 24. Olsson O, Ceder L, Hauggaard A. Femoral shortening in intertrochanteric fractures. A comparison between the Medoff sliding plate and the compression hip screw. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2001;83(4):572-8.
 25. Barwar N, Meena S, Aggarwal SK, Garhwal P. Dynamic hip screw with locking side plate: a viable treatment option for intertrochanteric fracture. *Chin J Traumatol*. 2014 Apr 1;17(2):88-92.
 26. Kumar R, Singh RN, Singh BN. Comparative prospective study of proximal femoral nail and dynamic hip screw in treatment of intertrochanteric fracture femur. *J Clin Orthop Trauma*. 2012 Jun;3(1):28-36.
 27. Saudan M, Lübbeke A, Sadowski C, Riand N, Stern R, Hoffmeyer P. Pertrochanteric fractures: is there an advantage to an intramedullary nail?: a randomized, prospective study of 206 patients comparing the dynamic hip screw and proximal femoral nail. *J Orthop Trauma*. 2002 Jul;16(6):386-93.
 28. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM. Intramedullary versus extramedullary fixation for the treatment intertrochanteric hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Mar;(348):87-94.
 29. Saarenpää I, Heikkinen T, Ristiniemi J, Hyvönen P, Leppilähti J, Jalovaara P. Functional comparison of the dynamic hip screw and the Gamma locking nail in trochanteric hip fractures: a matched-pair study of 268 patients. *Int Orthop*. 2009 Feb;33(1):255-60.
 30. Dujardin FH, Benez C, Polle G, Alain J, Biga N, Thomine JM. Prospective randomized comparison between a dynamic hip screw and a mini-invasive static nail in fractures of the trochanteric area: preliminary results. *J Orthop Trauma*. 2001 Aug;15(6):401-6.
 31. Little NJ, Verma V, Fernando C, Elliott DS, Khaleel A. A prospective trial comparing the Holland nail with the dynamic hip screw in the treatment of intertrochanteric fractures of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 Aug;90(8):1073-8.
 32. Eschler A, Brandt S, Gierer P, Mittlmeier T, Gradl G. Angular stable multiple screw fixation (Targon FN) versus standard SHS for the fixation of femoral neck fractures. *Injury*. 2014 Jan;45 Suppl 1:S76-80.

PLEVRAL EFÜZYON GELİŞEN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ; BİR KLİNİK DENEYİMİ

EVALUATION OF CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS WITH PLEURAL EFFUSION; ONE CLINIC EXPERIENCE

Mustafa KUZUCUOĞLU¹, Mehmet Nur KAYA², Uğur ERGÜN³, Ali Cem YEKDEŞ³

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Balıkesir

²Ceylanpınar Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Balıkesir

Cite this article as: Kuzucuoğlu M, Kaya MN, Ergün U, Yekdeş AC. Evaluation Of Chronic Renal Failure Patients With Pleural Effusion; One Clinic Experience. Med J SDU 2021; 28(3): 379-384.

Öz

Amaç

Kronik böbrek yetmezliği ile takipli hastalarda gelişen plevral efüzyonun değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İç hastalıkları polikliniğine başvuran kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takipli ve transüdatif vasıflı plevral efüzyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, KBY evresi, kaç yıldır tanılı olduğu, periferik ödem varlığı, diyalize girip girmediği, ek patoloji varlığı, diüretik kullanımı, tedavi yanıtı açısından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza katılan 57'si erkek, 57'si kadın toplam 114 hastanın yaş ortalaması 65 idi. Hastalar ortalama 7,4 yıldır kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilmekteydi. Hastaların %60,5'inde ek patoloji saptanmazken en sık rastlanan ek patoloji kardiyak hastalıklardı. Komorbidite varlığı, diyalize girme durumu, diüretik kullanma durumu, perikardiyal efüzyon varlığı, periferik ödem varlığı ve tedaviye yanıt ile plevral efüzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Hastaların tamamında diyaliz

ve medikal tedavi ile plevral sıvıda belirgin iyileşme izlendi.

Sonuç

Plevral efüzyon gelişen hastalarda çoğu zaman etkin tedavi ile tam iyileşme sağlandığından özellikle transüda vasfındaki sıvılarda mümkün olduğunca cerrahi tedavi yöntemlerinden kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, diyaliz, plevral efüzyon, kronik

Abstract

Objective

We aimed to evaluate the development of pleural effusion in patients with chronic renal failure.

Material and Methods

Patients with chronic renal failure who were admitted to the internal diseases outpatient clinic and who had transudative pleural effusion were included in the study. The patients were evaluated according to age, gender, stage, diagnosis of peripheral edema, presence of dialysis, presence of additional pathology, use of diuretics and treatment response.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mustafakuzucuoğlu@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.06.2019

ORCID IDs of the authors: M.K. 0000-0001-9889-0061; M.N.K 0000-0003-4368-3078;

U.E. 0000-0002-6111-0030; A.C.Y 0000-0002-8928-2053

Results

The mean age of the 114 patients (57 male, 57 female) was 65 years in our study. The patients were followed up with a diagnosis of chronic renal failure for an average of 7.4 years. While 60.5% of the patients had no additional pathology, the most common additional pathology was cardiac diseases. There was a statistically significant difference between the presence of comorbidity, the presence of dialysis, the use of diuretics, the presence of pericardial effusion, the presence of peripheral edema and the presence of pleural effusion with response to treatment. All of

the patients showed significant improvement in the pleural fluid with dialysis and medical treatment.

Conclusion

In patients with pleural effusions, surgical treatment methods should be avoided as much as possible, especially in fluids having transudative properties, as full recovery is achieved with effective treatment.

Keywords: Renal failure, dialysis, pleural effusion, chronic

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), tüm dünyada ve ülkemizde giderek hasta sayısında artış gözlenen önemli bir sağlık sorunudur. Erken teşhis durumunda önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de böbrek hastalıkları ile ilgili farkındalık düzeyi oldukça düşüktür. Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) yapmış olduğu bir çalışmada bu oran yaklaşık %2 düzeyinde bulunmuştur. Bu sebeple de hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş olmakta, yüksek morbidite ve mortalite ile yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan çeşitli komplikasyonlarla seyretmektedir (1,2,3).

Bizde çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği ile takip edilen ve plevral efüzyon gelişen hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından 01.01.2016 – 01.09.2018 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş üstü, KBY tanılı, plevral efüzyon gelişimi olan ve torasentez ile alınan plevral sıvısı transüda vasfında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, KBY evresi, kaç yıldır tanılı olduğu, periferik ödem varlığı, diyalize girip girmediği, ek patoloji varlığı, diüretik kullanımı, tedavi yanıtı açısından değerlendirildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 23.0) programı yardımıyla değerlendirildi. Kategorik normal dağılım göstermeyen parametrelerde (nonparametrik) çok gözlü Ki-kare testi kullanıldı ve p değerinin 0.05'in altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Karar No:2018/150). Çalışmadaki kısıtlılıklarımız ise sadece transüda vasfındaki plevral efüzyonlu hastaların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle sınırlı vaka sayısı ile çalışmak zorunda kalmamızdır.

Bulgular

Çalışmamıza katılan 114 hastanın %50,0'si (n=57) erkek, %50,0'si (n=57) kadın olup yaş ortalaması 65 idi. Hastalar ortalama 7,4 yıldır KBY tanısıyla takip edilmekteydi. Hastaların tamamında evre 3 ve üzeri böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastaların %60,5'inde (n=69) ek bir patoloji bulunmaz iken, en sık görülen ek patoloji koroner arter hastalığı idi. Bununla birlikte vaskülitler, vasküler bozukluklar, maligniteler ve romatolojik hastalıklar diğer ek patolojileri oluşturmaktaydı. Hastaların %10,5'inde (n=12) perikardiyal efüzyon ve %81,6'sında (n=92) periferik ödem saptanmıştı (Tablo 1).

Çalışmaya dahil olan hastalarda demografik ve klinik özelliklere göre plevral efüzyon durumuna bakıldığında komorbidite varlığı, diyalize girme durumu, diüretik kullanma durumu, perikardiyal efüzyon varlığı, periferik ödem varlığı ve tedaviye yanıt ile plevral efüzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. Plevral efüzyonu minimal olan hastalarda tedavi sonucu periferik ödemin tamamen kaybolma ya da kısmen azalma sıklığı plevral efüzyonu masif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Tablo 2).

Komorbiditesi ve diüretik kullanımı olan hastalarda tedaviye yanıtın istatistiksel olarak daha iyi olduğu gösterildi (p<0,01). Ayrıca KBY eğitimi ile tedaviye yanıt arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,045) (Tablo 3).

Tablo 1 Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Komorbidite	Hasta sayısı	%
Yok	45	39,5
Var	69	60,5
KBY Evresi		
Evre 3	24	21,1
Evre 4	21	18,4
Evre 5	69	60,5
KBY Eğitimi Alma		
Yok	47	41,2
Var	67	58,8
Diyalize Girme		
Yok	50	43,9
Var	64	56,1
Haftada 2 gün	3	4,7
Haftada 3 gün	61	95,3
Diüretik Kullanma		
Yok	80	70,2
Var	34	29,8
Plevral Efüzyon		
Minimal	79	69,3
Masif	35	30,7
Perikardiyal Efüzyon		
Yok	102	89,5
Var	12	10,5
Periferik Ödem		
Yok	21	18,4
+1 Gode bırakan	59	51,8
+2 Gode bırakan	34	29,8
Tedaviye Yanıt		
Efüzyonda gerileme yok	0	0
Efüzyon tamamen yokolmuş	32	28,1
Efüzyonda gerileme mevcut	82	71,9

Tartışma

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı akciğerde gelişen komplikasyonlar arasında plevral efüzyon (PE), pulmoner ödem, fibrozis, pulmoner hipertansiyon bulunurken, bunların içerisinde özellikle plevral efüzyon

SDBY'ne gidişle birlikte en sık görülen komplikasyonların başında gelmektedir (4). Hemodiyaliz teknolojisindeki gelişmeler, böbrek transplantasyonundaki ilerlemeler SDBY hastalarının yaşam kalitesi ve yaşam süresinde artış sağlamıştır (1,5). Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yaklaşık %4-51 oranında PE

Tablo 2

Hastalarda bazı demografik ve klinik özelliklere göre plevral efüzyon durumunun karşılaştırılması

Değişkenler	PLEVRAL EFÜZYON				X ²	P
	Minimal		Masif			
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde		
Komorbidite						
Yok	40	88,9	5	11,1	13,4	<0,01
Var	39	56,5	30	43,5		
Diyalize Girme						
Yok	40	80,0	10	20,0	4,8	0,03
Var	39	60,9	25	39,1		
Diüretik Kullanma						
Yok	69	86,3	11	13,7	36,3	<0,01
Var	10	29,4	24	70,6		
Perikardiyal Efüzyon						
Yok	78	76,5	24	23,5	23,4	<0,01
Var	1	8,3	11	91,7		
Periferik Ödem						
Yok	20	95,2	1	4,8	68,0	<0,01
+1	54	91,5	5	8,5		
+2	5	14,7	29	85,3		
Ödemde Gerileme						
Yok	5	6,3	29	82,9	67,9	<0,01
Tamamen/Kismen	74	93,7	6	17,1		

Tablo 3

Hastalarda tedaviye yanıt ile KBY eğitimi, diüretik kullanımı, KBY evresi ve komorbidite varlığı karşılaştırılması

Değişkenler	TEDAVİYE YANIT				X ²	P
	Yok		Var			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		
KBY Eğitimi						
Yok	17	56,7	13	35,7	4,1	0,045
Var	30	43,3	54	64,3		
Diüretik Kullanımı						
Yok	9	30	71	84,5	8,9	<0,01
Var	30	70	13	15,5		
KBY Evresi						
Evre 3	3	10	21	25	5,5	>0,05
Evre 4	6	20	15	17,9		
Evre 5	21	70	48	57,1		
Komorbidite						
Yok	4	13,3	41	86,7	11,8	<0,01
Var	26	48,8	43	51,2		

geliştiği gösterilirken, bu hastalarda konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyonlar, maligniteler, pulmoner emboli gibi ek patolojilerinde olduğu görülmüştür (5,6).

Plevral efüzyon göğüs cerrahisi, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları hekimlerinin günlük pratikte en sık karşılaştıkları medikal problemlerden biridir. En sık başvuru şikayetleri öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda PE sık görülen medikal bir problemdir (4,7,8,9).

Plevrada sıvı emilim ve salınımı arasında dengesizlik oluşması sonucu plevral boşlukta sıvı birikmesi plevral efüzyon olarak adlandırılır. Plevral efüzyonlu hastalarda lateral dekübit grafisinde eğer 1 cm'nin üzerinde efüzyon görünümü var ise, sıvı torasentez ile örneklenmelidir. Örneklenen plevral sıvı "Light Kriterleri" ile değerlendirilmeli ve transüda-eksüda ayrımı yapılmalıdır. Ülkeden ülkeye farklılık göstermek ile birlikte transüda vasıflı sıvıların en sık sebebi konjestif kalp yetmezliği iken eksüda vasıflı sıvıların en sık sebebi parapnömonik sıvılar ya da malign sıvılardır (7,9,10).

Ülkemizde yapılan çalışmalardan Gönügür ve arkadaşlarının (10) 454 plevral efüzyonlu hastayı inceledikleri çalışmalarında plevral efüzyonun en sık sebebi malign mezotelyoma iken, transüda vasıflı efüzyonun en sık sebebi konjestif kalp yetmezliği olarak bulunmuş. Tokgöz ve arkadaşlarının (7) 240 hastalık plevral efüzyon serisinde ise en sık görülen plevral efüzyon nedeni parapnömonik efüzyon iken, transüda vasıflı efüzyonun en sık sebebi bu çalışmada da konjestif kalp yetmezliği olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da kronik böbrek yetmezliğine bağlı plevral efüzyon %2 oranında bulunmuş olup, plevral sıvıların transüda vasfında olduğu saptanmış. Bizimde çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların plevral sıvıları transüda vasfında idi.

Bakırcı ve arkadaşları (1) çalışmalarında diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezlikli hastalarda plevral efüzyon gelişme oranını %20.2 olarak bulurken, Jarret ve arkadaşları (11) bu oranı %21 olarak bulmuşlardır. Kronik diyaliz hastalarında plevral efüzyon sıklıkla aşırı volüm yüklenmesi ya da tedavinin yetersiz kalması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. İlave olarak kalp yetmezliği, enfeksiyonlar, maligniteler, anemi, hipoproteinemi, arteriovenöz fistül gibi patolojilerin eşlik etmesi de kronik böbrek yetmezliği hastalarında plevral efüzyon gelişimine yol açabilmektedir (1,5,11). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %60,5'inde eşlik eden en sık patoloji kardiyak patolojilerdi.

Bunların dışında direk üremik etki ile de plörit mey-

dana gelebilir ve 'Üremik Plörit' olarak adlandırılır. Nadir görülen bu durum ilk olarak 1969 yılında Nidus ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5,12). Üremik toksinlerin neden olduğu düşünülmeyle birlikte hala patogenezi, klinik bulguları, tedavi yönetimi tam olarak bilinmemektedir. Spesifik klinik bir bulgusu olmayan ve tanı koydurucu bir testi bulunmayan bu tanı diğer tanılarla ekarte edilmesi ile konulmaktadır (5,13,14). Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada üremik plörit saptanmadı.

Plevral efüzyonların tedavisinde diyaliz, boşaltıcı torasentez, dirençli vakalarda drenaj yöntemleri kullanılmaktadır. Rashid-Farokhi ve arkadaşları (5) çalışmalarında 76 plevral efüzyonlu üremik plörit tanılı hastada diyaliz dozunu arttırarak hastaların tamamında düzelme sağlamışlardır. Colella ve arkadaşları (6) ise kronik böbrek hastalığına bağlı plevral efüzyon gelişen 10 olguya uyguladıkları medikal torakoskopi sonucu olguların tamamında plevral efüzyonu eksüda vasfında buldular. Olguların hiçbirinde malignite ya da spesifik enfeksiyon saptamazlarken en sık tanı kronik üremik plörit idi. Bizim çalışmamızda da tüm hastaların plevral efüzyonları diyaliz ve medikal tedavi ile geriledi. Hastaların %28'inde plevral efüzyon tamamen kaybolurken, %72'sinde belirgin gerileme elde edildi. Hiçbir hastada ileri cerrahi tedavi yöntemlerine gereksinim olmadı.

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliği toplumda görülme sıklığı, tedavide gelişmeler sonucu yaşam süresinde uzamalar sağlanması, uzayan tedavi süreçleri sırasında ortaya çıkan komplikasyonları ve tedavi maliyetleri açısından önemli bir sağlık sorunudur. Plevral efüzyon bu tablonun en sık görülen komplikasyonu olup koruyucu tedavi yöntemleri ve etkin tedavi uygulamaları ile önlenmektedir. Plevral efüzyon gelişen hastalarda çoğu zaman etkin tedavi ile tam iyileşme sağlandığından özellikle transüda vasfındaki sıvılarda mümkün olduğunca cerrahi tedavi yöntemlerinden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bakırcı T, Sasak G, Oztürk S, Akçay S, Sezer S, M. Haberal M. Pleural effusion in long-term hemodialysis patients. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39: 889-91.
2. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014-2017. (2014). Ankara: TC Sağlık Bakanlığı.
3. Suleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-71.
4. Borazan A, Yıldırım E, Çefle A, Üstün H, Yıldız F, Yılmaz A. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda solunum fonksiyon testleri. *İst Tıp Fak Derg* 2003; 66(4): 218-22.
5. Rashid-Farokhi F, Pourdowlat G, Nikoonya MR, Behzad N, Kahkouee S, et al. Uremic pleuritis in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2013;17(1):94-100.

6. Colella S, Fioretti F, Massaccesi C, MD, Primomo GL, Panella G, D'Emilio V, MD, Pela R. Usefulness of medical thoracoscopy in the management of pleural effusion caused by chronic renal failure. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2017;24(4):285-9.
7. Tokgöz F, Gökşenoğlu N, Bodur Y, Aksoy E, Aktaş O, Sevim T. Plevral efüzyonlu 240 olgunun retrospektif analizi. *Eurasian J Pulmonol* 2014; 16: 78-83.
8. Al Harby A, Al Furayh O, Al Dayel F, Al Mobeireek A. Pleural effusion in a patient with end-stage renal disease. *Ann Saudi Med* 2006; 26(2): 145-6.
9. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1211-20.
10. Gönlügür TE, Gönlügür U. 454 plevral efüzyonun retrospektif analizi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2007; 14(1): 21-5.
11. Jarratt MJ, Sahn SA: Pleural effusions in hospitalized patients receiving long term hemodialysis. *Chest* 108:470, 1995
12. Nidus BD, Matalon R, Cantacuzino D, Eisinger RP. Uremic pleuritis – a clinicopathologic entity. *N Engl J Med*. 1969; 281:255–256.
13. Berger HW, Rammohan G, Neff MS, Buhain WJ. Uremic pleural effusion. A study in 14 patients on chronic dialysis. *Ann Intern Med*. 1975; 82:362–364.
14. Maher JF. Uremic pleuritis. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10:19–22.

NÜKS PRİMER SPONTAN PNÖMOTORAKS TEDAVİSİNDE İKİ FARKLI MEKANİK PLEVRAL ABRAZYON YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF TWO DIFFERENT MECHANICAL PLEURAL ABRASION METHODS IN THE TREATMENT OF RECURRENT PRIMARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX

Hıdır ESME¹

¹ Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Meram, KONYA

Cite this article as: Esme, H. Comparison of Two Different Mechanical Pleural Abrasion Methods in The Treatment of Recurrent Primary Spontaneous Pneumothorax. Med J SDU 2021; 28(3): 385-390.

Öz

Amaç

Nüks primer spontan pnömotoraksın cerrahi tedavisi, apikal bül rezeksiyonu ve plörodezisi içerir. Postoperatif nüks oranları %5 ile %10 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde uyguladığımız iki farklı mekanik plevral abrazyon yönteminin etkinliğini ve nüks oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2012 ve Aralık 2019 tarihleri arasında 112 hastaya primer spontan pnömotoraks için cerrahi tedavi olarak videotorakoskopik bül rezeksiyonu ve paryetal plevra abrazyonu uygulandı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme hikayesi, ameliyat nedeni, ameliyatta bül varlığı, plörodez yöntemi, göğüs tüpü drenaj süresi, hastanede yatış süresi, ameliyat sonrası komplikasyonlar, ameliyat sonrası nüks ve takipleri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular

Ameliyat endikasyonu, hastaların 91'inde (%81.2) nüks pnömotoraks iken 21'inde (%18.7) 7 günden fazla devam eden uzamış hava kaçağı idi. Paryetal plevraya mekanik plörodezis için abrazyon; 38 (%33.9) hastada gazlı bez ile uygulanırken, 74 (%66.1) hastada steril zımpara ile uygulandı. Paryetal plevra abrazyonu için steril zımpara kullandığımız grupta göğüs tüpü drenaj

süresi, gazlı bez kullandığımız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ancak steril zımpara kullandığımız grupta, nüks ve takip süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak nüks primer spontan pnömotoraks veya uzamış hava kaçağı tedavisinde videotorakoskopik bül rezeksiyonu ve plevral abrazyon, düşük nüks oranı ile güvenli bir yöntemdir. Ayrıca paryetal plevra abrazyonu için steril zımpara kullanımı göğüs tüpü drenaj süresini bir miktar artırmakla birlikte daha az nüks oranına sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Primer spontan pnömotoraks, nüks, plevral abrazyon

Abstract

Objective

Surgical treatment of recurrent primary spontaneous pneumothorax involves resection of apical bulla and pleurodesis. Postoperative recurrence rates between 5 and 10% are reported. In this study, we aimed to compare the effectiveness and recurrence rates of two different mechanical pleural abrasion methods that we applied in our clinic.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drhesme@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 11.06.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.08.2020

ORCID IDs of the authors: H.E: 0000-0002-0184-5377

Materials and Methods

Between January 2012 and December 2019, 112 patients underwent videothoracoscopic bullectomy and parietal pleural abrasion as a surgical treatment for primary spontaneous pneumothorax. Patients' age, gender, smoking history, reason for surgery, presence of bulla in surgery, pleurodesis method, chest tube drainage time, length of hospital stay, postoperative complications, postoperative recurrence and follow-up were retrospectively analyzed.

Results

The indication for surgery was recurrent pneumothorax in 91 (81.2%) of the patients, while prolonged air leakage continued for more than 7 days in 21 (18.7%) patients. For mechanical pleurodesis to the parietal pleura, 38 (33.9%) patients were abrasion with gauze, while 74 (66.1%) patients were performed with sterile sandpaper. In the group where we used sterile sandpaper for parietal pleural abrasion, the chest tube

drainage time was statistically significantly higher than the group in which we used gauze. However, the recurrence and follow-up time was statistically significantly lower in the group in which we used sterile sandpaper. There was no statistically significant relationship between the two groups in terms of other parameters.

Discussion

In conclusion, videothoracoscopic bullectomy and pleural abrasion is a safe method with low recurrence in the treatment of recurrent primary spontaneous pneumothorax or prolonged air leakage. In addition, the use of sterile sandpaper for parietal pleural abrasion increases the chest tube drainage time slightly but has less recurrence rate.

Keywords: Primary spontaneous pneumothorax, recurrent, pleural abrasion

Giriş

Primer spontan pnömotoraksta (PSP) nüks oranı ilk atak sonrası %20-30 iken, ikinci atak sonrası %50, üçüncü atak sonrası %80'in üzerindedir (1,2). İkinci atak sonrası yüksek nüks oranını azaltmak için ameliyat bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. PSP'nin tedavisinde zamanla torakoskopik minimal invaziv yaklaşımlar popülerlik kazanmıştır. Bül veya bleb rüptürünün PSP'nin altta yatan patolojik kaynağı olduğu düşünüldüğünden, hastalıklı akciğerin kama rezeksiyonu veya büllektomi yaygın tedavi şeklidir. Büllektomi veya kama rezeksiyon, tek başına veya plörektomi, plevral abrazyon ve / veya kimyasal plörodez gibi ek işlemlerle birlikte yapılabilir (3-5). Cerrahi sonrası nüks oranları % 5 ile % 10 arasında bildirilmektedir (6,7). Halen, cerrahlar arasında PSP nüks oranının en düşük olması için bül rezeksiyonuna ilave olarak uygulanacak cerrahi tekniğe ilişkin tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde iki farklı şekilde uyguladığımız mekanik plevral abrazyon yönteminin hangisinin daha düşük nüks oranına sahip olduğunu ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2012 ve Aralık 2019 tarihleri arasında 138 hastaya spontan pnömotoraks nedeniyle ameliyat yapıldı. Sekonder spontan pnömotoraks (Diffüz amfizem, büllöz akciğer, katamenial pnömotoraks, pulmoner lenfanjiyoleiomyomatoz, vb.) veya 40 yaş ve üstü 24

hasta çalışmadan hariç tutuldu. Ayrıca ameliyat sırasında torakotomiye geçilen 2 hasta çalışmadan hariç tutuldu. Toplam 112 PSP hastası çalışmaya dahil edildi. Geriye dönük dosya taraması şeklinde olan çalışmanın etik onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden alındı (05.06.2020 tarih ve 774 nolu karar). Çalışmada Araştırma ve Yayın Etiğine uyulmuştur. Ameliyat endikasyonu, hastaların 91'inde (%81.2) nüks pnömotoraks iken, 21 (%18.7) hastada 7 günden fazla devam eden uzamış hava kaçağı idi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme hikayesi, ameliyat nedeni, ameliyatta bül varlığı, plörodez yöntemi, göğüs tüpü drenaj süresi, hastanede yatış süresi, ameliyat sonrası komplikasyonlar, ameliyat sonrası nüks ve takipleri geriye dönük olarak incelendi.

Tüm ameliyatlar tek akciğer ventilasyonu ile genel anestezi altında yapıldı. Hastalara cerrahi uygulanacak akciğer üstte olacak şekilde lateral dekübit pozisyonu verildi. Ameliyat masası toraksın altından fleksiyona getirilerek kostal kenarlardan aynı taraf kalçanın uzaklaşması sağlandı. Böylece interkostal alanın açılması ve anterior insizyondan yerleştirilen kameranın hareketinin engellenmemesi sağlandı. Kol fleksiyona ve aksillayı açmak için 90 derece abduksiyona getirildi. Ameliyatlar standart 3 porttan yapıldı. Kamera orta aksiller 6. interkostal aralıktaki porttan yerleştirilerek akciğer, göğüs duvarı ve diafragma gözlemlendi. Ardından arka aksiller 6. interkostal ve ön aksiler 4. interkostal aralıktan 2 port daha açıldı. Bül veya büller endoskopik oynar başlı kalın doku stepler ile rezeke edildi. Tüm vakalarda mutlaka üst ve orta lob dışında

alt lob süperior segment başta olmak üzere alt lobun tüm segmentleri bül varlığı açısından değerlendirildi. Bül saptanmayan hastalarda apikal bölgeye küçük kama rezeksiyon uygulandı.

Tüm hastalarda cerrahi plöredex uygulandı. Plöredex 2012 ocak ile 2015 temmuz arasında uzun klemp ucunda fındık şeklinde sıkıştırılan gazlı bez ile yapılırken sonrasında uzun klemp ucunda sıkıştırılan steril zımpara ile yapıldı (Resim 1). Abrazyon 4. interkostal aralığın üst seviyelerinde paryetal plevrada peteşiyal kanamalar oluşturacak şekilde uygulandı. İşlem Marmariyal, interkostal ve subklaviyan arter ve venler ile sempatik zincire zarar vermeyecek şekilde uygulandı. Ameliyat bitiminde tüm hastalarda tek göğüs tüpü apekse kamerayla görerek yerleştirildi. Göğüs tüpü, son 48 saatte hava kaçağının olmadığı, drenajın 100 ml altında olduğu ve direk akciğer grafisinde akciğerin ekspansiyon olduğu görüldüğünde sonlandırıldı. Postoperatif 7 gün sonunda göğüs tüpü kaçağı devam eden hastalar, dren ucuna hemlik valf takılarak 3 gün sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi. PA akciğer grafisi ile takip edilen hastalarda kaçağın kesilmesi ve akciğerin ekspansiyon olması ile dren sonlandırıldı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Gruplara ait parametreler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Cinsiyet, sigara içme öyküsü, ameliyat nedeni, ameliyatta bül varlığı, plöredex çeşidi ve nüks açısından gruplar arasındaki istatistiksel analizde Ki-kare testi, yaş, göğüs drenaj süresi ve hastane yatış süresi açısından gruplar arasındaki istatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ocak 2012 ve Aralık 2019 tarihleri arasında 112 hastaya kliniğimizde PSP için cerrahi tedavi olarak video-

torakoskopik büllektomi ve paryetal plevra abrazyonu uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 22 ± 8.2 (16-37) yıl idi. Hastaların 87'si (%77.6) erkek, 25'i (%22.3) bayan idi. Sigara içme hikayesi 98'inde (%87.5) vardı. Ameliyat sırasında hastaların 103'ünde (%91.9) bül saptandı. Paryetal plevraya abrazyon 38 (%33.9) hastada gazlı bez ile yapılırken, 74 (%66.1) hastada steril zımpara ile yapıldı. Postoperatif göğüs tüpü drenaj süresi 4.2 ± 1.5 iken, hastanede yatış süresi 5.3 ± 1.6 idi. Toplam 6 hastada postoperatif komplikasyon gelişti. Bunlar 3 hastada göğüs tüpü sonlandırıldıktan sonra ortaya çıkan akciğer ekspansiyon kusuru, 2 hastada 7 günü geçen hava kaçağı ve 1 hastada akciğer enfeksiyonu idi. Göğüs tüpü sonlandırıldıktan sonra akciğer ekspansiyon kusuru olan hastalardan 2'si oksijen tedavisi ve gözlem sonrası taburcu edildi. Bir hastaya tekrar göğüs tüpü takıldı, 4 günlük takip sonrası sonlandırılarak hasta taburcu edildi. Yedi günü geçen hava kaçağı olan 2 hasta hemlik valf ile taburcu edildi. PA akciğer grafisi ile takip edilen hastaların birinde taburculuk sonrası 5. günde, diğerinde 7. günde göğüs tüpü sonlandırıldı. Postop 90 gün mortalite saptanmadı. Hastalar 23.4 ± 11.3 ay takip edildi. Hastaların 7'sinde (%6.25) takip sırasında nüks gelişti. Bu hastaların tümü sigara içmeye devam eden hastalardı. Beş hastaya tekrar VATS büllektomi uygulanırken, 2 hastaya cerrahiye red etmesi nedeniyle tüp torakostomi uygulandı. Paryetal plevra abrazyonu için gazlı bez veya steril zımpara kullanılan hasta grupları arasında yapılan istatistiksel inceleme Tablo 1'de verilmiştir. Paryetal plevra abrazyonu için steril zımpara kullandığımız grupta göğüs tüpü drenaj süresi, gazlı bez kullandığımız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ancak steril zımpara kullandığımız grupta, nüks ve takip süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Resim 1

Paryetal plevra abrazyonunda kullanılan uzun klemp ucunda fındık şeklinde sıkıştırılan gazlı bez ve steril zımpara

Tablo1

Paryetal plevra abrazyonu için gazlı bez veya steril zımpara kullanılan gruplar arasında yapılan istatistiksel inceleme.

	Tüm hastalar (n=112)	Gazlı bez grubu (n=38)	Zımpara grubu (n=74)	p
Yaş (yıl)	22±8.2	23±7.5	22±21	0.098
Cinsiyet (Erkek/Bayan)	87(%77) / 25(%22)	29(%76) / 9(%23)	59(%79) / 15(%20)	0.167
Sigara hikayesi	98 (%87)	32(%84)	66(%89)	0.150
Bül varlığı	103(%91)	34(%89)	69(%93)	0.070
Drenaj süresi (gün)	4.2±1.5	3.8±1.4	4.9±2.1	*0.041
Yatış süresi (gün)	5.3±1.6	5.4±1.8	5.2±1.1	0.085
Komplikasyon	6 (%5.3)	2(%5.2)	4(%5.4)	0.097
Nüks	7 (%6.2)	4 (%10.5)	3(%4)	*0.023
Takip (ay)	23.4±11.3	32±17.4	11±7.4	*0.012

Tartışma

Uzamış hava kaçağı ve nüks, PSP'de en sık cerrahi tedavi endikasyonlarıdır. Cerrahi tedavi olarak videotorakoskopik cerrahi, sınırlı torakotomi veya aksiller torakotomi uygulanmaktadır. İngiliz Toraks Derneği kılavuzuna ve diğer birçok çalışmanın sonuçlarına göre, bül rezeksiyonu ve plöredez için torakotomi, PSP nüks riskini azaltmak için en iyi cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Videotorakoskopik cerrahi ile karşılaştırıldığında torakotomi daha düşük pnömotoraks nüksü ile ilişkilidir (8,9). Ancak son birkaç dekatta videotorakoskopik cerrahi, ameliyat sonrası ağrıda azalma, kozmetik iyileşme, fiziksel aktiviteye daha hızlı geri dönüş, göğüs duvarı kaslarına daha az hasar verilmesi nedeniyle birçok merkezde PSP için standart ameliyat yaklaşımı haline geldi (6,7,10). Bazı yayınlarda ilk atakta dahi düşük morbidite, mortalite ve nüks oranı nedeniyle videotorakoskopik cerrahinin tercih edildiği bildirilmiştir (11). Çalışmamızdaki hastaların tümüne ilk atakta tüp torakostomi uygulandı. İkinci atakta 2 olgu hariç tüm olgulara 3 port videotorakoskopik cerrahi uygulandı. Aşırı yapışıklık olan 2 olgu torakotomiye geçildiği için çalışma dışında tutuldu. Yine son 6 aydır uniportal videotorakoskopik cerrahi uyguladığımız olgular çalışmaya dahil edilmedi.

PSP için cerrahi tedavinin amacı hava kaçağına neden olan büllerin rezeksiyonu, akciğerlerin tamamen ekspansiyonunun sağlanması ve nükslerin önlenmesidir (6,12,13). PSP tedavisinde videotorakoskopik cerrahi ile akciğere sadece kama rezeksiyonu uygulandığında yüksek nüks oranları (%9.7) ile karşılaşılmıştır.

Bu nedenle nüks oranını azaltmak için çeşitli pleural prosedürler kama rezeksiyonu veya büllektomiye ilave olarak uygulanmıştır (14). Plöredezis; plörektomi, pleural abrazyon veya kimyasal madde kullanılarak yapılabilir. 51 çalışmanın analiz edildiği bir metaanalizde plöredezisin ilave edildiği olgularda nüks oranının %1.7 ile 2.8 arasında olduğu bildirilmiştir (15). Tüm hastamızda bül rezeksiyonuna ilave olarak plöredezis amaçlı pleural abrazyon uyguladık. Kimyasal plöredezis ile mediastinal plevra, perikard ve akciğer üzerinde talk depozitleri oluşurken, hem parankim hem de plevrada yangısal değişiklikler sonucu her iki pleural yaprak kalınlaşır ve pulmoner komplians azalır (16). Kimyasal plöredezis bu genç hastalarda ileride gerekli olabilecek toraks cerrahisinde veya akciğer transplantasyonunda ciddi zorluklara neden olacaktır. Bu nedenlerden dolayı biz, PSP'nin cerrahi tedavisi sırasında hiçbir hastada kimyasal plöredezis uygulamadık. Ancak ileri yaş ve sekonder spontan pnömotoraks olan hastalarda kimyasal plöredezis uyguluyoruz.

Mekanik plöredezis, büllöz lezyonların rezeksiyonuna ek olarak PSP'nin nükssetmesini önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mekanik plöredezis, mekanik tahriş sonucu visceral ve paryetal plevra arasında yapışma ile sonuçlanır. Plevral abrazyon, basitliği, kısa ameliyat süresi ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle videotorakoskopi ile yapılabilir (17). Birçok cerrah, postoperatif PSP nükslerini en aza indirmek için bül rezeksiyonundan sonra paryetal plevra abrazyonu veya plörektomi gibi ek prosedürler uygulamaktadır (18). Rena ve ark. (19) PSP için 220 hastada video-

torakoskopik cerrahi uyguladıkları çalışmalarında apikal plörektomi sonrası beş olguda (%4.6) ve mekanik plevral abrazyon sonrası yedi olguda (%6.2) pnömotoraksın tekrarladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 112 hastaya mekanik plevral abrazyon, 108 hastaya apikal plörektomi uygulanmış. İki grup benzer bir postoperatif hava kaçağı oranı gösterirken (plevral abrazyon grubunda %5.3 ve apikal plörektomi grubunda %5.5), ameliyat sonrası apikal plörektomi grubunda, (8 vaka, %7.4) akut kanamanın (operasyondan sonra 3 saat boyunca > 200 mL / Saat) plevral abrazyon grubundan (1 vaka, %0.9) önemli ölçüde fazla meydana geldiği ve ameliyat süresinin daha uzun olduğu (sırasıyla 55±18 dakikaya karşı 38±16 dk) bildirilmiştir. Ayrıca apikal plörektomi hastalarında plevral abrazyon hastalarına göre anlamlı derecede daha fazla göğüs ağrısı ve rahatsızlık bildirilmiştir. Çalışmamızda yatış süresi, nüks ve komplikasyon oranlarımızın literatür ile uyumlu olarak düşük olması, bül rezeksiyonuna ilave olarak mekanik abrazyon yapılması görüşünü desteklemektedir.

Chen ve ark. (20) 160 hastayı içeren randomize, çift kör çalışmalarında apikal plörektomi ve plevral abrazyon uyguladıkları çalışmalarında uzun dönem takiplerinde eşit oranda nüks, benzer oranda rezidüel ağrı ve solunum fonksiyonları bildirmişlerdir. Ancak apikal plörektomi grubunun daha uzun ameliyat süresi, ameliyat sırasında daha fazla kanama ve postoperatif daha fazla göğüs tüpü drenaj miktarına sahip olduğu saptanmıştır. Biz kliniğimizde ocak 2012 öncesinde PSP'nin cerrahi tedavisinde mini aksiller torakotomi ile bül rezeksiyonu ve apikomediyastinal tent veya apikal plörektomi uygularken, videotorakoskopik cerrahi sonrası endoskopik stepler ile bül rezeksiyonu ve plevral abrazyon uygulamaktayız. Plevral abrazyon için başlangıçta gazlı bez kullanılırken son 4 yıldır uzun klemp ucuna sıkıştırdığımız steril zımpara kullandık. Steril zımparanın paryetal plevrada peteşial küçük kanamalar oluşturarak daha etkili bir plöredezis oluşturduğuna inanıyoruz. Çalışmamızda paryetal plevra abrazyonu için steril zımpara kullandığımız grupta göğüs tüpü drenaj süresi, gazlı bez kullandığımız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Drenaj süresi uzunluğunun, zımpara ile paryetal plevrada daha etkin bir mekanik abrazyon yapılmasının sonucu olduğunu düşünüyoruz. Hastalarımızda uzamış hava kaçağını sadece 2 hastada gözlemledik, göğüs tüpü çekme süresinin uzunluğunu hava kaçağından çok drenajın daha fazla olmasına bağladık.

Sonuç olarak nüks primer spontan pnömotoraks veya uzamış hava kaçağı tedavisinde videotorakoskopik bül rezeksiyonu ve plevral abrazyon komplikasyon ve

nüksü düşük, güvenli bir yöntemdir. Ayrıca paryetal plevra abrazyonu için steril zımpara kullanımı göğüs tüpü drenaj süresini bir miktar artırmakla birlikte daha az nüks oranına sahiptir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kuzucu A, Soysal O, Ulutaş H. Optimal timing for surgical treatment to prevent recurrence of spontaneous pneumothorax. *Surg Today* 2006;36:865-8.
2. Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology* 2005;10:378-84.
3. Bialas RC, Weiner TM, Phillips JD. Video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax in children is there an optimal technique? *J Pediatr Surg*. 2008;43:2151-2155.
4. Muramatsu T, Shimamura M, Furuichi M, et al. Cause and management of recurrent primary spontaneous pneumothorax after thoracoscopic stapler blebectomy. *Asian J Surg* 2011;34:69-73.
5. Casadio C, Rena O, Giobbe R, Maggi G. Primary spontaneous pneumothorax. Is video-assisted thoracoscopy stapler resection with pleural abrasion the gold-standard? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:897-898.
6. Bertrand PC, Regnard JF, Spaggiari L, et al. Immediate and long-term results after surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax by VATS. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1641-5.
7. Sawada S, Watanabe Y, Moriyama S. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax: evaluation of indications and long term outcome compared with conservative treatment and open thoracotomy. *Chest* 2005;127:2226-30.
8. Bille A, Barker A, Maratos EC et al. Surgical access rather than method of pleurodesis (pleurectomy or pleural abrasion) influences recurrence rates for pneumothorax surgery: systematic review and meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:321-325.
9. MacDuff A, Arnold A, Harvey J et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):18-31
10. Joshi V, Kirmani B, Zacharias J. Thoracotomy versus VATS: is there an optimal approach to treating pneumothorax? *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:61-4.
11. Torresini G, Vaccarili M, Divisi D, Crisci R. Is video-assisted thoracic surgery justified at first spontaneous pneumothorax? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:42-5.
12. Cardillo G, Carleo F, Giunti R, Carbone L, Mariotta S, Salvadori L, et al. Videothoracoscopic talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax: a single-institution experience in 861 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 322-328.
13. Margolis M, Gharagozloo F, Tempesta B, Trachiotis GD, Katz NM, Alexander EP. Video-assisted thoracic surgical treatment of initial spontaneous pneumothorax in young patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1661-1663.
14. Ling ZG, Wu YB, Ming MY, Cai SQ, Chen YQ. The effect of pleural abrasion on the treatment of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(6):1-12.
15. Sudduth CL, Shinnick JK, Geng Z, McCracken CE, Clifton MS, Raval MV. Optimal surgical technique in spontaneous pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2017;210:32-46.
16. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J*

Respir Crit Care Med 2003;168:348-55.

17. Huh U, Kim YD, Cho JS, I H, Lee JG, Lee JH. The effect of thoracoscopic pleurodesis in primary spontaneous pneumothorax: apical parietal pleurectomy versus pleural abrasion. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;45:316–319.
18. Lee S, Kim HR, Cho S, Huh DM, Lee EB, Ryu KM, et al. Staple line coverage after bullectomy for primary spontaneous pneumothorax: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:2005–2011
19. Rena O, Massera F, Papalia E, Della Pona C, Robustellini M, Casadio C. Surgical pleurodesis for Vanderschueren's stage III primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2008;31:837–841.
20. Chen JS, Hsu HH, Huang PM, Kuo SW, Lin MW, Chang CC, et al. Thoracoscopic pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax with high recurrence risk: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2012;255:440–445.

YAŞLI HASTALARDA LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİNİN FARKLILIKLARI VE GÜVENİLİRLİĞİ

DIFFERENCES AND RELIABILITY OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN GERIATRIC PATIENTS

Ahmet TÜRKAN¹, Ahmet ERDOĞAN¹, Uğur KILINÇ¹

¹ Elbistan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elbistan, KAHRAMANMARAŞ

Cite this article as: Türkan A, Erdoğan A, Kılınc U. Differences and Reliability of Laparoscopic Cholecystectomy in Geriatric Patients. Med J SDU 2021; 28(3): 391-395.

Öz

Amaç

Yaşlılarda ek hastalıkların daha fazla olmasından dolayı, yapılacak cerrahi işlemlerde morbidite ve mortalite riskinin gençlere kıyasla daha fazla olabileceği endişesi hakimdir. Bu çalışmada, 18-64 yaş arası hastalar ile 65 yaş ve üstü hastalarda uygulanan laparoskopik kolesistektominin sonuçları karşılaştırılarak literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2018- Aralık 2018 tarihleri arasında laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalar retrospektif ardışık olarak 18-64 yaş arası 40 hasta grup 1, 65 yaş ve üstü 40 hasta grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların dosya verilerine göre demografik özellikleri, ameliyat endikasyonu, yatış ve komplikasyon bilgileri incelenerek karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Hastaların %18,8'si (15) erkek, %81,2'i (65) ise kadın idi. Endikasyon olarak 65 yaş altı grupta kronik semptomlu kolelitolitiazis ön planda iken, 65 yaş ve üstü grupta subakut kolesistit sonrası interval kolesistektominin daha fazla olduğu görüldü ($p=0,012$). 65 yaş ve üstü grupta koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp yetmezliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu

görüldü ($p=0,014$). Hastanede kalış süreleri ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p=0,933$), ($p=0,22$).

Sonuç

Ek hastalıklar yaşlı hastalarda daha sık izlenmesine rağmen, komplikasyon ve hastanede kalış sürelerinin genç grupla benzer olması, geriatric yaşlarda da laparoskopik kolesistektominin güvenle yapılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı; Laparoskopik Kolesistektomi; Morbidite

Abstract

Objective

Since older patients are more likely to have comorbidities, a major concern is that surgery in geriatric patients carries an increased risk of morbidity and mortality compared to younger patients. In this study, it was aimed to compare the results of laparoscopic cholecystectomy performed on patients aged 18-64 and 65 and above, and to present these results in light of the literature.

Material and Methods

Patients who underwent laparoscopic cholecystectomy between January 2018 and December 2018 were

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: erdogannumune@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.09.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.08.2021

ORCID IDs of the authors: A.T: 0000-0002-3065-5273; A.E: 0000-0002-0126-4679;

U.K: 0000-0003-4573-4115

retrospectively consecutively separated into two groups: 40 patients between the ages of 18-64 were included in Group 1 while 40 patients aged 65 and above were included in Group 2. Demographic features, surgical indications, hospitalization and complication information of the patients were examined and compared according to their file data.

Results

Eighty patients were included in the study. 18,8% (n=15) of the patients were male while 81,2% (n=65) were female. As an indication, chronic symptomatic cholecystolithiasis was most prevalent in the group below 65 years of age, whereas interval cholecystectomy after subacute cholecystitis was more common in the group aged 65 and above (p=0,012). Coronary artery

disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiac insufficiency were significantly more prevalent in the group aged 65 years and above (p=0,014). No difference was found between the groups in terms of hospitalization durations and complications (p=0,933), (p = 0,220).

Conclusion

Even though comorbidities are more commonly observed in elderly patients, the fact that complications and length of hospital stay are similar to the younger group supports that laparoscopic cholecystectomy can be performed safely in geriatric ages.

Keywords: Elderly; Laparoscopic Cholecystectomy; Morbidity

Giriş

Cerrahi pratikte sık uygulanan karın cerrahilerinden birisi laparoskopik kolesistektomidir. İnsan yaşam süresinin artması ile birlikte günümüzde kolesistektomi endikasyonu olan yaşlı nüfus da artmıştır(1). Yaşlı hastalarda yaşa özgü fizyolojik farklılıklar ve ek hastalıklar daha fazla görülür(2). Bu nedenle kolesistektomi uygulanacak yaşlı hastaların cerrahi tedavi yönetiminde morbidite ve mortalite riskinin daha fazla olabileceği endişesi hakimdir(3). Laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalarda, yaşa özgü klinik farklılıkların bilinmesi, geriatric hastalarda uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesine, komplikasyonlar ve mortalitede azalmaya neden olabilir. Bu çalışmada, 18-64 yaş arası hastalar ile 65 yaş ve üstü hastalarda uygulanan laparoskopik kolesistektominin sonuçları karşılaştırılarak literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2018- Aralık 2018 tarihleri arasında laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalar, 31.12.2018 tarihinden itibaren retrospektif ardışık olarak 18-64 yaş arası 40 hasta grup 1, 65 yaş ve üstü 40 hasta grup 2 olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların dosya verilerine göre demografik özellikleri, ameliyat endikasyonu, yatış ve komplikasyon bilgileri incelenerek karşılaştırıldı. Çalışma için İnönü Üniversitesi, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (2019/92).

Biyostatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows,

Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Verilerin gösteriminde, numerik verilerde ortanca ve minimum-maksimum, kategorik verilerde sayı ve yüzde kullanıldı. Grupların kıyaslanması numerik verilerde Mann Whitney testi, kategorik verilerde ki-kare testi ile yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 80 hasta dahil edildi. Vakaların %18,8'si (15) erkek, %81,2'i (65) ise kadın idi. Grup 1 ortanca yaşı 46,5 (en az 18-en fazla 63), grup 2 ortanca yaşı 69 (en az 65-en fazla 85) olarak hesaplandı. 77 hastanın (%96,3) tanısında ultrasonografi (USG) kullanıldı. Bunların 47'sinde (%58,8) sadece USG kullanılır iken, diğerlerinde ek radyolojik incelemelerde yapıldı. Hastaların 22'sinde (%27,5) bilgisayarlı tomografi (BT), 15'inde (%18,8) ise manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) çekildi. Hastaların 36'sında (%45) ek hastalık mevcut iken, 44 (%55,0) hastada ek bir hastalık yoktu. Hastaların gruplara göre ek hastalık, ameliyat endikasyonları, American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflandırmasına göre dağılımı, ameliyat ve komplikasyon bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Cinsiyet, USG, BT, MRKP, yapılan ek girişimler, dren konulması ve komplikasyon oranları açısından yaş grupları arasında fark tespit edilmedi (p>0,05). Endikasyonlar incelendiğinde 65 yaş altı grupta kronik semptomlu kolelitolitiazis ön planda iken, 65 yaş ve üstü grupta subakut kolesistit sonrası interval ko-

lesistektominin daha fazla olduğu görüldü ($p=0,012$). 65 yaş ve üstü grupta koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kalp yetmezliğinin (KY) anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,014$). Ameliyat öncesi 65 yaş altı grubun büyük çoğunluğu ASA 1 riskli olarak değerlendirilirken, 65 yaş ve üstü hastaların daha çok ASA 2 ve ASA

3 riskli olarak değerlendirildiği tespit edildi ($p=0,007$). Operasyon süreleri incelendiğinde 65 yaş üstü hastalarda operasyonun anlamlı şekilde daha kısa sürdüğü görüldü ($p=0,005$). Hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p=0,933$). Yaş gruplarının hiçbirinde mortalite izlenmedi (Tablo 2).

Tablo 1

Hastaların gruplara göre ek hastalık, ameliyat endikasyonları, ASA sınıflandırmasına göre dağılımı, ameliyat ve komplikasyon bilgileri

		Grup 1 (n=40)		Grup 2 (n=40)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	5	33,3	10	66,7	0,252
	Kadın	35	53,8	30	46,2	
Ek hastalık	KY	1	14,3	6	85,7	0,014
	KAH	3	25,0	9	75,0	
	KOAH	0	0,0	2	100,0	
	DM	6	42,9	8	57,1	
	DM VE KAH	1	100,0	0	0,0	
	YOK	29	65,9	15	34,1	
Endikasyon	Kolesistolitiazis	30	62,5	18	37,5	0,012
	Akut taşlı kolesistit	2	33,3	4	66,7	
	Kolesistit sonrası interval ameliyat	3	17,6	14	82,4	
	Biliyer pankreatit	5	55,6	4	44,4	
ASA sınıflaması	1	29	64,4	16	35,6	0,007
	2	11	34,4	21	65,6	
	3	0	0,0	3	100,0	
Ek girişim	Umbilikal herni onarımı	3	37,5	5	62,5	0,549
	Yok	37	51,4	35	48,6	
Dren	Var	18	60,0	12	40,0	0,248
	Yok	22	44,0	28	56,0	
Komplikasyon	Safra fistülü	0	0,0	2	100,0	0,222
	Yara yeri enfeksiyonu	1	100,0	0	0,0	
	Yok	39	50,6	38	49,4	

KY: Kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, ASA: American Society of Anesthesiologists, n: sayı, %: yüzde, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Tablo 2

Yaş gruplarına göre operasyon ve hastanede kalış süreleri dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
Operasyon Süresi (dakika)	56 (45-116)	55 (16-116)	0,005
Hastanede Kalış Süresi (gün)	2 (1-6)	1 (1-14)	0,933

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut.

Tartışma

Hastalıkların tanı ve tedavisindeki gelişmeler, insan yaşam süresinin artmasına ve doğru orantılı olarak yaşlı insanlarda safra kesesi taşına bağlı ameliyatlara daha sık yapılmasına neden olmuştur. Bu durum, safra kesesi taşına yaklaşımda yaşlı popülasyona ait farklılıklar nelerdir sorusunu beraberinde getirmiştir(4).

Artan yaşla birlikte ek hastalık oranlarının da artması beklenen bir durumdur(5). Bizim hastalarımızda da 65 yaş ve üzeri hastaların 25'inde (%63), 65 yaş altındaki hastaların 11'inde (%28) KKY, KAH, KOAH ve DM hastalıklarından biri veya ikisi olduğu tespit edildi. Geriatrik grupta beklendiği üzere ek hastalık istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla izlendi ($p=0,014$).

Safra kesesi taşı tanısında kolay, hızlı ve etkili bir yöntem olması nedeni ile en sık kullanılan yöntem USG'dir (6). Safra kesesinde taşla bağlı komplikasyonlar geliştiğinde veya USG'de patolojik bulgu tespit edilmemesine rağmen klinik şüphenin devam etmesi durumunda ek radyolojik modaliteler kullanılabilir(7). Bizim çalışmada da en sık USG kullanılır iken, bazı hastalarda tanı için BT ve MRKP kullanıldı.

Ameliyat endikasyonları incelendiğinde 48 (%60) hastada kronik semptomlu kolelisisistolitiyazis nedeniyle cerrahi uygulandı. 6 (%7,5) hastada akut taşlı kolesistit, 17 (%21,2) hastada nonoperabl tedavi edilen subakut kolesistit sonrası, 9 (%11,3) hastada ise biliyer pankreatite bağlı verilen tedavi sonrası kolesistektomi uygulandı. 65 yaş altı grupta endikasyon olarak kronik semptomlu kolelisisistolitiyazis en sık izlenirken, 65 yaş ve üstü grupta ise subakut taşlı kolesistit nedeni ile uygulanan interval ameliyat en sık izlendi. Bu durumun; ileri yaşta daha fazla olan ek hastalıklar nedeni ile cerrahların daha savunmacı davranarak konservatif yaklaşımı tercih etmeleri veya yaşlı hastaların önerilen elektif ameliyatın risklerinden korkarak tedaviyi kabul etmemesi ve komplike olmadıkça hastaneye başvurmaması ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir(8). Ayrıca ileri yaşta ağrı algılama şeklinin farklılaşması ve immün sistemdeki zayıflama nedeni ile taşla bağlı klasik semptomlar daha az görülür. Bu ise hastaneye geç başvuru ve oluşturduğu klinik karmaşadan dolayı geç tanı konmasına da neden olabilir(9). Bu nedenle subakut kolesistit sonrası interval ameliyatın ileri yaşlarda daha fazla izlenmesinin, bu yaşlarda yalnız yaşama ve semptomları önemsememe gibi problemlerle daha sık karşılaşılmasına ve kolesistit geliştiğinde dahi subakut evreye girdikten sonra hastaneye başvurmaları ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

Laparoskopik cerrahinin, ameliyat sonrası hissedilen ağrı ve günlük hayata dönüş açısından açık cerrahiye göre daha üstün olduğu bilinmektedir(10). Yaşlı hastalarda açık ve laparoskopik kolesistektominin karşılaştırıldığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi sonrası morbiditenin daha az olduğu ve bu yaş grubunda kontrendikasyon olmadığı sürece laparoskopik yaklaşımın uygulanması gerektiği belirtilmiştir (11). Bhandari ve ark. yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomiye bağlı komplikasyon oranları genç ve yaşlı hastalarda sırası ile %14,6 ve %17,9 olarak bildirilmektedir (12). Çalışmamızda her iki grup arasında komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,22$). Her iki grupta da kanama, batın içi abse gibi komplikasyonlar izlenmedi. 65 yaş altı 1 hastada (%2,5) yara yeri enfeksiyonu, 65 yaş üstü 2 hastada (%5) ise safra fistülü gelişti. Safra fistülü gelişen hastaların biri kronik semptomatik kolesistolitiyazis, diğeri de biliyer pankreatit sonrası elektif olarak ameliyata alınan hastalar idi. Her iki hastada da safra fistülü, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi işlemi ile yapılan sfinkterotomi sonrası tamamen düzeldi. Hiçbir hastada ise mortalite izlenmedi.

Özkan ve ark. yaptığı bir çalışmada 65 yaş üstü 420 hastaya yapılan laparoskopik kolesistektomi incelenmiş ve ortalama ameliyat süresi 63,1 dakika olarak belirtilmiştir(13). Bizim çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastalarda ameliyat süresi ortanca değerinin 55 dakika olduğu ve 65 yaş altı hastaların ameliyatlarından anlamlı şekilde daha kısa sürdüğü görüldü. Daha fazla sayıda vakanın olduğu çalışmalarda bu sonucunun farklı olabileceğini düşünmekteyiz. Hastanede kalış süreleri açısından ise her iki grup arasında fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak, ek hastalıklar yaşlı hastalarda daha sık izlenmesine rağmen, komplikasyon ve hastanede kalış sürelerinin genç grupla benzer olması, geriatrik yaşlarda da laparoskopik kolesistektominin güvenle yapılabileceğini desteklemektedir. Kolesistektomi endikasyonu olan yaşlı hastalarda, gerçek bir kontrendikasyon yok ise sadece ileri yaş nedeni ile savunmacı davranarak ameliyattan kaçınılmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: a study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg* 2011;201(6):789-96.
2. Mc Cleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 2008;24(2):203-11.

3. Erenoglu C, Öztürk A, Uluutku H, Kurt Y, Demirbaş S, Akın L ve ark. 70 Yaş Ve Üzerindeki Hastalarda Uygulanan Laparoskopik Kolesistektomi Sonuçları. *End., Lap. ve Minimal İnvaziv Cerrahi* 2003; 10(1-2): 36-40.
4. Agrusa A, Romano G, Frazzetta G, Chianetta D, Sorce V, Di-Buono G, et al. Role and outcomes of laparoscopic cholecystectomy in the elderly. *Int J Surg* 2014;12 (Suppl) 2:37-39.
5. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anestesiologica* 2011;77(6):637-46.
6. Gologan E, Balan G, Stanciu C. Conventional ultrasound in the diagnosis of bile duct calculi. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2006;110:824-29.
7. Yeh BM, Liu PS, Soto JA, Corvera CA, Hussain HK. MR imaging and CT of the biliary tract. *Radiographics* 2009;29(6):1669-88.
8. Akyüz C, Sunamak O. Comparison of emergency and elective laparoscopic cholecystectomy in geriatric patients. *Clin Exp Health Sci* 2017;7:91-93.
9. Martínez JP, Mattu A. Abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 2006;24(2):371-88.
10. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994 (Sep);81(9):1362-65.
11. Dubecz A, Langer M, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Solymosi N, Feith M, et al. Cholecystectomy in the very elderly-is 90 the new 70? *J Gastrointest Surg* 2012;16(2):282-85.
12. Bhandari TR, Shahi S, Bhandari R, Poudel R. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly: an experience at a tertiary care hospital in western Nepal. *Surg Res Pract* 2017;8204578. Epub 2017 May 10, doi: 10.1155/2017/8204578.
13. Özkan E, Yıldız MK, Çakır T, Günay E, Eriş C, Dulundu E ve ark. Yaşı 65 ve daha üzerinde olan hastalarda laparoskopik kolesistektominin analiz sonuçları. *Ulus Cerrahi Derg* 2012; 28(2): 88-91.

AKNE VULGARİS HASTALARINDA İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SERUM ÜRİK ASİT VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

EVALUATION OF THE EFFECTS OF ISOTRETINOIN TREATMENT ON SERUM URIC ACID AND MEAN PLATELET VOLUME IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

Havva Hilal AYVAZ¹, Selma KORKMAZ¹, İjlal ERTURAN¹, Mehmet YILDIRIM¹, Emrah ATAY²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ISPARTA

² Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

Cite this article as: Ayvaz H.H, Korkmaz S, Erturan İ, Yıldırım M, Atay E. Evaluation of The Effects of Isotretinoin Treatment on Serum Uric Acid and Mean Platelet Volume in Patients with Acne Vulgaris. Med J SDU 2021; 28(3): 397-402.

Öz

Amaç

Sistemik oral isotretinoin, orta-şiddetli akne vulgaris ve tedaviye dirençli hafif akne vulgaris tedavisinde yıllardır kullanılan etkin bir tedavidir. İso-tretinoin tedavisinin birçok yan etkisi bildirilmiş olup, gün geçtikçe yeni yan etkileri de ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, isotretinoin tedavisinin birçok hastalıkla ilişkili değerlendirile-bilen belirteçler olan serum ürik asit ve MPV düzeyle-rinde değişime neden olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Dermatoloji Polikliniğine başvuran, en az üç ay önce isotretinoin tedavisi başlanmış olan ve kontrollerini aksatmayan, hafif-orta veya şiddetli akne vulgaris tanısı almış 78 hasta çalışmaya alındı. Standart olarak yaklaşık 0,5 mg/kg/gün dozda isotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi-nin 3. ayındaki hemogram parametreleri, lipit düzey-leri, monosit/HDL oranı ve MPV ile ürik asit düzeyleri incelendi.

Bulgular

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan

hemogram parametreleri, MPV ve ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamış-ken ($p>0,05$); lipit düzeyleri arasında (trigliserit, total kolesterol, LDL) anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p<0,05$). Hastalar, global akne skorlamasına göre hafif-orta ve şiddetli aknesi olanlar şeklinde gruplandırıldığında te-davi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV ile ürik asit düzeyleri arasında da herhangi bir anlamlı deği-şiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0,43$, $p=0,23$; $p=0,31$, $p=0,14$).

Sonuç

Literatürde ürik asit ve MPV'nin ateroskleroz dahil bir-çok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İso-tretinoin tedavisinin de kardi-yovasküler sistem ve kemik iliği üzerine etkileri açısın-dan çelişkili sonuçların bildirildiği araştırmalar ve olgu sunumları bulunmaktadır. İso-tretinoin tedavisinin MPV üzerine veya ürik asit seviyeleri üzerine olan etkilerinin ayrı ayrı yapılmış çalışmaları mevcut olup, bu çalış-malar çelişen sonuçlara sahiptirler. Literatürde, daha önceden her iki parametrenin aynı anda değerlendiril-diği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, sistemik isotretinoin tedavisinin, ateroskleroz dahil birçok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceği göste-rilmiş olan parametrelerden MPV ve serum ürik asit üzerine ve hematolojik diğer parametreler üzerine bir

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drhhilalayvaz@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.09.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 04.11.2020

ORCID IDs of the authors: H.H.A: 0000-0002-6576-2431; S.K: 0000-0003-3877-3976;

İ.E: 0000-0002-0640-2292; M.Y: 0000-0003-3373-9074; E.A: 0000-0002-6581-8626

etkisi olmadığını saptadık. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoin tedavisinin, altta yatan herhangi bir kardiyovasküler sistem veya hematolojik hastalığı olmayan kişilerde güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akne, isotretinoin, ürik asit, ortalama trombosit hacmi

Abstract

Objective

Oral isotretinoin is an effective treatment used for years in the treatment of acne vulgaris. Many side effects of it have been reported, and new ones appear day by day. In this study, it was aimed to investigate whether isotretinoin causes changes in serum uric acid and MPV levels, which are markers that can be evaluated in many diseases.

Material and Methods

78 patients who were admitted to Dermatology Outpatient Clinic of our hospital and were diagnosed with mild to moderate or severe acne vulgaris and to whom isotretinoin treatment was started at least three months ago, were included in this study. Hemogram parameters, lipid levels, monocyte / HDL ratio, MPV and uric acid levels were examined before treatment and at the third month of treatment in patients who started isotretinoin at a dose of approximately 0.5 mg / kg / day as a standard.

Results

While there was no significant change between the hemogram parameters, MPV and uric acid levels of the patients before and in the third month of treatment ($p > 0.005$); there were significant differences between lipid levels (triglyceride, total cholesterol, LDL) ($p < 0.005$). When the patients were grouped as mild-moderate and severe acne according to the global acne scoring, no significant difference was found between the MPV and uric acid levels measured before the treatment and in the third month of treatment ($p=0.43$, $p=0.23$, $p=0.31$, $p=0.14$, respectively).

Conclusion

There are studies showing that uric acid and MPV may be associated with atherosclerosis in the literature. There are contradictory studies and case reports in terms of the effects of isotretinoin treatment on cardiovascular system, also on MPV or uric acid levels. There had been no previous study evaluating both parameters. In this study, we found that systemic isotretinoin treatment did not affect hematological parameters, MPV and serum uric acid parameters, which were shown to be associated with many inflammatory conditions including atherosclerosis. We think that isotretinoin treatment used in the treatment of acne vulgaris can be used safely in individuals without any underlying cardiovascular system or hematological disease.

Keywords: Acne, isotretinoin, uric acid, MPV

Giriş

Akne, pilosebace ünitenin birçok faktör tarafından etkilenmesiyle ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Aknenin patogenezi multifaktöriyel olup, hormonal, inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (2). Bunun yanı sıra, akne ve aterosklerozun ortak patogeneze sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Her iki hastalıkta da 3 majör durum rol oynamaktadır. İlki, ekstraselüler lipid (serum ve kandaki), hücreler (deskuame ve apoptotik olan) ve debris birikimidir (4). İkincisi, inflamatuvar hücrelerin göçüdür (5). Üçüncü durum da küçük hücrelerin ortaya çıkışıdır (6).

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olan heterosiklik bir organik bileşiktir (7). Son yıllarda ürik asit konusunda birçok hastalıkta araştırma yapılmakta olup, bu araştırma sonuçları oldukça çeliş-

kilidir. Bir grup araştırmacı, ürik asidin hipertansiyon, ateroskleroz ve renal hastalıkların gelişimine neden olabileceğini belirtirken (7-10), diğerleri iskemik kalp hastalıklarına karşı ürik asidin koruyucu olduğunu savunmaktadır (11,12).

Ortalama trombosit volümü (MPV), trombositlerin boyutunu ve aktivitesini gösteren, oldukça sık kullanılan bir belirteçtir. Büyük olan trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olup, koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadırlar (13). Birçok çalışmada MPV değerleriyle inflamatuvar hastalıkların aktivitesi arasında korelasyon bulunmuştur (14,15).

Oral isotretinoin, orta-şiddetli akne vulgaris tedavisinde yıllardır kullanılan etkin bir tedavi olup 13-cis-retinoik asit türevi bir vitamin A metabolitidir (16). İso-

çeşitli olgu bildirimleri sunulmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır (17-19). Bilgimize göre, literatürde isotretinoin kullanan hastalarda ürik asit ve MPV düzeylerine aynı anda bakılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada sistemik isotretinoin tedavisi alan akne hastalarında serum ürik asit ve MPV düzeylerinde, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki değerlerde herhangi bir değişiklik olup olmadığını saptamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan alındı (25.06.2019 tarihli ve 204 sayılı). Çalışmaya Ocak 2019-2020 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvurmuş, en az üç ay önce isotretinoin tedavisi bizim tarafımızdan başlanmış olan ve kontrollerini aksatmayan, hafif-orta veya şiddetli akne vulgaris tanısı almış 78 hasta alındı.

Bu hastalara tedavi başlanmadan önce yan etkiler anlatıldı, ilacı kullanım konusunda bilgiler verildi. Depresyon ve benzeri psikiyatrik hastalığı olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar veya kontraendikasyon oluşturabilecek durumu olan (gebe, emzirme vb) kişilere ilaç başlanmadı.

Tedavi, standart doz şeklinde 3 ay boyunca yaklaşık 0,5 mg/kg/gün dozunda verildi. Tedavi süresi boyunca aynı doktor tarafından her ay değerlendirilmiş olan hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 3. ayının sonundaki hemogram parametreleri (nötrofil, trombosit sayıları, hemoglobin), lipit profilleri (trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL), monosit/HDL oranı, serum ürik asit ve MPV düzeyleri ile diğer bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akneyi artırıcı etken, global akne skorlaması, ailede akne öyküsü, sigara kullanımı) hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Bulguların istatistiği SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık değeri p<0,05 olarak değerlendirildi.

Bulgular

Yetmiş sekiz hafif ve orta-şiddetli akne hastası çalışmaya alındı. Hastaların 25'i (%32) erkek, 53'ü (%68) kadın cinsiyetteydi. Yaş ortalaması 19,6 idi. Bu hastaların 12'si (%15,3) sigara kullanırken, 66'sı (%84,7) aktif olarak sigara kullanmamaktaydı. Hastaların akne süreleri 1-12 yıl (ortalama 4,5 yıl) arasında değişmekteydi (Tablo 1). Global akne skorlamaları 23-40 ara-

Tablo 1 Hastaların demografik özellikleri

	Hafif-orta akne	Şiddetli akne	Toplam
Cinsiyet			
Erkek	7	18	25 (32,1%)
Kadın	24	29	53 (67,9%)
Yaş			
14-18	16	28	44 (%56,4)
19-23	5	15	20 (%25,6)
24-29	10	4	14 (%18)
Eğitim düzeyi			
İlköğretim	3	1	4 (%5,1)
Lise	21	34	55 (%70,5)
Üniversite	7	12	19 (%24,4)
Ailede akne öyküsü			
Var	19	35	54 (%69,2)
Yok	12	12	24 (%30,8)
Sigara kullanma öyküsü			
Var	6	6	12 (%15,4)
Yok	25	41	66 (%84,6)

sında (ortalama 31,1) idi. Hastaların 18'i (%23,1) adet döneminin, gıdaların, makyajın, akne ile oynamanın, stresin, sigaranın, yüz yıkamamanın ve terlemenin en az birinin akneyi şiddetlendirdiğini belirtmişti. Aynı zamanda hastaların 24'ü (%30,8) erkek kardeş, kız kardeş, anne, baba veya 2. derece akrabalarından en az birinde akne hastalığının mevcut olduğunu belirtmişti.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV-ürük asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0,07; p=0,143). Hastaların bakılan diğer hematolojik parametrelerinde de (hemoglobin, nötrofil sayısı, trombosit sayısı) herhangi bir anlamlı değişiklik yoktu (sırasıyla p=0,1; p=0,086; p=0,103). Bununla birlik-

te, hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan trigliserit, total kolesterol ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken (p <0,05), HDL düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p=0,116) (Tablo 2).

Hastaların, akne global skoruna göre hastalık şiddetleri gruplandırıldığında (hafif-orta grup: 1-30, şiddetli grup: ≥31) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV-ürük asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0,43, p=0,23; p=0,313, p=0,14) (Tablo 3). Hastalar sigara içenler ve içmeyenler olarak gruplandırıldığında, sigara içen grupta serum ürik asit düzeyleri daha yüksekti, fakat bu durum anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 2

Hastaların isotretinoin tedavisi öncesindeki ve tedavinin 3. ayındaki kan değerlerinin karşılaştırılması (Nötrofil, trombosit sayıları, hemoglobin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, MPV ve ürik asit düzeyleri)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (3. ay)	p değeri
WBC (x10 ³ / µL) (5.2-12.4)	6.77 (±1.54)	6.61 (±1.46)	0,086
Trombosit sayısı (x10 ³ / µL) (156-373)	266.83 (±64.52)	273.44 (±56.77)	0,103
Hb (g/dL) (13.6-17.2)	13.99 (±1.82)	13.83 (±1.56)	0,1
Total kolesterol (mg/dL) (110-200)	159.34 (±22.54)	175.52 (±25.74)	0,000
LDL (mg/dL) (0-130)	106.41 (±23.52)	120.30 (±18.13)	0,000
HDL (mg/dL) (35-85)	45.82 (±9.36)	43.28 (±10.23)	0,116
Trigliserit (mg/dL) (<150)	94.69 (±25.23)	107.13 (±19.48)	0,000
Ürik asit (mg/dL) (3.5-7.2)	4.63 (±1.32)	4.55 (±1.18)	0,143
MPV (fL) (6.9-10.8)	8.89 (±0.77)	8.96 (±0.71)	0,07
Monosit/ HDL	10.35 (±3.27)	10.215 (±2.77)	0,289

Tablo 3

Hastaların, hastalık şiddetlerine göre (hafif-orta akne, şiddetli akne) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MPV-ürük asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Hafif- orta akne Median (Min-max)	Şiddetli akne Median (Min-max)	p değeri
MPV (0. ay)	8,87 (7,3-10,9)	8,9 (7,7-10,5)	0,43
MPV (3. ay)	9,04 (7,4-10,6)	8,91 (7,7-10,4)	0,23
Ürik asit (0. ay)	4,53 (1,95-7,8)	4,69 (2,63-7,3)	0,313
Ürik asit (3. ay)	4,37 (2,85-7,58)	4,67 (2,68-7,67)	0,14

Tablo 4

Hastaların sigara kullanımına göre tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MPV-ürük asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Sigara kullanımı var	Sigara kullanımı yok	p
	Median (Min-max)	Median (Min-max)	
MPV (0. ay)	8,8 (7,3-10,6)	8,85 (7,3-10,9)	0,273
MPV (3. ay)	8,85 (7,4-10)	9,05 (7,8-10,6)	0,454
Ürik asit (0. ay)	4,99 (3,46-7,3)	4,25 (1,95-7,8)	0,188
Ürik asit (3. ay)	4,41 (3,38-7,17)	4,3 (2,68-7,67)	0,325

Tartışma

İsotretinoin tedavisinin en sık görülen yan etkileri mukokutanöz ve oküler bulgular olup, nadiren kas ağrısı, miyalji, artralji, baş ağrısı, psikolojik yan etkiler de görülebilmektedir (20). Ayrıca isotretinoin tedavisinin en sık gözlenen ve en önemli laboratuvar yan etkilerinden biri lipit metabolizması üzerine olan etkileridir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde trigliserit, total kolesterol ve LDL değerlerinde yükselme, HDL'de düşme gözlenir (21). Bu değerler tedavi bitimi sonrası çoğunlukla normale döner. Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzerdi. Bu durumun genç ve sağlıklı hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmadığı düşünülmektedir (22). Yine de, literatürde isotretinoinin nadir de olsa, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğuna dair olgu sunumları ve çalışmalar mevcuttur (23-25).

Ayrıca sistemik isotretinoin tedavisinin hücre sayılarında değişime yol açtığı gözlenmiştir. Bu durumların bazıları hemoglobin seviyelerinde yükselme (26), MPV düzeyinde azalma (27), trombositopeni (28), trombositozdur (29). Bu hematolojik değişikliklerin isotretinoinin kemik iliği üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği, fakat tedavi sonrasında düzeldiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise isotretinoin tedavisi sırasında hematolojik parametrelerde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (30). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde, 0,5 mg/kg/gün oral isotretinoin tedavisi kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası (3. ayda bakılan) MPV düzeylerinde ya da hematolojik diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Gençoğlan ve ark.ın çalışmasında, 118 akne hastasında isotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası bazı tam kan parametreleri bakılmış ve MPV'de herhangi anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesi anormal hematolojik durumu olanlarda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (31).

Ataseven ve ark.ın çalışmasında, isotretinoin tedavisi alan hastalarda MPV ve trombosit düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve bu durumun nedeninin tam net olmamakla birlikte, kemik iliği supresyonu üzerinden etkili olabileceğini bildirmişlerdir (32). Bizim hastalarımızda MPV düzeylerinde veya trombosit sayılarında herhangi bir değişim tespit edilmemiştir.

Bir başka çalışmada, isotretinoin tedavisinin özellikle 3. ayından sonra MPV düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu ve MPV'nin akne için inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (30).

İsotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası yapılan bir başka çalışmada, birçok inflamatuvar parametre ile bakılan MPV düzeylerinde de anlamlı azalma gözlenmiştir. MPV ve birçok belirteçte saptanmış bu azalmanın isotretinoinin inflamasyonu baskılama özelliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (33).

Solak ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada, isotretinoin tedavisinin serum ürik asit seviyelerini artırmabileceğini; bu durumun altta yatan retinol ve purin metabolizmasıyla ilişkili enzimatik yollar üzerinden olabileceğini belirtmişlerdir (34). Başka bir çalışmada serum retinol ve ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ters orantılı oldukları saptanmıştır. Ayrıca beta-karoten alımının hiperürisemi ve gut gelişim riski açısından koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir (35). Bizim çalışmamızda ise, ürik asit düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Bu çalışmada serum ürik asit seviyeleri veya MPV düzeylerinde, isotretinoin tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayında herhangi bir değişiklik saptanmaması, isotretinoinin bu parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Hasta sayımızın az olması, sadece 3. ay sonuna kadar hasta takibinin yapılmış olması ve kardiyolojik ve/veya

ateroskleroz göstergesi başka bir parametrenin bakılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Sonuç

Çalışmamızda, oral isotretinoin tedavisinin, ateroskleroz ve birçok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceği gösterilmiş belirteçler olan serum ürik asit ve MPV düzeylerinde ve diğer hematolojik parametrelerde (hemoglobin, nötrofil sayısı, trombosit sayısı) bir değişime neden olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda daha önceden bizim sonuçlarımızla çelişen araştırmalar mevcut olup, daha geniş vaka sayısı içeren ve kardiyolojik ve/veya ateroskleroz göstergesi parametrelerin de eklendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. (2nd ed.) Spain: Mosby Elsevier Inc 2008; 495-508.
- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:24-30.
- Jiang H, Li C. Common Pathogenesis of Acne Vulgaris and Atherosclerosis. *Inflammation*. 2019; 42(1):1-5.
- Zouboulis, C.C., E. Jourdan, M. Picardo. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2013; 28 (5): 527-32.
- Jeremy, A.H., D.B. Holland, S.G. Roberts, K.F. Thomson, W.J. Cunliffe. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*.2003; 121 (1): 20-27.
- Yuan, Y., P. Li, J. Ye. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein & Cell* 3. 2012; (3): 173-81.
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018 ;484:150-63.
- Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif*. 2010;30(4):288-95.
- Ishizaka Y, Yamakado M, Toda A, Tani M, Ishizaka N. Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general population. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(1-2):49-56.
- Lei Z, Cai J, Hong H, Wang Y. Serum Uric Acid Level and Outcome of Patients With Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurologist*. 2019; 24(4):121-31.
- Waring WS. Uric acid: An important antioxidant in acute ischemic stroke. *QJM*. 2002; 95:691-3.
- Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, Toossi P, Lotfi S, Hedayati M, et al. Uric Acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):278-81.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 ;8(1):148-56.
- Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004;343:237-40.
- Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:325-8.
- Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clin Dermatol*. 2011;29:652-61.
- Elnady B, Elkhoully T, Dawoud NM, Desouky DE, Kewan HH, Dawoud DM, et al. New onset of axial spondyloarthritis in patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: incidence, follow-up, and MRI findings. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1829-38.
- Scheinfeld N, Bangalore S. Facial edema induced by isotretinoin use: a case and a review of the side effects of isotretinoin. *J Drugs Dermatol*. 2006 ;5(5):467-8.
- Akçay M, Yüksel S. Isotretinoin-associated possible Kounis syndrome: A case report and a review of other cardiovascular side effects reported in the literature. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):324-328.
- Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris. *Turkderm j*. 2011; 45(1): 37-42.
- Cemil BC, Ayvaz HH, Ozturk G, Ergin C, Akis HK, Gonul M, Arzuhal E. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):294-9.
- Bérard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K. Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. *Dermatology*. 2011;223(1):45-51.
- Lorenzo N, Antuña P, Dominguez L, Rivero F, Bastante T, Alfonso F. Acute myocardial infarction in a young woman on isotretinoin treatment. *Int J Cardiol*. 2015; 15;181:39-41.
- Roodsari MR, Akbari MR, Sarrafi-rad N, Saeedi M, Gheisari M, Kavand S. The effect of isotretinoin treatment on plasma homocysteine levels in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):624-6.
- Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Ildizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(4):348-9.
- Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35: 89-91.
- Tamer F, Yuksel ME, Avci E. Is mean platelet volume an inflammatory marker in acne patients treated with isotretinoin? *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28(2):65-9.
- Johnson TM, Rapini RP. Isotretinoin-induced thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:838-9.
- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Thrombocytosis induced by low-dose isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:355.
- Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:323-8.
- Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Gunduz K. Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the haematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2018;37(2):139-42.
- Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:156464.
- Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? *Cutan Ocul Toxicol*. 2019; 17:1-4.
- Solak B, Erdem T, Solak Y. Isotretinoin use for acne vulgaris is associated with increased serum uric acid levels. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):82-5.
- Choi WJ, Ford ES, Curhan G, Rankin JI, Choi HK. Independent association of serum retinol and β -carotene levels with hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):389-96.

TOLERANCE WITHOUT MICROCHIMERISM: IS THAT POSSIBLE IN LIVER TRANSPLANTATION?

KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA MİKROKİMERİZM OLMADAN TOLERANS MÜMKÜN MÜDÜR?

Murat ÇAĞ¹, Sevda Yeşim ÖZDEMİR²

¹ Université de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Service de Chirurgie Vasculaire et de Transplantation, Strasbourg, France

² Uskudar University, Medical Faculty, Medical Genetic Department, Memorial Sisli Hospital, Istanbul, Turkey

Cite this article as: Çağ M, Özdemir S.Y. Tolerance without Microchimerism: Is That Possible in Liver Transplantation? Med J SDU 2021; 28(3): 403-410.

Öz

Amaç

Karaciğer transplantasyonu sonrası tolerans kavramı son yıllarda giderek popülerite kazanmaktadır. Bu çalışmada amacımız çok özenli parametrelerle seçilmiş yaklaşık on yıllık bir seride düşük doz immüno-supressif kullanan bir grupta toleransın varlığını CD3+ hücrelerde mikrokimerizmin yokluğu ile kanıtlamaya çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem

Mikrokimerizm yokluğunu araştırma yöntemi; retrospektif olarak donör kanlarından cross match yapılarak DNA izolasyonunun ardından, mikrosatellit markerlarının PCR ile amplifikasyonu ve donör ve alıcı allellerinin karşılaştırılması ilkesine dayanıyordu.

Bulgular

Postoperatif takiplerinde organ reddi ya da buna bağlı komplikasyonları olmayan alkole bağlı sirozu olan 12 hastadan bir izogrup oluşturuldu. Bu hastalar immüno-supresif olarak takrolimus ve mikofenolat mofetil kullanıyordu ve ilaç kan düzeyleri 5 ng/l yani kabul edilebilir sınırın altında idi. Çalışmamızda hiçbir hastamızda kimerizm gözlemlenmedi.

Sonuç

Biyokimyasal stabiliteyi koruyan mikrokimerizmin

yokluğu yani transplantasyona tolerans olması durumunda immüno-supressif tedavilerin kesilebilir olmasının düşünülebilirliği gündeme gelmektedir. Böylelikle immüno-supressif tedavilerin yan etkileri azalacak ve hastalar böbrek yetmezliği, metabolik bozukluklar, diyabet ve kanserlerin artmış riskinden korunacak, dolayısı ile yaşam kalitesi artmış ve transplantasyon sonrası kullanılan ilaçların ülke ekonomisine yükü azalmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mikrokimerizm, Karaciğer Nakli, Tolerans

Abstract

Objective

It is uncovered the relationship between microchimerism and liver graft tolerance. Many studies inspired the concept of microchimerism and tolerance in solid organ transplantation (SOT). Our aim is to explore this aspect in a strictly selected patients' cohort on CD3+ cells to show the microchimerism disappearance prove the tolerance instead of presence of it.

Materials and Methods

We strictly selected liver transplantation patients treated with calcineurin inhibitors (cni), with very low dose of drugs who has never developed documented rejection. The DNA extraction and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: marcmuratcag@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.10.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.03.2021

ORCID IDs of the authors: M.Ç: 0000-0003-4006-4079; S.Y.Ö: 0000-0002-4398-2767

microchimerism research method used was based on the discrimination of donor and recipient alleles by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection.

Results

Twelve patients with alcohol-induced cirrhosis without rejection or rejection-related complications during the post-operative course were selected. The immunosuppressive regimen included tacrolimus and mycophenolate mofetil. The blood residual tacrolimus concentration was under or equal 5 ng/L below normal. We described the count of white blood cells and selected CD3+ after the MACS separation procedure. In our study, we did not observe any microchimerism in none of the patients.

Introduction

Understanding the immunological phenomena underlying the graft's tolerance could be considered as the 'Everest' of transplantation.

From the aspect of liver transplantation, some patients are described as tolerant in the non-observance of immunosuppressive drugs context or in the immunosuppressive drugs withdrawal controlled protocol.

The liver graft appears to be more prerogative in terms of immune tolerance than kidney, lung or heart with a low incidence of antibody-mediated rejection. Although tolerogenic mechanisms are not fully understood and strategies for immunosuppressive drug withdrawal should be selected carefully to avoid graft rejection (1)

In liver transplantation, the graft's rejection does not impair the organ's function definitely.

The significance of understanding or mastering the mechanisms of immunological tolerance or rejection is twofold. Firstly, it could propose an immunosuppressive program 'A la carte', adapted to each patient's profile and may reduce the side effects of immunosuppressive treatment such as renal failure, metabolic disorders, diabetes mellitus and cancers.

The second advantage would be financial since the costs related to the treatment and the management of complications could be reduced (2,3)

Many studies have dealt with tolerance in bone

Discussion

We achieved that in case of absence of microchimerism with maintained biochemical stability we could choose to switch off the immunosuppressive therapy even the microchimerism accepted like a condition to the tolerance till our study. Consequently, it will be reduce the side effects of immunosuppressive treatment such as renal failure, metabolic disorders, diabetes mellitus and cancers and the patient's quality of life will be improved be decreased financial aspect of immunosuppressive treatment

Keywords: Microchimerism, Liver Transplantation, Tolerance

marrow transplantation and inspired the concept of microchimerism and tolerance in solid organ transplantation (SOT)(4). Studies revealing the relationship between microchimerism and liver graft tolerance are increasing.

In this study, which was carried out on a carefully selected small number of patients, we have attempted to shed light on microchimerism in homogeneous liver transplanted patients, who have not presented any graft rejection in their post-transplant course with minimal immunosuppressive treatment.

Our aim is to explore this aspect in a strictly selected group of non-immunological disease patients' cohort on CD3+ cells to show the microchimerism disappearance is real and prove the tolerance instead of its presence.

Material and Methods

This study was carried out in accordance with the approval of "Strasbourg University Clinical Research Ethics Committee" with date 16.10.2018

Selection of patients and exclusion criteria.

Our choice focused on a group of liver transplanted patients, grafted between 2005 and 2015, the period when the researchers worked at this hospital. Among 835 liver transplantations performed during that period, we made a selection of those only with alcoholic indications.

The patients grafted due to viral cirrhosis, auto-immune or metabolic diseases, fulminant hepatitis, and liver tumour were excluded from the group. We

have also excluded pediatric patients, split liver grafts and combined transplantations.

A second selection was operated regarding the immunosuppressive treatment. We have restricted our selection only to those patients who were treated with tacrolimus as calcineurins inhibitors (CNIs), with very low dose of drugs (less than $< \text{or} = 5 \text{ ng/L}$ as blood concentration), who has never developed documented rejection.

Donor blood samples

Donor blood samples were necessary to study microchimerism.

In the French organisation system of regulation and graft allocation, donor patients are identified by the CRISTAL number.

We did not take into account HLA compatibility for liver transplantation as opposed to kidney transplantation, however the local French Blood Establishment (Etablissement Français du Sang) of Strasbourg kept the blood donor samples identified by the CRISTAL number that allowed the realisation of microchimerism research in our center the recipient blood. We transplanted after cross-match even for liver transplantation.

Immunosuppressive strategy

The immunosuppressive protocol usually combines FK506-Mycophenolate Mofetil and steroids. In renal failure cases, as a result of using the basiliximab at the induction, the introduction of calcineurin inhibitor's (CNIs) is delayed.

For long term immunosuppressive regimen, the dose of CNIs is reduced regarding the renal function and hepatic enzymes tests. Steroids are discontinued at the end of three months, except in autoimmune disease context. Mycophenolate mofetil is reduced or discontinued in case of digestive or haematologic intolerance. mTOR inhibitors are chosen in case of CNIs neurological intolerance or renal toxicity.

Consent

Patients were informed orally for the protocol program. A written document was also edited, describing the aim of the study and the steps of the research. If the patients accepted being part of the study, they had to give their consent orally and also in written by signing the consent document. This consent was also signed by the physician explaining the way the research would be led.

Two copies of the original consent document were made: one for the patient, the second for the patient's application; and the original was kept by the coordinator physician.

The consent guarantees the anonymity of the results. We specifically stressed the point on the importance to continue the immunosuppressive treatment.

Strasbourg University Ethic Council decision was required and acquired in the autumn session at the date of 3rd November 2018

No financial support was requested.

Recipient's blood samples

For the study, four EDTA tubes of 7 ml, each filled with peripheral human blood, were required.

The patients were convened to the outpatient clinic for the routine visit.

With the classic blood check-up (blood, renal and liver tests), four blood tubes were ponctionned and send to the Hematological Laboratory for the MACS* separation (Miltenyi Biotec*)

Protocol of CD3+ cells separation

• Principle of MACS separation

CD3+ is expressed on all T cells and is associated with the T cell receptor.

The CD3+ cells are magnetically labeled with CD3 MicroBeads.

Then the cell suspension is loaded onto a MACS* Column which is placed in the magnetic field of a MACS Separator. These magnetically labelled CD3+ are retained on the column and the unlabelled run through.

The column is removed from the magnetic field and then the magnetically CD3+ can be eluated as the positively selected cell fraction.

• Protocol

Peripheral blood mononuclear cells are isolated by density gradient centrifugation Ficoll.

- Magnetic labelling

- Volumes for magnetic labeling given are for up to $10E7$ total cells.

- Pass cells through $30\mu\text{m}$ nylon mesh to remove cell clumps.

- Determine cell number.
- Centrifuge cell suspension at 300Xg for ten minutes. Pipette off supernatant completely.
- Suspend cell pellet in 80 µL of buffer per 10E7 total cells.
- Add 20 µL of CD3MicroBeads per 10E7 total cells.
- Mix and incubate for fifteen minutes at 4°C.
- Wash cells by adding 1-2 mL of buffer per 10E7 cells and centrifugate at 300Xg for ten minutes and pipette off supernatant completely.
- And resuspend up to 10E8 in 500µL of buffer.
- **Magnetic separation**
- Place an appropriate MACS*Column and a MACS* separator according to the number of total cells.
- Prepare column by rinsing with appropriate amount of buffer LS: 3mL.
- Apply cell suspension onto the column.
- Collect unlabeled cells which pass through and wash column with appropriate amount a buffer. Perform washing steps by adding buffer three times, each time once the column reservoir is empty.
- Collect the total effluent, which is the unlabelled cell fraction.
- Remove the column from the separator and place it on a suitable collection tube.
- Pipette appropriate amount of buffer onto the column. Immediately flush out fraction with the magnetically labeled cells by firmly applying the plunger supplied with the column.
- Centrifugate and control the count and the label

DNA extraction and microchimerism research

The method used was based on the discrimination of donor and recipient alleles by PCR amplification of microsatellite markers and capillary electrophoresis with fluorescence detection.

Genomic DNA was extracted from donor's and recipient's total leucocytes or positively selected CD3+ cell fraction from recipient using Qiamp DNAminiKit (Qiagen) on a robotic workstation Qiacube (Qiagen)

according to the manufacturer's recommendations. DNA was obtained from purified CD3+ fraction using QiampDNA microKit (Qiagen) on manual protocol as recommended by the manufacturer.

DNA quantification was performed using UV absorption at 260nm on a Nanodrop spectrophotometer (Thermoscientific)

▪ PCR amplification

In order to screen for informative markers that enables discrimination between recipient and donor alleles, 21 highly polymorphic microsatellite markers, included di-, tri-, tetra- and penta-nucleotide repeat were co-amplified in 3 multiplex PCR. The forward primers were labelled with 5-FAM, VIC, NED or PET fluorescent marker at the 5'end. Multiplex PCR amplification was performed in a 50µl final volume containing 2x GeneAmp PCR buffer (Applied Biosystem), 5U AmpliTaq Gold (Applied Biosystem, Life technologies), 2.5mM MgCl₂, 1M Betaïne, 70µM dNTPs, 4 pmoles of each primer and 40ng of template DNA. PCR amplification was performed in a TProfessional Basic Thermocycler (Biometra, Germany). After an initial incubation step at 95°C for 10min to active the hot-start Taq polymerase, the PCR protocol consisted of 30 cycles with denaturation at 95°C for 45s, annealing at 59°C for 90s, elongation at 65°C for 25s followed by a final elongation step at 65°C for 30min and finally 10°C for ever.

Results

Twelve patients (5 male and 7 female) were included in the protocol. All participants was adult (aged 44-63) and mean age was 53.5. Only patients with alcohol-induced cirrhosis without rejection or rejection-related complications during the post-operative course were selected.

The immunosuppressive regimen included tacrolimus and mycophenolate mofetil. Table 1 represents the donor/recipients data and the time of follow-up since the date of LTx. All liver transplantations were performed in isogroup.

The blood residual tacrolimus concentration was under or equal 5 ng/L below acceptable levels. Hepatic enzymes tests at the time of consultation were analyzed (Table 2). For patient n°7, we can observe anicteric cholestasis because of occasional alcohol abuse. A mild elevation of alkaline phosphatase is often observed in liver transplanted patients (Patients nos. 3, 8 and 12).

Table 1 Donor and recipients data

N° Patient	Year of LTx	D/R Age At time of LTx	Follow-up time (in days)	D/R Sex	D/R blood group	Cross match
1	2005	19/47	3885	M/M	B/B	N
2	2010	45/53	2178	M/F	A/A	N
3	2007	45/57	3300	F/M	B/B	N
4	2008	65/61	3008	M/M	O/O	N
5	2011	41/56	1675	M/F	A/A	N
6	2008	39/57	3041	F/F	O/O	N
7	2010	63/46	2283	F/F	A/A	N
8	2010	45/63	2299	F/F	O/O	N
9	2012	41/44	1478	F/F	O/O	P
10	2015	63/47	536	M/M	O/O	N
11	2014	28/54	886	M/M	O/O	N
12	2015	54/57	408	F/F	A/A	N

Abbreviations: LTx, Liver Transplantation – D, donor – R, recipients – N, negative – P, positive – M, male – F, female

Table 2 Liver enzymes test at the time of blood punction for the study of microchimerism. The values indicated in parenthesis are the normal values according the biochemical laboratory

N° Patient	FK506 blood residual concentration (5-15) ng/L	SGOT (15-40) UI/L	SGPT (10-49) UI/L	ALP (41-117) UI/L	GGT (11-69) UI/L	Total bilirubin (1.7-21) µmol/L
1	3.7	14	12	9	28	7.7
2	1.3	21	18	83	22	11.5
3	3.8	25	27	<u>139</u>	31	9.9
4	2.5	25	15	79	42	4.3
5	4.2	17	14	71	19	9.6
6	4.7	28	15	71	31	11.7
7	4.7	28	18	<u>422</u>	<u>392</u>	<u>21.5</u>
8	2.6	14	13	<u>133</u>	25	9.9
9	5	19	13	86	9	7.6
10	4.8	24	30	69	11	6.5
11	4.9	20	20	112	25	10.6
12	4.7	16	13	<u>135</u>	14	6.5

Table 3 describes the count of white blood cells and CD3+ after the MACS separation procedure. Patients n°7 and n°11 present leucopenia. For patient n°7, because of alcohol abuse, we can suppose a hyperpsplenism phenomenon and for n°11, a potential toxicity of mycophenolate mofetil is implied.

Results of DNA extraction and microchimerism research

In this retrospective study, we did not observe any microchimerism in none of the patients.

We have chosen patient n°1 to illustrate the results.

Figure 1 represents the chimerism research after PCR amplification of the R9 discriminant microsatellite. The first graph above represents the donor peaks at 238.85 and 273.24 wave lengths. The graph below represents the recipient peaks at 259.79 and 277.05 wave lengths. The two last graphs confirm the absence of donor DNA in the recipient blood.

For a better accuracy of these results, a dilution was performed to a level of 0.5% of sensibility. Figure 2 illustrates the manipulation. The small peaks at 238 are considered as shadows and are not considered for the presence of donor in the recipient blood.

Table 3

The white blood cells count after MACS separation

N° patient	Count		Lymphocyt T	
	Leucocyt (10 ⁶ /L)	Lymphocyt (10 ⁶ /L)	CD3+ (10 ⁶ /L)	CD3+/CD4+ (10 ⁶ /L)
1	4500	977 (21.7%)	743 (76%)	498
2	5500	1854 (33.7%)	1372 (74%)	1168
3	5900	1475 (25%)	1018 (69%)	708
4	7100	987 (13.9%)	543 (55%)	345
5	5200	1430 (27.5%)	1201 (84%)	729
6	6400	2029 (31.7%)	1157 (57%)	832
7	2200	748 (34%)	658 (88%)	277
8	7400	1110 (15%)	888 (80%)	555
9	6100	2318 (38%)	1808 (78%)	974
10	5400	1836 (34%)	1248 (68%)	569
11	2500	650 (26%)	436 (67%)	195
12	9900	5148 (52%)	4736 (92%)	721

Discussion

Liver transplantation is the only therapy for end-stage liver diseases. The development of immunosuppression with the cyclosporine in the eighties improved the outcome of LTx in terms of rejection management, and overall graft and patient survival. However, the immunosuppressive treatment is associated with many side effects, such as renal insufficiency, metabolic and cardiovascular disorders. The transplanted patients are also exposed to a higher risk of developing infectious diseases and malignancies (1). The financial impact of treatment for thousands of patients and the treatment of side effects are important. If we can stop this treatment,

the gain of country will be considerable

Thus the mechanisms of antigen/antibody immune response could help to the understanding of tolerance induction. It is also assumed that the immunosuppression protocol influence a tolerance state. One of the most promising methods is cell-based strategies for immune tolerance induction, as chimerism induced by hematopoietic stem cells and adoptive transfer of regulatory macrophages, regulatory T cells, regulatory dendritic cells, regulatory B cells, and mesenchymal stromal cells (2,3).

Tolerance in transplantation represents the Grail of the subject and constitutes a sheer challenging area

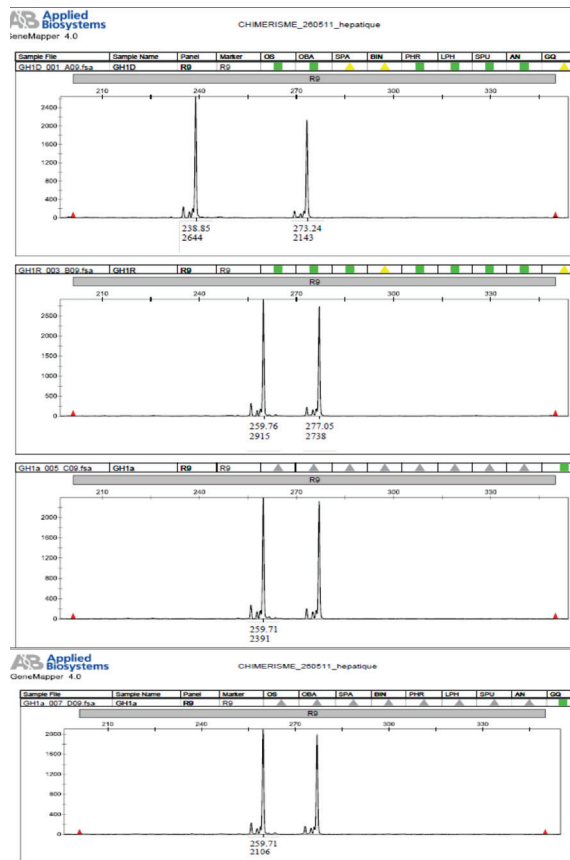


Figure 1
Chimerism research after PCR amplification for patient n°1.

(4, 5). Immunosuppressive withdrawal was observed in a few cases and graft tolerance was observed in non-observance situations. This possibility would open a new way in transplantation, proposing a tolerance therapy "A la carte" and alleviating morbidity and mortality, related to the use of such drugs (6-8).

It is described that microchimerism was a condition for liver graft tolerance and observed such phenomenon in "old" kidney transplanted patient (9-11). An interesting clinical case was reported with a complete hematopoietic chimerism and tolerance in a nine-year old child (12). Prospective clinical trial of weaning of immunosuppression in liver transplant recipients was described a cohort of 23 patients free from immunosuppressive drugs among 104 liver transplantations, however it requires a permanent management and follow-up of rejections events (13-14). Accordingly to a publication their findings suggest

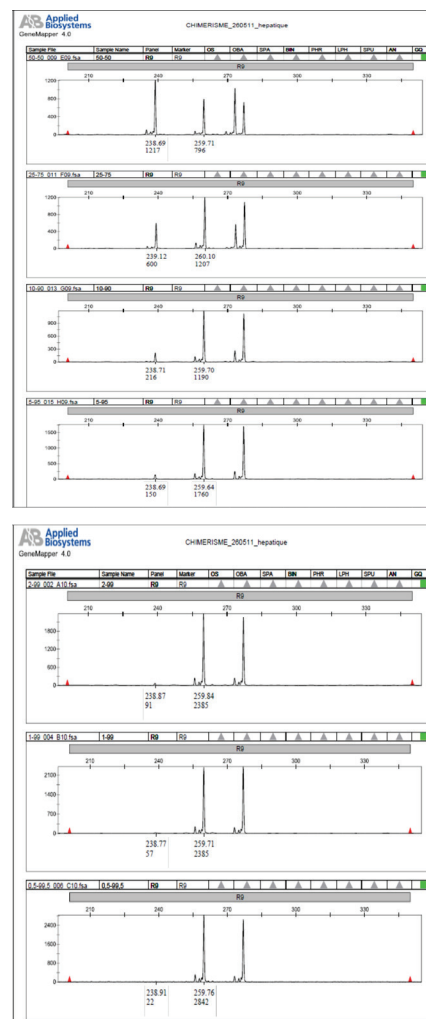


Figure 2
The dilution program for a sensibility of 0.5% (patient n°1)

that chronic rejection does not occur in pediatric liver transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression, provided baseline immunosuppression is maintained (15,16). Protocols inducing mixed chimerism are described with infusion of donor bone marrow into recipients, however these protocols have revealed to have toxic side effects. (17-18). Among adult liver transplant patients, age at time of immunosuppression withdrawal and length of time since transplant are both significant predictors of successful immunosuppression withdrawal, which suggests that immunosenescence and immune exhaustion play a role in tolerance this development. Remarkably, in patients 20 years posttransplant, more than 90% will not have rejection after withdrawal of immunosuppression(19)

With its particular anatomical situation, the liver is an interesting and mysterious organ. The liver has

hematopoietic properties from the embryologic area and is perfused with a double circulation from the portal vein draining the intestine, which contacts with many digestive antigens and the arterial circulation (20). The other circuit is the bile drainage against the current, which could play a role of epuration. The sinusoids are bordered with liver sinusoidal endothelial cells, which behave as antigen presenting cells. The Kupffer cells play a role of clearance with the phagocytosis activity of activated T cells. The hepatic dendritic cells also are pointed to be involved in tolerance with a potential of extrahepatic migration and may influence systemic immune response (21). The liver is also composed of Natural Killer T cells that have been suggested to mediate pro-tolerant effects.

Our centre experiences a large series of liver and kidney transplanted patients. We aimed to study the presence of microchimerism in an extremely selected cohort of patients. We have based our study only on those patients with alcoholic indications to avoid other immunological interferences in the research due to autoimmune or viral diseases. The twelve patients included in the study were selected according the initial disease, the absence of proved rejection, with normal hepatic biology and with a reduced immunosuppressive therapy composed with tacrolimus and mycophenolate mofetil.

The microchimerism research was realized on blood samples. Considering our results, we do not observe microchimerism in these tolerant patients. Our study is realized in a one time-point and may not reflect a dynamic phenomenon from the time of transplantation. We aimed and achieved that in case of absence of microchimerism with maintained biochemical stability and independently of time after transplantation we could choose to switch off the immunosuppressive therapy even the microchimerism accepted like a condition to the tolerance till our study (22-23). Consequently, it will be reduce the side effects of immunosuppressive treatment such as renal failure, metabolic disorders, diabetes mellitus and cancers and the patient's quality of life will be improved.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Manzia TM, Angelico R, Gazia C, Lenci I, Milana M, Ademoyero OT. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 21;25(35):5356-5375.
- Stolp J, Zaitu M, and Kathryn J. Wood Immune Tolerance and Rejection in Organ Transplantation. *Methods Mol Biol*. 2019;1899:159-180.
- Wang P, Jiang Z, Wang C, Liu X, Li H, Xu D. Immune Tolerance Induction Using Cell-Based Strategies in Liver Transplantation: Clinical Perspectives. *Front Immunol*. 2020 Aug 18;11:1723.
- Mazariegos G.V. Immunosuppression Withdrawal After Liver Transplantation: What Are the Next Steps? *Transplantation*. 2011. 91: p. 697-699.
- Hotta K, Aoyama A, Oura T, Yamada Y, Tonsho M, Huh KH. Induced Regulatory T Cells in Allograft Tolerance via Transient Mixed Chimerism *JCI Insight*. 2016 Jul 7;1(10):e86419.
- Feng S, Bucuvalas J. Tolerance After Liver Transplantation: Where Are We? *Liver Transpl*. 2017 Dec;23(12):1601-1614.
- Zhang CX, Wen PH, Sun YL. Withdrawal of immunosuppression in liver transplantation and the mechanism of tolerance *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015 Oct;14(5):470-6.
- Minnie M Sarwal Review *Clin Biochem*. Fingerprints of Transplant Tolerance Suggest Opportunities for Immunosuppression Minimization 2016 Mar;49(4-5):404-10
- Thomas E. Starzl, A.J.D, Noriko Murase, Massimo Trucco, Angus W.Thomson, Abdul S. Rao, and John J. Fung, Chimerism after organ transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997. 6(3): p. 292–298.
- Starzl TE, A.J.D, Trucco M, Murase N, Ricordi C, Ildstad S, Ramos H. Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance. *Hepatology*, 1993. 17(6): p. 1127–1152.
- Starzl TE, A.J.D, Trucco M, Zeevi A, Ramos H, Terasaki P.C. Chimerism and Donor-specific non reactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation*, 1993. 55(6): p. 1272–1277.
- Stephen I, Alexander, M.B., B., Neil Smith, M.B., B.S., Min Hu, M.D., M.Med., et al, Chimerism and Tolerance in a Recipient of a Deceased-Donor Liver Transplant. *NEJM*, 2008. 358: p. 369-74.
- Mazariegos GV, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, Michael JM, John J. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997. 27(63): p. 243-249.
- Panagiotis Tryphonopoulos, P.R., Debbie Wepler, Seigo Nishida, David M. Levi, Jang Moon, Akin Tekin, Madeline Velez, Danielle Rachel Neuman, Eddie Island, Gennaro Selvaggi, and Andreas G. Tzakis, Long-Term Follow-Up of 23 Operational Tolerant Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, 2010. 90: p. 1556-1561..
- Tryphonopoulos P, Ruiz P, Wepler D, Nishida S, Levi DM, Moon J. Long-term follow-up of 23 operational tolerant liver transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Dec 27;90(12):1556-61.
- Jain A, Mazariegos G, Pokharna R, Parizhskaya M, Kashyap R, Kosmache-Park B. The Absence of Chronic Rejection in Pediatric Primary Liver Transplant Patients Who Are Maintained on Tacrolimus-Based Immunosuppression: A Long-Term Analysis *Transplantation*. 2003 Apr 15;75(7):1020-5.
- Pilat N, W.T, Transplantation tolerance through mixed chimerism. *Nat Rev Nephrol*, 2010. 6(10): p. 594-605.
- Kinsella FAM, Zuo J, Inman CF, Pearce H, Maggs L, Eldershaw SE. Mixed chimerism established by hematopoietic stem cell transplantation is maintained by host and donor T regulatory cells. *Blood Adv*. 2019 Mar 12;3(5):734-743.
- Rickert CG, Markmann JF. Current state of organ transplant tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Aug;24(4):441-450.
- Bishop GA, P., Bertolino PD, David G. Bowen, Geoffrey W. McCaughan. Tolerance in liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2012. 26: p. 73-84.
- Szabolcs P, W.J.B., Thomson AV, Tolerance after solid organ and hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18: p. 193-200.
- Harmon C, Sanchez-Fueyo A, O'Farrelly C, Houlihan DD. Natural Killer Cells and Liver Transplantation: Orchestrators of Rejection or Tolerance? *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):751-7.
- Abrol N, Jadlowiec CC, Taner T. Revisiting the liver's role in transplant alloimmunity. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 7;25(25):3123-3135.

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MPV AND SEVERITY OF CORONARY ARTERY DISEASE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITHOUT ACUTE CORONARY SYNDROME

AKUT KORONER SENDROM OLMAYAN TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI İLE MPV İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayça TÜNER CABBAR¹, Mustafa Aytek ŞİMŞEK¹, Burak HÜNÜK¹, Olcay ÖZVEREN¹, Özge GÜZELBURÇ², Muzaffer DEĞERTEKİN¹

¹ Department of Cardiology, Yeditepe University, Faculty of Medicine, ISTANBUL, TURKEY

² Department of Cardiology, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, ISTANBUL, TURKEY

Cite this article as: Türer Cabbar A, Şimşek MA, Hünük B, Özveren O, Güzelburç Ö, Değertekin M. Evaluation of The Relationship between MPV and Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients without Acute Coronary Syndrome. Med J SDU 2021; 28(3): 411-417.

Öz

Amaç

Birçok çalışma, ortalama trombosit hacmi (MPV) ile tip 2 diabetes mellitus (T2DM) şiddeti arasındaki ilişkiye odaklanmakta veya MPV ve koroner arter hastalığı (KAH) çoğunlukla akut koroner sendrom (AKS) hastaları üzerinde gerçekleştirilmektedir. Bu çalışma öncelikle koroner arter hastalığı ve AKS öyküsü olmayan T2DM hastalarında MPV değerlerinin farklı derecelerdeki KAH ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında ilk koroner anjiyografi (CAG) yaptıran ve CAG öncesi gece açlık kan testleri yapılan T2DM hastaları dahil edildi. Anjiyografiler iki kardiyolog değerlendirdi. Hastalar bu bulgular ve Gensini skoruna göre; normal koroner arter (Grup 1), kritik olmayan darlık (Grup II) ve ciddi KAH (Grup III) olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, kalp atış hızı, CAD risk faktörleri ve MPV dahil kan testleri değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 180 hasta (88 kadın, 92 erkek)

dahil edildi. T2DM hastalarında MPV ile KAH şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,228$). Grup I grubunun ortalama yaşı diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,228$). Grup I'de diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük sayıda erkek vardı ($p=0,0001$). Trigliserid düzeyleri Grup I'de diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,021$ ve $p=0,006$).

Sonuç

MPV değerleri stabil hastalarda KAH şiddeti ile ilişkili bulunmadı. T2DM hastalarında ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek trigliserit seviyeleri ve başlangıç glikoz seviyeleri, KAH şiddeti ile önemli ölçüde ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, ortalama trombosit hacmi, tip 2 diabetes mellitus

Abstract

Objective

Since many studies focused on the relationship between mean platelet volume (MPV) and severity of type 2 diabetes mellitus (T2DM) or investigated MPV

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: turerayca@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.11.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 01.03.2021

ORCID IDs of the authors: A.T.C: 0000-0002-3521-2666; M.A.Ş: 0000-0002-3217-4836;

B.H: 0000-0000-1608-0860; O.Ö: 0000-0003-0436-8964; Ö.G: 0000-0003-3042-9185;

M.D: 0000-0002-5343-692X

and coronary artery disease (CAD) mostly on acute coronary syndrome (ACS), this study primarily focused to investigate if MPV values have any relation with different levels of CAD specifically in T2DM patients, who had no previous coronary artery disease, and no ACS history.

Materials And Methods

T2DM patients who had first coronary angiography (CAG) between November 2019 and February 2020, and whose after night fasting blood tests were performed before CAG were included. Two cardiologists, blinded to the patients, evaluated angiographies. Patients have divided into groups accordingly; normal coronary artery (Group I), non-critic stenosis (Group II), and severe CAD (Group III) according to the Gensini score. Patients' demographics, heart rate, risk factors of CAD, and blood test including MPV were also collected.

Results

A total of 180 patients (88 female, 92 male) were involved in the study. There was no significant relation between MPV and the severity of CAD in T2DM patients ($p=0.228$). The mean age of the Group I group was significantly lower than in other groups ($p=0.228$), and there were significantly lower males in Group I than other groups ($p=0.0001$). The triglycerides levels were significantly low in Group I than in other groups ($p=0.021$ and $p=0.006$).

Conclusion

MPV values were not associated with the severity of CAD in stable patients. Older age, male gender, higher levels of triglycerides, and initial glucose levels were significantly related to the severity of CAD in T2DM patients.

Keywords: Coronary artery disease, mean platelet volume, type 2 diabetes mellitus

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), characterized by hyperglycemia is a worldwide, increasing, complex metabolic disorder (1). Individuals with T2DM are known to have higher rates of cardiovascular disease compared to healthy individuals (2). The increased platelet activity is reported to play an important role in the vascular complications of T2DM (3). Diabetic patients showed an increased risk of suffering from both micro- and macro-vascular diseases and platelets may be causative agents concerning altered platelet function and morphology (4).

Mean Platelet Volume (MPV) is a strong biomarker of platelet activity that is in common use (5). Previous studies reported that the increase in MPV significantly indicates the activation of platelets, which is closely related to the ultrastructure, functional status, and life span of platelets in circulation (6). MPV was also reported to be an independent predictor of impaired reperfusion and 6-months mortality, not only in patients with STEMI (7) but also in NSTEMI patients (8). Indeed, previous studies confirmed MPV as a valuable prognostic factor in coronary artery disease (CAD) (9) by mainly investigating the relationship between CAD risk and MPV (10).

Altered platelet function and morphology have been reported in diabetic patients, and MPV was significantly higher in patients with T2DM patients

(11). They are likely to be related to the increased risk of vascular and disease pathological processes in T2DM patients (12). A recent meta-analysis (13), reported that MPV was significantly higher in T2DM patients than subjects without T2DM. Nevertheless, some other authors studying the relationship between MPV and T2DM reported inconsistent findings (14, 15). The National Health and Nutrition Examination Survey showed that MPV was independently and strongly related to the presence and severity of diabetes (14). However, another large prospective study that evaluated the impact of diabetes on MPV found no relations between MPV and T2DM (15).

Most previous studies specifically focused on the relationship between MPV and the severity and prevalence of T2DM (1), its complications (16), and the causal effect of MPV on the incident risk of T2DM, or investigated the relation between MPV and CAD on unselected patients cohorts (10), or mostly evaluated populations of acute coronary syndrome (ACS) patients. Therefore, this study was primarily aimed to investigate if MPV values have any relation with different levels of CAD specifically in T2DM patients in the clinic settings, who had no previous coronary artery disease, and no ACS.

Material And Methods

This retrospective study was designed according to Helsinki declaration principles and approved

by the Yeditepe University Ethics Committee (no: 1246). Patients who all had T2DM, had coronary angiography for the first time between November 2019 and February 2020, and whose after night fasting blood tests were performed before coronary angiography were included in the study. Exclusion criteria were; any platelet disorder (thrombocytopenia, hemolytic failure, etc.), autoimmune or neoplastic disease, hepatic and renal diseases, patients with acute coronary syndrome, previous coronary artery disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic obstructive pulmonary disease, use of a drug affecting platelet function (heparin, warfarin, aspirin, or ticlopidine), using statins, patients diagnosed with diabetic nephropathy and diabetic retinopathy, patients with neuropathic symptoms, left ventricle ejection fraction below 40, type I diabetes mellitus, abnormal platelet counts (<100 and $>400 \times 10^3/\mu\text{L}$), females with hemoglobin below 11 mg/dl and males below 12 mg/dl.

Coronary Angiography

Coronary angiographies were performed by the radial or femoral approach by experienced cardiologists. Multiple views were obtained, with the visualization of the left anterior descending arteries and left circumflex coronary (in at least four projections), and the right coronary artery (in at least two projections). Two cardiologists, who were blinded to the patients, evaluated angiographies. Any conflicts were solved by discussing with a third researcher. The severity of the coronary disease was evaluated by calculating the Gensini score (17), and the coronary artery stenosis $\geq 70\%$, or stenosis of $\geq 50\%$ for LMCA was regarded as critical stenosis. According to the coronary angiography result patients were divided into three groups as Group I, normal coronary artery (NCA); Group II (non-critical stenosis), Gensini score ≤ 20 with coronary artery stenosis $< 70\%$ in at least one artery; and Group III, (severe CAD), Gensini score > 20 with coronary stenosis above 70% in at least one artery, or stenosis of LMCA $\geq 50\%$.

Patients' demographics, heart rate, risk factors of CAD (a family history, hypertension, hyperlipidemia, smoking status) were also collected from the archives. Collected blood tests included MPV, creatinine levels, white blood cells (WBC), Hemoglobin levels, hematocrits, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, triglycerides, and blood glucose.

Definitions

The T2DM was diagnosed as a fasting plasma glucose ≥ 7.1 mmol/L or a two-hour post-load glucose

≥ 11.1 mmol/L as described elsewhere (18), and who were taking any glucose-lowering medicine since at least 6 months. Hypertension was diagnosed if a patient had had a blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or actively taking antihypertensive medicine (19). Hyperlipidemia was defined as LDL cholesterol levels > 150 mg/dl, total cholesterol levels > 200 mg/dl, or lipoprotein levels > 25 mg/dl. Smoking was defined as the inhaled use of cigars, pipes, or cigarettes at any quantity, former smoker, and never smoked. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the MDRD-4 formula as described elsewhere (20).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with the Number Cruncher Statistical System 2007 Statistical Software (Utah, USA) for Windows. Besides standard descriptive statistical calculations (mean and standard deviation), data were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk normality test. When the variables showed a normal distribution, a one-way analysis of variance was used in the comparison of the groups. Tukey test was used for subgroups comparison. A chi-squared test was performed during the evaluation of the qualitative data. The statistical significance level was established at $p < 0.05$.

Results

A total of 180 patients were involved in the study. According to the group descriptions group I consisted of 35 patients (male 10 (28.57%), female 25 (71.43%), mean age \pm SD: 53.94 \pm 9.49 years), Group II consisted of 75 patients (male 32 (42.67%), female 43 (42.67%), mean age \pm SD: 59.45 \pm 8.2 years), and Group III consisted of 70 patients (male 50 (71.43%), female 20 (28.57%), mean age \pm SD: 59.83 \pm 9.51 years).

The MPV levels as well as baseline demographic data, risk factors, and laboratory results are shown in Table 1. The Tukey test results for the variables that were found significant according to the ANOVA results are shown in Table 2. The results did not show any significant relation between MPV and the severity of CAD in T2DM patients ($p = 0.228$). Nevertheless, the mean age of the normal coronary artery group (Group I) was significantly lower than other groups ($p = 0.228$), and there were significantly lower males in Group I than other groups ($p = 0.0001$). The results of this study also showed a significant difference between groups for triglycerides levels. The triglycerides levels were significantly low in Group I than in other groups ($p = 0.021$ and $p = 0.006$).

Table 1

The relation of MPV levels as well as baseline demographic data, risk factors and laboratory results between the groups.

		Group I n:35		Group II n:75		Group III n:70		p
Age		53.94±9.49		59.45±8.2		59.83±9.51		0.004*
Sex	Male	10	28.57%	32	42.67%	50	71.43%	0.0001+
	Female	25	71.43%	43	57.33%	20	28,57%	
Hypertension	Negative	8	22.86%	13	17.33%	20	28,57%	0.273+
	Positive	27	77.14%	62	82.67%	50	71.43%	
Family history	Negative	18	51.43%	39	52.00%	31	44.29%	0.614+
	Positive	17	48.57%	36	48.00%	39	55.71%	
Hyperlipidemia	Negative	15	42.86%	34	45.33%	31	44.29%	0.971+
	Positive	20	57.14%	41	54.67%	39	55.71%	
Smoking	Negative	30	85.71%	58	77.33%	47	67.14%	0.169+
	Positive	4	11.43%	12	16.00%	20	28.57%	
	Ex-user	1	2.86%	5	6.67%	3	4.29%	
GFR		92.08±17.05		86.94±21.46		87.78±27.9		0.555*
Creatinine		0.78±0.14		0.86±0.23		1.00±0.68		0.054*
Total cholesterol		197.03±57.09		201.99±39.41		204.92±44.72		0.732*
LDL		114.57±37.31		120.3±37.45		126.05±37.35		0.361*
HDL		50.83±13.17		48.1±12.64		44.41±12.54		0.055*
Triglycerides		126.07±58.84		171.03±75.27		178.97±83.78		0.006*
Glucose		119.66±28.12		134.56±34.81		164.89±53.48		0.0001*
Platelets		251.23±57.07		245.81±58.08		245.18±60.29		0.874*
WBC		7.84±1.73		7.58±1.9		8.22±1.8		0.125*
Hemoglobin		13.99±1.23		13.71±1.46		14.1±1.59		0.286*
Hematocrits		39.84±3.23		39.46±4.26		40.32±4.04		0.449*
MPV		8.32±0.86		8.67±1.05		8.71±1.36		0.228*
Heart rate		78.66±14.04		79.01±15.91		78.27±14.67		0.957*

Group I, normal coronary artery; Group II, non-critic stenosis; Group III, severe coronary artery disease; GFR, glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; WBC, white blood cells; MPV, mean platelet value * One-way analysis of variance + Chi-square

Table 2

The Tukey test results for the variables that were found significant according to the ANOVA results.

Tukey Test	Age	Triglycerides	Glucose
Group I / Group II	0.009	0.021	0.207
Group I / Group III	0.005	0.006	0.0001
Group II / Group III	0.966	0.819	0.0001

Group I, normal coronary artery; Group II, non-critic stenosis; Group III, severe coronary artery disease.

Discussion

The results of this study showed that MPV was not related to the level of CAD in T2DM patients in clinic settings, who had elective coronary angiography for the first time and who did not have ACS. Secondly, age, male gender, triglycerides, and blood glucose were related to the severity of CAD in T2DM patients.

It was reported that the prevalence of T2DM in the Turkish population was 13.7% in the TURDEP II study (4). Diabetes, particularly T2DM is a risk factor for CAD (21). The increase in the platelets' size and activity was reported as a factor in the risk of vascular complications in T2DM. Therefore, MPV was suggested as a useful and strong prognostic marker of cardiovascular complications of T2DM (22). Therefore, this study focused specifically on the MPV of T2DM patients.

MPV is a sensitive marker, and in healthy individuals, it is calculated between 7.2 and 11.7 fL (23). It has been reported that not only MPV is higher in patients with T2DM than in non-diabetics, but also amongst patients with T2DM, MPV was found higher in those who have a vascular complication (24).

MPV suggested as an appropriate biomarker to link hematologic indices with CAD, concerning platelet function (5). A meta-analysis showed that MPV is helpful in risk stratification in CAD (25). The MPV and severity of CAD have been correlated either in emergency settings such as patients undergoing PCI (26) or in clinical settings in a patient who had stable CAD (26) (27). Some studies showed that a cut-off MPV of 8.0 and 9.25 fL was predicting poor outcomes in unselected CAD patients who were treated with PCI (28). Some studies used the SYNTAX score for measuring the severity of CAD (29). In this study, the Gensini score was used together with the percentage of stenosis to define the severity of CAD in T2DM patients. This definition helped to differentiate the groups in a more distinct manner. Because there is a possibility that a patient has no critical stenosis in any coronary artery even if the Gensini score of a patient was calculated >20. The present results, contrary to the general literature, failed to show any significant differences between groups regarding MPV levels. However, these findings might have been observed since the study population consisted of stable CAD patients, even if all patients were T2DM. A brief literature search showed that MPV and ACS might have a stronger relation than MPV and stable CAD. Because MPV was higher in patients with ACS than those with stable CAD (30). Vogiatzis et al. reported

that MPV was a promising marker to stratify the risk in patients with ACS. Further, MPV has been linked to the progression of atherosclerosis in ACS patients (31). This might be caused by the increase of inflammatory factors during ACS, which may change platelet reactivity and morphology leading to higher MPV (32). Supporting, Sayın et al. found no relationship between the Gensini score and MPV in patients who have no ACS but underwent elective coronary angiography (33).

Contrary to these studies, Ekici et al. used the Gensini score and found a significant relationship between MPV and severity of CAD in stable patients (34), and suggest that the increase in MPV may contribute to the prothrombotic state, and larger platelets may play a specific role in the formation of atherosclerotic plaques (34). Taken together, the relationship between the progression of CAD and changes in MPV may be inconsistent, especially in T2DM patients, and such molecular mechanisms should be further investigated.

CAD is the most important cause of mortality and morbidity. Factors such as T2DM, smoking, hypercholesterolemia, and hypertension increase the risk of CAD and ACS (35). T2DM is often associated with hyperlipidemia, which is characterized by decreased levels of HDL, and increased levels of triglycerides (21). Moreover, a well-known relation exists between CAD and elevated triglyceride levels (36). Further, high levels of total triglycerides and very-low-density lipoprotein cholesterol, and low levels of HDL cholesterol have been reported amongst the risk factors for CAD in T2DM patients (21). In Ekici et al. study, triglycerides showed a positive correlation with the severity of CAD in stable CAD patients. Besides, a significant inverse relationship was determined between HDL cholesterol and the Gensini score (34). Following the literature, in T2DM patients, triglycerides levels were lower in patients who had normal coronary arteries than non-critical and critical CAD groups, in the present study. Although, the results showed no relation for most of the risk factors, in concordance with the literature, the older, and male gender, and higher blood glucose were also found significantly related to the severity of CAD. Further, unlike Sayın et al. study, the results also showed a significant relationship between the WBC count and the extend of CAD. This finding was not supporting the view that WBC count might be a parameter that indicates the severity of CAD in T2DM patients (33).

One limitation of this study was its retrospective nature with a relatively small sample size collected

from a single center. Secondly, the study focused on specifically T2DM patients who had stable CAD, and no previous coronary angiography. It would be interesting to compare these results with T2DM patients who had ACS. Thirdly, since this study had a retrospective nature, although all patients had blood glucose levels before coronary angiography, unfortunately, the HbA1c of most of the patients was not available.

Conclusions

The present study showed that elevated MPV values are not associated with the severity of CAD in stable patients. However, older age, male gender, higher levels of triglycerides, and initial glucose levels were significantly related to the severity of CAD in patients with T2DM. Studies with larger scales are needed to test whether MPV and platelet counts obtained during routine testing are of greater value in terms of risk stratification or diagnosis in T2DM patients with stable CAD.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare

Funding: None

Acknowledgement: The authors wanted to thank Cardiology team for their support, and Rana Konyalioglu for her help in statistics.

Ethics: Yeditepe University Ethics Committee approved the study (no: 1246)

References

- Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
- Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:169-83.
- Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23(2):89-94.
- Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J*. 2008;49(2):114-6.
- Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzezniczak J, Hicz-kiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2017;2017:3041565.
- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
- Estevez-Loureiro R, Salgado-Fernandez J, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Perez-Perez A, Noriega-Concepcion V, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2009;124(5):536-40.
- Lopez-Cuenca AA, Tello-Montoliu A, Roldan V, Perez-Berbel P, Valdes M, Marin F. Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(4):241-4.
- Dogan A, Aksoy F, Icli A, Arslan A, Varol E, Uysal BA, et al. Mean platelet volume is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary syndromes without ST elevation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):324-30.
- Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, De Luca G, Novara Atherosclerosis Study G. Impact of metabolic syndrome on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease. *Platelets*. 2019;30(5):615-23.
- Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011;16(2):86-9.
- Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):173-6.
- Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(4):402-10.
- Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER, 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1074-8.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Casseti E, Nardin M, Bello-mo G, et al. Diabetes, glucose control and mean platelet volume: a single-centre cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(2):288-94.
- Hudzik B, Szkodziniski J, Lekston A, Gierlotka M, Polonski L, Gasior M. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1097-102.
- GENSINI C. Coronary arteriography. *Heart disease*. 1980.
- Olafsdottir E, Andersson DK, Dedorsson I, Stefansson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):133-7.
- Wang J, Zhang L, Wang F, Liu L, Wang H, China National Survey of Chronic Kidney Disease Working G. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1355-61.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-23.
- Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*. 2012;4(1):5-9.
- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*. 2011;128(4):358-60.
- Tufano A, Cimino E, Di Minno MN, Ierano P, Marrone E, Straz-zullo A, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular prevention: the role and the limitations of currently available antiplatelet drugs. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:250518.

25. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;175(3):433-40.
26. Akin F, Ayca B, Kose N, Altun I, Avsar M, Celik O, et al. Relation of platelet indices to severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Perfusion.* 2016;31(3):216-22.
27. Borekci A, Gur M, Turkoglu C, Selek S, Baykan AO, Seker T, et al. Oxidative Stress and Spontaneous Reperfusion of Infarct-Related Artery in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(2):171-7.
28. Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1009-17.
29. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005;1(2):219-27.
30. XU W-I, XU L, WANG X, SHAO Y-b. Mean platelet volume and its influenced factors in acute coronary syndrome. *South China Journal of Cardiovascular Diseases.* 2012(1):10.
31. Vogiatzis I, Samaras A, Grigoriadis S, Sdogkos E, Koutsampopoulos K, Bostanitis I. The Mean Platelet Volume in the Prognosis of Coronary Artery Disease Severity and Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes. *Med Arch.* 2019;73(2):76-80.
32. Ulutas KT, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul AT, Rizaoglu H, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(4):955-61.
33. Sayin MR, Çetiner MA, Karabağ T, Doğan SM, Aydın M, Yavuz N. Koroner Arter Hastalığında Gensini Skoru ve Tam Kan Sayımı Parametreleri Arasındaki İlişki. *Koşuyolu Kalp Dergisi.* 15(2):51-4.
34. Ekici B, Erkan AF, Alhan A, Sayin I, Ayli M, Tore HF. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease? *Kardiol Pol.* 2013;71(8):832-8.
35. McKarns SC, Smith CJ, Payne VM, Doolittle DJ. Blood parameters associated with atherogenic and thrombogenic risk in smokers and nonsmokers with similar life-styles. *Mod Pathol.* 1995;8(4):434-40.
36. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998;81(4A):7B-12B.

PROKSİMAL ULNA'NIN ANATOMİK MİMARİSİ VE AÇILANMALARI

ANATOMICAL ARCHITECTURE AND ANGULATIONS OF THE PROXIMAL ULNA

Kenan ÖZTÜRK¹, Berfu ÖZDEMİR¹, Ahmet DURSUN¹, Yadigar KASTAMONI¹, Soner ALBAY¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı, ISPARTA

Cite this article as: Öztürk K, Özdemir B, Dursun A, Kastamoni Y, Albay S. Anatomical Architecture and Angulations of The Proximal Ulna. Med J SDU 2021; 28(3): 419-426.

Öz

Amaç

Literatürde az yer alan torsiyon açısı da dahil olmak üzere proksimal ulna'ya ait diğer bazı morfometrik verilerin elde edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Anatomi Ana Bilim Dalı laboratuvarında bulunan 25 ulna (11 sol, 14 sağ) kullanıldı. Proksimal ulna'ya ait 8 morfometrik parametre ölçüldü. Tüm kuru kemikler bir cetvel eşliğinde fotoğraflandı ve bilgisayara aktarıldı. Daha sonra Image-J analiz programı yardımıyla morfometrik ölçümler yapıldı.

Bulgular

Ortalama ulna uzunluğu 251,02±16.23 mm ve ortalama incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu 223,49±15.52 mm bulundu. Ortalama incisura radialis genişliği 18,5±3.38 mm, ortalama incisura radialis yüksekliği 12,09±1.70 mm ve ortalama incisura trochlearis derinliği 11,57±1.73 mm bulundu. Ortalama torsiyon açısı, dorsal açılanma ve varus açısı sırasıyla 14,64°±8.36°; 5,94°±2.01°; 12,48°±2.425° olarak hesaplandı. Hiçbir parametrede taraflar arası karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç

Proksimal ulna'nın anatomik şekli, humeroulnar artroplastide kullanılan implantlar için özel zorluklar oluşturmaktadır. Bu çalışmadaki tüm parametrelerde sağ

ve sol taraflar arasında fark olmaması, uygun protez tasarımında karşı taraf ulna'nın bilgisinden yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmanın sonuçları, adli ve antropolojik araştırmalarda ulna boyutlarına ilişkin veriler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ulna, Morfometri, Torsiyon açılanması, Varus açılanması, Dorsal açılanma

Abstract

Objective

We aimed to get morphometric data of the proximal ulna, besides torsion angle, which is rarely found in the literature.

Materials and Methods

In this study, 25 ulna (11 left, 14 right) found in the Anatomy Department laboratory were used. Eight morphometric parameters of the proximal ulna were measured. All dry bones were photographed using a ruler and transferred to the computer. Then, morphometric measurements were made with the help of Image-J analysis program.

Results

In our measurement we noted that the mean ulna length was 251.02 ± 16.23 mm and the mean ulna length except trochlear notch was 223.49 ± 15.52 mm. The mean radial notch width was 18.5 ± 3.38 mm, the mean radial notch height was 12.09 ± 1.70

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ozdemir.berf@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.11.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.03.2021

ORCID IDs of the authors: K.Ö: 0000-0002-5552-8684; B.Ö: 0000-0001-5851-0300;

A.D: 0000-0003-4568-8761; Y.K: 0000-0002-3504-5853; S.A: 0000-0001-8438-8628

mm, and the mean trochlear notch depth was 11.57 ± 1.73 mm. Mean torsion angle, dorsal angulation and varus angle were calculated respectively; $14.64 \pm 8.36^\circ$; $5.94^\circ \pm 2.01^\circ$; $12.48^\circ \pm 2.425^\circ$. There was no statistically significant difference in any parameter in the comparison between the sides.

Conclusion

The anatomical shape of the proximal ulna causes specific difficulties for implants used in humeroulnar

arthroplasty. The fact that there is no difference between the right and left sides in all parameters in this study suggests that the knowledge of the opposite side ulna can be used in the appropriate prosthesis design. In addition, the results of this study will provide data on ulna dimensions in forensic and anthropological studies.

Keywords: Ulna, Morphometry, Torsion angulation, Varus angulation, Dorsal angulation

Giriş

Olecranon kırıkları, subkutan yerleşimi nedeniyle dirsek ekleminin en sık görülen yaralanmalarından biridir, tüm proksimal önkol kırıklarının yaklaşık %20'sini kapsar (1). Kırık uçları yer değiştirmemiş ise önkolu hareketsiz hale getiren ve dirsek eklem hareketlerini önleyen basit bir atel kırık rehabilitasyonu için yeterli olabilmektedir. Ancak Monteggia tipi kırıklar ve eklem içi olecranon kırıkları cerrahi olarak açık redüksiyon ve internal fiksasyon ile tedavi edilebilir (2,3). Kırık veya olecranon osteotomisinden sonra anatominin doğru yapılandırılmaması, eklem subluksasyonuna, erken artrit ve işlev kaybına neden olabilir (4). Kırık ufalanması nedeniyle tam anatomik redüksiyon mümkün olmadığında, kemik parçaları plağa uyacak şekilde ayarlanabilir. Bu gibi durumlarda, parçaların normal ulna ile aynı kontura sahip bir plakaya mükemmel şekilde oturmasının, proksimal ulnanın karmaşık geometrisini eski haline getirmek için ideal olacağı ifade edilmiştir (3). Yoğun günlük aktiviteler, uygun olmayan implant tasarımı ve implantların yanlış hizalanması gibi çeşitli faktörler implant bileşenlerinin gevşemesine neden olabilir (5). Ticari olarak üretilen implantlar çoğunlukla proksimal ulna'nın dorsal yüzeyi ile uyumludur. Ancak implantlar proksimal ulna mimarisine tam olarak uymuyorsa, malzeme bileşikleri nedeniyle bunları kolayca bükme mümkün değildir (3). Bu implantların proksimal ulna anatomisine uygun olarak tasarlanması fonksiyonel iyileşmeyi etkiler (2). Bu nedenle uyumlu implantların tasarımı için ulna proksimalinin morfometrisinin bilinmesi önemlidir.

Ulna uzunluğu bir bireyin boy uzunluğunu tahmin etmede kullanılan alternatif bir parametre olabilir. Bazen sadece kemik parçalarından boy tahmininin yapılması gerekir. Sadece kemik parçalarının ele geçtiği adli ve antropolojik araştırmalarda ulna uzunluğunun bir bireyin boyunu tahmin etmek için alt ekstremitelerin uzun kemiklerinden daha tutarlı ve pratik olduğu gözlenmiştir (6). Ancak toplumlar arasında bu kemik boyutlarında farklılıklar vardır. Örneğin; Afrikalıların nispeten

uzun kol ve bacak kemikleri vardır ve bu popülasyon için boy tahmininde kullanılan bilgilerin, Asya popülasyonunda uygulanmasının doğru olmadığı bildirilmiştir (7). Bu nedenle, proksimal ulna'nın Türk popülasyonundaki boyutlarına ilişkin çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmada, literatürde az yer alan torsiyon açısı da dahil olmak üzere proksimal ulna'ya ait diğer bazı morfometrik verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Anatomi Ana Bilim Dalı'nda bulunan ve 1994-2019 yılları arasında toplanan 25 ulna (11 sol, 14 sağ) incelendi. Bireylerin yaşları, cinsiyetleri veya fiziksel koşulları bilinmemektedir. Doğru ölçümleri önleyecek hasar veya kırıklara sahip kemikler çalışma dışı bırakıldı. Öncelikle tüm kemikler bir cetvel eşliğinde fotoğraflandı. Daha sonra bu fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı ve Image-J (National Institutes of Health, Bethesda, MD) analiz programı yardımıyla proksimal ulna'ya ait 8 parametrenin morfometrik ölçümü yapıldı.

Ulna uzunluğu (UL): Ulna'nın proksimal üst ucu ile processus styloideus ulnae arası mesafe ölçüldü (Şekil 1a).

Incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu (UL-T): Processus coronoideus'un ucu ile processus styloideus ulnae arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1a).

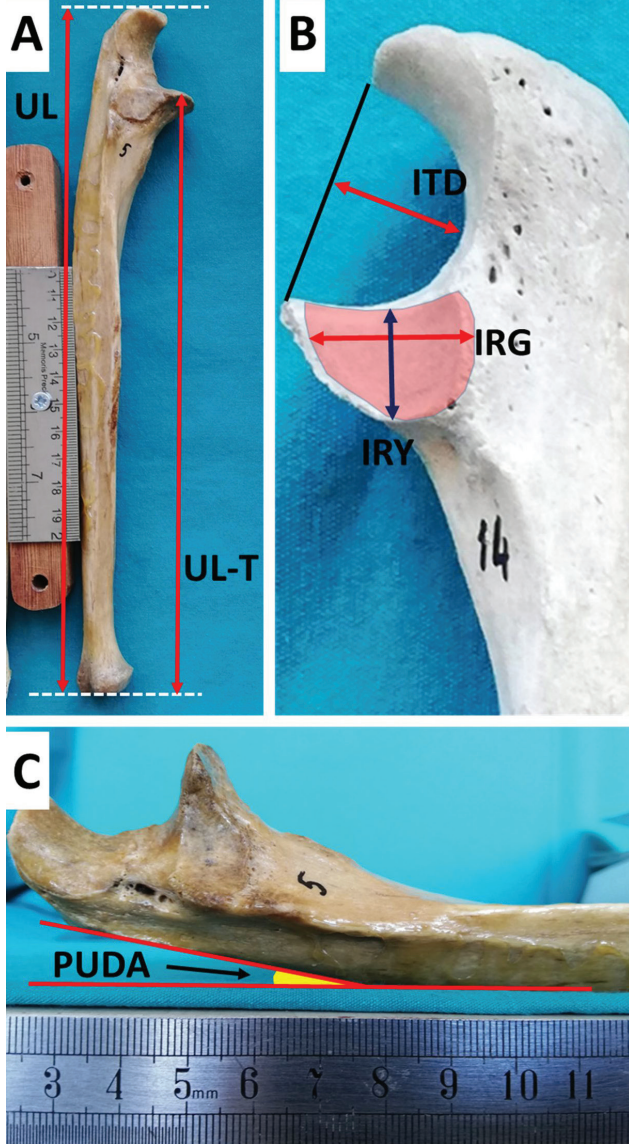
Incisura radialis yüksekliği (IRY): Bu çentiğin üst ve alt sınırları arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1b).

Incisura radialis genişliği (IRG): Çentiğin ön ve arka sınırları arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 1b).

Incisura trochlearis derinliği (ITD): Incisura trochlearis'in en derin noktasının, incisura trochlearis üst ucu ile processus coronoideus ucu arasından geçen hatta

dik uzaklığı olarak ölçüldü (Şekil 1b).

Proksimal ulna dorsal açılanması (PUDA): Olecranon'un posterioruna yerleştirilen teğet çizgi ile corpus ulnae'nın margo posterioru boyunca uzanan hat arasındaki açı ölçüldü (Şekil 1c).



Şekil 1

A. UL: ulna uzunluğu, UL-T: incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu. B. IRG: incisura radialis genişliği, IRY: incisura radialis yüksekliği, ITD: incisura trochlearis derinliği. C. PUDA: proksimal ulna dorsal açılanması

Varus açısı (VA): Corpus ulnae eksenine ile olecranon'un eksenine arasındaki açı ölçüldü (Şekil 2a).

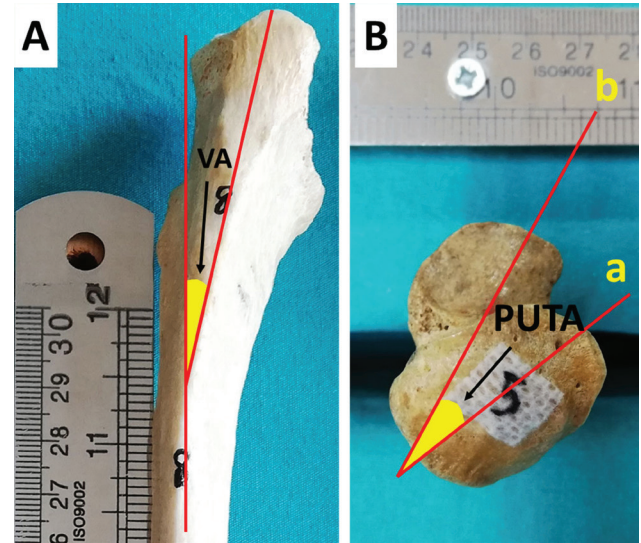
Proksimal ulna torsiyon açısı (PUTA): İki çizgi arasında ölçülmüştür:

(a) incisura trochlearis'in üst ucundaki çıkıntıdan ve olecranonun en arka ucundan geçen çizgi ile

(b) processus coronoideus'un ucu ve incisura trochlearis'in alt parçası üzerinde bulunan çıkıntı boyunca geçen çizgi (Ölçümlerden önce incisura trochlearis'in alt parçası üzerinde bulunan çıkıntı kırmızı kalemle işaretlendi) (Şekil 2b).

Ek olarak incisura trochlearis yüksekliği (ITY)'nin (UL'den UL-T çıkarılarak hesaplanmıştır) UL'ye oranı hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin minimum, maximum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Verilerimiz normal dağılım gösterdiği için taraf karşılaştırmasında Independent Samples T-Test ve korelasyon analizinde Pearson's korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



Şekil 2

A. VA: varus açısı. B. PUTA: proksimal ulna torsiyon açısı

Bulgular

Çalışmamızda kullanılan tüm ulna'lardan elde edilen veriler ve bu verilerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Sağ-sol taraflar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,005$).

Proksimal ulna'ya ilişkin tüm parametrelerin birbiri ile korelasyonu değerlendirildiğinde en yüksek korelasyonun UL-UL-T arasında ($r=0,979$) olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Ek olarak ITY/UL oranı ulna'ların %12'sinde 1/11, %36'sında 1/10, %24'ünde 1/9 ve %28'inde 1/8 bulundu (Tablo 3).

Tablo 1

Çalışmadaki tüm ulna'lara ait morfometrik değerler ve bu verilerin ortalama ve standart sapma değerleri.

Ulna No	Taraf	UL (mm)	UL-T (mm)	IRG (mm)	IRY (mm)	ITD (mm)	PUTA (°)	PUDA (°)	VA (°)
1	Sol	259,19	232,28	15,37	10,98	11,41	14,29	7,45	17,23
2	Sağ	227,75	201,81	14,07	10,43	9,54	15,87	8,32	12,18
3	Sağ	248,21	220,34	22,79	11,34	13,16	5,43	8,07	13,95
4	Sol	246,56	220,75	15,58	12,08	12,88	5,52	8,08	14,72
5	Sağ	253,39	220,22	21,30	12,43	9,76	8,85	9,43	7,95
6	Sol	271,01	243,02	24,26	14,94	13,31	10,53	4,18	11,87
7	Sol	265,82	232,14	18,82	15,71	12,43	8,24	8,25	13,31
8	Sol	241,65	212,40	15,50	10,65	12,85	26,44	5,77	13,44
9	Sağ	280,85	252,35	18,77	10,99	13,35	28,36	6,18	12,85
10	Sağ	266,40	241,20	22,80	14,47	11,33	21,66	3,45	10,95
11	Sol	251,10	220,50	18,52	13,80	12,07	6,66	6,88	8,48
12	Sağ	268,20	244,20	23,10	13,60	10,65	8,65	2,66	13,33
13	Sağ	239,88	216,86	17,40	10,25	8,48	14,95	9,02	8,95
14	Sol	224,83	199,60	15,09	11,50	12,58	8,81	3,94	11,50
15	Sağ	273,22	248,43	15,56	9,73	11,43	38,28	4,95	16,73
16	Sol	233,19	208,93	16,17	9,32	9,58	11,29	7,02	11,50
17	Sol	267,32	241,35	17,01	11,99	7,29	17,66	1,97	12,35
18	Sağ	250,52	217,84	25,96	10,72	13,12	3,93	5,37	16,42
19	Sağ	254,48	220,81	17,57	12,79	13,41	25,02	5,32	13,76
20	Sağ	224,35	201,57	20,41	11,24	10,20	14,88	7,51	12,27
21	Sağ	253,86	228,07	16,54	13,39	9,91	16,75	4,31	14,06
22	Sağ	249,95	222,98	14,68	14,20	12,95	8,79	4,84	11,18
23	Sağ	242,73	214,79	18,86	12,28	13,35	10,43	4,08	8,66
24	Sol	258,62	226,84	21,35	12,92	13,16	13,19	5,68	11,46
25	Sol	222,50	197,94	14,93	10,54	10,94	21,54	5,70	12,84
Ortalama ± standart sapma		251,02 ± 16,23	223,49 ± 15,52	18,50 ± 3,38	12,09 ± 1,70	11,57 ± 1,73	14,64 ± 8,36	5,94 ± 2,01	12,48 ± 2,42

UL: ulna uzunluğu, UL-T: incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu, IRG: incisura radialis genişliği, IRY: incisura radialis yüksekliği, ITD: incisura trochlearis derinliği, PUTA: proksimal ulna torsiyon açısı, PUDA: proksimal ulna dorsal açılanması, VA: varus açısı.

Tablo 2

Tüm parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

		UL	UL-T	IRG	IRY	ITD	PUTA	PUDA	VA
UL	Pearson Correlation	1	,979**	,380*	,444*	,180	,247	-,320	,229
	Sig.		,000	,031	,013	,194	,117	,059	,136
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
UL-T	Pearson Correlation	,979**	1	,328	,384*	,082	,296	-,374*	,246
	Sig.	,000		,055	0,29	,349	,076	,033	,118
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
IRG	Pearson Correlation	,380*	,328	1	,361*	,234	-,348*	-,130	-,070
	Sig.	,031	,055		,038	,130	,044	,268	,369
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
IRY	Pearson Correlation	,444*	,384*	,361*	1	,281	-,334	-,272	-,247
	Sig.	,013	0,29	,038		,087	,051	,095	,116
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
ITD	Pearson Correlation	,180	,082	,234	,281	1	-,091	-,061	,197
	Sig.	,194	,349	,130	,087		,333	,387	,173
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
PUTA	Pearson Correlation	,247	,296	-,348*	-,334	-,091	1	-,211	,267
	Sig.	,117	,076	,044	,051	,333		,156	,099
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
PUDA	Pearson Correlation	-,320	-,374*	-,130	-,272	-,061	-,211	1	-,103
	Sig.	,059	,033	,268	,095	,387	,156		,312
	N	25	25	25	25	25	25	25	25
VA	Pearson Correlation	,229	,246	-,070	-,247	,197	,267	-,103	1
	Sig.	,136	,118	,369	,116	,173	,099	,312	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25

UL: ulna uzunluğu, UL-T: incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu, IRG: incisura radialis genişliği, IRY: incisura radialis yüksekliği, ITD: incisura trochlearis derinliği, PUTA: proksimal ulna torsiyon açısı, PUDA: proksimal ulna dorsal açılanması, VA: varus açısı.
* Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p < 0,05$. ** Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p < 0,01$.

Tablo 3

Ulna uzunluğu (UL), incisura trochlearis yüksekliği (ITY) ve ITY/UL oranı

Ulna No	UL(mm)	ITY(mm)	ITY/UL
1	259,19	26,90	1/10
2	227,75	25,94	1/9
3	248,21	27,87	1/9
4	246,56	25,81	1/10
5	253,39	33,16	1/8
6	271,01	27,98	1/10
7	265,82	33,68	1/8
8	241,65	29,25	1/8
9	280,85	28,50	1/10
10	266,40	25,20	1/11
11	251,10	30,60	1/8
12	268,20	24,00	1/11
13	239,88	23,01	1/10
14	224,83	25,22	1/9
15	273,22	24,78	1/11
16	233,19	24,26	1/10
17	267,32	25,96	1/10
18	250,52	32,67	1/8
19	254,48	33,66	1/8
20	224,35	22,77	1/10
21	253,86	25,78	1/10
22	249,95	26,97	1/9
23	242,73	27,93	1/9
24	258,62	31,78	1/8
25	222,50	24,56	1/9

Tartışma

Proksimal ulna'nın şekli, kırıkların stabilizasyonunu ve cerrahi sonrası fonksiyonların rehabilitasyonunu etkiler (8). Olecranon kırıklarının fiksasyonu hakkında birçok çalışma olmasına rağmen (9–11), bunların hiçbirinde redüksiyonun doğru olup olmadığını kontrol etmek için objektif anatomik parametreler rapor edilmemiştir (1). Olecranonun kırıkları doğrudan veya dolaylı travmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve tedavisi her zaman zor bir durum olmuştur (1,9,10,12). Bu nedenle proksimal ulna morfometrisinin bilinmesi

bu bölgeye yapılacak cerrahi girişimlerde faydalı olacaktır.

Ortalama UL, Wang ve ark. (13) tarafından 26,0 cm (21,7–29,0 cm aralığında), Erdem H. (14) tarafından 25,06 cm ve Grechenig ve ark. (15) tarafından ise 26,2 cm (21,7-29,0 cm aralığında) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki ortalama UL son çalışmalarla uyumlu olmakla beraber, görülen küçük farkların, popülasyon, cinsiyet ve ölçüm materyallerinin farklı olmasından ve bizim çalışmamızdaki kemiklerin yaş aralığının bilinmemesinden kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Beşer ve ark. (1) tarafından ortalama UL-T 22,05 cm (18,70-25,00 cm aralığında) bildirilmiştir. Çalışmamızdaki UL-T verileri Beşer ve ark. (1)'nin sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Grechenig ve ark. tarafından, yetişkinlerde, Monteggia tipi kırıkların redüksiyonunun ve fiksasyonunun zorunlu olduğu bildirilmiştir (15). Ayrıca, caput radii'nin doğru redüksiyonunu sağlamak için ulna kırığının anatomik olarak yerine oturtulması ve güvenli bir şekilde stabilize edilmesi gerektiği rapor edilmiştir (15). Kırığın klinik muayenesi ve radyografilerinin değerlendirilmesi yaralanmadan önceki incisura radialis anatomisi hakkında bilgi sağlamamaktadır. Bu nedenle, incisura radialis morfometrisi üzerine yapılan çeşitli çalışmalar vardır (1,16). Cowal ve ark. (16) tarafından 223 iskelette ortalama IRY 11,29 mm olarak bildirilmiştir. Beşer ve ark. (1) tarafından 50 kuru kemikte ortalama IRY 9,9 mm (6,5-12,0 mm aralığında) ve IRG 14,8 mm (11,0-19,3 mm aralığında) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama IRY 12,0 mm (9,3-15,7 mm aralığında) ve IRG 18,50 mm (14,0-25,9 mm aralığında) bulunmuştur. Çalışmamızın IRY ve IRG'ye ilişkin sonuçları diğer çalışmalardan bir miktar fark göstermektedir. Bu farkın bizim çalışmamızdaki kemiklerin cinsiyet, yaş dağılımının bilinmemesinden ve çalışılan örnek sayısının farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

ITD'ye ilişkin literatürde yapılmış az sayıda çalışmaya rastladık (17,18). Ndou ve Schepartz (17) tarafından ortalama ITD beyazlarda 11,45±1,47 mm, melezlerde 11,18±1,59 mm, siyahlarda 11,78±1,43 mm olarak bildirilmiştir. Sakaue (18) tarafından ortalama ITD erkeklerde 12,08±1,15 mm, kadınlarda 10,41±1,15 mm olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama ITD 11,57±1,73 mm bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortalama ITD diğer çalışmaların verileriyle benzerdir. ITD'nin bilinmesi, proksimal ulna osteotomilerinin planlanmasında ve ayrıca basit olecranon kırıklarının vida ile düzeltilmesinde yararlı olacaktır. Ayrıca ITD'ye ilişkin sonuçlarımızın proksimal ulna anatomisinin tanımlanmasında literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Ulna'nın PUDA olarak adlandırılan fizyolojik bir dorsal açılanmaya sahip olduğu saptanmıştır (4,19). Grechenig ve ark. (15) tarafından Monteggia tipi kırığın tedavisinde bu açığı restore etmenin önemi vurgulanmıştır. Bu açılanmanın daha önceki bir çalışmada 50 erişki-ne ait ulna radyografisinin yaklaşık %96'sında mevcut olduğu bulunmuştur (4). Bu açılanma bizim çalışmamızdaki ulna'ların %100'ünde mevcuttu. Bu farkın örnek sayısının farklı olmasından kaynaklandığını düşünürüz. Windisch ve ark. (8) tarafından PUDA'nın büyüklüğü artarsa, maksimum dirsek ekstansiyonunun ve toplam dirsek hareket açıklığının azalacağına işaret edilmiştir. Grechenig ve ark. (15) tarafından proksimal ulna'ya ilişkin 54 kadavra üzerinde kumpas kullanılarak ölçüm yapılan çalışmada PUDA ortalama $4,5^{\circ}$ (1° - 14° aralığında) bildirilmiştir. Rouleau ve ark. (4) tarafından ise Image-J analiz programı kullanılarak 50 gönüllünün radyografi görüntüleri üzerinde yapılan çalışmada PUDA ortalama $5,7^{\circ}$ (0° - 14° aralığında) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalar iki boyutlu koordinatlara sahip ölçüm yöntemleri kullanılarak yürütülmüştür, bu nedenle üç boyutlu açılar veya torsiyonlar değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, Rouleau ve ark. (4) tarafından sağ-sol taraflar arasında PUDA'nın güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r=0,860$). Bizim çalışmamızda da taraflar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,939$). Bu bilgilere dayanarak proksimal ulna fiksasyonunun sağlanması için dorsal olarak uygulanan plakaların şekillendirilmesinde karşı taraf PUDA değerinin bilinmesi faydalı olabilir. Yong ve ark. (12) tarafından üç boyutlu bilgisayarlı tomografi (3D BT) ve bilgisayar destekli tasarım (CAD) görüntüleri kullanılarak 20 kadavra üzerinde yapılan çalışmada PUDA ortalama $4,3^{\circ}$ ($2,6^{\circ}$ - $5,9^{\circ}$ aralığında) bildirilmiştir. Beşer ve ark. (1) tarafından dijital gonyometre kullanılarak 50 kuru kemikte yapılan çalışmada PUDA ortalama 8° (4° - 12° aralığında) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ortalama PUDA $5,9^{\circ}$ ($1,97^{\circ}$ - $9,43^{\circ}$ aralığında) bulundu. Sonuçlarımızın Rouleau ve ark. (4)'nın sonuçlarına benzer olmasının nedeni çalışmamızdakine benzer şekilde Image analiz programı kullanılarak ölçüm yapmalarından kaynaklı olabilir. Beşer ve ark. (1)'nin çalışmasından sonuçlarımızın farklı olmasının nedenini ise ölçümlerini digital gonyometre kullanarak yapmalarından kaynaklı olabileceğini düşünürüz.

Proksimal ulna'nın olecranon ile processus coronoideus ucu arasında belirli bir torsiyon açısına sahip olduğu, bu açının da dirsek ekleminin fleksiyon-ekstansiyon hareketinin hafif bir spiral harekete sahip olmasını sağladığı ifade edilmiştir (12). Ayrıca, bu açının femoral anteversiyon açısına ve humerus retroversiyon açısına benzediği bildirilmiştir (1). Proksimal ulna'nın rotasyonunu belirleyen bu açı, literatürde "proksimal

ulna torsiyon açısı (PUTA)" olarak bildirilmiştir (1). Bu açı, proksimal ulna'da superiordan ve dorsalden gözlemlenebilen bir torsiyon derecesine sahiptir (1). Literatürde PUTA'yı araştıran çalışmalar nadirdir (1,12). Beşer ve ark. (1) PUTA'yı ortalama $11,1^{\circ}$ (2° - 30° aralığında) ve Yong ve ark. (12) ise ortalama $22,5^{\circ}$ ($16,6^{\circ}$ - $30,5^{\circ}$ aralığında) rapor etmişlerdir. Sonuçlarımızın Beşer ve ark. (1)'nin sonuçlarına benzer olmasının nedeni onların çalışmasındaki örneklerin çalışmamızdaki gibi kuru kemikler olması ve referans çizgilerinin çalışmamızdaki referans çizgiler ile benzer olmasından kaynaklı olabilir. Yong ve ark. (12)'nin sonuçlarından farklı olmasının nedeninin onların farklı referans çizgilerini ve farklı ölçüm tekniklerini kullanmalarından ve ölçümlerini 3D-BT görüntüleri ve bilgisayar yardımıyla tasarım (CAD) yazılımı kullanarak yapmalarından kaynaklı olduğunu düşünürüz.

Anatomik bir olecranon plağı, normal bir ulna'nın ortalama varus açılanmasına yakın bir açığa sahip olması gerektiği ifade edilmiştir (1). Bu açının geniş bir aralıkta değişmesi nedeniyle implantların ve protezlerin uygun tasarımı için cerrahlar tarafından bireysel farklılıkların bilinmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle VA'yı inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ortalama VA, Windisch ve ark. (8) tarafından $17,70^{\circ}$ (11° - 28° aralığında), Grechenig ve ark. (15) tarafından $17,5^{\circ}$ (11° - 23°) ve Beşer ve ark. (1) tarafından ise $9,3^{\circ}$ (4° - 15° aralığında) bildirilmiştir. Çalışmamızda ise VA'yı ortalama $12,48^{\circ}$ ($7,95^{\circ}$ - $17,23^{\circ}$ aralığında) olarak tespit ettik. Çalışmamızın sonuçları, Beşer ve ark. (1)'nin çalışmasına benzerdir. Bu benzerliğin nedeni, çalışmamızdakine benzer şekilde referans olarak ulna'nın posterior kenarı yerine corpus ulna eksenini kullanmış olmaları olabilir. Windisch ve ark. (8) ve Grechenig ve ark. (15)'nin çalışmasından sonuçlarımızın farklı olması ise onların referans olarak corpus ulna eksenini yerine ulna'nın posterior kenarını kullanmalarından kaynaklı olabilir.

Analizlerimizden incisura trochlearis'in ulna'nın yaklaşık proksimal 1/10'unda yer aldığını gözlemledik. Ulna uzunluğunun boy tahmininde kullanılmasından dolayı (6), sadece proksimal ulna'nın ele geçtiği adli ve antropolojik araştırmalarda, incisura trochlearis yüksekliğinin ulna uzunluğuna oranının bilinmesinin bireyin boyunun tahmin edilmesine katkıda bulunabileceğini düşünürüz.

Bu çalışmada bazı önemli sınırlamalar vardır, temel olarak incelenen örnek sayısının az olması ve genel olarak proksimal ulna'nın incelenmesinden dolayı, ulna'nın tamamına ilişkin protez (plaka) tasarımında sınırlı bilgiye sahiptir. Ayrıca, çalışmamızda cinsiyet ve yaş karşılaştırması yapılamamıştır.

Sonuç

Proksimal ulna'ya ilişkin sunulan veriler, dirsek eklemindeki kırıkların onarımında önemlidir. Bulgularımızın, cerrahlara ameliyat sırasında parçalı olecranon kırıklarının daha güvenilir bir anatomik restorasyonunu elde etmeleri için rehberlik edeceğini ve proksimal ulna rekonstrüksiyonu için ideal veri setleri oluşturacağını düşünüyoruz.

Literatürde çok az çalışma tarafından tanımlanmış olan PUTA; proksimal ulna'nın dönüşünü belirler ve dirsek eklemi işlevleri ile ilişkilidir. Bu nedenle cerrahlar, protez ile kırık fiksasyon operasyonları sırasında eklemün uygun fonksiyonlarının korunması için bu açının farkında olmalıdır. Proksimal ulna açılanmalarının ortalama değerlerini bilmek implantların ve protezlerin uygun tasarımına yönelik veri sağlarken, cerrahlar için de ameliyat sırasında dirsek ekleminin radyografilerini karşılaştırmada önem arz edecektir. Bu sebeple, dirseğin normal anatomisine uygun onarımı ve kırıkların uygun şekilde sabitlenmesi için bu veriler yardım sağlayabilir. Bu çalışmadaki tüm parametrelerde sağ ve sol taraflar arasında fark olmaması, uygun protez tasarımında karşı taraf ulna'nın bilgisinden yararlanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, incisura trochlearis yüksekliğinin bilinmesinin bireyin boyunun tahmin edilmesine katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz. Sonuç olarak, çalışmamızdaki veriler radyologların, cerrahların, antropologların ve anatomistlerin bilgi birikimine katkıda bulunabilir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Beşer CG, Demiryürek D, Özsoy H, Erçakmak B, Hayran M, Kızılay O, et al. Redefining the proximal ulna anatomy. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(10):1023–31.
2. Brownhill JR, Mozzon JB, Ferreira LM, Johnson JA, King GJW. Morphologic analysis of the proximal ulna with special interest in elbow implant sizing and alignment. *J Shoulder Elb Surg.* 2009;18(1):27–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2008.03.008>
3. Totlis T, Anastasopoulos N, Apostolidis S, Paraskevas G, Terzidis I, Natsis K. Proximal ulna morphometry: which are the "true" anatomical preshaped olecranon plates? *Surg Radiol Anat.* 2014;36(10):1015–22.
4. Rouleau DM, Faber KJ, Athwal GS. The proximal ulna dorsal angulation: A radiographic study. *J Shoulder Elb Surg.* 2010;19(1):26–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2009.07.005>
5. Jaehon K, Mudgal C, Konopka J, Jup J. Complications of total elbow arthroplasty *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19(6):328–39.
6. Gul H, Nizami SM, Khan MA. Estimation of Body Stature Using the Percutaneous Length of Ulna of an Individual. 2020;12(1):8–13.
7. Ilayperuma I, Nanayakkara G, Palahepitiya N. A Model for the Estimation of Personal Stature from the Length of Forearm. 2010;28(4):1081–6.
8. Windisch G, Clement H, Grechenig W, Tesch NP, Pichler W. The anatomy of the proximal ulna. *J Shoulder Elb Surg.* 2007 Sep;16(5):661–6. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1058274607002388>
9. Bailey CS, MacDermid J, Patterson SD, King GJW. Outcome of plate fixation of olecranon fractures. *J Orthop Trauma.* 2001;15(8):542–8.
10. Lavigne G, Baratz M. Fractures of the olecranon. *J Am Soc Surg Hand.* 2004;4(2):94–102.
11. Nowinski RJ, Nork SE, Segina DN, Benirschke SK. Comminuted fracture-dislocations of the elbow treated with an AO wrist fusion plate. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(378):238–44.
12. Yong WJ, Tan J, Adikrishna A, Lee HJ, Jung JW, Cho DW, et al. Morphometric analysis of the proximal ulna using three-dimensional computed tomography and computer-aided design: varus, dorsal, and torsion angulation. *Surg Radiol Anat.* 2014;36(8):763–8.
13. Wang AA, Mara M, Hutchinson DT. The proximal ulna: An anatomic study with relevance to olecranon osteotomy and fracture fixation. *J Shoulder Elb Surg.* 2003;12(3):293–6.
14. Erdem H. Surgical importance of radiographically aided morphometry of the proximal ulna. *Int J Morphol.* 2020;38(2):299–304.
15. Grechenig W, Clement H, Pichler W, Tesch NP, Windisch G. The influence of lateral and anterior angulation of the proximal ulna on the treatment of a Monteggia fracture. *J Bone Jt Surg - Ser B.* 2007;89(6):836–8.
16. Cowal LS, Pastor RF. Dimensional Variation in the Proximal Ulna : Evaluation of a Metric Method for Sex Assessment. *Am J Phys Anthropol Off Publ Am Assoc Phys Anthropol.* 2008;135(4):469–78.
17. Ndou R, Schepartz LA. Morphometric Characteristics of the Humerus and Ulna in Limbs Bearing the Supratrochlear Aperture (STA). *Anat Rec.* 2016;299(2):220–33.
18. Sakaue K. Sexual determination of long bones in recent Japanese. *Anthropol Sci.* 2004;112(1):75–81.
19. Rouleau DM, Canet F, Chapleau J, Petit Y, Sandman E, Faber KJ, et al. The influence of proximal ulnar morphology on elbow range of motion. *J Shoulder Elb Surg.* 2012;21(3):384–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2011.10.008>

STABİL KOAH OLGULARINDA PLAZMA LAKTAT DÜZEYİ

LACTATE LEVEL IN STABLE COPD PATIENTS

Aylin PIHTILI¹, Konul MAMMADOVA¹, Esen KIYAN¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Cite this article as: Pihtılı A, Mammadova K, Kıyan E. Lactate Level in Stable COPD Patients. Med J SDU 2021; 28(3): 427-432.

Öz

Amaç

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan KOAH'da, prognostik belirteçlerin saptanması önemlidir. Plazma laktat düzeyi, doku oksijen ihtiyacını gösteren ve kolay ulaşılabilen bir tetkiktir. Çalışmamızın amacı; stabil KOAH olgularında plazma laktat düzeyi ile GOLD KOAH kategorisi, FEV1, ataklar ve hipoksemi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran stabil dönemdeki KOAH olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, arter kan gazı analizleri, yıllık atak sayıları, GOLD KOAH kategorisine göre; A,B,C,D sınıfları, spirometrik parametreler, evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.

Bulgular

Toplam 103 stabil KOAH olgusu (E/K: 90/13, ortalama yaş: 66.8±8.0/yıl) çalışmaya dahil edildi. Olguların FEV1:%45.7±20.2, FVC:%63.5±22.2, PaO2:66.3±15.0mmHg, PaCO2:43.9±8.3mmHg, laktat: 1.5±0.6 mmol/L idi. On iki olgu(%11.7) A, 16 olgu (%15.5) B, 25 olgu (%24.3) C, 50 olgu (%48.5) D grubunda idi. Olguların %47.6'sı (n=49) USOT, %37.3'ü (n=28) NİMV kullanmakta idi. D kategorisindeki olgularda laktat düzeyi A, B, C sınıflarına göre belirgin yüksekti (p<0.001). USOT kullananlarda kullananlara göre; laktat düzeyi ve PaCO2 belirgin yüksekti (sırasıyla 1.7±0.7 vs. 1.3±0.5, p<0.001, 47.9±9.4 vs. 40.2±4.8, p<0.001). Laktat düzeyi ile FEV1 (%) ara-

sında negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.32, p=0.001). Laktat düzeyi, yıllık atak sayısı ≥2 olanlar ve KOAH atak nedeniyle hastane yatışı olanlarda anlamlı olarak yüksekti (1.6±0.6 vs 1.2±0.5, p=0.002).Ağır şiddeteki KOAH'ı öngörmede plazma laktat düzeyinin 1.45mmol/L'nin üzerinde olmasının spesifitesi %68, sensitivitesi %64 olarak saptandı.

Sonuç

Plazma laktat düzeyi, KOAH kategorisi D olan ve USOT kullanan olgularda yüksek saptanmıştır. Plazma laktat düzeyinin KOAH'da prognostik önemini olup olmadığının saptanması için konuyla ilgili prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GOLD; KOAH; laktat düzeyi

Abstract

Objective

Lactate level is an indicator of tissue oxygenation. It might be valuable for COPD patients to have a prognostic marker. Thus, we aimed to evaluate the relationship between lactate level and COPD classification, FEV1 level, exacerbations, hypoxemia in stable COPD patients.

Materials and Methods

In this retrospective study, demographics, arterial blood gas analysis, exacerbation history, GOLD classification, pulmonary function tests, long-term oxygen therapy (LTOT) and non-invasive mechanical ventilation (NIMV) usage in stable COPD patients were recorded.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: draylin02@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 07.11.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.12.2020

ORCID IDs of the authors: A.P: 0000-0001-8846-048X; K.M: 0000-0003-3682-8435;

E.K: 0000-0003-0023-6568

Results

Totally 103 patients (M / F: 90/13, mean age: 66.8 ± 8.0years) were included. Mean FEV1:45±20%, FVC: 63±22%, PaO2:66±15mmHg, PaCO2:43±8mmHg, lactate level: 1.5±0.6mmol/L. The groups of the patients according to GOLD COPD classification were as follows;; 11.7%, 15.5%, 24.3%, 48.5% in A,B,C,D, respectively. Of patients 47.6% were using LTOT and 37.3% were using NIMV. Lactate level of the patients in category D was significantly higher than the patients in A, B, C categories (p<0.001). Lactate level and PaCO2was significantly higher in patients who used LTOT (1.7±0.7 vs. 1.3±0.5 p<0.001, 47.9±9.4 vs. 40.2±4.8 p<0.001, respectively). There was a negative

correlation between lactate level and FEV1 (r=-0.32, p=0.001). Lactate level was significantly higher in patients who had moderate or severe exacerbation history (≥2 or ≥1 hospitalization) (p=0.002). Lactate level above 1.45mmol/L showed 68% specificity and 64% sensitivity for predicting severe COPD.

Conclusion

Lactate level is increased in patients with GOLD category D and LTOT usage. Prospective studies are required to determine whether lactate level has prognostic significance in COPD.

Keywords: GOLD; COPD; lactate level

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. Dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır ve üçüncü sıraya yükselmesi beklenmektedir (1,2). KOAH ekonomik ve sosyal yük açısından da öncelikli bir toplum sağlığı sorunudur. Çünkü KOAH yüksek oranlardaki hastane yatışı ve acil servis başvurusundan sorumlu bir hastalıktır. Bu nedenle prognostik faktörlerin saptanması takip ve tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Plazma laktat seviyesi arter kan gazı (AKG) örneğinde ölçülen, kolay ve hızlı ulaşılabilen bir tetkik olup, doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir. Normal kan basıncı varlığında bile doku hipoperfüzyonunu yansıtır (3). İstirahat halindeki laktat değeri, düşük oksidatif kapasite belirteçlerinden biridir. Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolağı devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır (4,5). Önceki çalışmalar yüksek laktat seviyesinin kalp yetmezliği, sepsis, travma, pulmoner emboli ve kardiyovasküler nedenli mortalite riskini arttırdığını göstermiştir (6-10). Sepsis, travma, masif pulmoner emboli, kardiyak cerrahi gibi akut kritik durumlarda, vazodilatasyon, endotel aktivasyonu, mediyatör salımı ile doku hipoksisi ve multiorgan disfonksiyonu gelişir ve tüm bunların sonucunda ölüm riski artar (11). Laktat karaciğerden metabolize edilir ve plazma laktat konsantrasyonundaki minimal artışın (>1.5mEq/L) bile mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). KOAH'da laktat düzeyi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve genellikle laktat düzeyi efor yaparken ya da atak döneminde değerlendirilmiştir (13-16). Bu çalışmalarda olgular sadece FEV1 düzeyini dikkate alan eski KOAH evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamız

da, istirahatte stabil KOAH olgularında plazma laktat düzeyi ile GOLD KOAH kategorisi, FEV1 düzeyi, yıllık atak sayısı ve hipoksemi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel olarak dizayn edilen çalışmaya Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Haziran 2019- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran stabil dönemdeki KOAH olguları dahil edildi. Olgulardan verilerine ulaşılmayanlar, spirometri kooperasyonu olmayanlar, ciddi karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlar, kronik iskelet kas sistemi hastalığı olanlar, herhangi bir solid organ kanseri tanısı olanlar, poliklinik başvurusu sırasında akut enfeksiyon (solunumsal, ürogenital ve gastrointestinal) semptomları olanlar, herhangi bir nedenle hipotansiyon öyküsü olanlar, metformin ve salisilat kullananlar ve KOAH dışında kronik akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. GOLD klavuzuna göre KOAH ile uyumlu olmayan olgular çalışmadan dışlandı (2). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası:2020/1442). Demografik özellikler, AKG analizleri, yıllık atak sayıları, hastane yatışları, spirometrik parametreler, evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanıp kullanmadıklarına dair bilgiler retrospektif olarak kaydedildi. Olguların mMRC (modified Medical Research Council) dispne ile KOAH değerlendirme anketi skorları poliklinik kartlarından öğrenildi. Polikliniğimizde rutin olarak AKG beş dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda alınır ve analiz edilir (Radiometer ABL 5, Copenhagen, Denmark cihazı). Bu retrospektif çalışmadaki AKG verileri, beş dakikalık istirahat sonrası alınan AKG analizlerine aittir. Hipoksemi; parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO2) <60mmHg, hiperkapni ise parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO2)>45 mmHg olarak kabul edildi. Spirometri Avrupa Solunum Derneği

Klavuzu'na uyularak yapıldı (17). Kliniğimizde spirometri ZAN 74N cihazı kullanılarak yapılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada da tüm olguların spirometrisi bu cihazla yapılmıştır Solunum fonksiyon parametreleri olarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuvar 1. saniye volümü (FEV1) ve FEV1/FVC oranı kaydedildi. Olgular, GOLD KOAH kategorisine göre; A, B, C, D sınıfları olarak gruplara ayrıldı, grupların bulguları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Student t-testi ve Mann-WhitneyU testi kullanıldı. Normal dağılımlı ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılımlı olmayan grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Ağır KOAH varlığını öngören plazma laktat eşik değerinin belirlenmesi ROC analizi ile yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 103 KOAH olgusu (kadın/erkek: 13/90, ortalama yaş: 66.8 ± 8.0 /yıl) dahil edildi. Olguların demografik, spirometrik ve AKG bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların %17.5'i (n=18) aktif sigara içicisi, %76.7'si (n=79) sigarayı bırakmış, %5.8'i (n=6) hiç sigara içmemiş kişilerdi. GOLD KOAH kategorisine göre olguların, %11.7'si (n=12) A, %15.5'i (n=16) B, %24.3'ü (n=25) C, %48.5'i (n=50) D grubunda idi. GOLD KOAH kategori sınıflarına göre A,B,C,D gruplarının karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. D kategorisindeki olgularda laktat düzeyi (1.8 ± 0.6 mmol/L) A, B ve C sınıflarına göre belirgin yüksekti ($p < 0.001$). USOT kullananlarda kullanmayanlara göre; PaCO₂ ve laktat düzeyi belirgin yüksekti (sırasıyla 47.9 ± 9.4 vs. 40.2 ± 4.8 $p < 0.001$, 1.7 ± 0.7 vs. 1.3 ± 0.5 $p = 0.001$). USOT kullanan ve kullanmayanların özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. İstirahatte hipoksemik olmamasına rağmen eforla ve/veya nokturnal desatürasyon nedeniyle USOT kullanan 8 olgu vardı. Laktat düzeyi ile FEV1 (%) arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.32$, $p = 0.001$). Laktat düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler Tablo 4'de gösterilmiştir. NİMV kullanan ve kullanmayanlar arasında laktat düzeyi

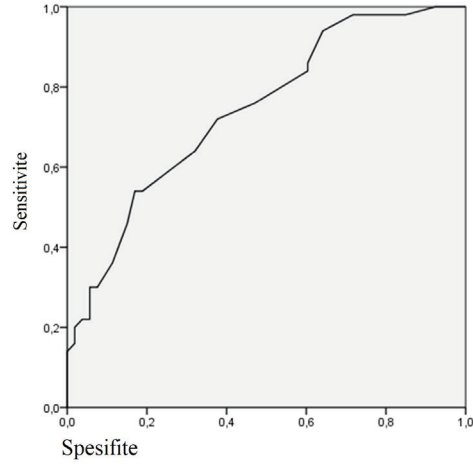
Tablo 1 Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Ortalama, \pm std
Kadın/erkek (n)	13/90
Yaş (yıl)	66.8 ± 8.0
FVC (%)	63.5 ± 22.2
FEV ₁ (%)	45.7 ± 20.2
PaO ₂ (mmHg)	66.3 ± 15.0
PaCO ₂ (mmHg)	43.9 ± 8.3
Laktat (mmol/L)	1.5 ± 0.6
Yıllık atak sayısı (yıl)	2.0 ± 1.1
Yıllık hastane yatışı (yıl)	1.1 ± 0.9
KOAH değerlendirme anketi skoru (puan)	14.5 ± 7.6
Sigara (paket-yıl)	44.3 ± 28.3
USOT (%)	47.6
NİMV (%)	27.2
PaO ₂ < 60 mmHg (%)	39.8
PaCO ₂ > 45 mmHg (%)	35.9

açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Laktat düzeyi, yıllık atak sayısı ≥ 2 olanlar ve KOAH atak nedeniyle hastane yatışı olanlarda anlamlı olarak yüksekti (1.6 ± 0.6 vs 1.2 ± 0.5 , $p=0.002$). Plazma laktat düzeyinin 1.45 mmol/L 'nin üzerinde olmasının, ağır şiddeteki KOAH'ı öngörmeye spesifitesi %68, sensitivitesi %64 olarak saptandı (pozitif prediktif değer: %65.3, negatif prediktif değer: %66.7, eğri altında kalan alan: 0.74) (Şekil 1).

Şekil 1

Ağır KOAH varlığını öngören plazma laktat eşik değerinin ROC eğrisi ile gösterilmesi



Tablo 2

GOLD KOAH kategori sınıflarına göre A,B,C,D gruplarının karşılaştırması

	Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	p değeri
Kadın/erkek (n)	0/12	1/15	6/19	6/44	0.9
Yaş (yıl)	70.4 \pm 6.5	64.3 \pm 9.1	68.8 \pm 7.2	65.7 \pm 7.9	0.1
FVC (%)	88.3 \pm 16.7	80.3 \pm 18.1	63.6 \pm 19.0	52.1 \pm 17.8	<0.001
FEV ₁ (%)	72.8 \pm 24.4	61.6 \pm 16.1	48.2 \pm 13.5	32.9 \pm 10.5	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	80.6 \pm 11.6	75.4 \pm 10.8	77.3 \pm 8.2	54.5 \pm 9.5	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	39.9 \pm 5.2	40.9 \pm 5.2	40.2 \pm 5.2	47.7 \pm 9.4	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.17 \pm 0.5	1.24 \pm 0.6	1.31 \pm 0.4	1.8 \pm 0.6	<0.001*

* Anlamlılık D grubu ile A,B ve C grupları arasında ayrı ayrı mevcuttur

Tablo 3

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanan ve kullanmayan olguların karşılaştırılması

	USOT (+)	USOT (-)	p değeri
Yaş (yıl)	65.1 \pm 7.7	68.2 \pm 8.0	0.06
Cinsiyet (K/E)	5/44	8/46	0.6
Sigara (paket-yıl)	44.1 \pm 30.1	43.5 \pm 27.6	0.9
Yıllık atak sayısı (yıl)	2.7 \pm 0.8	1.4 \pm 1.1	<0.001
Yıllık hastane yatışı (yıl)	1.6 \pm 0.9	0.7 \pm 0.7	<0.001
KOAH değerlendirme anketi skoru (puan)	20.2 \pm 5.0	9.4 \pm 5.6	<0.001
FEV ₁ (%)	33.2 \pm 10.7	57.0 \pm 20.1	<0.001
FVC (%)	52.6 \pm 17.4	73.3 \pm 21.7	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.7 \pm 0.7	1.3 \pm 0.5	0.001
PaO ₂ (mmHg)	53.7 \pm 8.8	77.8 \pm 9.1	<0.001
PaCO ₂ >45mmHg	47.9 \pm 9.4	40.2 \pm 4.8	<0.001

Tablo 4

Laktat düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler

	FEV ₁ (%)	FVC (%)	PaO ₂ (mmHg)
Korelasyon katsayısı	-0.32	-0.29	-0.32
p değeri	0.001	0.003	0.001
N	103	103	103

Tartışma

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada plazma laktat düzeyi, GOLD KOAH kategorisi D olan ve USOT kullanan olgularda artmıştır.

Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığından anaerobik glikoliz gerçekleşir. Anaerobik glikoliz, sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe neden olmaktadır. Doku hipoksemisinin belirteci olan laktat, adenozin trifosfat (ATP) glikoliz yolu ile piruvatın laktik asite dönüşümü sırasında üretilir. Bu nedenle, laktat üretimi hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda artmaktadır (7). Çalışmamızda hipoksemisinin diğer gruplara göre daha sık izlendiği D kategorisinde ve ciddi hipoksemi nedeni ile USOT kullanan olgularda laktat daha yüksek saptanmıştır.

Literatüde KOAH 'da laktat düzeyinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Brasil Santos ve ark.'nin çalışmasında, egzersiz sonrası 91 KOAH olgusunun laktat düzeyinin arttığı ve istirahatte obstrüksiyon derecesi ile laktat düzeyi arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (14). Aksine çalışmamızda laktat düzeyi ile FEV1 arasında negatif korelasyon mevcuttu ve KOAH kategorisi D olan hastalarda laktat düzeyi diğer sınıflara göre belirgin artmıştı. Başka bir çalışmada ise 12 dakikalık yürüme testi sonrası, plazma laktat düzeyi 0.5 mmol/l ve üzerinde yükselen KOAH olgularına pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir (15). KOAH'lılarda egzersize bağlı pulmoner hipertansiyonun (PH) izlendiği başka bir çalışmada PH izlenen KOAH olgularında laktat düzeyi diğerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, istirahatte PH olmayan, egzersiz sonrası PH saptanan ve hemodinamisi normal olan KOAH olgularında da laktat düzeyi yüksek izlenmiştir (16). Benzer şekilde sepsiste hemodinamik bozukluk gelişmeden önce plazma laktat konsantrasyonu yükseldiği gösterilmiştir (6). Bu durum, plazma laktat düzeyinin hemodinamisi normal ancak komplikasyon gelişme riski olan hastaların tanımlanmasında iyi bir prognostik belirteç olduğu şek-

linde yorumlanmıştır. Biz KOAH hastalarında plazma laktat düzeyinin, hastalığın seyri için önemli bir takip kriteri olabileceğini düşünüyoruz. Başka bir çalışmada acil servise başvuran KOAH olgularında başvuru anında ve altıncı saatte laktat düzeyi ile laktat klirensi çalışılmıştır (13). Acil Servis Birimi'nden evine taburcu edilen ve hastaneye yatırılan olguların kan laktat düzeyleri (başlangıç ve altıncı saat) benzer iken laktat klirensi hastaneye yatırılan grupta düşük bulunmuştur. Akut durumlarda plazma laktat seviyesinin yükselmesi altıncı saatten sonra başlar ve yüksek plazma düzeyinin en iyi hangi zaman aralığında saptanacağı net olarak bilinmemektedir (7). Bu nedenle laktat düzeyi ve mortalite ile ilgili çalışmalar, tek bir plazma laktat düzeyi ölçümü yerine seri laktat düzeyi ve laktat klirensinin ölçümünü önermektedir (11). Plazma laktat düzeyi yüksekliğinin, hemodinamisi normal olan postoperatif dönem hastalarında mortalite için prognostik olduğu belirtilmiştir (11). Bu nedenle plazma laktat düzeyinin KOAH'da, stabil dönemde de prognostik açıdan önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız KOAH'da laktat düzeyi ile ilgili önceki çalışmalara göre daha fazla hasta popülasyonuna sahiptir. Diğer bir güçlü yanı da, GOLD KOAH kategorisi A, B, C, D ile plazma laktat düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın limitasyonu ise retrospektif olması, laktat düzeyinin bir kez bakılmış olması ve klinisyenin laktat düzeyine kör olmamasıdır. Ancak bu retrospektif bir çalışmadır ve hastalar değerlendirildiği zaman bu çalışma henüz tasarlanmamıştı. Diğer kısıtlı tarafı ise hastalarımızda hiperlaktatemiye neden olabilecek tiamin eksikliğinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca KOAH'da kullanılan ana ilaçlar arasında yer alan beta2-agonistler de laktat düzeyinde artışa neden olabilirler ve bizim tüm olgularımız aynı dozda inhale beta2-agonist kullanmakta idi.

Sonuç olarak ağır KOAH olgularında ve hipoksemik KOAH olgularında plazma laktat düzeyi artmaktadır. Plazma laktat düzeyinin KOAH için prognostik bir

öneminin olup olmadığının anlaşılması için daha geniş hasta popülasyonunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili yapılacak prospektif çalışmalarda seri plazma laktat düzeyi ve laktat kliren-sinin değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Neumeier A, Keith R. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD. *J Hosp Med.* 2020;15(4):240-41.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2827-39
4. Crawford SO, Ambrose MS, Hoogeveen RC, Brancati FL, Ballantyne CM, Young JH. Association of lactate with blood pressure before and after rapid weight loss. *Am J Hypertens.* 2008;21(12):1337-42.
5. Zagari F, Jordan M, Stettler M, Zagari F, Jordan M, Stettler M, Broly H, Wurm FM. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity. *N Biotechnol.* 2013;30(2):238-45.
6. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(1):96-104
7. Vincent JL, Quintairo ESilva A, Couto Jr L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1):257.
8. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42(9):2118-25.
9. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):202-10
10. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croat Med J.* 2018;59(4):149-55.
11. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42
12. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14(1):25.
13. Durmuş U, Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, et al. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med.* 2018 ;36(6):972-76
14. Brasil Santos D, de Assis Viegas CA. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(1):11-25.
15. Tanaka Y, Hino M, Morikawa T, Takeuchi K, Mizuno K, Kudoh S. Arterial blood lactate is a useful guide to when rehabilitation should be instigated in COPD. *Respirology.* 2008;13(4):564-8.
16. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, Hisdal J, Hansteen V, Steine K, et al. Exercise capacity in COPD patients with exercise-induced pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3599-610.
17. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yemault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5-40

DİŞ HEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİNİN ENGELLİLERE YÖNELİK TUTUMLARININ BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF THE ATTITUDES OF DENTISTRY STUDENTS TOWARDS DISABLED PEOPLE

Işın KÜRKÇÜOĞLU¹, Mesut ERGAN², Tuğçe Gül ELMAS ALSINI¹, Tahir KESKİN², Abdullah Mayunan ALSINI¹, Ferdi BAŞKURT²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ISPARTA

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ISPARTA

Cite this article as: Kürkçüoğlu I, Ergan M, Elmas Alsını TG, Keskin T, Alsını AM, Başkurt F. Determination of The Attitudes of Dentistry Students Towards Disabled People. Med J SDU 2021; 28(3): 433-440.

Öz

Amaç

Diş hekimliği öğrencilerinin engelli kişilere yönelik tutum ve davranışlarının belirlenmesi, engelli bireylere gelecekte verecekleri sağlık hizmetinin kalitesinin geliştirilebilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı bir diş hekimliği fakültesinde öğrenim gören öğrencilerin engellilere yönelik tutumlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı araştırma olarak tasarlanan bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde öğrenim gören 179 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın verileri, Sosyo - Demografik Veri Formu ve Yetersizlikten Etkilenmiş Kişilere Yönelik Tutum Ölçeği (YEKYTÖ) kullanılarak toplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde, iki gruba ait olan ortalamaların karşılaştırılmasında t testi, üç veya daha fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin %57,5'i kadın, %42,5'i erkek olup yaş ortalamalarının 22,24±1,67 yıl olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin YEKYTÖ puan ortalamasının 60,15±12,76 olduğu, YEKYTÖ puanla-

rının cinsiyet, engellilik durumu, staj yapılan birimde birlikte çalışılan engelli birey olması, ailede engelli birey olması, öğrenim görülen sınıf ve anne-baba eğitim durumu gibi değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Sonuç

Araştırmamızın sonuçlarına göre çalışmamıza konu olan diş hekimliği öğrencilerinin engellilere yönelik tutumlarının orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Diş hekimliği öğrencilerinin tutumlarının, engelli bireylere yaklaşımla ilgili bilgilendirmeler yapılarak ve engelli hastaların dental tedavilerine yönelik teorik ve pratik eğitimler ve rehberlik verilerek geliştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Engelli Birey, Tutum, Diş Hekimliği Öğrencileri, YEKYTÖ

Abstract

Objective

Measurement of the attitudes and behaviours of dentistry students towards disabled people is important in terms of improving the quality of health services that will be provided to disabled people in the future. The aim of this study was to determine the

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: isinkurk@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.05.2021

ORCID IDs of the authors: I.K: 0000-0002-2750-8977; M.E: 0000-0002-9712-5154;

T.G.E.A: 0000-0003-1036-0889; T.K: 0000-0002-9237-3300; A.M.A: 0000-0002-3907-7617;

F.B: 0000-0002-8997-4172

attitudes of undergraduate dentistry students towards disabled people.

Materials and Methods

This study was designed as a descriptive study conducted with the participation of 179 students attending to the Suleyman Demirel University, Faculty of Dentistry. The data were collected using a socio-demographic data form and the Attitude Scale for Persons Affected by Disability (ASPAD). For the statistical analyses, t-test and One-way-ANOVA were used to compare the averages of two groups and to compare the means of three or more groups, respectively.

Results

It was found that 57.5% of the students participating in this study were female and 42.5% were male and their average age was 22.24 ± 1.67 years. Students'

mean ASPAD score was 60.15 ± 12.76 and the scores did not differ significantly from the variables including gender, disability status, working together with a disabled person in the internship unit, having a disabled member in the family, to the class attended and the educational level of the parents.

Conclusion

The results showed that the attitudes of the dentistry students subjected to this research, towards disabled people, were moderate. Dental students' attitudes can be improved by providing information about how to approach to disabled individuals and also by giving theoretical and practical education and guidance on the dental care of disabled patients.

Keywords: Disabled Person, Attitude, Dentistry Students, ASPAD

Giriş

Kişinin psikolojik, fizyolojik veya anatomik yapısında ya da işlevlerinde eksiklik nedeniyle kendisinden gerçekleştirilmesi beklenen faaliyetleri eksik veya kısıtlı olarak yerine getirmesi durumu engellilik olarak kabul edilir (1,2). Engellilik bedensel, zihinsel ve ruhsal olarak üç ana gruba ayrılmaktadır. Bu durumlar geçici (yetersiz beslenmeye bağlı hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar), kalıcı (körlük, zihinsel engellilik) veya ilerleyici (dejeneratif hastalıklar, kalp hastalığı) olabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü 2014 - 2021 yıllarını kapsayan küresel engellilik eylem planında dünyada bir milyardan fazla kişinin bir tür engele sahip olduğunu ve bu oranın dünya nüfusunun yaklaşık %15'ine karşılık geldiğini bildirmektedir (3). Engelli kişinin aile çevresi de dikkate alındığında engellilik durumunun nüfusun önemli bir bölümünü etkilediği görülmektedir (4).

Engellilere yönelik yaklaşım modellerinden olan sosyal model, engel durumunun bireyden kaynaklanmayıp toplumsal bir olgu olduğunu belirtmektedir. Günümüz toplumlarında sosyal model yaklaşımı yaygın olarak kabul edilmesine rağmen bazı toplumlar engelli kişilere önyargı ile yaklaşmaya devam etmektedir (5). Olumsuz toplumsal tutumlar engelli kişilerin yaşamlarındaki önemli stres kaynaklarından biridir (6). Bu tutumlar sadece bireysel inançların değil, aynı zamanda toplumsal ve örgütsel uygulamaların da bir ürünü olup milliyet, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, ikamet yeri (kırsal, kent) gibi demografik değişkenlerden etkilenebilmektedir (7). Engellilerin toplum tarafından doğru bir şekilde anlaşılabilmesi, so-

runlarının daha kolay ve hızlı bir şekilde çözülebilmesi için bu kişilere yönelik tutumlar belirlenmelidir (4).

Engelli kişiler çeşitli sağlık sorunları nedeniyle sıklıkla sağlık kurumlarına başvurmakta ve sağlık personelleri ile iletişim kurmaktadır (8). Engellilerin sağlık hizmetlerinden verimli bir şekilde yararlanmasındaki en büyük problemlerden biri de sağlık personelinin uygun olmayan tutum ve davranışları olabilmekte, olumsuz tutum ve davranışlar engelli kişilerin aldıkları hizmetin kalitesini düşürebilmektedir (5,8).

Özel bakım gerektiren diş hekimliği, zihinsel, gelişimsel, duyuşsal, duygusal veya fiziksel kısıtlılık sonucu karmaşık ek ihtiyaçları olan kişiler ve grupların ağız sağlığının iyileştirilmesi için uygulanan diş hekimliği hizmetlerini ifade etmektedir (9). Engelli bireyler, günlük oral hijyen alışkanlıklarını yerine getirmeyi zorlaştıran bilişsel, fiziksel veya davranışsal kısıtlamaların varlığı ve ağız-diş sağlığını olumsuz yönde etkileyecek ilaçlar kullanmaları nedeniyle oral hastalıklar açısından risk altında bulunmaktadır. Ayrıca bu kişiler iletişim ve hareket kısıtlılıkları, tedaviye karşı direnç göstermeleri, maddi yetersizlikler, tedavi için özel ekipman gerekliliği, tedaviyi gerçekleştirecek hekimin tecrübe eksikliği gibi nedenlerden dolayı ağız-diş sağlığı hizmetlerinden yeterince faydalanamayabilmektedirler (10). Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada, zihinsel ve gelişimsel engeli olan 4732 bireyin dental kayıtları incelenerek tedavi edilmemiş çürük prevelansının %32,2 olduğu ve çalışmaya dahil olan bireylerin %80,3'ünde periodontal hastalık bulunduğu bildirilmiştir (10). Ülkemizde 5 - 19 yaş arasındaki

bireylerin ağız-diş sağlığı durumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan ve 286 engelli bireyin katıldığı çalışmada ise bireylerin %31,8'inde çürük diş, %13,6'sında diş eti kanaması ve %17,5'inde çekilmiş diş olduğu tespit edilmiştir (11).

Ağız-diş hastalıkları açısından yüksek risk grubunda bulunan ve sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar yaşayabilen engelli bireylerde ağız-diş sağlığının korunması ve oral hijyenin sürdürülmesi oldukça önemlidir. Sağlık hizmetlerinde engelli bireylere yönelik olumlu tutumların geliştirilmesinde ilk adım, bu alanda hizmet verecek olan sağlık personelinin tutum düzeyini belirleyen tanımlayıcı araştırmaların yapılmasıdır (12). Çalışmamızın gerçekleştirildiği süreçte araştırmacılar tarafından yapılan literatür incelemesinde; ülkemizdeki tıp ve hemşirelik öğrencilerinin engellilere yönelik tutumunu değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen diş hekimliği öğrencilerinin bu yöndeki tutumunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırmanın amacı bir diş hekimliği fakültesinde öğrenim gören öğrencilerin engelli bireylere yönelik tutumlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde öğrenim gören 179 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilen tanımlayıcı araştırmadır. Çalışma öncesinde öğrencilere çalışmanın amaç ve içeriği hakkında açıklama yapılmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilerden yazılı onam alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde yürütülmüştür. Öğrenciler çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil edilmiş olup başka herhangi bir dahil edilme ya da dışlanma kriteri uygulanmamıştır. Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 19.02.2019 tarih ve 76 sayılı yazısı ile çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır.

Veriler, araştırmacılar tarafından literatür taraması yapılarak hazırlanan bir anket ile toplanmıştır. Uygulanan anket iki bölümden oluşmuştur. Anketin birinci bölümünde araştırmacılar tarafından geliştirilen Sosyo - Demografik Veri Formu, ikinci bölümde ise Yetersizlikten Etkilenmiş Kişilere Yönelik Tutum Ölçeği (YEKYTÖ) yer almıştır.

Uygulanan Anketler

1. Sosyo-Demografik Veri Formu: Sosyo-Demografik Veri Formunda; öğrencilerin yaş, cinsiyet, öğrenim görülen sınıf, anne ve baba eğitim durumu, kendisinde herhangi bir engel bulunma durumu ya da ailede engelli birey bulunup bulunmadığı, staj yapılan birim-

de birlikte çalışılan engelli bireyin olup olmadığı, staj sırasında engellilere yönelik sağlık hizmeti verilme durumu ile ilgili sorular yer almaktadır.

2. Yetersizlikten Etkilenmiş Kişilere Yönelik Tutum Ölçeği (YEKYTÖ): Bu ölçek Yüker ve ark. tarafından 1970 yılında engelli bireylere yönelik olumlu ve olumsuz tutumları değerlendirmek için geliştirilmiştir (13). Ölçeğin Türkçeye uyarlaması ve güvenilirlik-geçerlik çalışması Özyürek (14) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında güvenilirlik katsayısı 0,67 - 0,83, test-tekrar test güvenilirlik katsayısı 0,76 olarak bulunmuştur (15,16). Ölçeğin amacı, özel bir engellilik durumu belirtilmeden, genel anlamda yetersizliği bulunan kişilere yönelik tutumları değerlendirmektir. Ölçekte toplam 20 madde yer almaktadır. 6'lı Likert biçiminde hazırlanan ölçeğin (+3 Tamamen Katılıyorum, +2 Katılıyorum, +1 Biraz Katılıyorum, -1 Biraz Katılmıyorum, -2 Katılmıyorum, -3 Kesinlikle Katılmıyorum) 2, 5, 6, 11 ve 12. maddeleri ters puanlanmaktadır. Ölçekteki tüm maddeler toplandıktan sonra negatif sonuçları ortadan kaldırmak için toplam puana +60 eklenir. Ölçekten en yüksek 120 puan alınabilmektedir. Ölçekten alınan puanın artması herhangi bir engeli bulunan kişilerin, engeli bulunmayan kişilerle benzer şekilde algılandığı anlamına gelmektedir (17). Ölçekten düşük puan alınması ise, yetersizliği olan kişilerin engeli bulunmayan kişilerle farklı şekilde algılandığını ve ölçeği cevaplayan kişinin önyargılı bir tutum sergilediğini göstermektedir (18).

İstatistiksel Analiz

Öğrencilerden elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics versiyon 20.0 (SPSS Inc., New York, ABD) programı ile yapılmıştır. Öğrencilerin sosyo-demografik bilgileri ve YEKYTÖ puanları yüzde, oran ya da ortalamalarla tanımlanmıştır. YEKYTÖ puanı ortalaması için yapılan Shapiro-Wilk normallik analizi sonucuna göre ölçek puanının normal dağılım gösterdiği görülmüştür ($p>0,05$). Öğrencilerin bireysel özellikleri ile YEKYTÖ puanı ortalaması arasındaki ilişkiyi belirlemek için; iki gruba ait olan ortalamaların karşılaştırılmasında t testi, üç veya daha fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmaya katılan öğrencilerin 103'ü (%57,5) kadın, 76'sı (%42,5) erkek olup yaş ortalamaları $22,24\pm 1,67$ yıldır. Öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri ve eğitim durumlarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri ve eğitim durumları

Sosyo-Demografik Özellikler		n (sayı)	% (yüzde)
Cinsiyet	Erkek	76	42,5
	Kadın	103	57,5
Sınıf	2	3	1,7
	3	58	32,4
	4	76	42,5
	5	42	23,5
Anne eğitim durumu	Okur yazar değil	7	3,9
	İlkokul	62	34,6
	Ortaokul	21	11,7
	Lise	38	21,2
	Üniversite	51	28,5
Baba eğitim durumu	Okur yazar değil	2	1,1
	İlkokul	35	19,6
	Ortaokul	20	11,2
	Lise	48	26,8
	Üniversite	74	41,3
Sizin herhangi bir engellilik durumunuz var mı?	Evet	3	1,7
	Hayır	176	98,3
Ailenizde engelli birey var mı?	Evet	11	6,1
	Hayır	168	93,9
Staj yaptığınız birimde birlikte çalıştığınız engelli birey var mı?	Evet	10	5,6
	Hayır	169	94,4
Yaptığınız staj sırasında engellilere yönelik sağlık hizmeti sunuyor musunuz?	Evet	120	67
	Hayır	59	33

Öğrencilerin YEKYTÖ puan ortalamasının $60,15 \pm 12,76$ puan olduğu saptanmıştır. Öğrencilerin YEKYTÖ puanlarının cinsiyet, kendi engeli bulunma durumu, staj yaptığı birimde birlikte çalıştığı engelli birey bulunma durumu ve ailede engelli birey bulunma durumu ile ilişkisinin t testi ile karşılaştırılması sonucunda, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişkinin olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Öğrencilerin YEKYTÖ puanlarının sınıf, anne ve baba eğitim durumu ile ilişkisinin tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2

Öğrencilerin YEKYTÖ puanlarının bazı bireysel özellikler ile ilişkisinin t testi ile karşılaştırılması

		n	X±SD	p
Cinsiyet	Kadın	103	58,87±12,82	0,118
	Erkek	76	61,89±12,55	
Sizin herhangi bir engellilik durumunuz var mı?	Evet	3	63,66±11,93	0,632
	Hayır	176	60,09±12,8	
Staj yaptığınız birimde birlikte çalıştığınız engelli birey var mı?	Evet	10	59,3±10,56	0,828
	Hayır	169	60,2±12,9	
Ailenizde engelli birey var mı?	Evet	11	63,9±9,97	0,316
	Hayır	168	59,91±12,91	
Toplam YEKYTÖ puanı		179	60,15±12,76	

n: Sayı, X: Ortalama, SD: Standart sapma, p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 3

Öğrencilerin YEKYTÖ puanlarının bazı bireysel özellikler ile ilişkisinin tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılması

		\bar{x}	SD	p
Sınıf	2	68,33	21,22	0,23 ^a
	3	59,72	12,23	
	4	58,64	13,04	
	5	62,9	12,19	
Anne eğitim durumu	Okur yazar değil	69,57	7,09	0,07 ^b
	İlkokul	61,33	12,62	
	Ortaokul	63,14	11,11	
	Lise	57,36	13,53	
	Üniversite	58,27	12,92	
Baba eğitim durumu	Okur yazar değil	68,5	9,19	0,15 ^c
	İlkokul	64,22	12,32	
	Ortaokul	61,8	13,52	
	Lise	58,54	11,05	
	Üniversite	58,6	13,57	

 \bar{x} : Ortalama, SD: Standart sapma, a, b, c: Her bir özelliğe aynı harfi taşıyan gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tartışma

Engelli bireyler, sahip oldukları engel oranına göre farklı düzeylerde sağlık problemleri yaşayabilmektedir. Engelli bireylerin sekonder etkilenime bağlı olarak yaşadığı ağız ve diş sağlığı problemleri, bu kişilerin ağız ve diş sağlığı merkezlerine daha sık başvurmalarına neden olmaktadır. Sağlık profesyonellerinin engelli bireylere yaklaşımı, tedavi sürecini ve başarısını etkilemektedir (9). Bu bakımdan diş hekimleri kadar diş hekimliği öğrencilerinin engelli bireylere yönelik tutumları önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre ankete katılan diş hekimliği öğrencilerinin engellilere yönelik tutumlarının orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. YEKYTÖ puanlarının cinsiyet, engellilik durumu, staj yapılan birimde birlikte çalışılan engelli birey olması, ailede engelli birey olması, öğrenim görülen sınıf ve anne-baba eğitim durumu gibi değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermediği gözlenmiştir.

Günümüzde engelli bireylere karşı farkındalığı artırma adına birçok çalışma ve sosyal sorumluluk projesi yürütülmekte ve engellilere yönelik algının olumlu yönde değiştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Toplumun engelli bireylere yönelik bakış açısı hala istenen düzeylerde değildir. Bu nedenle engellilerin toplumla bütünleşmesi konusunda bazı problemler ortaya çıkmaktadır. Engelli bireylerin yaşadığı sağlık sorunları nedeniyle sağlık kuruluşlarına daha fazla başvurduğu düşünüldüğünde; sağlık personelinin engellilere yönelik tutumunun ne denli önemli olduğu anlaşılacaktır. Sağlık personelinin olumsuz tutumu, engelli bireyi toplumdan daha fazla soyutlayacaktır (19,20). İlgili literatür incelendiğinde engellilere yönelik tutum ve davranışları araştıran çalışmaların genellikle üniversite öğrencileri ve sağlık çalışanlarında yoğunlaştığı görülmektedir (15,19,21). Bu çalışmalarda katılımcıların YEKYTÖ puan ortalamalarının 54,42 ile 72,69 puan aralığında olduğu ve engellilere yönelik tutumun orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Çalışmamıza katılan diş hekimliği öğrencilerinin YEKYTÖ puan ortalaması 60,15±12,76 olup daha önceki çalışmalara benzer veriler elde edilmiştir.

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, cinsiyetin engellilere yönelik tutum üzerinde belirleyiciliği ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır (19,22–24). Bazı çalışmalarda kadınların (25), bazı çalışmalarda erkeklerin puan ortalamaları daha yüksek olup (15); bazı çalışmalarda ise cinsiyete göre engellilere yönelik tutum değişmemektedir (24). Bizim çalışmamızda da cinsiyetin engellilere yönelik tutumu etkilemediği belirlenmiştir. Sonuçların birbiriyle farklılık göstermesinin nedenleri arasında aile yapısı, sosyokültürel özellikler ve sosyal

yaşam gibi değişkenlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Engelli bireyler ile herhangi bir şekilde daha önceden etkileşime geçen sağlık profesyonellerinin engellilik konusunda fikir sahibi olması beklenir. Kişinin kendisinin herhangi bir engelinin olması veya ailesinde engelli birey bulunması gibi değişkenlerin, engellilere yönelik tutumuna etkisi ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır (2,19,26,27). Literatürde bu değişkenlerin engellilere yönelik tutumu olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (26,27), aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (2,19). Bizim çalışmamızda öğrencilerin YEKYTÖ puanlarının, kendi engeli bulunma, staj yaptığı birimde birlikte çalıştığı engelli birey bulunma ve ailede engelli birey bulunma durumuna göre değişmediği belirlenmiştir. Ailesinde engelli birey bulunan veya kendi engeli bulunan katılımcı sayısı çok düşük olduğundan, bu bulgularla ilgili tam bir değerlendirme yapılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda öğrenim görülen sınıf ve engellilere yönelik tutum arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Paris (28), tıp fakültesi dördüncü sınıf öğrencilerinin fiziksel engelli bireylere karşı tutumunun birinci sınıf öğrencilerine kıyasla daha olumlu olduğunu belirtmiştir. Lee ve ark. (29), diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin özel bakım gerektiren hastalara yönelik tutumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında en olumlu tutum gösteren öğrencilerin dördüncü sınıf öğrencileri olduğunu, bunu birinci, üçüncü ve ikinci sınıf öğrencilerinin izlediğini bildirmişlerdir. Duncworth (30) ise tıp fakültesi birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerinin engellilere yönelik tutumları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir. Çalışmamızın bulgularına göre de YEKYTÖ puanı öğrenim görülen sınıfa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Ancak YEKYTÖ puan ortalaması en düşük olan grup dördüncü sınıf öğrencileri iken en yüksek olan gruplar sırasıyla ikinci sınıf ve beşinci sınıf öğrencileridir. Bu durum öğrencilerin üniversite eğitimine başladıkları ilk yıllarda daha idealist olması, klinik ve pratik uygulamalı eğitimlerin başladığı dördüncü sınıfta özgüvenlerinin daha düşük olması ve klinik uygulamalar sonucu kazanılan tecrübe ile beşinci sınıfta özgüvenlerinin tekrar yükselmesi şeklinde değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda engelli bireylerin tedavilerinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesinde sağlık personelinin olumlu tutumlarının ve tecrübelerinin önemi vurgulanmaktadır (31–33). Bu nedenle, sağlık personelinin ve diş hekimliği gibi sağlık personeli yetiştiren bölüm öğrencilerinin de engelli bireylere yönelik önyargılarını değiştirmesi ve olumlu tutum geliştirmesi,

bu hastalarla nasıl iletişim kuracağını öğrenmesi ve ayrıca, engelli bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla sosyal engellilik modeli hakkında bilgi edinmesi gerekmektedir (12). Sağlık personeli ve öğrencilerin fiziksel engelli hastalara yaklaşımlarının incelendiği bir derleme çalışmasında (34), bu hastaları tedavi etme konusunda duyulan korku ve huzursuzluk hissinin, personelin daha önce bu tür hastalar ile yaşadıkları olumsuz tecrübelerle ve kendilerini deneyim ve bilgi açısından eksik hissetmeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Casamassimo ve ark. (35) yaptıkları bir araştırmada, üniversite eğitimleri sırasında engelli hastaların tedavisi konusunda uygulamalı ve teorik dersler alan diş hekimlerinin, engelli çocukları tedavi etme konusunda, eğitim almayanlara göre daha istekli olduklarını tespit etmişlerdir. Diş hekimliği öğrencilerinin meslek hayatlarında engelli bireylere yaklaşımlarının pozitif yönde geliştirilebilmesi için, bu konuda teorik eğitimler almaları ve tecrübeli öğretim elemanlarının gözetiminde yürütülecek pratik uygulamalarla deneyim kazanmaları önemlidir (29). Ayrıca, interaktif sanal hasta eğitim modülleri gibi sanal eğitim araçlarının da bu amaçla etkili bir yöntem olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (36).

Çalışmamızın kısıtlamaları arasında sadece bir üniversitenin diş hekimliği fakültesinde sınırlı sayıda öğrenci üzerinde yapılmış olması nedeniyle sonuçların genellenememesi sayılabilir. Türkiye'deki diğer üniversitelerin diş hekimliği fakültelerinin de yer aldığı daha geniş örneklem gruplarıyla yeni çalışmalar yapılması faydalı olacaktır. Ayrıca preklirik aşamadan klinik aşamaya geçen diş hekimliği öğrencilerinin tekrarlanan ölçümlerle YEKYTÖ puanları karşılaştırılması ile öğrencilerin gelişimi incelenebilir.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına göre diş hekimliği fakültesi öğrencilerinin engellilere yönelik tutumlarının orta düzeyde olduğu görülmüştür. YEKYTÖ puanlarının cinsiyet, engellilik durumu, staj yapılan birimde birlikte çalışılan engelli birey olması, ailede engelli birey olması, öğrenim görülen sınıf ve anne-baba eğitim durumu gibi değişkenlere göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği gözlenmiştir. Geleceğin sağlık profesyonelleri olarak toplumun bütün kesimlerine hizmet vermesi beklenen diş hekimliği öğrencilerinin konu hakkında duyarlılığını ve farkındalığını arttırmak, engelli bireylerin ağız sağlığı hizmetlerine erişimde karşılaştığı zorlukların aşılmasında yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Çavusoglu G, Unver S, Islamoglu I, Makaracı Y. A research of the attitudes of sports sciences students towards disabled people. *Turk J Sport Exe.* 2014;16(3):26-30.
2. Çakırer Çalbayram N, Aker MN, Akkuş B, Durmuş FK, Tutar S. Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin engellilere yönelik tutumları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;7(1):30-40.
3. World Health Organization (WHO). WHO global disability action plan 2014–2021: Better health for all people with disability. Geneva, Switzerland: 2015.
4. Ünal V, Yıldız M. Üniversite gençliğinin engellilere yönelik tutumlarının incelenmesi: Sivas örneği. *JASSS.* 2017;57:341-358.
5. Aydoğan C, Çetin H. Hemşirelik öğrencilerinin zihinsel engelli bireylere yönelik sosyal mesafelerinin incelenmesi. *Hittit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2018;11(1):665-681.
6. Gedik Z, Tokar H. Üniversite öğrencilerinin engelli bireylere yönelik tutumları ve sosyal beğenirlik düzeyleri. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi.* 2018;8(1):111-116.
7. Tervo RC, Azuma S, Palmer G, Redinius P. Medical students' attitudes toward persons with disability: a comparative study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:1537-1542.
8. Çömez T, Altan Sarıkaya N. Hemşirelik fakültesi öğrencilerinin engelli bireyleri damgalamaya ilişkin düşünceleri ve uygulamaları. *G.O.P. Taksim E.A.H. Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi.* 2017;3(3):145-152.
9. Şar Sancaklı H. Özel bakım ihtiyacı olan bireylerde ağız diş sağlığı uygulamaları. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.* 2009;43(1-2):39-43.
10. Morgan JP, Minihan PM, Stark PC, Finkelman MD, Yantsides KE, Park A, et al. The oral health status of 4,732 adults with intellectual and developmental disabilities. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(8):838-846.
11. Öcal C, Sütü Pehlivan S, Til A. Burdur ili rehabilitasyon merkezlerinde 5-19 yaş arası bireylerin ağız ve diş sağlığı durumlarının belirlenmesi. 3. International 21. National Public Health Congress. 2019.
12. Sahin H, Gedik Z. Attitudes towards people with disabilities: the Turkish version of the disability attitudes in health care scale. *International Journal of Disability, Development and Education.* 2020;1–11.
13. Yuker HE, Block JR, Young JH. The measurement of attitudes towards disabled persons. *Human Resources Study.* 1966;7:170.
14. Özyürek, M. Engellilere yönelik tutumların değiştirilmesi. Ankara: Kök Yayıncılık; 2006.
15. Şahin H, Bekir H. Üniversite öğrencilerinin engellilere yönelik tutumlarının belirlenmesi. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi.* 2016;20(3):767-779.
16. Gırlı A, Yıldırım Sarı H, Kırkım G, Narin S. University students' attitudes towards disability and their views on discrimination. *International Journal of Developmental Disabilities.* 2016;62(2):98-107.
17. Sarı YH, Bektaş M, Altıparmak S. Hemşirelik Öğrencilerinin Engellilere Yönelik Tutumlarının Belirlenmesi. *Yeni Tıp Dergisi.* 2010;27:80-83.
18. Alptekin S, Vural Batık M. Özel eğitim bölümü öğrencilerinin yetersizlikten etkilenmiş kişilere yönelik tutumlarına özel eğitim dersinin etkisi. *e-International Journal of Educational Research.* 2013;4(4):18-34.
19. Kılıç E, Çıtıl R. Attitudes of physicians and nurses towards the disabled and awareness of applications for the disabled in a university hospital. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2019;13(2):129-141.
20. Sezer F. Engelli bireylere karşı olumlu tutum geliştirmeye yönelik önleyici rehberlik çalışması; Deneyisel bir uygulama. *e-Journal of New World Sciences Academy Education Sciences.* 2012;7(1):16-26.

21. Acak M, Narinç Ç. Eğitim fakültesi öğrencilerinin engellilere yönelik tutumlarının incelenmesi (Malatya il örneği). GERMENİCA Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2020;1(1):18-27.
22. Findler L, Vilchinsky N, Werner S. The multidimensional attitudes scale toward persons with disabilities (MAS) construction and validation. Rehabilitation Counseling Bulletin. 2007;50(3):166-176.
23. Çolak M, Çetin C. Öğretmenlerin engelliliğe yönelik tutumları üzerine bir araştırma. Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2014;29(1):191-211.
24. Daşbaşı S, Kesen NF, Eryılmaz C. Eğitim kurumlarında görev yapan öğretmenlerin engellilere yönelik tutumları. Sağlık ve Toplum Dergisi. 2013;23(1):39-45.
25. Çelik F, Terkeş N, Uslular E, Şahin Ö, Savaş L, Karateke A, ve ark. Hemşirelerin işitme engelli bireylere yönelik tutumlarının belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;20(4):244-253.
26. Tervo RC, Palmer G, Redinius P. Health professional student attitudes towards people with disability. Clin Rehabil. 2004;18(8):908-915.
27. Thompson TL, Emrich K, Moore G. The effect of curriculum on the attitudes of nursing students toward disability. Rehabil Nurs. 2003;28(1):27-30.
28. Paris M. Attitudes of medical students and health-care professionals toward people with disabilities. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1993;74(8):818-825.
29. Lee H, Jung HI, Kim S, Kim J, Doh RM, Lee J. Attitudes of Korean Dental Students Toward Individuals with Special Health Care Needs. J Dent Educ. 2015;79(9):1024-1030.
30. Ducworth SC. The effect of medical education on the attitudes of medical students towards disabled people. Medical Education. 1988;22(6):501-505.
31. World Health Organization. World report on disability. Geneva: World Health Organization; 2011.
32. Brault MW. Americans with disabilities: 2010. Washington, DC: U.S. Census Bureau, 2012.
33. Benham PK. Attitudes of occupational therapy personnel toward persons with disabilities. Am J Occup Ther. 1988;42(5):305-311.
34. Satchidanand N, Gunukula SK, Lam WY, McGuigan D, New I, Symons AB, et al. Attitudes of healthcare students and professionals toward patients with physical disability: a systematic review. Am J Phys Med Rehabil. 2012;91(6):533-545.
35. Casamassimo PS, Seale NS, Ruehs K. General dentists' perceptions of educational and treatment issues affecting access to care for children with special health care needs. J Dent Educ. 2004;68(1):23-28.
36. Sanders C, Kleinert HL, Boyd SE, Herren C, Theiss L, Mink J. Virtual patient instruction for dental students: can it improve dental care access for persons with special needs?. Spec Care Dentist. 2008;28(5):205-213.

İNTERTROKANTERİK FEMUR KIRIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İKİ FARKLI PROKSİMAL FEMUR ÇİVİSİNİN KLİNİK VE RADYOLOJİK SONUÇLARI

CLINICAL AND RADIOLOGICAL RESULTS OF TWO DIFFERENT PROXIMAL FEMUR NAILS USED IN THE TREATMENT OF INTERTROCHANTERIC FEMUR FRACTURES

Mirza Zafer DAĞTAŞ¹, Ömer Kays ÜNAL¹

¹ İstanbul Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Cite this article as: Dağtaş MZ, Ünal ÖK. Clinical and Radiological Results of Two Different Proximal Femur Nails Used in the Treatment of Intertrochanteric Femur Fractures. Med J SDU 2021; 28(3): 441-447.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı iki farklı tipte proksimal femur çivisi (PFÇ) kullanılarak internal fiksasyon uygulanan intertrokanterik femur kırığı (İTK) olgularında fonksiyonel ve radyolojik sonuçların karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1 Ocak 2012 – 31 Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimizde İTK nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular uygulanan PFÇ tipine göre Profin ve İnterTan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular

78 olgunun 41'i Profin, 37'si İnterTAN grubundaydı. Olguların %47,4'ü erkek, yaş ortalaması $74,12 \pm 8,91$ 'di. İnterTan grubu ile karşılaştırıldığında, Profin grubunda skopi süresi ve mobilizasyona kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (sırasıyla, $p = 0,002$, $p = 0,037$). Profin grubu ile karşılaştırıldığında, İnterTan grubunda hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0,001$). Operasyondan bir yıl sonra değerlendirilen femur boyun açısı İnterTan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,001$). İnterTan grubu ile karşılaştırıldığında, Profin grubunda varus deformitesi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzey-

de daha fazlaydı (%8,11'e karşın %61,0, $p < 0,001$). Gruplar arasında Harris kalça skoru bakımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,630$). Harris kalça skorunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonucunda, komplikasyon gelişen ($p < 0,001$) ve revizyon yapılan hastalarda ($p < 0,001$) Harris kalça skorunun diğerlerine göre daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç

Varus deformitesi Profin uygulanan olgularda daha fazla sıklıkta gelişmiş olsa da, gruplar arasında fonksiyonel sonuçlar, kırık kaynama süresi, komplikasyon ve revizyon sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. İTK olgularında redüksiyon ve kırık tespiti iyi düzeyde yapılırsa, seçilen implant tipinin çok önemli olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: İntertrokanterik femur kırığı, proksimal femoral çivi, Harris kalça skoru.

Abstract

Objective

The aim of this study was to compare the functional and radiological results of intertrochanteric femoral fractures (İTF) patients who underwent internal fixation using two different types of proximal femoral nails (PFN).

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: zaferdagtas@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 09.01.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 06.08.2021

ORCID IDs of the authors: M.Z.D: 0000-0001-6861-6555; Ö.K.Ü: 0000-0002-9445-1552

Materials and Methods

In this study, the files of patients who were operated for İTF in our clinic between January 1, 2012 and December 31, 2018 were retrospectively analyzed. The cases were divided into two groups as Profin and InterTan according to the type of PFN applied.

Results

41 of 78 cases were in Profin group and 37 were in InterTAN group. 47.4% of the cases were male, the mean age was 74.12 ± 8.91 . When compared to the InterTan group, the duration of fluoroscopy and time to mobilization were significantly higher in the Profin group ($p = 0.002$, $p = 0.037$, respectively). The duration of hospital stay was statistically significantly higher in the InterTan group compared to the Profin group ($p = 0.001$). The femoral neck angle evaluated one year after the operation was statistically significantly higher in the InterTan group ($p < 0.001$). When compared with the InterTan group, varus deformity was statistically significantly more common in the Profin group (61.0%

versus 8.11%, $p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of Harris Hip Score (HHS) ($p = 0.630$). As a result of multiple linear regression analysis performed to determine the factors affecting the HHS, it was found that the HHS was lower in patients with complications ($p < 0.001$) and revision ($p < 0.001$) compared to the others.

Conclusion

Although varus deformity was more frequent in patients who underwent Profin, there was no significant difference between the groups in terms of functional results, time to union, complications, and revision frequency. If reduction and fracture fixation is done well in İTF cases, it can be said that the type of implant chosen is not very important.

Keywords: Intertrochanteric femur fracture, proximal femoral nail, Harris hip score

Giriş

İntertrokanterik femur kırıkları (İTK), yaşlılarda osteoporozla bağlı minör travma, daha genç hastalarda ise yüksek enerjili yaralanmalardan sonra gelişen en yaygın alt ekstremitte kırıkları arasındadır (1). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan yaş nedeniyle son yıllarda İTK'lerin görülme sıklığı önemli ölçüde artmaktadır (2). Güncel tedavi seçenekleri arasında İTK'ler genellikle intramedüller fiksasyon ya da ekstramedüller fiksasyon ile tedavi edilmektedir (3,4). Bununla birlikte, stabil olmayan İTK'de ekstramedüller fiksasyon sağlayan dinamik kalça vidalarıyla yapılan operasyonların başarısızlık oranları yüksek olduğu için, proksimal femur çivisi (PFÇ) kullanılarak intramedüller fiksasyon daha fazla tercih sıklıkta edilmektedir.

Biyomekanik çalışmalar, daha kısa manivela kolu nedeniyle PFÇ'nin dinamik kalça vidalarına göre daha iyi düzeyde stabilite sağladığını göstermiştir (5). Ek olarak, PFÇ'nin minimal invaziv yaklaşıma uygun olması, kolay uygulanması, cerrahi süresinin kısa olması, postoperatif tam yük taşımaya olanak sağlaması ve düşük komplikasyon oranı gibi avantajları bulunmaktadır. Bu nedenle İTK olgularında stabil fiksasyon ve erken postoperatif mobilizasyon sağlayabilmesi nedeniyle tercih edilen osteosentez yöntemi PFÇ'dir (6). Özellikle osteoporoz tanısı olan yaşlı olgularda proksimal femur kırıklarının tedavisi sonucunda fiksasyonun stabil olarak gerçekleştirilmesi ve erken dönemde mobilizasyonun sağlanması morbidite ve mortalite

oranlarını önemli ölçüde düşürmektedir ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmektedir (5,7). PFÇ uygulaması sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar genellikle varus deformitesi, vida sıyırılması, femurun kısılması, kaynamama, ikincil kırık, uyluk ağrısı, vidanın kırılması, heterotopik kemikleşme ve iki başlı gecikmeli vidalı çivilerde Z-etkisi ya da ters Z-etkisidir (5).

İntertrokanterik kırık olgularında çeşitli ihtiyaçlara binaen farklı özelliklere sahip PFÇ dizaynları geliştirilmiştir. Bu dizaynların birbirlerine çeşitli üstünlükleri vardır ve bu nedenle İTK olgularında ideal PFÇ tipinin belirlenmesi amacıyla birçok çalışmada farklı dizaynlar birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar arasında intertrokanterik antegrad çivi ve proksimal femoral intramedüller çivi tasarımlarının karşılaştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır (8,9). Bu gerekçeyle bu retrospektif çalışmanın amacı, PFÇ kullanılarak internal fiksasyon uygulanan hastalarda fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar açısından sıklıkla tercih edilen bu iki farklı PFÇ dizaynını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1 Ocak 2012-31 Aralık 2018 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi kliniğinde İTK nedeniyle ameliyat edilen hastalar Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınarak incelendi (22 Aralık 2020, Sayı: 2020/900/91). Çalışmaya tek taraflı izole İTK'si olan, kırık öncesi günlük aktivitelerini gerçekleştirebilecek kadar ayakta durabilen, en az 18 yaşında ve

en az 2 yıllık takipli hastalar dahil edildi. Gelişimsel kalça displazisi, trokanterik bölge dışındaki femur kırıkları, patolojik kırıklar, bilateral kırıklar, kas gücü ve yürümeyi etkileyen komorbiditesi olanlar, kognitif işlev bozukluğu olan ve düzenli takipleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan aydınlatılmış onam alındı.

İncelenen Değişkenler

Hastaların perioperatif riskinin belirlenmesi amacıyla ASA (American Society Anesthesiologist) sınıflandırması kaydedildi. Amerikan anesteziyoloji derneği tarafından geliştirilen bu sınıflandırma sistemi, anestezi riskinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma diğer faktörlerle birlikte değerlendirilir ve perioperatif risklerin tahmin edilmesini sağlar (10). Tüm hastalar postoperatif 1.3. 6. 12. ve 24. ayda klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Fonksiyonel değerlendirme için Harris kalça skoru kullanıldı. Operasyondan bir yıl sonra çekilen antero-posterior grafide femur boyun açısı değerlendirildi ve 125°'den küçük olması varus deformitesi olarak kabul edildi. Ek olarak olguların yaş ve cinsiyeti, operasyon süresi, skopi uygulama süresi, yatış süresi, kırık kaynama süresi, komplikasyon gelişme ve revizyon durumu kaydedildi.

Cerrahi Teknik

Tüm hastalara deri insizyonundan 60 dakika önce 1,5 g intravenöz sefuroksim sodyum verildi. Olgular supin pozisyonunda traksiyon masası üzerinde genel veya rejyonel anestezi altında ameliyat edildi. Floroskopi kılavuzluğunda kapalı redüksiyon ve minimal invaziv çivileme yapıldı. PFÇ'ler trokanter majör girişi kullanılarak yerleştirildi. InterTan'a gecikme vidası yerleştirildikten sonra entegre sıkıştırma vidası kullanılarak parçalar arası sıkıştırma elde edildi. Profin'de, çivi boyunca konumlandırılan iki ayrı gecikme vidası kullanılarak parçalar arası kompresyon sağlandı. Distal delik ayrıca her iki grupta da statik olarak kilitlendi. Tüm hastaların hastaneye yatırılmasının ardından venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi için düşük moleküler ağırlıklı heparin (enoksaparin sodyum 0.4 mL, Clexane®; Sanofi-Aventis Ltd, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Ameliyattan 12 saat önce VTE profilaksisine ara verildi, ameliyattan 6 saat sonra tekrar başlandı. VTE'yi önlemek için deri altı enoksaparin enjeksiyonu 3 hafta boyunca günde bir kez uygulandı. Ameliyat sonrası 3 gr / gün birinci kuşak sefalosporin sodyum (Sefazol®; MN Pharmaceuticals, İstanbul, Türkiye) 2 gün intravenöz olarak verildi. Ameliyattan iki gün sonra, hastaların yürüteç yardımı ile yatak dışı aktivitelerine izin verildi. Operasyondan üç hafta sonra hastalar kısmi yük vermeye teşvik edildi. Radyografik olarak kırık iyileşmesi gözlemlendikten sonra hastaların tam ağırlık vermelerine izin verildi. Kemik iyileşmesi,

en az üç kortekste veya köprülü kallusta kortikal devamlılığın oluşması olarak tanımlandı.

Proksimal Femoral Çivi Tasarımı

Intertan (İntertrokanterik Antegrad Çivi)

InterTan (Smith & Nephew, Memphis, TN, ABD), titanyum alaşımdan üretilmiştir ve proksimal 4° valgus ofsetine sahiptir. Çivinin proksimal çapı 17 mm ve yivli distal uç çapı 10 ve 11,5 mm olan trapezoidal bir keşite sahiptir. Intertan PFÇ'lerin 125° veya 130° kolodifizer açılı (CDA) iki türü vardır. İki vida içerir: 11 mm gecikmeli vida ve 7 mm sıkıştırma vidası (toplam çap: 15,5 mm). Çivi distalde dinamik veya statik olarak kilitlenebilen tek bir vida ile sabitlenir. Entegre proksimal vida sistemi sayesinde 15 mm'ye kadar parçalar arası kompresyon yapma potansiyeline sahiptir.

Profin (Proksimal Femoral İntramedüller Çivi)

Profin (TST SAN, İstanbul, Türkiye), titanyum alaşımdan yapılmış kanüllü ve yassı bir tüptür. Proksimal 6° valgus ofsetine ve distal yivli bir tasarıma sahiptir ve 135° CDA ile 8,5 mm gecikmeli iki vida ile uygulanır. Bu tasarımla, intraoperatif olarak parçalar arası kırık kompresyonu da mümkün olmuştur. Çivinin proksimal kısmı 16 mm çapındadır ve distal çapları 10, 11 ve 12 mm olmak üzere üç farklı tiptedir. 4,5 mm kilitli vidalarla dinamik veya statik fiksasyona izin veren iki distal delik vardır.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS v21 programında gerçekleştirildi (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile denetlendi. Nicel değişkenler normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük değer - en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Normal dağılım varsayımını karşılayan nicel değişkenler bağımsız örneklerde t testi ile analiz edildi. Normal dağılım varsayımını karşılamayan nicel değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Nitel değişkenlerin analizinde ki-kare testinden faydalanıldı. Harris kalça skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde çoklu doğrusal regresyon analizi (adım-adım regresyon yöntemi) kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

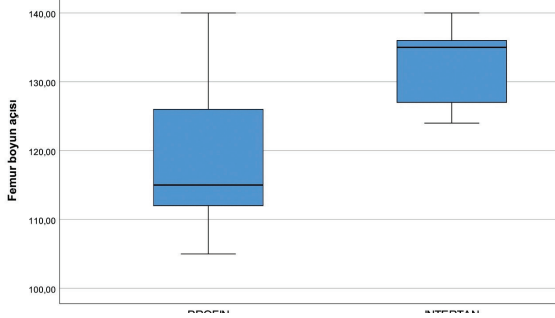
Bulgular

78 olgunun 41'i Profin, 37'si InterTAN grubundaydı. Olguların %47,4'ü erkek, yaş ortalaması $74,12 \pm 8,91$ 'di (aralık: 54 – 90). Gruplar arasında operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,641$). InterTan grubu ile karşılaştırıldığında, Profin grubunda skopi süresi ve mobilizasyona kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

fazlaydı (sırasıyla, $p = 0,002$, $p = 0,037$). Profin grubu ile karşılaştırıldığında, İnterTan grubunda hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0,001$).

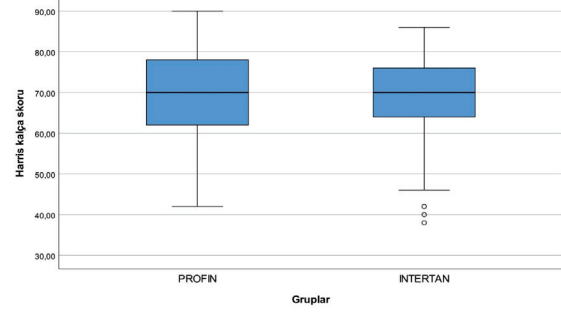
Olguların radyolojik görüntüleme sonuçları incelendiğinde gruplar arasında kırık kaynama süresi bakımından anlamlı fark yoktu ($p = 0,810$). Operasyon bir yıl sonra değerlendirilen femur boyun açısı İnterTan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha faz-

laydı ($p < 0,001$, Şekil 1). Profin grubunun %61,0'ında, İnterTan grubunun %8,11'inde varus deformitesi saptandı. İnterTan grubu ile karşılaştırıldığında, Profin grubunda varus deformitesi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,001$). Gruplar arasında Harris kalça skoru bakımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,630$, Şekil 2). Hastalara ve operasyonlara ait genel özellikler ve analiz sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1

Gruplara göre femur boyun açısı (AP X-ray 1. yıl)



Şekil 2

Gruplara göre Harris kalça skoru

Tablo 1

Hastalara ve operasyonlara ait genel özellikler ve analiz sonuçları

	İmplant		Total (n=78)	p
	PROFIN (n=41)	INTERTAN (n=37)		
Yaş	74,46 ± 7,35	73,73 ± 10,47	74,12 ± 8,91	0,724
Cinsiyet				
Erkek	21 (51,22%)	16 (43,24%)	37 (47,44%)	0,633
Kadın	20 (48,78%)	21 (56,76%)	41 (52,56%)	
ASA skoru				
2	12 (29,27%)	14 (37,84%)	26 (33,33%)	0,562
3	18 (43,90%)	12 (32,43%)	30 (38,46%)	
4	11 (26,83%)	11 (29,73%)	22 (28,21%)	
Operasyon süresi	64,24 ± 11,28	62,95 ± 13,21	63,63 ± 12,17	0,641
Skopi süresi (dk)	3 (1 - 5)	2 (1 - 5)	3 (1 - 5)	0,002
Mobilizasyona kadar geçen süre	3 (2 - 6)	3 (2 - 4)	3 (2 - 6)	0,037
Yatış süresi	3 (2 - 4)	4 (2 - 6)	4 (2 - 6)	0,001
Kırık kaynama süresi (radyolojik)	46 (39 - 68)	47 (38 - 67)	46,5 (38 - 68)	0,810
Komplikasyon	9 (21,95%)	8 (21,62%)	17 (21,79%)	1,000
Revizyon	6 (14,63%)	5 (13,51%)	11 (14,10%)	1,000
Femur boyun açısı (AP X-ray 1. yıl)	115 (105 - 140)	135 (124 - 140)	126,5 (105 - 140)	<0,001
Varus deformitesi (<125)	25 (60,98%)	3 (8,11%)	28 (35,90%)	<0,001
Harris kalça skoru	70 (42 - 90)	70 (38 - 86)	70 (38 - 90)	0,630

Nicel değişkenler normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (en küçük değer-en büyük değer) olarak, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 2

Harris kalça skorunu etkileyen faktörler, çoklu doğrusal regresyon analizi

	β katsayısı	Standart hata	Standartlaştırılmış β katsayısı	t	p	β katsayısı için %95 güven sınırları	
(Sabit)	72,736	1,093		66,575	<0,001	70,560	74,913
Komplikasyon	-18,593	2,674	-0,565	-6,952	<0,001	-23,920	-13,265
Revizyon	-13,305	3,172	-0,341	-4,194	<0,001	-19,625	-6,986

Bağımlı değişken: Harris kalça skoru; R²=0,628; F=63,373; p<0,001

Harris kalça skorunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Komplikasyon gelişen hastalarda (p<0,001) ve revizyon yapılan hastalarda (p<0,001) Harris kalça skorunun diğerlerine göre daha düşük olduğu saptandı. Analize dahil edilen implant tipi (p=0,489), yaş (p=0,058), cinsiyet (p=0,726), ASA skoru (p=0,689), operasyon süresi (p=0,804), skopi süresi (p=0,922), mobilizasyona kadar geçen süre (p=0,331), yatış süresi (p=0,916), kırık kaynama süresi (p=0,992), femur boyun açısı (p=0,916) ve varus deformitesi kalması (p=0,464) istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo 2).

Tartışma

Stabil olmayan İTK tedavisinde uygulanan iki farklı PFÇ tasarımının klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada Profin grubunda skopi süresi ve mobilizasyona kadar geçen süre daha uzun, hastanede yatış süresi daha kısaydı. Operasyondan bir yıl sonra incelenen femur boyun açısı değeri İnterTan grubunda, varus deformitesi sıklığı Profin grubunda daha fazlaydı. Gruplar arasında Harris kalça skoru benzerdi.

İntertrokanterik kırık olgularının tedavisi sonrası radyolojik ve klinik sonuçlarının incelendiği çalışmalar arasında, Profin ve İnterTan uygulamalarının birbiriyle karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Uzer ve ark. çalışmamıza benzer dizayna sahip olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ortalama 20 hafta takip ettikleri İTK olgularından İnterTan grubu ile karşılaştırıldığında, Profin grubunda femur boyun açısının daha fazla azaldığı, varus deformitesi sıklığının daha fazla olduğunu saptadıklarını; fakat Harris kalça skoruna ek olarak fonksiyonel değerlendirmede kullandıkları Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Artrit İndeksi (WOMAC) skorlarının gruplar arasında benzer düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. İTK olgularına uygulanan PFÇ

tipine göre her ne kadar radyolojik açıdan ufak farklılıkları olsa da, fonksiyonellik bakımından her iki grupta birbirine oldukça yakın ve tatmin edici sonuçların olduğunu ileri sürmüşlerdir (8). Duramaz ve İter çalışmamızda değerlendirilen iki femoral çiviye ek olarak PFÇ-Antirotasyon (PFNA-II) uygulamalarının klinik ve radyolojik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında Profin grubu ile karşılaştırıldığında, İnterTan grubunda operasyon süresi ve skopi süresinin daha fazla, femur boyun açısı ile tam yük verme süresinin daha az olduğunu, Harris kalça skorunun ise gruplar arasında benzer olduğunu saptamışlardır. Uzer ve ark.'ın çalışmasında olduğu gibi Profin ve İnterTan grupları arasında radyolojik farklılık olsa da fonksiyonel sonuçların benzer olduğunu göstermişler; diğer taraftan her iki grupla karşılaştırıldığında, PFNA-II grubunda postoperatif daha iyi fonksiyonelliğin elde edildiğini ileri sürmüşlerdir (9). Bu iki çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda da Profin grubunda operasyondan bir yıl sonra incelenen femur boyun açısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlayken, gruplar arasında Harris kalça skorunun benzer düzeyde olduğu saptandı. Literatürle uyumlu olan bu sonuç doğrultusunda, İTK olgularında Profin ve İnterTan uygulamaları arasında postoperatif dönemde radyolojik farklılık olsa da, bu farklılığın fonksiyonel sonuçlarının sınırlı olduğu ve her iki grup arasında fonksiyonel sonuçların benzer olduğu söylenebilir.

İntertrokanterik kırık olgularında PFÇ uygulaması sonrasında bildirilen komplikasyonlar uygulanan çivi tipine göre farklılık gösterebilmektedir. Z-etkisi fenomeni çift gecikmeli vidalı intramedüller çivi dizaynının potansiyel bir komplikasyondur (11-13). Bu fenomen distal çivinin laterale doğru yer değiştirmesi, proksimal çivinin medial yönde kayması ve eklem kıkırdığında destrüksiyona neden olmasıdır; ters z-etkisi ise tam tersidir (12). Çalışmamızda Profin grubunda bazı kırıkların varus pozisyonunda kaynadığı görüldü. Bu

nedenle Profin grubunda femur boyun açısı daha azdı ve varus deformite sıklığı daha fazlaydı. Bu durumun olası nedeninin, Profin grubunda femur boynuna gönderilen iki vidadan birinin kaymasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Z-etkisi ya da ters Z-etkisi). Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (8,9). Çift başlı vida yapılarının, femur başındaki rotasyonel stabiliteyi arttırdığı, sıyrılma ve fiksasyon sonrası başarısızlığı azalttığı düşünülmektedir (14-16). Ek olarak, çift başlı PFC vidaları daha küçük çapı nedeniyle küçük proksimal femurlu hastalarda kullanıma elverişli olabilmektedir (17). İlerlemiş yaş, zayıf kemik kalitesi, karmaşık kırık paternleri, kırık malredüksiyonu ve yanlış gecikmeli vida yerleşimi gibi durumlar İTK olgularında komplikasyon riskini arttırmaktadır (18). Z-etkisi için risk faktörleri arasında uygunsuz giriş noktası, şiddetli osteoporoz ve medial korteks parçalanması yer almaktadır (19). Çalışmamızda gruplar arasında yaş dağılımı benzer olsa da, belirtilen diğer değişkenlerin sonuçlara etkisi incelenmemiştir. Profin tarzı çift başlı vidalı implantlarda Z-etkisini önlemek amacıyla, vidanın yoğun kemiğe daha iyi sabitlenmesini sağlamak ve proksimal vidanın femur boynunun merkezine yakın konumunu elde etmek için distal vidayı kalkar femorale mümkün olduğunca yakın yerleştirmek önemlidir (17). Henschel ve ark. çift gecikmeli vidalı PFC'de daha uzun bir distal vidanın yerleştirilmesinin kemik, çivi ve proksimal vida için daha az stres ile ilişkili olduğunu ve vidanın daha az yana kayarak Z-etkisinin ortaya çıktığını bildirmiştir (20). Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, Profin uygulanan İTK olgularında görülen Z-etkisi daha önceki çalışmalarda da vurgulanmıştır (21,22). Ek olarak Koyuncu ve ark. çalışmasında PKÇ uygulanan İTK olgularında kırık redüksiyon kalitesinin revizyon sıklığını ve fonksiyonel skorunu anlamlı düzeyde etkilediğini bildirmiştir (23). Çalışmamızda kırıkların hepsinin aynı kalitede redükte edildiği kabul edildi.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın retrospektif dizaynı ve tek merkezli oluşt önemli kısıtlılıklarıdır. Çalışmamızda operasyon sonrası değerlendirilen fonksiyonel skor, femur boyun açısı, varus deformitesi gibi klinik çıktılarının operasyondan önceki ya da karşı taraf ölçümleri kaydedilememiştir. Bu değerlerin zaman içindeki değişiminin kaydedilmemesi ve operasyon öncesi gruplar arasında farklı dağılımı sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda kırıklar redükte edilebilirliğine ya da parçalı olma durumuna göre sınıflandırılmamıştır. Herhangi grupta daha ciddi ya da daha az ciddi kırıkların sıklığının fazla olması sonuçları etkilemiş olabilir. Son olarak olguların kognitif durumu, ek hastalıkları ve günlük aktivite seviyesi gibi

çalışma sonucunu etkileyebilecek özellikleri incelenmemiştir.

Sonuç

Profin uygulanan olgularda varus deformitesi daha fazla sıklıkta gelişmiş olsa da, gruplar arasında fonksiyonel sonuçlar, kırık kaynama süresi, komplikasyon ve revizyon sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurularak, redüksiyon ve kırık tespitinin iyi düzeyde yapıldığı İTK olgularında, seçilen implant tipinin Profin ya da İnterTan olmasının fonksiyonel sonuçlar açısından çok önemli olmadığı söylenebilir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Peizhen H, Xinmin C, Liqin Z, Ziling L, Hang D, Qunbin C, et al. Osteoporosis effects on the treatment of intertrochanteric fracture of femur with proximal femoral anti-rotation intramedullary nail: a finite element simulation. *Chinese J Tissue Eng Res* 2020; 24(24): 3808.
2. Adeyemi A, Delhougne G. Incidence and economic burden of intertrochanteric fracture: a Medicare claims database analysis. *JBJS Open Access* 2019; 4(1).
3. Min B-W, Lee K-J, Oh J-K, Cho C-H, Cho J-W, Kim B-S. The treatment strategies for failed fixation of intertrochanteric fractures. *Injury* 2019; 50(7): 1339-46.
4. Xue D, Yu J, Zheng Q, Feng G, Li W, Pan Z, et al. The treatment strategies of intertrochanteric fractures nonunion: An experience of 23 nonunion patients. *Injury* 2017; 48(3): 708-14.
5. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane database of systematic reviews* 2010; (9).
6. Myderizi N. Proximal femoral nailing is better choice in treatment of intertrochanteric fracture in elderly people. *Int J Surg* 2016; 3(2): 781-5.
7. Xu Z, Zhang M, Yin J, Ren L, Zeng Y. Redisplacement after reduction with intramedullary nails in surgery of intertrochanteric fracture: cause analysis and preventive measures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135(6): 751-8.
8. Uzer G, Elmadağ NM, Yıldız F, Bilsel K, Erden T, Toprak H. Comparison of two types of proximal femoral nails in the treatment of intertrochanteric femur fractures. *TJTES* 2015; 21(5): 385-91.
9. Duramaz A, İter MH. The impact of proximal femoral nail type on clinical and radiological outcomes in the treatment of intertrochanteric femur fractures: a comparative study. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019; 29(7): 1441-9.
10. Mayhew D, Mendonca V, Murthy B. A review of ASA physical status—historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; 74(3): 373-9.
11. Papasimos S, Koutsojannis C, Panagopoulos A, Megas P, Lambiris E. A randomised comparison of AMBI, TGN and PFN for treatment of unstable trochanteric fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125(7): 462-8.
12. Werner-Tutschku W, Lajtai G, Schmiedhuber G, Lang T, Pirkl C, Orthner E. Intra- and perioperative complications in the stabilization of per- and subtrochanteric femoral fractures by means of PFN. *Der Unfallchirurg* 2002; 105(10): 881.

13. Strauss EJ, Kummer FJ, Koval KJ, Egol KA. The "Z-effect" phenomenon defined: A laboratory study. *J Orthop Res* 2007; 25(12): 1568-73.
14. Kouvidis G, Sakellariou V, Mavrogenis A, Stavrakakis J, Kampas D, Galanakis J, et al. Dual lag screw cephalomedullary nail versus the classic sliding hip screw for the stabilization of intertrochanteric fractures. A prospective randomized study. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2012; 7(3): 155-62.
15. Kouvidis GK, Sommers MB, Giannoudis PV, Katonis PG, Bottlang M. Comparison of migration behavior between single and dual lag screw implants for intertrochanteric fracture fixation. *J Orthop Surg Res* 2009; 4(1): 1-9.
16. Kubiak EN, Bong M, Park SS, Kummer F, Egol K, Koval KJ. Intramedullary fixation of unstable intertrochanteric hip fractures: one or two lag screws. *J Orthop Trauma* 2004; 18(1): 12-7.
17. Lin J. Encouraging results of treating femoral trochanteric fractures with specially designed double-screw nails. *J Trauma Acute Care Surg* 2007; 63(4): 866-74.
18. Ponce S, Laird M, Waddell J. Intramedullary nailing in pertrochanteric fractures of the proximal femur. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2014; 40(3): 241-7.
19. Mavrogenis AF, Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Igoumenou VG, Galanopoulos I, Vottis CT, et al. Complications after hip nailing for fractures. *Orthopedics* 2016; 39(1): e108-e16.
20. Henschel J, Eberle S, Augat P. Load distribution between cephalic screws in a dual lag screw trochanteric nail. *J Orthop Surg Res* 2016; 11(1): 41.
21. Ozkan K, Eceviz E, Unay K, Tasyikan L, Akman B, Eren A. Treatment of reverse oblique trochanteric femoral fractures with proximal femoral nail. *Int Orthop* 2011; 35(4): 595-8.
22. Ertürer RE, Sönmez MM, Sari S, Seckin MF, Kara A, Öztürk I. Intramedullary osteosynthesis of instable intertrochanteric femur fractures with Profin® nail in elderly patients. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2012; 46(2): 107-12.
23. Koyuncu Ş, Altay T, Kayalı C, Ozan F, Yamak K. Mechanical failures after fixation with proximal femoral nail and risk factors. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1959.

HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF ATHEROSCLEROSIS RELATED PARAMETERS IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Hakan YÜCEL¹, Suzan TABUR², Sadettin ÖZTÜRK², Mustafa ARAZ², Hale ÇOLAKOĞLU ER³, Ertan VURUŞKAN⁴

¹ Şehitkamil Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, GAZİANTEP

² Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, GAZİANTEP

³ Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

⁴ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

Cite this article as: Yücel H, Tabur S, Öztürk S, Araz M, Çolakoğlu Er H, Vuruşkan E. The Evaluation of Atherosclerosis Related Parameters in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. Med J SDU 2021; 28(3): 449-454.

Öz

Amaç

Hashimoto tiroiditi otoimmün tiroid hastalığıdır. Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur. Vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) özellikle hipoksi varlığında seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarak yeni damar oluşumunda yaşamsal rol oynar. Biz bu çalışmamızda ötiroid hashimoto hastalarında serum VEGF düzeyi ile akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü yaparak, otoimmünitenin tiroid hastalarında ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği'nde Hashimoto tiroiditi tanısı almış 40 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Serum örneklerinde VEGF düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda ultrason eşliğinde KİMK ve FMD değerlendirilerek mevcut sonuçlarla ilişkili olup olmadığı tespit edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. Hasta ve kontrol grupları arasında FMD ve KİMK ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$; $p=0,033$). VEGF düzeyinin de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,024$).

Sonuç

Tüm bu sonuçlar tiroid hormon eksikliği olmadan da otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişebileceğini ve hashimoto hastalarının erken dönem takiplerinde noninvaziv uygulanabilen FMD, KİMK ölçümlerinin ve VEGF düzeylerinin prediktif değerinin olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, ateroskleroz, VEGF, KİMT, FMD

Abstract

Objective

Hashimoto thyroiditis is an autoimmune thyroid disease. Atherosclerosis is a pathological condition characterized by local accumulation of substances such as lipids, carbohydrates, fibrous tissue and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: suzan2471@yahoo.com.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 23.01.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.02.2021

ORCID IDs of the authors: H.Y: 0000-0003-4711-1405; S.D: 0000-0002-5936-2888;

S.Ö: 0000-00002-2992-1511; M.A: 0000-0003-3298-5011; H.Ç.E: 0000-0002-5210-734X;

E.V: 0000-0001-6820-3582

calcium in the subintima layer of arteries. In this study, we aimed to reveal the relationship between autoimmunity and atherosclerosis by measuring serum VEGF levels, flow-mediated dilation (FMD) and carotid intima-media thickness (CIMT) in euthyroid patients with Hashimoto thyroiditis.

Materials and Methods

Forty patients diagnosed with Hashimoto thyroiditis in the Internal Medicine Clinic of Gaziantep University Medical Faculty and 40 healthy volunteers matched for age and gender were included in the study. VEGF levels were measured by ELISA method in serum samples. CIMT and FMD were evaluated with ultrasound guidance in the patient and control groups and it was determined whether there was an association with the present results.

Results

The demographic characteristics of the patient and control groups were similar. There was a significant difference between the patients and healthy control group in terms of FMD and CIMT measurements ($p = 0.001$; $p = 0.033$). It was also found that VEGF levels of patients were higher than those in the control group ($p = 0.024$).

Conclusion

All these results show autoimmunity may lead to atherosclerosis even without thyroid hormone deficiency and also noninvasive FMD, CIMT measurements and VEGF levels may have predictive value in the early follow-up of Hashimoto patients.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, Atherosclerosis, VEGF, CIMT, FMD

Giriş

Hashimoto tiroiditi tiroid bezinde yaygın lenfosit infiltrasyonunun olduğu bir otoimmün tiroid hastalığıdır (1). Populasyonda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin sıklığı giderek artmaktadır. Olguların yaklaşık %95'i kadın olup, kadınlarda erkeklere kıyasla 8-10 kat daha sık görülmektedir (2).

Ateroskleroz, dünyada en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur (3). Aterosklerozda arterlerin subintima tabakasında lipidler, karbonhidratlar, fibröz doku, kalsiyum gibi maddelerin lokal birikimlerinin oluşturduğu patolojik bir durum söz konusudur (4,5). Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltratör ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Arteriyel tıkanıklığın tamamına yakınının intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir (6).

VEGF büyüme faktörlerinden biri olup vazodilatasyon, vasküler permeabilite ve endotel hücre proliferasyonunda görev alır. Bu etkiler, VEGF'nin angiogenezde yani yeni kan damarları gelişiminde önem taşır, hipoksi-iskemiye sekonder ateroskleroz gelişiminin önüne geçer (7).

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (8). İntima media kalınlığının (İMİK) artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endo-

tel fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise daha çok hipertansiyona sekonder oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (9).

Endotel ilişkili vazomotor yanıtın değerlendirilmesinde basit ve ucuz bir teknik olan akım aracılı dilatasyon (flow-mediated dilation, FMD) kullanılır. Ön kolda, brakial arter üzerinde akım aracılı dilatasyonun ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanır (10). Günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir. Reaktif hiperemi, damar duvarında stresi artırarak vazomotor mediatörlerin salınımına ve akım ilişkili vazodilatasyona neden olmaktadır. Brakial arter çaplarının stres artışı öncesinde ve sonrasında doppler ultrasonografi ile ölçülmesi ile test sonuçları elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda FMD ile gösterilen endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (11).

Biz bu çalışmamızda Hashimoto tiroiditli hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum VEGF düzeyi ile KİMK ve FMD ölçümü yaparak bu parametrelerin ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi dahiliye polikliniklerinde takip edilen Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile hiçbir ek hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Gönüllülerden yazılı onamaları alındı. Hashimoto tiroiditi tanısı anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG) değerleri ve tiroid bezinin ultra-

sonografik verileri değerlendirilerek konuldu. Hasta grubu ötiroidi ve levotiroksin tedavisi almıyordu. Çalışmaya 18-50 yaş aralığında premenapozal kadınlar ve erkek gönüllüler dahil edildi.

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.07.2017 tarihli 2017/271 nolu kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Vücut kitle indeksi (VKI) >30 kg/m², diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, ciddi hiperlipidemi (düşük dansiteli lipoprotein (LDL) >190 mg/dl, ailesel hiperlipidemi), koroner arter hastalığı gibi ateroskleroz için risk oluşturan hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Biyokimyasal parametreler (total kolesterol, LDL, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit, kreatinin) ve tiroid fonksiyon testleri için alınan ve biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 20 dk. bekletildi, 4000 devirde 5 dk santrifüj edilerek ayrılan serumda Beckman Coulter Dxl 800 cihazında immunoassay sistemiyle çalışıldı. VEGF düzeyleri santrifüj edilip 80 derecede saklandı. Tam kan sayımı için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)' lı tüpe 4 cc kan alındı ve Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı. Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunun, -80 derecede dondurularak saklanan serum örnekleri uygun ısıda ve ortamda çözülerek Biotek ELx800 cihazında çalışıldı.

Her bir olgunun KİMK ölçümü radyoloji anabilim dalında supin pozisyonda ultrasonografik olarak yapıldı. Ultrasonografik ölçümler Acusan S-2000 (siemens medikal solution, mountain view, CAUS) ultrason sistemine ait 9L4 Multi D prob kullanılarak her iki ana karotis arterin bifurkasyon öncesi 1 cm'lik düzeyin posterior duvarından 3 ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve KİMK olarak kaydedildi.

FMD ölçümü, brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniğiyle gerçekleştirildi. FMD ölçüm öncesi 10 dk istirahat sonrası hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lik transduser kullanıldı. Transduser sağ brakial arter trasesi üzerine üzerine konularak brakial arterin, tortuozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi. Brakial arter çapı intimadan intimaya 3 kere ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması bazal çap (BC) olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitorizasyonuna göre diastol sonunda alındı. Brakial arter akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin

manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve antegrad kan akımı kesildikten sonra 5 dk bu pozisyonda manşon tutuldu. Antegrad kan akımı kesilerek iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2 boyutlu görüntüler alındı. 3 farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör yanıt-EBVY) kaydedildi. FMD, bazal damar çapına (BC) göre yüzde artış olarak ifade edildi. Endotel bağımlı dilastasyon $FMD = \frac{(EBVY - BC)}{BC} \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerekmektedir (12)..

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 22.0 version kullanılmıştır. Bu çalışmanın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için power (testin gücü) en az 0,80 ve 1. tip hata 0,05 alınarak belirlendi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan iki bağımsız grup arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği parametrik Student t testi ile normal dağılıma uymayan değişkenler ise non-parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan bağımlı ölçümler arasındaki fark eşleştirilmiş T testi ile test edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllünün olduğu 80 kişi alınmıştır. Hasta ve sağlıklı grup arasında yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, sedimantasyon, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve tiroid fonksiyon testleri açısından farklılık yoktu. Hasta grubunu ötiroid Hashimoto tanılı hastalar oluşturmakta olup anti-TPO ve anti-TG değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$) (Tablo.1).

Bu çalışmada, Hashimoto olguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KİMK ve VEGF anlamlı olarak yüksek; FMD ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,033$), $p=0,024$, $p=0,011$) (Tablo 2). Hashimoto olgularının ortalama FMD değeri %9,2 olup; normalden düşük olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1

Hashimoto tiroiditli hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	P
Yaş (yıl)	30,2± 9,6	31,8± 7,1	0,25
Cinsiyet (E/K)	10/30	10/30	0,73
SKB (mmhg)	116 ± 10	115 ± 9	0,83
DKB (mmhg)	71 ± 9,6	68 ± 7,1	0,08
VKI (kg/m ²)	23,4 ± 2,7	24,5 ± 2,7	0,08
ESH (mm/h)	10 ± 9	15± 9	0,15
Kreatinin (mg/dl)	0,72 ± 0,16	0,62 ± 0,10	0,56
TK (mg/dl)	184± 32	196 ± 31	0,08
LDL (mg/dl)	120± 27	126± 24	0,29
HDL (mg/dl)	48± 11	53±10	0,11
TG (mg/dl)	121± 54	118± 51	0,79
TSH (µIU/ml)	1,91 ± 1,08	2,66 ± 1,53	0,22
ST4 (ng/dL)	0,85 ± 0,16	0,87 ± 0,15	0,86
ST3 (ng/dL)	3,61 ± 0,38	3,45 ± 0,49	0,17
Anti-TPO (IU/ml)	1,4 ± 1,6	459 ± 385	0,001*
Anti-TG (IU/ml)	0,67 ± 0,85	189,73 ± 434,08	0,001*

SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diastolik Kan Basıncı, E/K: Erkek/Kadın, VKI:Vücut Kitle İndeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, TK:Total Kolesterol, LDL:Low Density Lipoprotein, HDL:High Density Lipoprotein, TG:trigliserid, TSH:Tiroid Stimülasyon Hormonu, ST4:SerbestT4, St3: SerbestT3, Anti-TPO:Anti Tiroid Peroksidaz, Anti-TG:Anti Tiroglobulin, *p<0.05 ,ortalama + standart sapma

Tablo 2

Aterosklerozu değerlendirmede kullanılan parametrelerin Hashimoto tiroiditli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol	Hashimoto tiroiditli hastalar	p
FMD-önce (mm)	36,35 ± 5,46	35,50 ± 4,21	0,094
FMD-sonra (mm)	41,95 ± 6,00	38,82 ± 4,57	0,011*
KİMK (mm)	0,53 ± 0,11	0,61 ± 0,15	0,033*
VEGF (pg/mL)	39,38 ± 41,14	63,56 ± 62,13	0,024*

FMD: flow-mediated dilation (akım aracılı dilatasyon), KİMK: Karotis intima media kalınlığı, VEGF:Vasküler endotelial büyüme faktör, *p<0.05 ,ortalama + standart sapma

Tartışma

Aterosklerozun erken subklinik döneminde görülen en önemli değişiklikler tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima-media kalınlığının artmasıdır (13). Otoimmünitenin antijenlere karşı oluşturduğu otoantikörler damar duvarında inflamasyona ve bunun sonucunda endotel disfonksiyonuna neden olarak ateroskleroz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır (14). Sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit gibi sistemik otoimmün hastalıklarda da erken dönemde ateroskleroz geliştiği saptanmıştır

(15). Bu duruma otoimmünitenin indüklediği inflamasyona bağlı endotel disfonksiyonun neden olduğu düşünülmektedir (16). Biz de bu çalışmada otoimmün bir tiroid hastalığı olan ötiroid Hashimoto olguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KİMK ve VEGF anlamlı olarak yüksek; FMD ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Aterosklerozun seviyesinin takibi için ultrasonografi ile non-invaziv olarak KİMK ölçümü yapılabilmektedir (14, 17). Nagaski ve ark klinik hipotiroidili olgularda, levotiroksin (LT4) tedavisinin KİMK'de düzelleme mey-

dana getirdiğini göstermiştir (18). Hipotiroidi hastalarının dahil edildiği bir çalışmada tedavi öncesi ve LT4 ile 1 yıllık tedavi sonrasında sonrasındaki KİMK değerleri karşılaştırılmıştır. Bazal KİMK, hipotiroidi hastalarında artmış, 1 yıl ötiroidi sonrası hastalarda da KİMK'de azalma izlenmiştir. Bunun yanı sıra subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasmanı sonrası KİMK'de anlamlı düzeyde gerileme olmuştur (19). Tüm bu bulgular klinik ve subklinik hipotiroidinin ateroskleroz açısından risk faktörü olabileceğini gösterirken; tiroid fonksiyon testleri normal aralıktaki otoimmün tiroiditin eşlik ettiği hastalardaki ateroskleroz risk artışı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Topaloğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada otoimmün tiroiditi olan ötiroid premenapozal kadınlarda KİMK istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştu (20). Aynı çalışmada otoimmün tiroiditli hastalar TSH ≤ 2.5 ve >2.5-4.94 µIU/ml olmak üzere 2 gruba ayrılmış ancak tiroid fonksiyon testleri açısından KİMK değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda, ötiroid Hashimoto tiroiditli grup ve kontrol grubu arasında KİMK ölçümü arasında anlamlı farklılık saptadık. Bu sonuç tüm bu çalışmaları desteklemekte ve tiroid hormon seviyesi normal olsa bile mevcut otoantikörlerin ateroskleroz için risk oluşturabileceğini göstermektedir. Ateroskleroz ile ilgili belirteçler henüz kanda yükselmeden basit ve ucuz bir teknik olan usg ile KİMK ölçümü ateroskleroz gelişimi erken tanı ve tedavi için bize yol gösterici olacaktır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ailesinin üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücreleri için özgüdür (21). Aterosklerozda gelişen patolojik anjiyogenezde pro-anjiyojenik bir faktör olan VEGF önemli rol oynar (22, 23). VEGF inflamasyon ve ateroskleroz arasında anahtar bir role sahiptir (24). Psöriazis, koroner arter hastalığı gibi durumlarda ateroskleroz sırasında gelişen anjiyogenezde VEGF; hastalık şiddeti ile korele olarak yüksek bulunmuştur (25, 26). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki VEGF koroner arter hastalığındaki iskeminin tetiklediği anjiyogenez için bir belirteç olabilir. Çalışmamızda; hasta grubunda ultrasonografi ile ateroskleroz tespit edilmiş olup ateroskleroza sekonder gelişen iskemi sonucu VEGF hasta olan grupta anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

Eş zamanlı olarak ötiroid hastalarda otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişip gelişmediği anlayabilmek için endotel disfonksiyonun önemli bir belirteci olan FMD ile de değerlendirme yaptık. Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda, kardiyovasküler riski önleyebilmesi için FMD değerinin %10'un üzerinde olması gerektiği bulunmuştur (27). Çalışmamızda Hashimoto olgularının ortalama FMD ölçümleri düşük bulunmuştur (%9,2) ve bu ateroskleroz için anlamlı-

dır. Wuhan'da yapılan bir çalışmada hipotiroidisi ve ötiroidisi olan Hashimoto tiroiditi tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler ateroskleroz değerlendirmesi amacıyla FMD ölçümleri yapılarak karşılaştırılmış ve FMD'nin hem ötiroid hem de hipotiroid hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Hipotiroid hastalarda FMD ötiroid gruba göre daha düşük saptanmıştır (28). Bu bulgular otoimmünitenin, bizim çalışmamızda olduğu gibi tiroid hormon düzeylerinden bağımsız olarak, çok daha erken dönemlerde Hashimoto hastalarında endotelial disfonksiyona yol açabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda Hashimoto tanısı olan ötiroid hastalarda serum VEGF ile KİMK ve FMD düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Tüm bu sonuçlar tiroid hormon eksikliği olmadan da otoimmüniteye sekonder ateroskleroz gelişebileceğini ve erken dönem tanı-takiplerde noninvaziv uygulanabilen FMD, KİMK ölçümlerinin ve VEGF düzeylerinin prediktif değerinin olabileceğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Bu çalışma TF.UT.17.44 proje numarası ile Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol* 2012;19(3):181-186.
2. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2455-2464.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
4. Kumral E. Aterosklerozun Epidemiyolojisi ve Genel Özellikleri: Kumral E. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar (1. Baskı) İstanbul, Tayf Matbaacılık, 2003; 3-9.
5. Erişim: www.tmc.edu/thi/cad.html Erişim Tarihi: 1/09/2005.
6. Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Baskı) İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2004; 2060-75.
7. Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, Schmidt TS. Ephrin-B2 Controls VEG İnduced Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Nature* 2010; 465: 483-486.
8. O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L
9. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries: Touboul PJ, Hennerici M. Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke (1. Baskı) 2002; 19-24.
10. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147(1): 3-10.

11. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Motoyama T, Fukushima H, Hirai N, Ogawa H. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Internal medicine* 2006; 45: 575-9.
12. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R. Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-210.
13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine* 1987, 316 (22): 1371-1375.
14. Reinehr T, Kiess W, Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: Relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism. Clinical and Experimental* 2006;55:113- 118.
15. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(9):1776-85.
16. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L ve ark. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12):5076-5082.
17. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *Edinburgh Artery Study. Stroke* 1997; 28:348- 353
18. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H ve ark. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59:607-12.
19. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, Dardano A, Vittone F, Viridis A ve ark. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(5): 2099-2106.
20. Topaloglu, Oya, et al. Is autoimmune thyroiditis a risk factor for early atherosclerosis in premenopausal women even if in euthyroid status?. *Endocrine* 2013; 44(1): 145-151.
21. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M ve ark. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem* 2002; 86: 642-50.
22. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 1-9
23. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1054-1060.
24. Mohammad NS, Elsayed N, Bassiouny R. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of psoriasis—a new target for future therapy. *J Med Res Inst* 2008; 29: 81-86
25. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R ve ark. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998; 98(20):2108-16.
26. Mohammad NS, Elsayed N, Bassiouny R. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of psoriasis—a new target for future therapy. *Journal Of Medical Research Institute* 2008; 29.1: 81-86.
27. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of FMD in the brachial artery of patients with chest pain *Am J Cardiol* 2000;86:207-210
28. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(6):698-702.

VİTİS VİNİFERA ÇEKİRDEK ÖZÜTÜ KULLANILARAK ALTIN NANOPARTİKÜLLERİN YEŞİL SENTEZİ VE KOLON KANSERİ (HT-29) HÜCRELERİNDE ANTI-KANSER ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GREEN SYNTHESIS OF GOLD NANOPARTICLES USING VITIS VINIFERA SEED EXTRACT AND EVALUATION OF ANTI-CANCER PROPERTIES IN COLON CANCER (HT-29) CELLS

Selim GENÇ¹, Suray PEHLİVANOĞLU², Çiğdem AYDIN ACAR^{1,3}, Şükriye YEŞİLOT^{1,3}

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık ve Biyomedikal Bilimler Ana Bilim Dalı, BURDUR

² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, KONYA

³ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu, BURDUR

Cite this article as: Genç S, Pehlivanoğlu S, Aydın Acar Ç, Yeşilot Ş. Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using *Vitis vinifera* Seed Extract and Evaluation of Anti-cancer Properties in Colon Cancer (HT-29) Cells. Med J SDU 2021; 28(3): 455-464.

Öz

Amaç

Son yıllarda metalik nanopartiküller antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkinlikleri ile nanotıp alanında oldukça dikkat çekmektedir. Özellikle, kanser tedavisinde farmakolojik etkinliği bilinen tıbbi bitkilerden yeşil sentez metodu ile üretilen metal nanopartiküller araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Altın nanopartiküller; kendilerine özgü kimyasal, fiziksel ve nontoksik özellikleri ile ön plana çıkan metal nanopartiküllerden biridir. Çalışmamızda, üzüm (*Vitis vinifera*) çekirdeği sulu ekstraktı kullanılarak yeşil sentezi gerçekleştirilen altın nanopartiküllerin (Vv-AuNP) tek başına ve kemoterapötik bir ajan olan Gemsitabin ile kombine kullanımının HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerindeki sitotoksik, anti-proliferatif ve apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Altın nanopartiküllerin yeşil sentezi, *Vitis vinifera* sulu özütü kullanılarak gerçekleştirildi. Vv-AuNP'lerin UV-görünür spektrofotometre, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Enerji Dağılımlı X-ışını Spekt-

roskopisi (EDX) gibi çeşitli analitik tekniklerle karakterizasyonu yapıldı. Vv-AuNP'ler 0-80 µg/mL doz aralığında tek başına ve Gemsitabin (100 µg/mL veya 200 µg/mL sabit doz) ile kombine olacak şekilde HT-29 hücreleri ile 72 saat süresince muamele edildi. Sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirildi. Ayrıca, HT-29 hücreleri üzerine Vv-AuNP'lerin artan dozlarda (0-400µg/mL) tek başına ve Gemsitabin ile kombine antiproliferatif etkileri ise BrdU testi ile belirlendi. Altın nanopartiküllerin HT-29 hücreleri ile muamelesi sonrası Kaspaz-3 aktivasyon düzeyi Western-blot yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular

MTT sonuçları değerlendirildiğinde Vv-AuNP'lerin 80 µg/mL doza kadar çıkıldığında HT-29 hücrelerinde istenilen düzeyde sitotoksik etkiler göstermediği belirlendi. BrdU hücre proliferasyon testi sonuçlarına dayalı olarak, Vv-AuNP'lerin tek başına ve Gemsitabin ile birlikte uygulamalarında IC50 değerleri sırasıyla 147.9 ve 39.43 µg/mL olarak belirlendi. Vv-AuNP dozlarına bağlı kaspaz-3 aktivasyonunun kontrole kıyasla arttığı, Gemsitabin ile kombine kullanımının bu etkiyi güçlendirdiği gözlemlendi.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: syesilot@mehmetakif.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 05.02.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.06.2021

ORCID IDs of the authors: S.G: 0000-0003-4966-2235; S.P: 0000-0001-7422-2974; Ç.A.A: 0000-0002-1311-2314; Ş.Y: 0000-0003-3354-8489

Sonuç

Sonuç olarak, yeşil sentezlenmiş AuNP'ler in vitro koşullarda kolon kanseri hücreleri üzerinde anti-kanser özellikler sergilemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Vv-AuNP'lerin kolon kanseri tedavisi için potansiyel bir seçenek olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Vitis vinifera*, Altın Nanopartikül, Gemcitabin, Kolon Kanseri, HT-29

Abstract

Objective

In recent years, metallic nanoparticles have attracted the attention in the field of nanomedicine with their antioxidant, antimicrobial and anticancer activities. Especially, metal nanoparticles produced by green synthesis method from medicinal plants with known pharmacological efficacy in cancer treatment have been spotlighted by researchers.. Gold nanoparticles; become prominent among metal nanoparticles with their unique chemical, physical and non-toxic properties. In this study, it was aimed to perform green synthesis of gold nanoparticles using *Vitis vinifera* (grape seed) aqueous extract and to evaluate cytotoxic, anti-proliferative and apoptotic effects of gold nanoparticles (Vv-AuNP) alone and with Gemcitabine co-administration on HT-29 human colon cancer cell line.

Materials and Methods

Green synthesis of gold nanoparticles was carried out using the aqueous extract of *Vitis vinifera*. Vv-AuNPs were characterized by various analytical techniques such as UV-visible spectrophotometer, scanning

electron microscope (SEM) and Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX). Vv-AuNPs were treated with HT-29 cells at a dose range of 0–80 µg / mL for 72 hours, alone and in combination with Gemcitabine (100 µg / mL or 200 µg / mL fixed dose). Cytotoxic effects were evaluated by MTT assay. In addition, the antiproliferative effects of Vv-AuNPs at increasing doses (0-400 µg / mL) alone and combined with Gemcitabine were determined by the BrdU test. After treatment of gold nanoparticles with HT-29 cells, the level of Caspase-3 activation was analyzed by Western-blot method.

Results

According to MTT results, when the dose of Vv-AuNPs was increased to 80 µg / mL, it was determined that HT-29 cells did not show the expected level of cytotoxic effect. According to the results of the BrdU cell proliferation test, IC50 values of Vv-AuNPs alone and combined with Gemcitabine were determined as 147.9 and 39.43 µg / mL, respectively. It was observed that the activation of caspase-3 due to Vv-AuNP doses increased compared to control, and its combined use with Gemcitabine reinforced this effect.

Conclusion

As a result, green synthesized AuNPs exhibited anti-cancer properties on colon cancer cells in vitro. The results of this study show that Vv-AuNPs can be considered as a potential option for colon cancer treatment.

Keywords: *Vitis vinifera*, Gold Nanoparticle, Gemcitabine, Colon Cancer, HT-29

Giriş

Kanser genellikle DNA hasarına bağlı olarak hücreler üzerinde, radikal metabolik ve davranışsal farklılaşmalar meydana getiren çok aşamalı bir süreci kapsar (1). Kolorektal kanser, akciğer ve meme kanserlerinden sonra her iki cinsten de görülebilen önlenebilir üçüncü en yaygın kanser türüdür. Dünya çapında kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırayı almakta olup, 50 yaşın altındaki genç yetişkinlerde kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranının son 25 yılda giderek arttığı kaydedilmektedir (2, 3). Kanser tedavisinde ölüm oranını azaltmak ve sağ kalımı artırmak üzere geleneksel yöntemler olan cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi ve yeni tedavi yöntemlerinden immünoterapi, hedeflenmiş terapiler ve gen

terapi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılmaktadır (4). Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kanserin meydana gelişi, gelişimi ve oluşturduğu etki bakımından her hasta için oldukça fazla çeşitlilik göstermesi ve karmaşık bir yapıya sahip olması, araştırmacıları kanserli hastaların tedavisinde yeni tedavi modelleri geliştirmeye yönlendirmektedir (5).

Nanoteknoloji temel olarak çeşitli boyut, şekil ve kimyasal bileşimlerdeki nanopartiküllerin sentezi, kontrollü dağılımı ve bunların insan yararına kullanımı ile ilgilidir (6). Nanopartikül (NP) üretiminde kullanılan kimyasal ve fiziksel yöntemler, saf ve iyi tanımlanmış nanopartikülleri başarıyla üretebilseler de, bunlar oldukça pahalı ve çevre için potansiyel olarak tehlikeli-

dirler. Alg, maya, mantar, bakteri, mikroorganizmalar ile bitkilerin kök, gövde, çekirdek ve yapraklarının kullanıldığı bitki özütü gibi biyolojik kaynakların kullanımına dayalı biyosentez, çevre dostu bir şekilde NP'lerin üretimi açısından kimyasal ve fiziksel yöntemlere iyi bir alternatif olabilmektedir (7). Bu biyolojik kaynaklar içerisinde NP'lerin sentezi için bitkilerin kullanımı, bitki materyalinin kendisinin NP'leri indirgeme ve stabilize etme eğiliminin olması nedeniyle bilimsel araştırmalarda daha fazla ilgi görmektedir. Bitki özütünün türü, her bir bitkinin farklı miktarlarda indirgeyici içeriği sayesinde, NP'lerin şekli ve boyutunda oldukça önemli bir rol oynamaktadır (8-11).

Vitis vinifera (üzüm) çeşitli fenolik bileşikler, flavonoidler ve stilbenler içermektedir. Üzüm çekirdeği güçlü serbest radikal temizleme aktivitesine sahip proantosiyanidinler açısından zengindir (12). Çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, üzüm çekirdeği proantosiyanidinlerinin farmakolojik etkiler sergilediğini göstermiştir (13). Üzüm çekirdeği özütünün, antioksidatif, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteler gibi geniş bir farmakolojik ve terapötik etki profiline sahip olmasının yanında kardiyoprotektif, hepatoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (14).

Kanser tedavisinde özellikle farmakolojik etkinliği olan tıbbi bitkilerden yeşil sentez metodu ile üretilen metal nanopartiküllerin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkileri ön plana çıkmaktadır (9, 15-17). Altının kimyasal yapı olarak bir soy metal olması ve toksik olmayan karakteristiğe sahip olması, yapılan çalışmalarda yaygın olarak tercih edilen nanomateryallerden biri olmasını sağlamaktadır (18). Son dönemdeki çalışmalarda yeşil sentez altın nanopartiküllerin (AuNP), çeşitli kanser türleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkinliği bildirilmiştir (19-22).

Gemsitabin (2'-deoksi-2, 2'-diflorositidin monohidroklorür), orijinal olarak antiviral etkileri için araştırılan, sonrasında antikanser tedavi seçeneği olarak geliştirilen bir ajandır (23). Gemsitabin (GEM), tek başına veya diğer antikanser ajanlar ile kombine olarak kullanılan ve hematolojik malignansiler ve çeşitli solid tümörlere karşı aktivite gösteren bir deoksiribonükleosit analogudur (24).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, *Vitis vinifera* çekirdeği sulu özütü kullanılarak altın nanopartiküllerin biyosentezinin gerçekleştirilmesi ve aynı zamanda biyosentezlenmiş altın nanopartiküllerin tek başına ve Gemsitabin ile kombine kullanımının HT-29 insan kolon kanseri hücreleri üzerindeki anti-kanser aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

***Vitis vinifera* Çekirdeği Sulu Özütünün Hazırlanması**
Kurutulmuş üzüm çekirdekleri havanda dövülerek toz haline getirildi. Özütün hazırlanması için 1 gr üzüm çekirdeğine 100 mL deiyonize su eklenerek mikrodalga fırında 1 dakika (1200W, 50Hz) kaynatıldı. Elde edilen sulu özüt whatman no. 1 filtre kağıdı ile süzülerek, tekrar kullanıma kadar 4° C'de saklandı.

Altın Nanopartiküllerin (Vv-AuNP) Biyosentezi
Hazırlanan 1mM HAuCl₄ (Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific) çözeltisinden 45 mL alınarak, 5 mL *Vitis vinifera* çekirdeği sulu özütü ile karıştırıldı. Karışım karanlıkta bekletilerek, zamana bağlı renk değişimi gözlemlendi.

Altın Nanopartiküllerin Karakterizasyonu
Sarı renkten koyu kahverengiye doğru olan değişim AuNP'lerin oluşumunu göstermektedir. Sentezlenmiş altın nanopartiküllerin spektrumları Shimadzu UV-1801 UV-VIS (görünür) spektrofotometre kullanılarak izlendi. AuNP solüsyonunun spektrumu 300-700 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon taraması yapıldı. Elde edilen AuNP'lerin boyutu ve morfolojisini belirlemek üzere taramalı elektron mikroskobu (SEM), kimyasal karakterizasyonunu belirlemek için Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDX) kullanıldı.

Hücre Kültürü
Çalışmada Hayvan Hücre Kültürü Koleksiyonundan (HUKUK, Sap Enstitüsü, Ankara, Türkiye) temin edilen insan kolon kanserini temsilen HT-29 hücre hattı kullanıldı. Hücrelerin tamamı esansiyel olmayan amino asitler, sodyum pruvat, L-glutamin, %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren Penisilin /Streptomisin eklenmiş DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) (PAN-biotech) besi ortamı içerisinde 37°C sıcaklık ve %5 CO₂'li %95 nemli kültür ortamına alınarak monolayer kültürler olarak inkübatörde çoğaltıldı.

MTT Testi
Sentezlenen Vv-AuNP'lerin HT-29 hücre hattı üzerinde sitotoksik etkisi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi ile değerlendirildi. Hücreler Thoma lamında sayılarak 3000 hücre/kuyu/100 µL besiyeri olacak şekilde 96 kuyulu kültür kabına ekimi gerçekleştirildi. Hücreler %10 FBS içeren DMEM besi ortamı içerisinde 37°C sıcaklık ve %5 CO₂'li %95 nemli kültür ortamına alınarak ve 24 saat inkübe edildi. HT-29 hücreleri biyosentez ile oluşturulmuş Vv-AuNP'ler ve GEM ile tek başına ve kombine olacak şekilde (Vv-AuNP (0-80 µg/mL), GEM (0-400 µg/mL), Vv-AuNP (0-80 µg/mL) + 100µg/mL GEM, Vv-AuNP (0-80 µg/mL) + 200µg/mL GEM) 4

farklı grupta muamele edildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir ajanla muamele edilmemiş HT-29 hücreleri kullanıldı. 5 mg/mL konsantrasyonda hazırlanan MTT, her bir kuyucuğa 10 µL olacak şekilde ilave edilerek 4 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında meydana gelen mor renkli formazon kristalleri, 100 µL dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözüldü. 570 nm dalga boyunda spektrofotometrik (Thermo Multiscan GO) ölçüm yapılarak optik dansite (OD) verileri elde edildi. Sonuçlar, üç bağımsız deneyin ortalaması alınarak belirlendi. Hücre canlılığı, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Hücre canlılığı (\%)} = (\text{Örnek Absorbansı} / \text{Kontrol Absorbansı}) \times 100$$

BrdU Hücre Proliferasyon Testi

Kültüre edilen HT-29 hücreleri, Bromodeoksiüridin (BrdU) hücre proliferasyon deneyinin bir gün öncesinde 96-kuyucuklu hücre kültürü kaplarına 5.000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi. Ertesi gün, kuyucuklarda tutunan hücrelerin besiyerleri aspire edildikten sonra, kontrol grubu %5 fosfat tamponlu salin (PBS) içeren DMEM besiyeri ve test örnekleri ise 25, 50, 100, 200, ve 400 µg/mL Vv-AuNP'ler ve Vv-AuNP+GEM (200 µg/mL) içeren besiyeri ile muamele edildi. Her deney örneği 100'er µL/kuyucuk hacimde 3'lü tekrar olacak şekilde çalışılarak, söz konusu test bileşikler 72 saat boyunca HT-29 hücrelerinde uygulandı. Süre sonunda, BrdU hücre proliferasyonu deney kiti (BioVision cat#K306-200) uygulandı. Muamele edilen hücreler üzerine sonkonsantrasyonu 1X olacak şekilde 10 µL kit içeriğinde mevcut olan BrdU (10X) solüsyonu ile 4 saat boyunca 37°C kültür sıcaklığında muamele edildi. Spektrofotometrik ölçüm için her kuyucuğa 100 µL tetrametilbenzidin (TMB) substratı ilave edildi. Yaklaşık 30 dakika içerisinde renk değişimi gözlemlendiğinde TMB substratı içeren örnekler üzerine 100 µL/kuyucuk stop solüsyonu ilave edilerek 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Elde edilen optik dansite (OD) verileri excel programı kullanılarak analiz edildi ve konsantrasyona bağlı hücre proliferasyon grafiği çizildi. Hücre canlılığında %50 azalma gösteren Vv-AuNP ve Vv-AuNP+GEM (200 µg/mL) konsantrasyonu (IC50 değeri) GraphPad Prism 8 yazılımı kullanılarak belirlendi.

Hücre Lizatlarının Hazırlanması: Petri kültür kaplarında 72 saat boyunca Vv-AuNP ve Vv-AuNP+GEM ile muamelesi yapılan HT-29 hücrelerinin besiyerleri uzaklaştırılarak, hücreler 10 mL soğuk steril 1XPBS ile iki defa yıkandı. 1XPBS solüsyonu da uzaklaştırılarak 1 mL proteinaz inhibitör kokteyli içeren (Rochec cat# 11 836 145 001) Radioimmunoprecipitation assay (RIPA) tamponu (Sigma cat# 0278) hücrelerin

üzerine eklenerek, hücreler hücre kazıyıcısı yardımı (Falcon cat# 353085) ile steril 1,5 mL'lik ependorf tüplerine toplandı. Örnekler buzda 15 dakika bekletildikten sonra 1 dakika boyunca vortekslenildi ve 10.000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant lizat steril bir ependorf tüpe transfer edildi. Örnekler kullanılabilecek kadar -80°C'de dondurucuda (Nüve 490) saklandı.

Protein Miktar Tayini: Elde edilen hücre lizatlarının protein miktarı hesaplaması Bradford (BioRad 500-0006) reaktifi kullanılarak Sığır Serum Albumin (BSA) standartına karşı gerçekleştirildi. BSA standardı ile birlikte test edilecek lizat örnekleri spektrofotometrede 595 nm dalga boyunda okundu. Verilerin ortalaması alınarak oluşturulan standart eğriden hesaplanan formüle göre örneklerin protein konsantrasyonları belirlendi.

Western-Blot Analizi

Bradford yöntemiyle protein konsantrasyonları belirlenen örneklerden 50'şer µg alınarak Sodyum dodecil sülfat-poliakrilamid jel Elektroforezi (SDS-PAGE) ile ayrıldı ve ardından bir Poli-viniliden florür (PVDF) membranına aktarıldı. Transfer aşamasının devamında membran %1 BSA ve %0.1 Tween-20 içeren Tris-tuz çözeltisi (TBST) tamponunda blokladı. Bu bloklama tamponu içerisinde 1:1000 dilüe edilen primer antikor (Caspase-3 Bioss cat# bs-2593R; p53 Santacruz cat.# sc-393031; beta-Aktin Sigma cat.# A1978) ile membran gece boyu 4°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, tüm membranlar % 0.1 Tween-20 içeren TBST yıkama tamponunda 15'er dakika iki kez yıkandı ve daha sonra oda sıcaklığında ikincil antikor (anti-mouse ProteinTech cat.# SA00001-1; anti-rabbit Santracruz cat.#sc-2357) ile 2 saat süresince işaretlendi. Membranları iki kez TBST ile tekrar yıkadıktan sonra, Western Bright Sirius kiti (kat. K-12043-D20) (Advansta Inc., San Jose, CA, ABD) kullanılarak immünoreaktivite saptandı. β-aktin proteinini yükleme kontrolü olarak kullanıldı. Proteinlere ait immünoblotlama sinyalleri, Amersham Hyperfilm ECL (GE Healthcare, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak belirlendi. İmajlarda elde edilen sinyaller imageJ yazılımı (<https://imagej.nih.gov>) yardımı ile analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

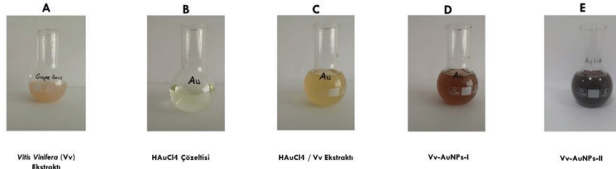
Çalışmanın sonuçları istatistiksel olarak GraphPad Prism (v8) ve SPSS (v20) paket programları yardımı ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizler iki uçlu (two-tailed) ve p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Altın Nanopartiküllerin Biyosentezi

Ekstraksiyon işlemi sonrası elde edilen üzüm çekirdeği sulu özütü açık pembe renkli, HAuCl₄ çözeltisi

açık sarı renkliydi. 1 mM HAuCl₄ çözeltisine üzüm çekirdeği sulu ekstraktının eklenmesini takiben karışım karanlıkta bekletilerek, zamana bağlı renk değişim süreci takip edildi. Vv-AuNP'lerin oluşumunun bir göstergesi olan sarı-kırmızı renkten koyu kahverengiye doğru oluşan renk değişimi gözlemlendi (Şekil 1).

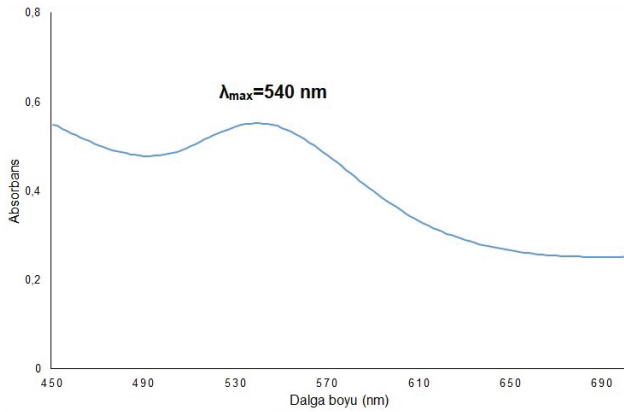


Şekil 1

Üzüm çekirdeği (*Vitis vinifera*) özütü kullanılarak altın nanopartiküllerin biyosentezi; (A) *Vitis vinifera* (Vv) ekstraktı, (B) HAuCl₄ çözeltisi, (C) HAuCl₄/*Vitis vinifera* ekstraktı, (D) Altın nanopartiküllerin ilk görüntüsü (Vv-AuNP-I), (E) Altın nanopartiküllerin son görüntüsü (Vv-AuNP-II)

Altın Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Başarılı bir altın nanopartikül sentezinde, altın nanopartiküllerin UV-vis spektrofotometrede 500-600 nm dalga boyu aralığında pik vermesi beklenmektedir. Hazırlanan Vv-AuNP'ler, UV-vis spektrofotometrede 300-700 nm dalga boyu aralığında tarandı. Üzüm çekirdeği sulu özütü kullanılarak hazırlanan Vv-AuNP'ler için 540 nm'de güçlü bir absorpsiyon piki gözlemlendi (Şekil 2).

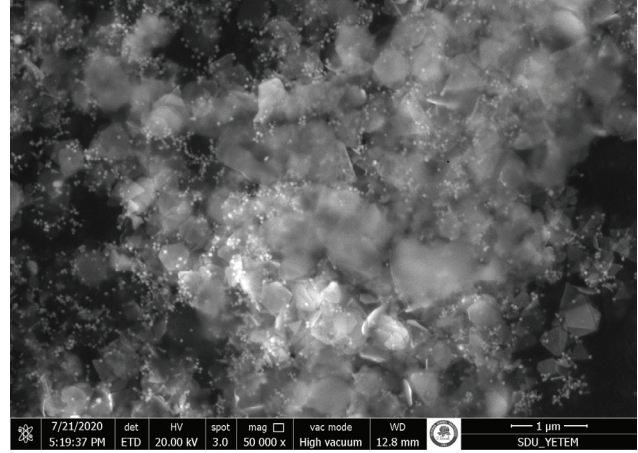


Şekil 2

Altın nanopartiküllerin (Vv-AuNP) UV-vis spektrumu

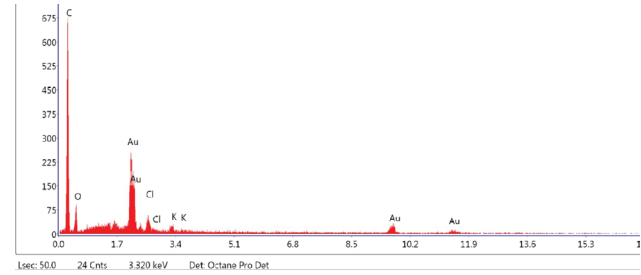
Vv-AuNP'lerin boyut ve yüzey morfolojisinin görüntülenebilmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile yapılan görüntüleme sonucunda Vv-AuNP'lerin genellikle küresel ve kübik bir morfolojiye sahip ve 100 nm'den daha küçük boyutlarda olduğu belirlendi (Şekil 3). Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDX)'ne

göre, Vv-AuNP'lerin elementel bileşiminde Au metal piklerinin olduğu görüldü (Şekil 4).



Şekil 3

Vitis vinifera çekirdek özütü ile sentezlenmiş altın nanopartiküllerin (Vv-AuNP) SEM görüntüsü

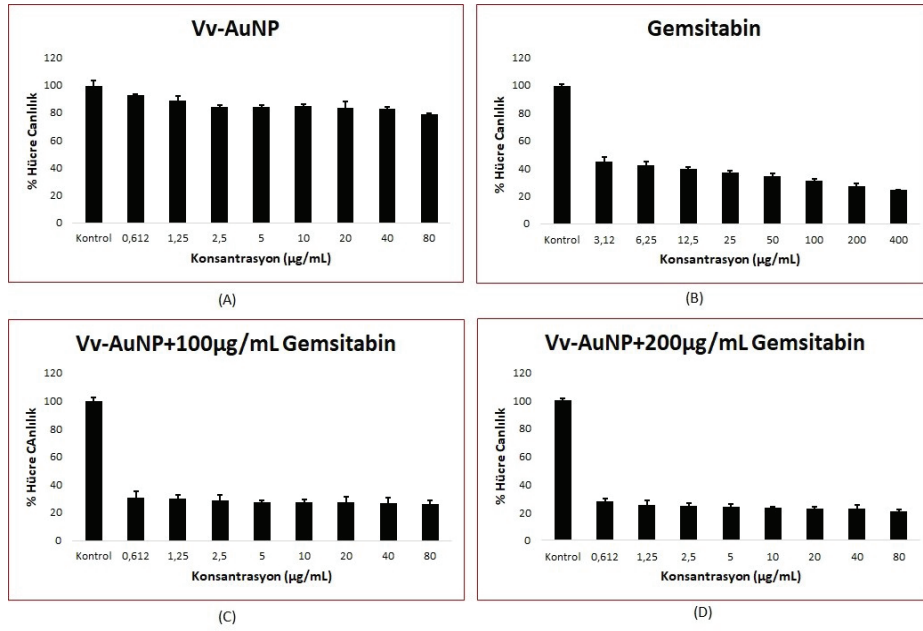


Şekil 4

Vitis vinifera çekirdek özütü ile sentezlenmiş altın nanopartiküllerin (Vv-AuNP) EDX spektrumu

Vv-AuNP'lerin in vitro Antikanser Aktivitesi

Yapmış olduğumuz çalışmada, yeşil sentezlenmiş altın nanopartiküllerin sitotoksitesi MTT testi kullanılarak analiz edilmiştir. Vv-AuNP'ler 0–80 µg/mL aralığında değişen konsantrasyonlarda 72 saat süreyle kolon kanseri (HT-29) hücrelerine uygulandığında artan konsantrasyona bağlı olarak hücre canlılığının azaldığı belirlenmiştir. Ancak, hücre canlılığındaki bu azalma beklenen düzeyde olmayıp en yüksek konsantrasyonda bile (80 µg/mL) hücrelerin canlılığında sadece %20 oranında bir azalmaya yol açmıştır (Şekil 5A). Gemsitabin tek başına uygulandığında ise artan konsantrasyona bağlı olarak hücre canlılığının azaldığı belirlenmiştir (Şekil 5B). Vv-AuNP'ler (artan konsantrasyonda olmak üzere) GEM (100 µg/mL veya 200 µg/mL sabit doz) ile kombine olacak şekilde HT-29 hücrelerine uygulanmış ve birlikte etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar her iki grupta



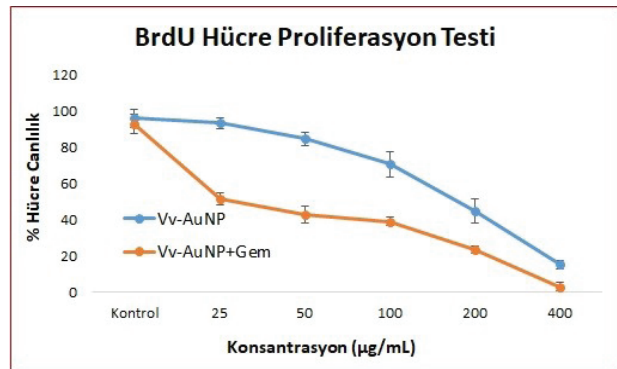
Şekil 5

(A) Altın nanopartiküller (Vv-AuNP), (B) Gemsitabin, (C) Vv-AuNP+100 µg/mL Gemsitabin, (D) Vv-AuNP+200 µg/mL Gemsitabin ile muamele edilen HT-29 kolon kanseri hücrelerinin MTT sitotoksikite testi ile belirlenen yüzde canlılık grafiği (hata çubukları standart sapmayı (SD)'yi gösterir, n = 3).

da hücre canlılığının yaklaşık %80 civarında azaldığını göstermiştir. Ancak hücre canlılığındaki bu azalma kombine etkiden ziyade Gemsitabinin etkisini ön plana çıkarmaktadır (Şekil 5C-5D).

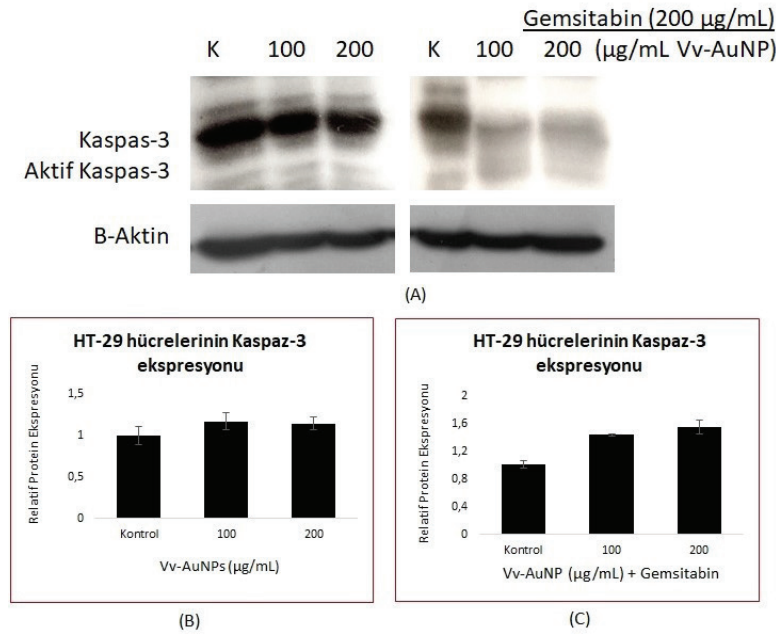
BrdU, bölünen hücrelerde DNA sentezi sırasında yeni sentezlenen DNA'nın yapısına katılan bir timidin analogudur. Bu sayede BrdU hücre proliferasyon testi ile in vitro aktif olarak proliferasyon gösteren hücreleri kantitatif olarak belirlemek mümkündür. Yapmış olduğumuz çalışmada, Vv-AuNP'lerin hücre proliferasyonu üzerine etkisini değerlendirmek üzere HT-29 kolon kanseri hücreleri farklı konsantrasyonlarda (0-400 µg/mL) hazırlanarak Vv-AuNP'lerle ve 200 µg/mL sabit dozda GEM ile birlikte 72 saat boyunca muamele edildi. Vv-AuNP ile muamele edilmemiş HT-29 hücreleri kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışmadan elde edilmiş olduğumuz sonuçlar kontrole göre Vv-AuNP'lerin HT-29 hücre hattında doz bağımlı olarak hücre canlılığında azalma oluşturduğunu gösterdi. İnkübasyonun 72. saatinde Vv-AuNP'lerin 200 µg/mL ve daha yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığında %50'den fazla azalma görüldü. 200 µg/mL dozunda görülen bu azalma kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000). Kontrole göre 200 µg/mL sabit dozda GEM ile birlikte Vv-AuNP'lerin artan dozlarda kullanımında, 25 µg/mL ve üzeri dozda Vv-AuNP uygulandığında hücre canlılığında kontrol grubuna kı-

yasla %50'den fazla azalma belirlendi. Vv-AuNP'ler GEM ile birlikte kullanıldığında hücre canlılığı üzerine kombine etkide artış görüldü (Şekil 6). Vv-AuNP'lerin tek başına ve GEM ile birlikte uygulamalarında IC50 değerleri sırasıyla 147.9 ve 39.43 µg/mL olarak belirlendi.



Şekil 6

HT-29 kolon kanser hücrelerinde altın nanopartiküllerin (Vv-AuNP) tek başına ve Gemsitabin (200 µg/mL) ile kombine uygulamalarının hücre proliferasyonu üzerine etkilerinin BrdU yöntemi ile karşılaştırılması (hata çubukları standart sapmayı (SD)'yi gösterir, n = 3).



Şekil 7

- (A) HT-29 hücrelerinde kaspaz-3 ekspresyonu western blot bantlarının görüntüsü
 (B) Vv-AuNP'in Kaspaz-3 protein ekspresyonu üzerindeki etkisi.
 (C) Vv-AuNP ve Gemsitabinin birlikte kullanımının Kaspaz-3 protein ekspresyonu üzerindeki etkisi (hata çubukları standart sapmayı (SD)'yi gösterir, n = 3).

Kaspaz-3 Aktivasyon Düzeyi

Kaspazlar, programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) önde gelen araçlarıdır. Bunların arasında kaspaz-3, DNA parçalanması veya hücre iskeleti proteinlerinin bozulması gibi hücre yapısının yıkımını koordine etmekteki rolü nedeniyle apoptozda bir yürütücü kaspaz olarak bilinir. Kaspaz-3, hem ekstrinsik hem de intrinsik yollar için ortak bir kaspazdır ve bu nedenle apoptozun göstergesidir. Apoptoz ilişkili protein seviyelerinin belirlenmesi için yapılan Western-blot analizlerinde kaspaz-3 proteini için şekil 7'de verilen jel görüntüleri elde edilmiştir. Protein seviyesinin karşılaştırılması için referans olarak β -aktin kullanılmıştır. Artan Vv-AuNP dozlarına bağlı kaspaz-3 aktivasyonunun kontrole kıyasla arttığı, GEM ile kombine kullanımının Kaspaz-3 protein ekspresyonu üzerindeki etkisini kontrole kıyasla güçlendirdiği gözlenmiştir.

Tartışma

Nanoteknoloji son yıllarda endüstri, sağlık ve tıp alanları ile bilimsel araştırmalara yönelik uygulama alanlarında kendisine önemli bir kullanım alanı bulmaktadır (25). Çalışmalarda farklı kanser hücre hattı uygulamalarının nanoteknoloji bilimi ile birleşmesi neticesinde kanser hücrelerini öldüren, normal (sağlıklı) hücrelere ise zarar vermeyen metal nanopartiküllerle üretilen

yeni nesil ajanlarla, hedef odaklı kanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır (11, 26, 27).

Özellikle altın nanopartiküller kendilerine özgü kimyasal, fiziksel ve nontoksik özellikleri nedeni ile kanser tedavisi ve görüntülemesinde kullanımlarının araştırılması yönünden en yaygın çalışılan nanometallerden biridir. Son yıllarda, altın nanopartiküller basit bir şekilde sentezlenebilmeleri, yüzey modifikasyonlarının yapılabilmesi, ayarlanabilir çekirdek boyutu ve şekline sahip olmaları ve benzersiz optik özellikleri nedeniyle görüntüleme ajanları, teranostik ajanlar ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak bilimsel araştırmalarda ilgi odağı haline gelmiştir (27-29).

Altın nanopartiküllerin sentezi için birbirinden farklı fiziksel ve kimyasal metotlar kullanılmakta olup, bunlar hem ekonomik açıdan oldukça pahalı hem de zararlı kimyasalların kullanımı nedeniyle çevre için oldukça toksiktir. Biyolojik yöntemler ise diğer yöntemlerin aksine oldukça ekonomik ve çevre dostudur. Biyolojik yöntemlerde kullanılan bitki özütleri, metal iyonlarını girdikleri etkileşim sonucunda metalik nanopartiküllere indirgeme potansiyeline sahiptir (30). Üzüm çekirdeği özütünün, antioksidatif, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri ile geniş farmakolojik ve terapötik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (14).

Çalışmamızda, bilinen bu özellikleri ve sahip olduğu içerik, üzüm çekirdeği özütünün altın nanopartiküllerin biyosentezinde tercih edilmesinde en önemli etken olmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmada, üzüm (*Vitis vinifera*) çekirdeği sulu ekstraktı kullanılarak biyosentezi gerçekleştirilen altın nanopartiküllerin tek başına ve Gemsitabin ile kombine kullanımının insan kolon kanseri hücre hattı HT-29 üzerindeki sitotoksik, anti-proliferatif ve apoptotik etkileri ilk kez değerlendirilmiştir. Çalışmamızın ilk basamağında Vv-AuNP oluşumunun bir göstergesi olan zamana bağlı renk değişim süreci takip edilerek sarı-kırmızı renkten koyu kahverengiye doğru oluşan renk değişimi gözlemlendi. Altın nanopartiküllerinin biyosentezine yönelik yapılan benzer çalışmalarda da AuNP'lerin oluşumunda zaman bağlı olarak renk değişikliği gösterdiği ortaya konulmuştur (31-33).

Yapmış olduğumuz çalışmada, UV-vis ölçümlerine göre biyosentezlenmiş altın nanopartiküllerin 500-600 nm dalga boyu aralığında pik vermesi beklenmekte olup, hazırladığımız Vv-AuNP'ler için 540 nm'de güçlü bir absorbans piki gözlemlenmiştir. Biyosentez metodu uygulanan farklı altın nanopartikül çalışmalarının spektrofotometrik UV-vis analizinde AuNP'lerin 540 nm dalga boyunda güçlü bir pik verdiği görülmüştür (34-36).

Vv-AuNP'lerin boyut ve yüzey morfolojisinin görülebilen için yapılan SEM analizleri sonucunda Vv-AuNP'lerin genellikle küresel ve kübik bir morfolojiye sahip ve 100 nm'den daha küçük boyutlarda olduğu belirlenmiştir. SEM verilerine göre hazırlanan altın nanopartiküllerin 100 nm'nin altında bulunması, benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak belirlenmiştir (31, 35, 37). Yapılan benzer çalışmalarda da olduğu gibi Vv-AuNP'lerin element analizi, EDX ile doğrulanmış ve altının temel kurucu element olduğunu gösteren yaklaşık 2 keV'de tipik bir optik absorpsiyon zirvesi gözlemlenmiştir (38).

Çalışmamızda, biyosentez ile hazırlanan Vv-AuNP'leri in vitro sitotoksik etkisi MTT testi ile değerlendirilmiştir. Vv-AuNP'ler ile muamele edilmeyen HT-29 hücreleri kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. MTT analizi sonucu elde etmiş olduğumuz bulgular, biyosentezlenmiş Vv-AuNP'lerin artan dozuna bağlı olarak 72. saatte HT-29 hücrelerinde sitotoksik etkilerin varlığını göstermiştir. Ancak, en yüksek konsantrasyon olarak kullanılan 80 µg/mL'de hücre canlılığında %20 oranında bir azalma gözlemlenmiştir. Vv-AuNP'ler, GEM (100 µg/mL veya 200 µg/mL sabit doz) ile kombine olarak HT-29 hücrelerine uygulanmış ve birlikte

etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar her iki grupta da hücre canlılığının yaklaşık %80 civarında azaldığını göstermiştir. Ancak hücre canlılığındaki bu azalma kombine etkiden ziyade Gemsitabinin etkisini ön plana çıkarmaktadır.

Çalışmamızda, ayrıca HT-29 hücrelerinde hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi amacıyla BrdU deneyi yapılmış, Vv-AuNP konsantrasyonu 400 µg/mL konsantrasyona kadar çıkarılmış ve etkileri değerlendirilmiştir. BrdU deneyi sonucunda Vv-AuNP'lerin HT-29 hücrelerinde doza bağımlı bir şekilde hücre proliferasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. İnkübasyonun 72. saatinde Vv-AuNP'lerin 200 µg/mL ve daha yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığında %50'den fazla azalma belirlenmiştir. Bu sonuç MTT sonuçları ile karşılaştırıldığında sentezlenmiş olduğumuz Vv-AuNP'lerin düşük dozlarda yeteri kadar etkin olmadığını, etkili bir sonuç için 200 µg/mL ve daha yüksek dozların kullanılması gerektiğini gözler önüne sermektedir. 200 µg/mL sabit dozda GEM ile birlikte Vv-AuNP'lerin artan dozlarda kullanımında 147.9 µg/mL ve üzeri dozda kullanıldığında hücre canlılığında %50'den fazla azalma görüldü. Vv-AuNP'ler GEM ile birlikte kullanıldığında kontrole kıyasla sitotoksikite üzerine kombine etkide artış görüldü (IC50: 39.43 µg/mL). Altın nanopartiküllerinin sitotoksikitesine ilişkin literatür değerlendirildiğinde; Abu-Tahon ve ark. yapmış oldukları araştırmada *Aspergillus flavus* kültür supernatantlarından biyosentezlenen AuNP'lerin sırasıyla 53.5, 60.7 ve 100 µg/mL IC50 değerleri ile A549, HepG2 ve MCF7 hücre hatlarına karşı güçlü bir antikanser ajan olduğu doğrulanmıştır (39). Ejderha meyvesi özütü (DF) ve DF-AuNP'lerin sitotoksik etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, sentezlenen AuNP'lerin MCF-7 meme kanseri hücrelerinin büyümesini önemli derecede inhibe ettiği, ancak MDA-MB-231 hücreleri üzerinde ise önemli bir toksik etkinin gözlemlenmediği belirtilmiştir (40). Shahriari ve ark. *A. noeanum* bitkisinin sulu özütü ile hazırlanmış oldukları AuNP'ler için HUVEC hücre hattında 1000 µg/mL'ye kadar çıkıldığında bile olağanüstü hücre canlılığının varlığını rapor etmişlerdir (41). *Wedelia trilobata* sulu özütü ile biyosentezlenen AuNP'lerin HCT-15 insan kolon hücreleri üzerinde doza bağlı toksisite gösterdiği ve verimliliğin ortalama yüzde 30'a kadar çıktığı bulunmuştur (42).

Gemsitabin, geniş bir antitümör aktivite spektrumuna sahip, iyi bilinen bir sitotoksik ajandır. Bununla birlikte, ilaç direnci, in vivo olarak verimsiz uygulanması ve sistemik toksisitesi nedeni ile klinik kullanımı kısıtlanmaktadır. Gemsitabinin çeşitli kemoterapötik ilaçlarla birlikte uygulanması, klinik düzeyde önemli etkiler ve olumlu sonuçlar göstermesinin yanı sıra, hidrofilikten hidrofobiye, farmakokinetik, toksisite ve diğer ilaçlarla

birlikte uygulandıklarında etki profillerindeki farklılık gibi bazı sorunlar ile karşılaşmıştır (43, 44). Kemo-terapötik ajanın kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini iyileştirmek için ön ilaç olarak modifiye edilerek kullanımı, çeşitli nanotaşıyıcılara yükleyerek kullanımı, nanopartiküllerle kombine kullanımı şeklinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Gemsitabinin, akciğer epitel kanseri hücre hattı A549 hücrelerine konjuge kitosan nanopartiküller kullanılarak nano formülasyon yoluyla verildiği bir çalışmada, önemli sitotoksikite ve serbest Gemsitabin'den daha etkili hücresel etkileşime gösterdiği bulunmuştur (45). Gemsitabinin gümüş nanopartiküllerle kombine kullanımının insan yumurtalık kanseri hücre hattı A2780'de sinerjik sitotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada GEM ve Ag-NP'lerin, hücre canlılığını ve proliferasyonunu azaltarak, artan LDH sızıntısı ve ROS oluşumunu indükleyerek antikanser etkiler uyguladıkları gösterilmiştir (46). Akasya sakızı (GA) kullanılarak hazırlanan altın nanopartiküllerin GEM ile birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada, serbest GEM ile karşılaştırıldığında, GEM-GA AuNP'lerin insan meme adenokarsinomu (MDA-MB-231) hücre hattında daha fazla sitotoksikite gösterdiği bulunmuştur (47). Bu çalışmalar, bizim çalışmamızla paralel bir şekilde kanser tedavilerinde kombinasyon bazlı tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin faydalı olacağını desteklemektedir.

Apoptozisin göstergelerinden biri olan Kaspaz-3 aktivasyonunu belirlemek üzere yapmış olduğumuz western-blot analizlerinde ise artan Vv-AuNP dozlarına bağlı olarak kaspaz-3 aktivasyonunun arttığı, Gemsitabin ile kombine kullanımın apoptotik etkinliği güçlendirdiği gözlenmiştir. Baharara ve ark. yaptıkları çalışmada yeşil sentez altın nanopartiküllerin HeLa hücrelerinde apoptozu indüklemeye kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir (48). Mata ve ark. yeşil sentez altın nanopartiküller ile muamele edilmiş HT-29 hücrelerinde bölünmüş Kaspaz-9, Kaspaz-8, Kaspaz-3, Lamin A / C ve PARP ekspresyonu ile apoptoz yollarının indüksiyonunu göstermişlerdir (49).

Sonuç olarak, altın nanopartiküller bu çalışmada üzüm çekirdeği ekstraktı kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Biyosentezlenen AuNP'lerin HT-29 kolon kanseri hücrelerine karşı Gemsitabin ile birlikte kullanılmasının sitotoksik ve apoptotik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak yeşil sentez AuNP'lerin kolorektal kanser tedavisi için umut vaat edici yeni bir terapötik ajan olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu çalışmanın in vitro bir çalışma olması nedeniyle bulgularımızı desteklemek için in vivo kolon kanseri modellerinde denenmesi ve etki mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanabilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0595-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Merlot LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006;6(12):924-935.
2. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi M. Colorectal Carcinoma. A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):197.
3. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology Res* 2020;13(1):1-10.
4. Baykara O. Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balikesir Saglik Bil Derg* 2016;5(3):154-165.
5. Aydın Acar Ç, Pehlivanoğlu S. Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using Rosa canina Extract and Its Anti-cancer and Antimetastatic Activity on Human Colon Adenocarcinoma Cell Line HT29. *MAKU J. Health Sci. Inst.* 2019;7(2):124-131.
6. Osuwa JC, Anusionwu PC. Some advances and prospects in nanotechnology: a review. *Asian J Inf Technol* 2011;10:96-100.
7. Rana A, Yadav K, Jagadevan S. A comprehensive review on green synthesis of nature-inspired metal nanoparticles: Mechanism, application and toxicity. *Journal of Cleaner Production* 2020;272:122880.
8. Mohanpuria P, Rana NK, Yadav SK. Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications. *J Nanopart Res* 2008;10:507-517.
9. Kumar V, Yadav SK. Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications. *J Chem Technol Biotechnol* 2009;84:151-157.
10. Kamran U, Bhatti HN, Iqbal M, Nazir A. Green synthesis of metal nanoparticles and their applications in different fields: a review. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 2019;233(9):1325-1349.
11. Yesilot S, Aydın CA. Silver nanoparticles; a new hope in cancer therapy?. *Eastern Journal of Medicine* 2019;24(1):111-116.
12. Kwatra B. A review on potential properties and therapeutic applications of grape seed extract. *World J. Pharm. Res* 2020;9:2519-2540.
13. Unusan N. Proanthocyanidins in grape seeds: An updated review of their health benefits and potential uses in the food industry. *Journal of Functional Foods* 2020;67:103861.
14. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the Pharmacological Effects of Vitisvinifera (Grape) and its Bioactive Constituents: An Update. *Phytother. Res.* 2016;30:1392-1403.
15. Akhtar M, Panwar J, Yun YS. Biogenic synthesis of metallic nanoparticles by plant extracts. *ACS Sustain Chem Eng* 2013;1:591-602.
16. Conde J, Doria G, Baptista P. Noble metal nanoparticles applications in cancer. *J Drug Deliv* 2012;2012:751075.
17. Singh P, Kim YJ, Wang C, Mathiyalagan R, El-Agamy Farh M, Yang DC. Biogenic silver and gold nanoparticles synthesized using red ginseng root extract, and their applications. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016;44(3):811-6.
18. Tan G, Onur MA, Sağlam N. Utilization of gold nanostructures in biomedical applications. *Turk J Biol* 2012; 36:607- 621.
19. Biao L, Tan S, Meng Q, Gao J, Zhang X, Liu Z, Fu Y. Green synthesis, characterization and application of proanthocyanidins-functionalized gold nanoparticles. *Nanomaterials*

- 2018;8(1):53.
20. Hamelian M, Hemmati S, Varmira K, Veisi H. Green synthesis, antibacterial, antioxidant and cytotoxic effect of gold nanoparticles using Pistacia Atlantica extract. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers 2018;93:21-30.
 21. Usman AI, Aziz AA, Noqta OA. Application of green synthesis of gold nanoparticles: A review. Jurnal Teknologi 2019;81(1):171-182.
 22. Noah N. Green synthesis: Characterization and application of silver and gold nanoparticles. Micro and Nano Technologies 2019;111-135.
 23. Noble S, Goa KL. Gemcitabine. Drugs 1997;54(3):447-472.
 24. Guo X, Xu B, Pandey S, Goessl E, Brown J, Armesilla AL, Wang W. Disulfiram/copper complex inhibiting NFκB activity and potentiating cytotoxic effect of gemcitabine on colon and breast cancer cell lines. Cancer letters 2010;290(1):104-113.
 25. Ramsden J. Essentials of nanotechnology. Nanotechnology © 2009 Jeremy Ramsden & Ventus Publishing ApS, ISBN 978-87-7681-418-2; 2009.
 26. Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. Nanotechnol Sci Appl 2008;1(1):17-32.
 27. Nejati K, Dadashpour M, Gharibi T, Mellatyar H, Akbarzadeh A. Biomedical Applications of Functionalized Gold Nanoparticles: A Review. Journal of Cluster Science 2021.https://doi.org/10.1007/s10876-020-01955-9
 28. Datkhile KD, Patil SR, Durgawale PP. et al. Biogenic synthesis of gold nanoparticles using Argemone mexicana L. and their cytotoxic and genotoxic effects on human colon cancer cell line (HCT-15). J Genet Eng Biotechnol 2021;19:9.
 29. Zhang Y, Elechalawar CK, Hossen MN, Francek ER, Dey A, Wilhelm S, et al. Gold nanoparticles inhibit activation of cancer-associated fibroblasts by disrupting communication from tumor and microenvironmental cells. Bioactive materials 2021;6(2):326-332.
 30. Kuppusamy P, Yusoff MM, Maniam GP, Govindan N. Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report. Saudi Pharm J 2016;24(4):473-84.
 31. Baran MF, Saydut A. Altın nanomalzeme sentezi ve karakterizasyonu. DÜMF Müh Der. 2019;10(3):1033-1040.
 32. Umamaheswari C, Lakshmanan A, Nagarajan NS. Green synthesis, characterization and catalytic degradation studies of gold nanoparticles against congo red and methyl orange. J Photoch Photobio B 2018;178:33-39.
 33. Zhang P, Wang P, Yan L, Liu L. Synthesis of gold nanoparticles with Solanum xanthocarpum extract and their in vitro anticancer potential on nasopharyngeal carcinoma cells. In j nanomed 2018;13:7047.
 34. Asariha M, Chahardoli A, Karimi N, Gholamhosseinpour M, Khoshroo A, Nemati H, et al. Green synthesis and structural characterization of gold nanoparticles from Achillea wilhelmsii leaf infusion and in vitro evaluation. Bull Mater Sci 2020;43:57.
 35. Islam NU, Jalil K, Shahid M, Muhammad N, Rauf A. Pistacia integerrima gall extract mediated green synthesis of gold nanoparticles and their biological activities. Arab J Chem 2019;12(8):2310-2319.
 36. Zhang X, Fan L, Cui Y, Cui T, Chen S, Ma G, et al. Green synthesis of gold nanoparticles using longan polysaccharide and their reduction of 4-nitrophenol and biological applications. Nano 2020;15(1):2050002.
 37. Kumar PV, Kala SMJ, Prakash KS. Green synthesis of gold nanoparticles using Croton Caudatus Geisel leaf extract and their biological studies. Mater Lett 2019;236:19-22.
 38. Izadiyan Z, Shamel K, Hara H, Taib SHM. Cytotoxicity assay of biosynthesis gold nanoparticles mediated by walnut (Juglans regia) green husk extract. Journal of Molecular Structure 2018;1151:97-105.
 39. Abu-Tahon MA, Ghareib M, Abdallah WE. Environmentally benign rapid biosynthesis of extracellular gold nanoparticles using Aspergillus flavus and their cytotoxic and catalytic activities. Process Biochemistry 2020;95:1-11.
 40. Divakaran D, Lakkakula JR, Thakur M, Kumawat MK, Srivastava R. Dragon fruit extract capped gold nanoparticles: Synthesis and their differential cytotoxicity effect on breast cancer cells. Materials Letters 2019;236:498-502.
 41. Shahriari M, Hemmati S, Zangeneh A, Zangeneh MM. Biosynthesis of gold nanoparticles using Allium noeanum Reut. ex Regel leaves aqueous extract; characterization and analysis of their cytotoxicity, antioxidant, and antibacterial properties. Applied organometallic chemistry 2019;33(11):e5189.
 42. Dey A, Yogamoorthy A, SM S. Green synthesis of gold nanoparticles and evaluation of its cytotoxic property against colon cancer cell line. Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences 2018;4:1-17.
 43. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours. Br J Cancer 1998;78:21-25.
 44. Sarvepalli D, Rashid MU, Rahman AU, Ullah W, Hussain I, Hasan B, et al. Gemcitabine: a review of chemoresistance in pancreatic cancer. Critical Reviews™ in Oncogenesis 2019;24(2).
 45. Wang F, Wang Y, Ma Q, Cao Y, Yu B. Development and characterization of folic acid-conjugated chitosan nanoparticles for targeted and controlled delivery of gemcitabine in lung cancer therapeutics. Artif Cells Nanomed B 2017;45(8):1530-1538.
 46. Yuan YG, Peng QL, Gurunathan S. Silver nanoparticles enhance the apoptotic potential of gemcitabine in human ovarian cancer cells: combination therapy for effective cancer treatment. Int J Nanomedicine 2017;12:6487–6502.
 47. Devi L, Gupta R, Jain SK, Singh S, Kesharwani P. Synthesis, characterization and in vitro assessment of colloidal gold nanoparticles of Gemcitabine with natural polysaccharides for treatment of breast cancer. J Drug Deliv Sci Tec 2020;56:101565.
 48. Baharara J, Ramezani T, Divsalar A, Mousavi M, Seyedarabi A. Induction of Apoptosis by Green Synthesized Gold Nanoparticles Through Activation of Caspase-3 and 9 in Human Cervical Cancer Cells. Avicenna J Med Biotechnol. 2016;8(2):75-83.
 49. Mata R, Nakkala JR, Sadras SR. Polyphenol stabilized colloidal gold nanoparticles from Abutilon indicum leaf extract induce apoptosis in HT-29 colon cancer cells, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2016;143:499-510.

SERUM COPEPTIN LEVEL AS A BIOMARKER FOR DETECTING TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK IN THE EMERGENCY ROOM: A PROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY

ACİL SERVİSTE GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞI TESPİTİNDE BİYOBELİRTEÇ OLARAK SERUM KOPEPTİN DÜZEYİ: PROSPEKTİF BİR VAKA KONTROL ÇALIŞMASI

Hamit Hakan ARMAĞAN¹, Kıvanç KARAMAN², Derya YALÇIN YILMAZ³, Vedat Ali YÜREKLİ⁴, Özgür ÖNAL⁵, Abdurrahman ŞİMŞEK⁶, Fevziye Burcu ŞİRİN⁷, Nesrin Gökben BECEREN¹, Önder TOMRUK¹

¹ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, ISPARTA

² Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, MUĞLA

³ Isparta State Hospital, Emergency Department, ISPARTA

⁴ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, ISPARTA

⁵ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, ISPARTA

⁶ Ağrı Training and Research Hospital, Emergency Department, AĞRI

⁷ Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, ISPARTA

Cite this article as: Armağan HH, Karaman K, Yalçın Yılmaz D, Yürekli VA, Önal Ö, Şimşek A, Şirin FB, Beceren NG, Tomruk Ö. Serum Copeptin Level as a Biomarker for Detecting Transient Ischemic Attack in the Emergency Room: A Prospective Case-Control Study. Med J SDU 2021; 28(3): 465-471.

Öz

Amaç

Acil servise (AS) başvuran TİA (Geçici iskemik atak) tanısı almış hastaların plazma kopeptin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak TİA saptamak için kopeptin'in tanısız doğruluğunu araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Acil servise nörolojik bir semptomla başvuran hastalar arasında ileriye dönük bir vaka kontrol çalışması yaptık. Nörolog tarafından TİA tanısı konan hastalar dahil edildi. 38 hastanın elektrokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve karotis doppler ultrasonografi tetkik sonuçları; Acil servis sonuçları (hastaneye yatış, taburculuk), risk grubu dağılımı (ABCD2 puanlarına göre) ve bir yıllık tekrar olay insidansına ilişkin değişkenler karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların serum kopeptin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Bulgular

Ortalama kopeptin düzeyi hasta grubunda 435.80 ± 316.45 pg/ml iken kontrol grubunda 770.20 ± 912.53 pg/ml idi. TİA'lı hastaların ortalama kopeptin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.018$). TİA tanısında tüm katılımcılarda kopeptin 386.28 pg/ml cut-off değerinde %60.53 duyarlılık ve %68.42 özgüllüğe sahipti. Ayrıca 60 yaş üstü katılımcılarda kopeptin 460.37 pg/ml cut-off değerinde %75.86 duyarlılık ve %72.41 özgüllüğe sahipti.

Sonuç

Bildiğimiz kadarıyla bu, bir serum biyobelirteçlerinin TİA tanısında yüksek etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Klinik şüphesi düşük ve kopeptin değeri düşük olan hastalarda acil hekimleri alternatif tanıları araştırmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Arginin-vazopressin, Kopeptin, Acil, Nöroloji, Geçici İskemik Atak¹.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: hhakan2002@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.07.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 14.08.2021

ORCID IDs of the authors: H.H.A: 0000-0002-5749-3753; K.K: 0000-0002-4105-2785;

D.Y.Y: 0000-0002-5553-155X; V.A.Y: 0000-0002-2042-4463; Ö.Ö: 0000-0001-6514-2120;

A.Ş: 0000-0003-1280-3292; F.B.Ş: 0000-0001-5304-1007; N.G.B: 0000-0001-7902-1477;

Ö.T: 0000-0003-2997-1938

Abstract

Objective

We aimed to investigate the diagnostic accuracy of copeptin to detect transient ischemic attack (TIA) by comparing the plasma copeptin levels of patients diagnosed with TIA who were admitted to the Emergency Department (ED) with those of healthy controls.

Materials and Methods

We conducted a prospective case-control study among patients admitted to the ED with a neurological symptom. The patients diagnosed with TIA by the neurologist were included. The results of electrocardiography, magnetic resonance imaging, and carotid doppler ultrasonography investigations of 38 patients; the ED outcomes (hospitalization, discharge), the risk group distribution (according to ABCD2 scores), and the variables regarding one-year re-event incidence were compared. Additionally, the serum copeptin levels of the patients were compared to those of healthy controls.

Results

The mean copeptin level was 435.80 ± 316.45 pg/ml in the patient group, whereas it was 770.20 ± 912.53 pg/ml in the control group. The mean copeptin level of patients with TIA was significantly lower ($p = 0.018$). In the diagnosis of TIA, copeptin had 60.53% sensitivity and 68.42% specificity at a cut-off value of 386.28 pg/ml, in all the participants. In addition, in participants above 60 years old, copeptin had 75.86% sensitivity and 72.41% specificity at a cut-off value of 460.37 pg/ml.

Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating the high efficacy of a serum biomarker in the diagnosis of TIA. Emergency physicians should search for alternative diagnoses in patients with a low degree of clinical suspicion and a lower copeptin value.

Keywords: Arginine-vasopressin, Copeptin, Emergency, Neurology, Transient Ischemic Attack.

Introduction

Transient ischemic attack (TIA) is described as a short-term period of neurological dysfunction (lasting <24 hours) that develops because of focal cerebral ischemia with no evidence of permanent cerebral infarction (1). Since the definition of TIA, which is the most significant precursor of stroke, is related to subjective criteria, the diagnosis and management of patients with TIA is a clinically difficult challenge for emergency medicine specialists, particularly in an Emergency Department (ED) where magnetic resonance imaging (MRI) is unavailable. It is also reported that 30% to 50% of classically defined TIAs show brain injury on diffusion-weighted MRI (1). Several clinical management models have been proposed to solve this challenge (1, 2). The most commonly used model in clinical practice is the ABCD2 scoring system, and adding various imaging methods and laboratory tests to this system has been reported to be beneficial in recent years (3, 4). However, most of these studies were related to the evaluation of stroke risk, and the number of studies that have evaluated how TIA is diagnosed in the ED is insufficient.

One of the first physiological responses in stroke is the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal

axis (5). Besides, various studies have reported a significant relationship between the arginine-vasopressin level and the severity of stroke (6). However, arginine-vasopressin is challenging to use in clinical practice because of its very short half-life in plasma, its instability in a plasma sample even at -20°C , and its high binding ratio to platelets (7, 8). In recent years, copeptin, which is known to be present in plasma in an amount equal to arginine-vasopressin and more stable and easier to measure, has been investigated as a diagnostic and prognostic marker since it has revealed physiological stress in numerous clinical pathologies (9-11). Thus, we believe that copeptin might be a significant parameter for diagnosing TIA, which is considered a precursor of stroke.

The primary aim of this study was to investigate the utility of copeptin as a potential diagnostic marker for TIA by comparing the plasma copeptin levels of patients with TIA admitted to the ED with the healthy control group. The secondary aim of the study was to evaluate the findings in electrocardiography (ECG), hospital admission MRI, the recurrent cerebrovascular event (re-event) ratio in one year, and the carotid Doppler ultrasonography (US) in patients with TIA group and then to investigate the relationship between these variables and plasma copeptin level.

Materials and Methods

Study Population

This is a prospective single-center study conducted in the ED of Suleyman Demirel University hospital, Emergency Medicine Department. As of 01.03.2020, patients who admitted to the ED with a symptom of functional neurological disorder lasting less than 1 hour in the last 24 hours were examined by a neurologist (VAY) who is one of the authors of the study. All adult patients (above 18 years old) diagnosed with TIA by the neurologist were included in this study. Following the written consent of the patients, blood samples were taken. Also, patients' ECG, MRI, carotid Doppler US findings, and ED outcomes were recorded when available. Every patient was re-evaluated by phone or outpatient clinic control one year after his/her first admission date to examine re-event. Patients were excluded if they met any of the following criteria: had any other acute or chronic illnesses or any drug use, a history of trauma within the last week, a history of alcohol or corticosteroid use within the last week, any underlying morbidity that could have caused neurologic dysfunction, and pregnancy.

A control group was formed from healthy volunteers who had similar gender distribution with the patient group. All exclusion criteria determined for the patient group are also valid for the control group. Written consent was obtained from all the volunteers. All the participants underwent a detailed neurological examination, which was done by the neurologist. Since the mean age of the patient group was high, we encountered difficulty in finding healthy controls who were advanced in age. As a result, the mean ages of the patient and the healthy control groups were not similar. However, we tried to overcome this difficulty by equalizing the number of patients and controls aged over 60 years.

Ethics

The study was approved by the local ethics committee of Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (protocol code: 2020/64). The study was also performed following the principles of the Declaration of Helsinki.

Sample Collection And Measurement Of Serum Copeptin Levels

Peripheral venous blood samples were collected in a gel containing tubes and centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes. Then separated serum samples were stored at -80°C until the study day. Serum copeptin levels were measured with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. According

to the manufacturer's instructions of a commercial ELISA kit (Human Copeptin ELISA Kit, E-EL-H0851, Elabscience, Wuhan, China), a calibration curve was generated by measuring the standard concentrations, and the copeptin concentrations of each sample were calculated from the calibration curve. The detection limit of the ELISA kit was 18.75 pg/ml.

Statistical Analyses

The data were analyzed with SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are presented as the mean \pm SD for numerical variables and frequency (percentage) for categorical variables. Several statistical tests were conducted. To evaluate whether continuous variables conform to the normal distribution curve, the Shapiro-Wilk W test was used. When the result of this test was negative, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used to compare the independent samples. As for categorical variables, a chi-square analysis was performed. We investigated the diagnostic performance of copeptin regarding TIA with a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. The relevant statistical measures (i.e., positive or negative predictive values, sensitivity, and specificity) were estimated relying on the thresholds taken from the curve. We specified the size of the sample based on a power analysis using GPower 3.1.0 (Universität Kiel). The analysis indicated that to be able to achieve a power of 80% combined with 5% false positive and 0.5 effect size, the least number of patients needed to be 38 and that of the controls needed to be 76. The level of significance was determined to be less than 0.05.

Results

The results of ECG, MRI, and carotid Doppler US of 38 patients with TIA, the ED outcome (hospitalization, discharge), risk group distribution (according to ABCD2 scoring), together with the variables regarding one-year re-event incidence and the detailed comparison of serum copeptin levels according to these variables are shown in Table 1. Among all these clinical features, copeptin had a statistical difference only in the re-event parameter. Patients with re-event within 1 year had statistically significantly higher copeptin levels.

The mean serum copeptin level was 435.80 ± 316.45 pg/ml in the patient group, whereas it was 770.20 ± 912.53 pg/ml in the control group (Figure 1). The mean serum copeptin level of patients with TIA was significantly lower ($p = 0.018$). There was no statistical difference between the two groups regarding gender distribution, whereas the mean age of the patients

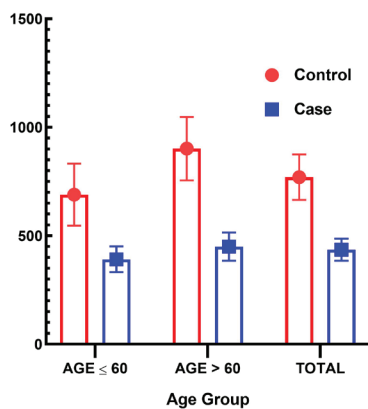


Figure 1
Comparisons of copeptin levels

with TIA was significantly higher compared to the control group ($p < 0.001$) (Table 2). Thus, serum copeptin values of the patient and control groups

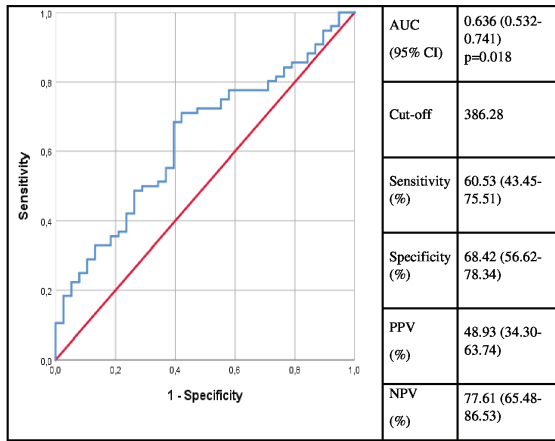
were compared again considering 60 years of age (the 25th percentile within the patient age range) as the criterion, serving as a factor for the ABCD2 score. While no difference regarding serum copeptin level was found between the patients and the controls aged 60 years and below, it was determined that the patient group aged over 60 years had a statistically significantly lower serum copeptin level than the controls (Table 3) (Figure 1). A detailed comparison clinical features of patients according to 60 years was also given in the table 4.

The diagnostic performance of copeptin in TIA was evaluated by a receiver operating curve analysis either in all participants or in participants above 60 years old. Copeptin had a sensitivity of 60.53% and specificity of 68.42% at a cut-off value of 386.28 pg/ml in all participants and sensitivity of 75.86% and specificity of 72.41% at a cut-off value of 460.37 pg/ml in participants above 60 years old. More detailed information is provided in Figures 2 and 3.

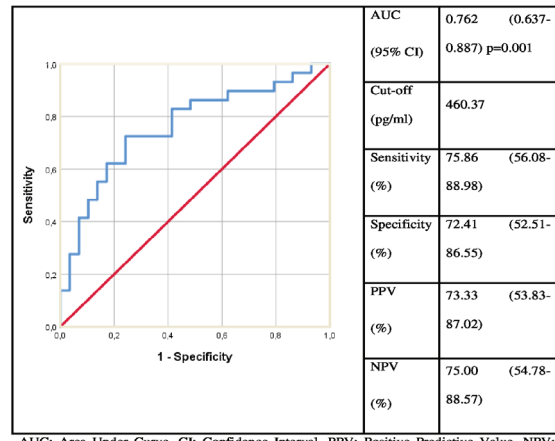
Table 1 Comparison of copeptin levels according to the clinical features of the patients

		n (%)	Copeptin level (pg/ml)	P value
ECG findings	Sinus rhythm	29 (76.3)	463.37 ±354.94	0.499
	Atrial fibrillation	9 (23.7)	346.98 ±102.78	
Outcome in the ED	Hospitalized	30 (78.9)	445.20 ±345.46	1.000
	Discharged	8 (21.1)	400.56 ±181.81	
Risk group according to ABCD2 score	Low (0-3)	8 (21.1)	376.94 ±126.04	0.929
	Moderate (4-5)	22 (57.8)	475.55 ±395.74	
	High (6-7)	8 (21.1)	385.36 ±178.15	
Re-event	Exist	7 (18.4)	487.04 ±138.62	0.049
	Absent	31 (81.6)	424.23 ±344.83	
Acute cerebral infarction in MRI	Exist	14 (36.8)	575.17 ±481.11	0.120
	Absent	24 (63.2)	354.51 ±107.44	
Stenosis in Carotis Doppler US (n:26)	No stenosis	6 (23.2)	366.15 ±88.23	0.943
	<%50	14 (53.8)	519.45 ±494.43	
	%50-70	3 (11.5)	398.38 ±169.94	
	>%70	3 (11.5)	412.60 ±98.83	

ECG: Electrocardiography, MRI: Magnetic Resonance Imaging, US: Ultrasonography, ED: Emergency Department.



AUC: Area Under Curve, CI: Confidence Interval, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value



AUC: Area Under Curve, CI: Confidence Interval, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value

Figure 2
Receiver operating characteristic curve and performance of coeptin in all patients with TIA

Figure 3
Receiver operating characteristic curve and performance of coeptin in patients above 60 years

Table 2 Comparison of patients with TIA and control group according to coeptin level and demographic features

	Patient	Control	P value
Age (mean ±SD)	70.37 ±14.05	53.72 ±20.28	<0.001
Gender (m/f)	23/15	35/41	0.145

SD: Standart Deviation, M: Male, F: Female

Table 3 Comparison of coeptin levels among patients and controls

		Coeptin (mean±SD- mean rank)	P value
Participants <60 y	Patients (n:9)	391.46 ±176.62 -24.44	0.145
	Controls (n:47)	689.18 ±980.95 -29.28	
Participants ≥60 y	Patients (n:29)	449.57 ±350.12 -21.90	0.001
	Controls (n:29)	901.52 ±787.85 -37.10	
All Participants	Patients (n:38)	435.80 ±316.45 -47.13	0.018
	Controls (n:76)	770.20 ±912.53 -62.68	

Discussion

Our study revealed that copeptin could be used reliably to diagnose TIA in the ED. Determining the diagnosis of patients who present to the ED with the complaint of transient neurological dysfunction has always been challenging for emergency physicians. Prabhakaran et al., in their study, reported that the final follow-up diagnosis was different in 60 out of 100 patients diagnosed with TIA in the ED (12). The primary reason for encountering such a diagnostic difficulty is the absence of an objective diagnostic criterion or, more importantly, a diagnostic test. The effectiveness of numerous serum biomarkers has been investigated, but no satisfactory result has been reported until now (13). To the best of our knowledge, this is the first study demonstrating the high efficacy of a serum biomarker in the diagnosis of TIA.

Studies evaluating TIA patients have revealed some information about imaging results. We found two small population studies have systematically assessed perfusion-weighted MRI in the evaluation of TIA patients. In both of these series, perfusion abnormalities were found in approximately one third of patients (14, 15). In another study designed by Widjaja et al, 7.5% of patients showed greater than 50% stenosis on screening with carotid Doppler ultrasound (16). In our study, similarly with literature, 36% of patients have positive MRI findings. However, the number of patients with greater than 50% stenosis on screening with carotid Doppler ultrasound is higher than literature. We think that the reason for this discrepancy is the low number of patients. Nevertheless, we believe that the results of our study are suitable for generalization, especially considering the MRI findings, which are compatible with the literature.

It has been shown that copeptin, a neuropeptide released from the pituitary gland, could be used as a diagnostic and prognostic marker in many neurologic disorders (17). However, studies conducted on copeptin in patients with TIA have focused more on its prognostic value rather than its diagnostic efficacy (18). The most comprehensive study on this topic was conducted by De Marchis et al., and it was reported that the serum copeptin level was significantly high in patients diagnosed with stroke in a three-month period (19). Also, in that study, it was stated that higher copeptin levels improved the prognostic value of the ABCD2 score for the prediction of stroke after TIA (18). Purroy and Katan reported similar results in their studies (20, 21). Even though differences regarding the sample size and methodology were

present between the mentioned studies and ours, our results were consistent with the literature. We also determined that the serum copeptin level was significantly high in patients that re-event was occurred within the one-year period. Based on these findings, we believe that serum copeptin levels would be useful for the prediction of re-event in addition to its diagnostic success in patients with TIA. In the studies mentioned above, the three-month re-event incidence was between 6.0% and 9.3% (18-20). On the other hand, the re-event incidence in our study (18.4%) seemed to be higher than those reported in the literature, but its primary cause was that the follow-up period was as long as one year.

It is well-known that the incidence of cerebrovascular disorder increases with advancing age. Such an increase is also present in patients with TIA; thus, one of the parameters of ABCD2 scoring, which is the most commonly used risk score in clinical practice, is 60 years of age. In our study, it was also determined that most of the patients (76.3%) were over 60 years of age. When we evaluated the patients and controls aged over and under 60 years among themselves, we determined that the sensitivity was 75%, while the specificity was 72% in patients over 60 years of age. Based on this result, we suggest that in patients aged over 60 years with a serum copeptin level above 460 pg/ml, clinicians should focus on pathologies other than TIA, and further tests for TIA would be unnecessary. We also determined that the serum copeptin level was lower in patients with TIA compared to the controls in the group with participants below 60 years. However, such a reduction was not statistically significant. Considering that the high misdiagnosis rate in patients with TIA had been reported to be associated with young age in some studies (22), we suggest that the serum copeptin level is not a reliable parameter particularly among young patients. On the other hand, we believe that a small number of patients aged under 60 years has an effect on that result.

Our study had various limitations. The most important limitation was being single-centered. Besides, even though the number of patients was determined through power analysis, it might be suggested that the number of patients would be relatively small when divided into sub-groups. Since the mean age of the patient group was high, we encountered difficulty in finding healthy controls who were advanced in age. As a result, the mean ages of the patient and the healthy control groups were not similar. However, we tried to overcome this difficulty by equalizing the number of patients and controls aged over 60 years.

Conclusion

In conclusion, our study revealed that the diagnosis of TIA could be reliably made in patients with a serum copeptin level over 386.28 pg/ml. We suggest that emergency physicians should search for alternative diagnoses rather than performing further investigations in patients with a low-degree clinical suspicion together with a smaller serum copeptin value. However, further studies are still required on this subject.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40: 2276.
2. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283–92.
3. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1060–9.
4. Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke* 2009; 40: 2332–6.
5. Fassbender K, Schmidt R, Mössner R, et al. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* 1994; 25: 1105–8. doi: 10.1161/01.STR.25.6.1105
6. Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 113–8.
7. Baumann G, Dingman JF. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. *J Clin Invest*. 1976; 57: 1109–16.
8. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, et al. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest*. 1973; 52: 2340–52.
9. Christ-Crain M. Vasopressin and copeptin in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 283–94. doi.org/10.1007/s11154-019-09509-9.
10. Slowik A, Turaj W, Pankiewicz J, et al. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci*. 2002 Apr 15;196(1-2):27-32. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00018-7.
11. Ahmed N, de la Torre B, Wahlgren NG. Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):206-13. doi: 10.1159/000079943.
12. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, et al. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovasc. Dis*. 2008; 26: 630–5.
13. Dolmans LS, Rutten F, Bartelink MEL, et al. Serum biomarkers in patients suspected of transient ischaemic attack in primary care: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 2019; 9: e031774. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031774
14. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, et al. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 1645–52.
15. Krol AL, Coutts SB, Simon JE, et al. Perfusion MRI abnormalities in speech or motor transient ischemic attack patients. *Stroke*. 2005; 36: 2487–2489.
16. Carroll BA. Duplex sonography in patients with hemispheric symptoms. *J Ultrasound Med*. 1989; 8: 535–540.
17. Dobsa L, Edozien KC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23(2): 172–90.
18. Xu Q, Tian Y, Peng H, et al. Copeptin as a biomarker for prediction of prognosis of acute ischemic stroke and transient ischemic attack: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2017; 40: 465–71.
19. De Marchis GM, Weck A, Audebert H, et al. Copeptin for the prediction of recurrent cerebrovascular events after transient ischemic attack: results from the CoRisk study. *Stroke* 2014; 45: 2918–23.
20. Katan M, Nigro N, Fluri F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology* 2011; 76: 563–6.
21. Purroy F, Suárez-Luis I, Cambray S, et al. The determination of copeptin levels helps management decisions among transient ischaemic attack patients. *Acta Neurol Scand* 2015; 134: 140–7.
22. Bhattacharya P, Nagaraja N, Rajamani K, et al. Early use of MRI improves diagnostic accuracy in young adults with stroke. *J Neurol Sci*. 2013; 324(1-2): 62-4. doi:10.1016/j.jns.2012.10.002

YANIK MERKEZİNDE FİZİKİ YAPI VE SİSTEM DEĞİŞİKLİĞİNİN HASTA ÇIKTILARINA ETKİLERİ

THE EFFECTS OF PHYSICAL STRUCTURE AND SYSTEM CHANGE IN THE BURN CENTER ON PATIENT OUTCOMES

Merve AKIN¹, Günel GARALOVA², Ali Emre AKGÜN¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Genel cerrahi Kliniği, Yanık Tedavi Merkezi, ANKARA

² Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

Cite this article as: Akin M, Garalova G, Akgün AE. The Effects of Physical Structure and System Change in the Burn Center on Patient Outcomes. Med J SDU 2021; 28(3): 473-478.

Öz

Amaç

Yanık yaralanmaları, dünya çapında en yaygın dördüncü yaralanmalardır. Dünyanın farklı coğrafi bölgeleri arasında sosyo-kültürel faktörler, gelişmişlik ve sanayileşme seviyelerine bağlı olarak yanık demografisi ve sonuçlarında önemli farklılıklar görülmektedir. Bu çalışmada ciddi yanık hastalarında yanık tedavi merkezinin fiziki altyapısı ve teknolojik donanımının yenilenmiş olmasının mortaliteye olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında yanık tedavi merkezine başvuran hastaların elektronik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, toplam vücut yanık yüzey alanı (TVYA%), yanık derinliği, yanık yaralanma etiyojisi, yatarak veya ayakta tedavi gereksinimi, inhalasyon hasarı varlığı, hastane yatış gün sayısı, yoğun bakım yatış gün sayısı, ABSI skoru ve mortalite verileri kaydedildi.

Bulgular

1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında yanık merkezine toplam 1406 hasta başvurmuştur. Merkeze başvuran 313 hastada (% 22,3) yanık tedavi algoritmasına göre yatış endikasyonu mevcuttu. Yanık etiyojilerine göre yanıklar en sık haşlanma yanıkları (%48,3) ve ikinci sıklıkla alev yanıkları (%14) idi.

Yatan hastaların TVYA ortalaması %12,6 iken genel TVYA ortalaması %5,03 idi. Çalışmaya dahil edilen 1404 hastanın 16'sında (%1,2) mortalite gelişmişken TVYA'sı %30 ve üzerinde olan hastaların 13'ünde (%22) mortalite gerçekleşti. TVYA %30 ve üzerinde olması ile mortalite arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç

Bu çalışmada yaklaşık 50 yıl hizmet veren bir yanık tedavi merkezinin yeni ve modern bir hastane kompleksi içine taşınmasından sonraki bir yıl içerisinde, merkeze başvuran %30 ve üzerinde yanığı olan hastalarda gerçekleşen mortalite oranının önceki senelere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu da mortalite oranlarını iyileştirmek için uzmanlaşmış yanık merkezi olmanın tek başına yeterli olmadığını aynı zamanda iyileştirilmiş fiziksel koşullar ve gelişmiş teknolojik ekipman altyapısına sahip olmanın da oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yanık, Mortalite, Hastane Donanımı

Abstract

Objective

Burn injuries are the fourth most common injury worldwide. There are significant differences in burn demographics and results between different

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: merveakin.2002@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.07.2021

ORCID IDs of the authors: M.A: 0000-0001-7224-4774; G.G: 0000-0002-4507-3962;

A.E.A: 0000-0002-0389-4922

geographical regions of the world, depending on socio-cultural factors, development and industrialization levels. In this study, it was aimed to evaluate the effect of renewing the physical infrastructure and technological equipment of the burn treatment center on mortality in patients with severe burns.

Materials and Methods

In this study, electronic records of patients admitted to a burn treatment center between January and December 2020 were retrospectively analyzed. Patients' age, gender, total body burn surface area (TBSA%), burn depth, burn injury etiology, presence of inhalation injury, hospitalization, number of hospitalization days, number of intensive care unit stays, ABSI score and mortality data were recorded.

Results

A total of 1406 patients applied to the center between January 1, 2020 and December 31, 2020. Hospitalization was indicated according to the burn treatment algorithm in 313 patients (22.3%) who applied to the center. According to burn etiologies,

the most common burns were scalding burns (48.3%) and the second most frequent was flame burns (14%). While the mean TBSA of hospitalized patients was 12.6%, the overall mean TBSA was 5.03%. While mortality developed in 16 (1.2%) of 1404 patients included in the study, mortality occurred in 13 (22%) patients with a TBSA of 30% or more. A statistically significant correlation was found between a TBSA of 30% and above and mortality ($p<0.05$).

Discussion

In this study, it was observed that the mortality rate in patients with burns of 30% or more who applied to the center within one year after the burn treatment center, which had been in service for 50 years, was moved to a new and modern hospital complex, was lower than in previous years. This shows that it is not enough to be a specialized burn center alone to improve mortality rates, but it is also very important to have improved physical conditions and advanced technological equipment infrastructure.

Keywords: Burn, Mortality, Hospital infrastructure

Giriş

Yanık yaralanması, termal, kimyasal, elektrik, radyasyon maruziyeti veya donma sonrası oluşan önemli morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen doku hasarıdır. Yanık travması, büyük veya küçük cilt yaralanmaları ile birlikte çoklu sistem bozukluklarına sebep olabilen travmalardır. Yanık yaralanmaları dünya çapında hemen her bölgeyi etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Yanık yaralanmaları, dünya çapında en yaygın dördüncü yaralanmalardır (2,3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, düşük ve orta gelirli ülkelerde yılda tahmini 180.000 ölüme neden olmaktadır (4). Dünyanın farklı coğrafi bölgeleri arasında sosyo-kültürel faktörler, gelişmişlik ve sanayileşme seviyelerine bağlı olarak yanık demografisi ve sonuçlarında önemli farklılıklar görülmektedir (5). Bugün, dünya çapında yanık yaralanmalarında en yüksek oranlara sahip üç coğrafi bölge Güney Doğu Asya, Afrika ve Doğu Akdeniz bölgeleridir (3,7).

Gelişmiş ülkelerde, etkili yanık önleme stratejileri, yanık yönetimindeki gelişmeler, uzmanlaşmış yanık tedavi merkezleri, erken eksizyon ve erken yara kapatma teknikleri, beslenme ve metabolik destekler, yanıkların morbidite ve mortalitesinde önemli azalmaya yol açmıştır (5,6). Yanık hastalarında bildirilen ilk lethal dose (LD) 50 (Hastaların %50 sinin öldüğü toplam vücut yanık yüzey alanı (TVYA)) % 30 iken ya-

nık yönetimindeki bu uygulamalar ile LD50 %70'lere kadar yükselmiş hatta bazı serilerde %90 olarak bildirilmiştir (8).

Yanık travmasında mortalite ve morbiditeyi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, yanık yaralanma etiyojisi, toplam yanık vücut yüzey alanı (TVYA) ve yanık derinliği, eşlik eden inhalasyon yanığı, komorbidite varlığı, bu faktörlerin başında gelmektedir.

Bu çalışmada ciddi yanık travması (TVYA \geq %30) hastalarında yanık tedavi merkezinin fiziki altyapısı ve teknolojik donanımının yenilenmiş olmasının mortaliteye olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Helsinki Bildirgesi, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara göre tasarlandı ve Ankara Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (17.02.2021 tarih ve -E1-21-1453 sayı). Bu çalışmada Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi yanık tedavi merkezine başvuran hastaların elektronik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, toplam vücut yanık yüzey alanı (TVYA%), yanık derinliği, yanık yaralanma etiyojisi, yatarak veya ayaktan tedavi gereksinimi, inhalasyon hasarı varlığı, hastane yatış gün sayısı,

yoğun bakım yatış gün sayısı, ABSI skoru ve mortalite verileri kaydedildi. Yanık yüzdeleri lund-browder kartları kullanılarak hesaplandı (9). Hastaların beklenen mortaliteleri Kısaltılmış Yanık Şiddet Skoru (ABSI) kullanılarak belirlendi. Hastalar ayakta ve yatarak tedavi gereksinimlerine göre, yatan hastalar ise mortalite varlığına göre gruplandırıldı. Gruplar arası beklenen ve gerçekleşen mortalite oranları karşılaştırıldı. Veriler mean±standart deviasyon (SD) olarak verildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı dolarak kabul edildi. Karşılaştırmalar t-testleri kullanılarak yapıldı ve kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular

1 Ocak 2020 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimize başvuran toplam 1406 hastadan 2 tanesi yanık sonrası gelişen hipertrofik skar nedeni ile ayakta başvuru olduğundan analizlere dahil edilmemiştir. Hastaların 791'i erkek (%56,3) ve 613'ü (%43,7) kadın olup yaş ortalaması 37 (iqr 23) idi. Merkeze başvuran 313 hastada (%22,3) Yastı ve arkadaşları (10) tarafından yayınlanan yanık tedavi algoritmasına göre yatış endikasyonu mevcuttu.

Yanık derinliğine bakıldığında 593 (%42,2) hastada süperfisiyal dermal, 538 (%38,3) hastada ise derin dermal yanıklar mevcuttu. Diğer hastalarda ise süperfisiyal veya tam kat yanıklar mevcuttu. Yanık etiyojilerine göre yanıklar en sık haşlanma yanıkları (%48,3) ve ikinci sıklıkla alev yanıkları (%14) idi. Hastaların TVYA %1-%100 arasında değişmekteydi. Yatan hastaların TVYA ortalaması %12,6 iken genel TVYA ortalaması %5,03 idi.

Yanık tedavi merkezine yatış verilen hastaların demografik verileri tablo 1 ve 2 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1404 hastanın 16'sında (%1,2) mortalite gelişmişken TVYA'sı %30 ve üzerinde olan hastaların 13'ünde (%22) mortalite gerçekleşti. TVYA %30 ve üzerinde olması ile mortalite arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gerçekleşen mortalitelerin ABSI skoru ile hesaplanan beklenen mortaliteler arasındaki fark tablo 3 de verilmiştir. Hastaların hastanede yatış süreleri değerlendirildiğinde, toplam yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi median (iqr) değerleri sırasıyla 19,5 (30,5) ve 12,5 (20,8) gün olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 1

Yatan Hasta Karakteristikleri

	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta Sayısı	202	111	313
Yaş	38,9	46,5	41
Ortalama TVYA%	%13,1	%11,6	%12,6
Derinlik			
Yüzeyel	3	1	4(%1,27)
Yüzeyel 2. derece	31	20	51(%16,2)
Derin 2. derece	77	55	132(%42,1)
3. Derece	91	35	126(%40,2)
Yanık Etiyolojisi			
Haşlanma	41	53	94(%30)
Konsantre Sıvı	11	20	31(%9,9)
Alev	60	15	75(%23,9)
Parlama	16	-	16(%5,1)
Elektrik	36	1	37(%11,8)
Kimyasal	16	6	22(%7)
Temas	19	13	32(%10,2)
Diğer	3	3	6(%5,1)
Mortalite	9(%4,5)	7(%6,3)	16(%5,1)

Tablo 2 Ciddi Yanık (>TVYA%30) Hastalarının Karakteristikleri

	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta Sayısı	37	18	55
Yaş	35,6	51,5	40,8
Ortalama TVYA%	%40,5	%41	%40,7
Derinlik			
1.Derece	-	-	-
Yüzeysel 2. Derece	1	-	1 (%1,8)
Derin 2. Derece	11	6	17(%31)
3.Derece	25	12	37(%67,2)
Yanık Etiyolojisi			
Haşlanma	5	6	11(%20)
Konsantre Sıvı	1	2	3(%5,4)
Alev	18	6	24(%43,6)
Parlama	2	1	3(%5,4)
Elektrik	7	1	8(%14,5)
Kimyasal	2	1	3(%5,4)
Temas	1	-	1(%1,8)
Diğer	1	1	2(%3,6)
Mortalite,n (%)	7	6	13(%23,6)

Tablo 3 Yatan Hastalarda ABSI skoru Beklenen ve Gerçekleşen Yaşam Yüzdeleri Farkları

ABSI Skoru	Yaşayan Hasta	Gerçek Yaşama Yüzdesi	Beklenen Yaşama Yüzdesi	Fark
2-3	53/53	%100	>%99	Yok
4-5	161/162	%99,38	%98	+1,38
6-7	58/60	%96,6	%80-90	+6,6
8-9	20/29	%68,96	%50-70	Beklenen değerler içinde
10-11	5/7	%71,4	%20-40	+ 31,4
>12	0/2	0	<10	Beklenen değerler ile uyumlu

Tablo 4 Yatan Hastalarda ABSI skoru Beklenen ve Gerçekleşen Yaşam Yüzdeleri Farkları

	Ortalama	Min-Max	Median	Interquartile Range(iqr)
Yoğun Bakım Kalış süresi (gün)	18	1-90	12,5	20,8
Toplam Kalış Süresi (gün)	32,7	2-279	19,5	30,5

Tartışma

DSÖ'nün hastalık yükü çalışmasına göre yanık travması, 4. en sık görülen travma olup yaklaşık olarak yılda 180.000 yanık ilişkili ölüm olduğu bildirilmiştir (3). Günümüzde açılan uzmanlaşmış yanık tedavi merkezlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre mortalitedir (8). Mortalitenin karşılaştırılabilirliğinin sağlanması amacı ile yaş, cinsiyet, TVYA ve inhalasyon yanığı varlığı gibi mortaliteyi etkileyen faktörlerin birlikte değerlendirildiği ve beklenen mortalitenin hesaplanabildiği yanık şiddeti skorları geliştirilmiştir. Bu skordardan Baux, rBaux, ABSI ve BOBI literatürde en sık kullanılanlarıdır. (11-14)

Çalışmamızda gerçekleşen ve beklenen mortalitenin değerlendirilmesi için ABSI skoru kullanılmıştır. Kliniklerimizde gerçekleşen ölüm oranlarının ABSI skoruna uygun olduğu, hatta ABSI 4-5, 8-9 ve 10-11 skorlarında gerçekleşen mortalite oranlarının beklenen mortalite oranlarından düşük olduğu gözlenmiştir.

Literatürde yanığa bağlı mortalitenin <%1 ile %60 arasında değiştiği bildirilmiştir. TVYA > %40 olan hastalarda (çocuk ve erişkin birlikte) mortalitenin %57,9'a kadar arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (16). Ayrıca TVYA'dan bağımsız %1,4-%10,5 arasında değişen mortalite oranları bildiren yayınlar da mevcuttur (17,18).

2019 yılında Güldoğan ve arkadaşları Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yanık Tedavi Merkezinde %30 ve üzerinde TVYA'sı olan hastalarda mortaliteyi %44,2 olarak bildirmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise aynı merkezin yeni ve modern bir hastane kompleksi içine taşınmasından sonrasındaki bir yıl içerisinde, merkeze başvuran tüm yanık hastaları, yatırılarak tedavisi planlanan hastalar ve TVYA>%30 olan hastalardaki mortalite oranlarının sırası ile %1,2 %5,1, %23,6 olarak gerçekleştiği görüldü. Ankara Numune Hastanesi yanık tedavi merkezinin Ankara Şehir Hastanesi bünyesine taşınması ile major yanıklarda mortalite oranının yaklaşık %50 azaldığı tespit edildi. İki yıl içerisinde gerçekleşen bu iyileşmeye, yeni merkezdeki hasta odalarının tek kişilik olması, yoğun bakım odalarında mutlak izolasyon sağlanması, modern ve iklimlendirmenin tam olarak yapıldığı 2 ayrı ameliyat odası bulunması gibi fiziksel koşulların yanı sıra hasta tedavi ve takibinde kullanılan tıbbi cihazların teknolojik donanımlarının yenilenmiş olmasının büyük katkısı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Günümüzde özellikle major yanıkların tedavisinde uy-

gun resüstasyon ve erken eksizyon greft uygulaması sayesinde mortalite oranları azalmaya başlamıştır. Ayrıca uzmanlaşmış yanık merkezlerinin kurulması ve multidisipliner hasta yaklaşımı majör yanıklı hastalarda tedavi başarısını artırmıştır. Bu çalışmada mortalite oranlarını iyileştirmek için uzmanlaşmış yanık merkezi olmanın tek başına yeterli olmadığı aynı zamanda iyileştirilmiş fiziksel koşullar ve gelişmiş teknolojik ekipman altyapısına sahip olmanın mortaliteyi önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Makalenin istatistiksel analizlerine katkılarından dolayı Sayın Okan Erkmen'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Gupta JL, Makhija LK, Bajaj SP. National programme for prevention of burn injuries. Indian J Plast Surg 2010;43: S6–10.
2. Kumar S, Ali W, Verma AK, Pandey A, Rathore S. Epidemiology and mortality of burns in the Lucknow Region, India-A 5 year study. Burns 2013;39:1599-605.
3. WHO, 2018, Burn, Fact sheets. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Accessed August 22, 2020.
4. World Health Organization Geneva. Burns fact-sheets. 2018. [Accessed January 2018] <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
5. Iqbal T, Saaiq M, Ali Z. Epidemiology and outcome of burns: Early experience at the country's first national burns Centre. Burns 2013;39:358-62.
6. Gurbuz K, Demir M, Das K. The Use of Dermal Substitute in Deep Burns of Functional/Mobile Anatomic Areas at Acute Phase After Early Excision and Subsequent Skin Autografting: Dermal Substitute Prevents Functional Limitations. J Burn Care Res. 2020 Sep 23;41(5):1079-1083. doi: 10.1093/jbcr/iraa047. PMID: 32198511.
7. Tripathi S, Basnet SJ. Epidemiology and outcome of hospitalized burns patients in tertiary care center in Nepal: Two year retrospective study. Burns Open 2017;1:16-19.
8. Palmieri TL, Przkora R, Meyer WJ 3rd, Carrougher GJ. Measuring burn injury outcomes. Surg Clin North Am. 2014 Aug;94(4):909-16. doi: 10.1016/j.suc.2014.05.010. PMID: 25085096.
9. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH. American Burn Association Consensus Conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res 2007; 28: 776-90.
10. Yastı AÇ, Şenel E, Saydam M, Özok G, Çoruh A, Yorgancı K. Guideline and treatment algorithm for burn injuries. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2015 Mar;21(2):79-89. doi: 10.5505/tjtes.2015.88261. PMID: 25904267.
11. Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the baux score. J Trauma. 2010 Mar;68(3):690-7. doi: 10.1097/TA.0b013e3181c453b3. PMID: 20038856.
12. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. Ann Emerg Med. 1982 May;11(5):260-2. doi: 10.1016/s0196-0644(82)80096-6. PMID: 7073049.
13. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. N Engl J Med. 1998 Feb 5;338(6):362-6. doi: 10.1056/NEJM199802053380604. PMID: 9449729.

14. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med.* 1998 Feb 5;338(6):362-6. doi: 10.1056/NEJM199802053380604. PMID: 9449729.
15. Guldoğan CE, Kendirci M, Gundoğdu E, Yastı AC. Analysis of factors associated with mortality in major burn patients. *Turk J Surg* 2019; 35 (3): 155-164.
16. Albayrak Y, Temiz A, Albayrak A, Peksöz R, Albayrak F, Tanrikulu Y. A retrospective analysis of 2713 hospitalized burn patients in a burns center in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24:25-30
17. Brusselsaers N, Juhász I, Erdei I, Monstrey S, Blot S. Evaluation of mortality following severe burns injury in Hungary: external validation of a prediction model developed on Belgian burn data. *Burns.* 2009 Nov;35(7):1009-14. doi: 10.1016/j.burns.2008.12.017. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501970.
18. Coruh A, Gunay GK, Esmoğlu A. A seven-year burn unit experience in Kayseri, Turkey: 1996 to 2002. *J Burn Care Rehabil.* 2005 Jan-Feb;26(1):79-84. doi: 10.1097/01.bcr.0000150301.80601.95. PMID: 15640740.

AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİNDE PULSE STERÖİD TEDAVİSİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF PULSE STEROID THERAPY ON MORTALITY IN SEVERE COVID-19 PNEUMONIA

Ahmet BİNDAL¹

¹ Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, ŞANLIURFA

Cite this article as: Bindal A. Effect of Pulse Steroid Therapy on Mortality in Severe COVID-19 Pneumonia. Med J SDU 2021; 28(3): 479-486.

Öz

Amaç

COVID-19 hastalığının süreci esnasında ortaya çıkan hiperinflatuar fazda kullanılan pulse steroid tedavisinin hastaların inflamatuvar belirteçlerine ve klinik durumlarına etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada hiperinflatuar faz nedeniyle pulse steroid (yüksek doz metilprednizolon) ile tedavi edilen, COVID-19 PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testi pozitif olan 30 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik durumları ve inflamatuvar belirteçleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar; yaş, cinsiyet, entübasyon durumu, klinik düzelme, taburculuk, mortalite oranı, tedavi başlangıcından 24-48-72. saat ve 7. günde ölçülen; C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, oksijen saturasyon değeri ve lenfosit sayısı açısından değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda pulse steroid tedavisi alan 21 erkek, 9 kadın olmak üzere 30 hasta incelendi. Ortanca yaş 66 [31-88] olarak hesaplandı. Çalışmada 15 (%50) hasta vefat etmiş olup, bunun 11'i erkek, 4'ü kadın hastaydı. Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldıklarında; pulse steroid tedavisi sonrası 72. saat ve 7. günde ölçülen ferritin, CRP, prokalsitonin değerlerinin yaşayan hasta grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. (sırasıyla

72. saat p= 0,01; 0,08 ; <0,05) (sırasıyla 7. gün p = 0,01; 0,07 ; <0,05)

Sonuç

Pulse steroid tedavisi sonrası ferritin, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin anlamlı olarak azalması ve bu azalmanın yaşayan hasta grubunda daha belirgin olması, steroidlerin hiperinflatuar süreçlerde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pulse steroid tedavisi, CRP, ferritin

Abstract

Objective

We aimed to observe the effect of pulse steroid therapy used in the hyperinflammatory phase that occurs during the course of the COVID-19 disease on the inflammatory markers and clinical conditions of the patients.

Materials and Methods

In this study, 30 patients with positive COVID-19 PCR (polymerase chain reaction) test who were treated with pulse steroid (high-dose methylprednisolone) due to the hyperinflammatory phase were evaluated. The clinical conditions and inflammatory markers of the patients were retrospectively analyzed. Patients were evaluated in terms of age, gender,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.ahmetbindal@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.08.2021

ORCID IDs of the authors: A.B: 0000-0002-1971-6856

intubation status, clinical improvement, discharge, mortality rate, 24th, 48th, 72nd hours and 7th days after treatment initiation, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, oxygen saturation values, lymphocyte count.

Results

A total of 30 patients; 21 male and 9 female, who received pulse steroid therapy were examined. The median age was calculated as 66 [31-88]. In the study, 15 (50%) patients died, of which 11 were male and 4 were female. When the survived and deceased patients were compared, it was observed that the values of ferritin, CRP procalcitonin measured at

72 hours and 7 days after pulse steroid treatment decreased significantly in the survived patient group. (72nd hour p-values=0.01-0.08- <0.05, respectively) (7th day p-value=0.01-0.07-<0.05, respectively)

Conclusion

The significant decrease in inflammatory markers such as ferritin and CRP after pulse steroid therapy and the fact that this decrease is more obvious in the survived patient group suggests that steroids can be used in hyperinflammatory processes.

Keywords: COVID-19, pulse steroid therapy, CRP, ferritin

Giriş

SARS-CoV-2'nin (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) sebep olduğu COVID-19 (coronavirus disease-19) hastalığı, ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 Betacoronavirüs ailesinden tek sarmallı RNA virüsüdür. COVID-19 tanısı alan hastaların %80'inde semptom görülmezken ya da hafif semptomlar görülürken, %20'sinde hastane yatışı gerekmektedir. Hastanede takip edilen hastaların %5'inde yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda da %70'e yakın mortalite oranları görülmektedir (1-3).

Hastalığın başlangıç evresinde solunum yollarında viral enfeksiyon izlenirken (faz 1), tablonun ilerlemesiyle birlikte gelişen pnömoni ile non- hipoksik (faz 2a), hipoksik (faz 2b) dönem ve sonrasında hiperinflamatuar (faz 3) dönem görülebilmektedir (4). Hiperinflamatuar faza sebep olan hiperinflamatuar yanıt; proinflamatuar sitokinlerin aşırı yapımının neden olduğu çoklu organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilen klinik durumdur (5).

Hiperinflamatuar cevapta mortalitenin yüksek olması ve pandemi nedeniyle de hasta sayısı beklentisinin çok fazla olması hiperinflamatuar faza yönelik birçok tedavi yönteminin denenmesine sebep olmuştur (6-8). Bu amaçla IL (interlökin)-1 reseptör antagonistleri (anakinra), IL-6 reseptör antagonistleri (tocilizumab) ve son dönemde de kullanımı yaygınlaşmaya başlayan yüksek doz steroid tedavileri kullanılmaktadır (9-11). Hiperinflamatuar fazda olup pulse steroid tedavisi alan hasta gruplarında; kontrol grubuna kıyasla, klinik düzelmenin daha hızlı olduğu ve mortalite oranlarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (12).

Bu çalışmada hiperinflamatuar fazda olan hastalarda

kullanılan pulse steroid tedavisinin laboratuvar ve klinik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada çalışma sürecince etik ilkelere uyularak, Mayıs 2020- Mart 2021 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve COVID-19 PCR testi pozitif olup yaygın pulmoner infiltrasyonları olan ve/veya takipleri esnasında infiltrasyonları artan, laboratuvar ve klinik olarak hiperinflamatuar fazda olduğu düşünülerek standart tedaviye ilave olarak pulse steroid tedavisi uygulanan hastalar, retrospektif olarak klinik ve inflammatuar belirteç seviyeleri açısından incelendi. Çalışmadaki hastalara, intravenöz yoldan 1 gr (gram) metilprednizolon 3 gün ve takibinde 7 gün 1 mg/kg (miligram/kilogram) metilprednizolon olacak şekilde 10 günlük tedavi protokolü uygulandı.

Hastalar; yaş, cinsiyet, entübasyon durumu, klinik düzelme durumu, taburculuk, mortalite oranı, tedavi öncesi ve tedavi başlaması sonrası 24-48-72. saat ve 7. gün C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, oksijen saturasyonu değerleri ve lenfosit sayısı açısından incelendi.

Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.12.2021 tarih ve 04 sayılı oturuma ait 33 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirirken istatistiksel analizler için "SPSS for windows v.15" istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Normal dağılan değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SS) şeklinde, normal dağılmayan değişkenler ise

median [minimum (min)- maksimum (max)] olarak sunulmuştur. Bağımlı değişkenler normal dağılmıyor ise Friedman testi ile, normal dağılıyorsa tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile; bağımsız değişkenler normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi ile, normal dağılıyorsa bağımsız örneklem T testi ile incelenmiştir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Toplamda pulse steroid tedavisi alan 21 erkek, 9 kadın olmak üzere 30 hasta incelendi. Ortanca yaş 66 [31-88] olarak hesaplandı. 20 hastada (%66) klinik düzelme olurken, klinik düzelme olan bu 20 hastanın 15'i (%75) başka servislere taburcu oldu. Klinik düzelme olan hastalar içerisindeki 5 hasta yoğun bakım takipleri esnasında ikincil bakteriyel enfeksiyon nedeniyle öldü. Çalışmada 15 (%50) hasta ölmüş olup bunun 11'i erkek, 4'ü kadın hastaydı. Erkek hastaların %52'si, kadın hastaların %44'ü öldü. Pulse steroid uyguladığımız 20 hasta entübe, 10 hasta yüksek akım nazal oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) tedavisi ile izlendi. (Tablo 1)

Pulse steroid tedavisi başlanması sonrası, 48. saat ferritin değeri (median değeri: 1153 ng/dl [228- 2236]) ile 7. gün ferritin değeri (median değeri: 807 ng/dl [316-

1675] arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. ($p=0,003$) (Tablo 2) Yaşayan ve ölen hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubunda 72. saat ferritin median değerinin 1135 ng/dl [724- 828], yaşayan grupta 72. saat ferritin median değerinin 817 ng/dl [205- 1233] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,01$) Ölen hasta grubunda 7. gün ferritin median değeri 945 ng/dl [412- 1675] saptanırken, yaşayan grupta 7. gün ferritin median değeri 646 ng/dl [316- 1609] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,01$) (Tablo 2)

Pulse steroid tedavisi başlanması sonrası, 72. saat CRP değeri (median değeri: 93 mg/l [5- 211]) ile 7. gün CRP değeri (median değeri: 45 mg/l [4- 309]) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi. ($p:0,003$) (Tablo 3) Yaşayan ve ölen hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubunda 72. saat CRP median değerinin 136 mg/l [20-211], yaşayan grupta 72. saat CRP median değerinin 62 mg/l [5- 185] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,008$) Ölen hasta grubunda 7. gün CRP median değeri 88 mg/l [25-309] saptanırken, yaşayan grupta 7. gün CRP median değeri 34 mg/l [4- 129] olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,007$) (Tablo 3)

Tablo 1 Demografik veriler

Toplam hasta sayısı n=30	Kadın n=9	Erkek n=21	
Ortanca yaş (genel:)	67	66	66
Ölen	n:4	n:10	n:15
Yaşayan	n:5	n:11	n:15
Entübasyon durumu	n:5	n:15	

Tablo 2 Ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	48. saat	7. gün	P değeri
Ferritin	1153 ng/dl [228- 2236]	807 ng/dl [316- 1675]	0,003
	yaşayan	ölen	
Ferritin (72. saat)	817 ng/dl [205- 1233]	1135 ng/dl [724- 828]	0,01
Ferritin (7. Gün)	646 ng/dl [316- 1609]	945 ng/dl [412- 1675]	0,01

Pulse steroid tedavisi öncesi prokalsitonin median değeri 0,22 ng/ml [0,04- 0,5], 72. saat prokalsitonin median değeri 0,16 ng/ml [0,04- 2,96] ve 7. gün prokalsitonin median değeri 0,11 ng/ml [0,01- 4,28] olarak bulundu. Tedavi öncesi prokalsitonin değeri, 72. saat ve 7. günle karşılaştırıldığında; tedavi öncesi döneme göre, prokalsitonindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,004$ - $p=0,02$) (Tablo 4). Ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldıklarında; ölen hasta grubu için prokalsitonin 72. saat median değeri (0.31 ng/ml [0.07- 2.96]) ile yaşayan grup prokalsitonin 72. saat median değeri (0.07 ng/ml [0.04- 0.46]) arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Ölen ve yaşayan hastalar tedavinin 7. günü karşılaştırıldıklarında; ölen grup için prokalsitonin 7. gün değeri (median değeri:0.40 ng/ml [0.08- 4,28]), yaşayan gruba göre (median: 0.11 ng/ml [0.01- 0.20]) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Pulse steroid tedavisi öncesi lenfosit sayısı ve tedavinin 7. günü lenfosit sayısı karşılaştırıldığında tedavi öncesi lenfosit sayısı (705 ± 230 1/mm³) ve tedavinin 7. günü lenfosit sayısı (842 ± 467 1/mm³) arasında anlamlı fark saptandı. ($p=0,04$) (Tablo 5) Ölen ve yaşayan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; tedavinin 72. saatinde ölen hasta grubunda lenfosit sayısı (493 ± 189 1/mm³), yaşayan gruba göre (750 ± 79 1/mm³) anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,04$) (Tablo 5).

Pulse steroid tedavisi öncesi saturasyon değeri ($84\pm 4,9$) ile tedaviye başladıktan sonra 24. saat ($86\pm 4,9$), 48. saat ($87\pm 5,3$) ve 72. saatlerinde ($88\pm 5,3$) ölçülen saturasyon değeri arasında anlamlı olarak fark saptandı (sırası ile $p= 0,001$, $p=0,006$, $p=0,02$) (Tablo 6).

Tablo 3 CRP değerlerinin karşılaştırılması

CRP	72. saat	7. gün	P değeri
	93 mg/l [5- 211]	45 mg/l [4- 309]	0,03
	yaşayan	ölen	
CRP (72. saat)	62 mg/l [5- 185]	136 mg/l [20-211]	0,008
CRP (7. Gün)	34 mg/l [4- 129]	88 mg/l [25-309]	0,007

Tablo 4 Prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	72. saat	7. gün	P değeri
Prokalsitonin	0,22 ng/ml [0,04- 0,5]	0,16 ng/ml [0,04- 2,96]	0,11 ng/ml [0,01- 4,28]	0,004* 0,002†
	yaşayan	ölen		
Prokalsitonin (72. saat)	0,07 ng/ml [0.04- 0.46]	0,31 ng/ml [0,07- 2,96]		<0,05
Prokalsitonin (7. gün)	0,11 ng/ml [0.01- 0,02]	0,4 ng/ml [0,08- 4,28]		<0,05

*Tedavi öncesi değerlerin 72.saat değeriyle karşılaştırılması †Tedavi öncesi değerlerin 7.gün değeriyle karşılaştırılması

Tablo 5 Lenfosit sayılarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	7. gün	P değeri
Lenfosit sayısı	705 ± 230 1/mm ³	842 ± 467 1/mm ³	0,04
	yaşayan	ölen	
Lenfosit sayısı (72. saat)	750 ± 79 1/mm ³	493 ± 189 1/mm ³	0,04

Tablo 6

Tedavi öncesi saturasyon değeriyle tedavinin 24., 48. ve 72. saatindeki saturasyonun karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	24. saat	48. saat	72. saat	P değeri
Saturasyon	84±4,9	86±4,9	87±5,3	88±5,3	p=0,001* p=0,006† p=0,02‡

*Tedavi öncesi ve 24.saatteki değerin karşılaştırılması † Tedavi öncesi ve 48.saatteki değerin karşılaştırılması

‡ Tedavi öncesi ve 72.saatteki değerin karşılaştırılması

Tartışma

Hiperinflamatuvar faza sebep olan hiperinflamatuvar yanıt; proinflamatuvar sitokinlerin aşırı yapımının neden olduğu çoklu organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen klinik durumdur (5). Hiperinflamatuvar süreçte virüsün neden olduğu makrofaj, natural killer ve sitotoksik lenfosit gibi hücrelerin sürekli uyarılmasının sonucu olarak aşırı sitokin yapımı söz konusudur (13). Bu süreçte ortaya çıkan sitokinler de vasküler geçirgenlik artışından, endotel hasarına kadar organ disfonksiyonu ile sonuçlanan durumlara yol açabilmektedir (14).

Pandemi sürecinin devam etmesi ve etkilenen hasta sayısının fazla olması hiperinflamatuvar süreçte bu kaskatı kırabilecek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini ya da uygulanmasını gündeme getirmiştir. Kortikosteroidler inflamatuvar süreçlerde yer alan farklı hücre tiplerini etkileyerek antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Makrofaj ve fibroblastların proliferasyon ve fonksiyonlarını inhibe ederler. Benzer şekilde IL-1, IL-6, TNF (tümör nekroz faktör) alfa gibi sitokinlerin hem yapımını hem de serbestleşmesini inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir (15). Araşidonik asit metabolitlerinin yapımını etkiler ve aynı zamanda endotel hücrelerindeki proinflamatuvar cevabı baskırlarlar (16).

Steroidlerin antiinflamatuvar etkisinin olması COVID-19 enfeksiyonu sonrası gelişen hiperinflamatuvar durumlarda; inflamasyonu baskılamak, inflamatuvar etkileri sınırlamak amacıyla kullanımını akla getirmiştir. Bu ilaçlar klinik pratikte çok yaygın olarak kullanılmaktadır (17-21). Birçok klinisyen tarafından yaygın olarak kullanılması uygulanabilme kolaylığı oluşturmuş; düşük maliyeti ve olası yanıtlarıyla da hiperinflamatuvar yanıtı baskılamada alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmüştür. COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı konusu halen belirsizliğini korumakla beraber daha önce ortaya çıkan SARS-CoV olgularında kortikosteroid kullanımı tartışılmış, etkinliği veya klinik faydası olmadığına yönelik tartışmalar netlik kazanmamıştır (22-24).

Sung ve arkadaşları SARS-CoV hastalarında anti-viral tedaviye eklenen yüksek doz metilprednizolon tedavisinin klinik düzelmeye neden olduğunu ancak bu etkinliği kanıtlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaların olması gerektiğini göstermiştir (25). David ve arkadaşları yaptığı çalışmada, MERS-CoV (middle east respiratory syndrome- coronavirus) hastalığında kortikosteroid kullanımının viral klirensi azalttığını belirterek steroid kullanımının olası zararlarını ortaya koymuştur (26). Wang ve arkadaşlarının yayınladıkları 52 çalışmayı içeren meta-analizde, toplamda incelenen 15710 olguda; kortikosteroid tedavisi alan COVID-19 hastalarında klinik olarak düzelmeye izlenmediği, bu grupta viral klirensin azaldığı, sağ kalıma herhangi faydasının olmadığı ve kortikosteroid kullanılacaksa bile son derece dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (27). Russel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalığında kortikosteroid tedavisinin klinik olarak bir faydasının olmadığını; daha önceki yıllarda ortaya çıkmış SARS-CoV ve MERS-CoV hastalığında oluşan akut akciğer hasarının düzelmesinde faydasının olmadığı gibi yine bu gruplarda yapılan çalışmalarda kortikosteroid nedenli avasküler nekroz, osteoporoz gibi komplikatif durumların geliştiğini belirtmişlerdir (6). Bu çalışmada sadece pulse steroid tedavisi alan hastalar incelendiği için klinik seyir veya mortalite açısından karşılaştırılma yapılamamıştır. Hastalarda kortikosteroid ilişkili olduğu düşünülen herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Horby ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada (RECOVERY) deksametazon tedavisi alan 2014 hasta, standart tedavi alan 4321 hastayla karşılaştırılmış, deksametazon alan hasta grubunda; oksijen desteği ve mekanik ventilatör gereksiniminin olduğu hastalarda mortalitenin belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (28). Ancak RECOVERY çalışmasında kullanılan deksametazon dozunun (6 mg), bu çalışmada kullanılan eş değer kortikosteroidde göre oldukça düşük düzeyde olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Colledge ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; sitokin fırtınasında olan hastalar 2 gruba

ayrılıp 1. grup hastalar standart tedaviye ek olarak tocilizumab tedavisi, diğer grup da bu tedavilere ilave olarak glukokortikoid tedavisi ile tedavi edilmiş. Her iki grup hastada da inflamatuvar belirteçlerin belirgin olarak azaldığı ancak sağ kalımın standart tedavi+ tocilizumab tedavisi+ glukokortikoid tedavisi alan grupta belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (29). Yaptığımız çalışmada diğer tedavi seçenekleri ile ilgili bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Bu çalışma ile hiperinflamatuvar sürecin önemli bir belirteci olan ferritin seviyesinin; tedavinin başlamasıyla anlamlı olarak gerilediğini, yine klinik düzelmeye olan hastalarda da bu belirtecin ölen hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Lopez ve arkadaşları yüksek doz kortikosteroid kullandıkları hastalarda mortalitenin belirgin olarak azaldığını ve 30 günlük süreçte bakılan proinflamatuvar sitokinlerin, ferritin, IL-6, D-dimer, LDH (laktat dehidrogenaz), CRP değerlerinin yaşayan hasta grubunda belirgin olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (30). Muhammad ve arkadaşları; COVID-19 sonrası gelişen ARDS (akut respiratuar distress syndrome) tablosunda olan, günde 2 kez 8 mg deksametazon ve günde 2 kez 40 mg metilpredizolon alan 2 hasta grubunu karşılaştırdıkları çalışmada her iki grupta da parsiyel oksijen basıncında artma ve ferritin, CRP değerlerinde azalma saptamışlardır (31). Tarafımızca yapılan bu çalışma ile tedavi grupları karşılaştırılmamıştır ancak pulse steroid tedavisi başlanması sonrası 7. günde değerlendirilen CRP değerleri ölen hasta grubunda, yaşayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi, ölen hasta grubunda görülen bakteriyel enfeksiyonlar olabilir ancak CRP yüksekliğinin sebat etmesinin hastalığın klinik seyrini ön görmede yeri olabileceği düşünülmüştür. Mareev ve arkadaşlarının yapmış olduğu kontrollü çalışmada 1 gr metilprednizolon verdikleri hastaları (n: 17, kontrol grubu:17) D-dimer, CRP, radyolojik görüntüleme açısından retrospektif olarak incelemişler. Metilprednizolon tedavisi alan grupta CRP, D-dimer seviyelerinde ve hastaların solunum sıkıntısında belirgin olarak azalma ve oksijen saturasyon değerlerinde düzelmeye saptamışlardır (32). Miguel ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada; 3 gün yüksek doz steroid tedavisi sonrası verilen deksametazon tedavisinin CRP, D-dimer ve LDH (laktat dehidrogenaz) değerlerinde azalma ve iyileşme süresinin kısaltıldığını göstermiştir (33). Pularkurthi ve arkadaşlarının yayınladıkları meta-analizde inceledikleri 7 randomize kontrollü çalışma ve inceledikleri standart tedavi (n: 4942), standart tedavi + kortikosteroid tedavisi (n:2795) alan 7737 hastada, kortikosteroid alan grupta mortalitenin ve mekanik ventilatör gereksiniminin daha az olduğunu gözlemişlerdir (34). Çalışmamızda ise farklı tedavi pro-

tokolleri ile karşılaştırma yapılmasa da; ferritin, CRP, prokalsitonin düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Özellikle ölen hasta grubunda inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek seyrettiği görüldü. Bu belirteçlerin hastalık seyrini öngörmede kullanılabileceği düşünülmüştür.

Steroid tedavisinin lenfopeniye neden olma ya da var olan lenfopeniyi derinleştirme gibi bir etkisi olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfopeninin hem COVID-19 hastalarında hem de rastlantısal olarak saptanan lenfopeninin mortalite ile ilişkisinin olabileceği gösterilmiştir (35, 36). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 115 COVID-19 hastası incelenmiş, 54 hastanın yoğun bakım kabulünde lenfopenik olduğu, lenfopenik olan hastalarda da pnömoninin daha ağır olduğunu belirtilmiştir (37). Bu çalışma ile yukarıda belirtilen çalışmaları destekleyecek şekilde; ölen ile yaşayan hasta grupları tedavinin 72. saatindeki lenfosit sayıları açısından kıyaslandığında, ölen hastalardaki lenfosit sayısında anlamlı bir düşüklük olduğu saptanmıştır. Ölen hastalarda lenfosit sayısının anlamlı olarak düşük olması; tedavi etkinliğini değerlendirmede ve hastalık seyrini öngörmede lenfosit sayısının belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç

Çalışmamızda saptanan; pulse steroid tedavisi sonrası ferritin, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin anlamlı olarak azalması ve bu azalmanın yaşayan hasta grubunda daha belirgin olması, steroidlerin hiperinflamatuvar süreçlerde kullanılabileceği düşüncesini ortaya koymaktadır. Kontrol grubunun olmaması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. COVID-19'a bağlı hiperinflamatuvar durumlarda pulse steroidlerin kullanımının, tedavi protokolünde yerini belirlemek amacıyla daha geniş serilerle randomize kontrollü çalışmalar yapılmalı ve bu çalışmaların meta-analizlerin yorumlanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.02.2021 tarihli 04 sayılı oturumun 33 numaralı kararı ile çalışma sürecinde etik ilkelere bağlı kalınarak yapılmıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada belirtilmesi gereken herhangi çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Çalışma herhangi kurum desteği alınmadan yapılmıştır.

Kaynaklar

- [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020;41(2):145-51. PubMed PMID: 32064853. Epub 2020/02/18.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506. PubMed PMID: 31986264. Pubmed Central PMCID: PMC7159299. Epub 2020/01/28. eng.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020;382(21):2012-22. PubMed PMID: 32227758. Pubmed Central PMCID: PMC7143164. Epub 2020/04/01. eng.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2020;39(5):405-7. PubMed PMID: 32362390. Pubmed Central PMCID: PMC7118652. Epub 2020/05/05. eng.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033-4. PubMed PMID: 32192578. Pubmed Central PMCID: PMC7270045. Epub 2020/03/21. eng.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5. PubMed PMID: 32043983. Pubmed Central PMCID: PMC7134694. Epub 2020/02/12. eng.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9. PubMed PMID: 32031570. Pubmed Central PMCID: PMC7042881. Epub 2020/02/08. eng.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology*. 2020;214:108393. PubMed PMID: 32222466. Pubmed Central PMCID: PMC7102614. Epub 2020/03/31. eng.
- Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020;80(13):1267-92. PubMed PMID: 32696108. Pubmed Central PMCID: PMC7372203 Epub 2020/07/23. eng.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(20):10970-5. PubMed PMID: 32350134. Pubmed Central PMCID: PMC7245089. Epub 2020/05/01. eng.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;5(5):799-806. PubMed PMID: 33433263. Pubmed Central PMCID: PMC8086530. Epub 2021/01/13. eng.
- Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*. 2020;56(6). PubMed PMID: 32943404. Pubmed Central PMCID: PMC7758541 Epub 2020/09/19. eng.
- Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British journal of haematology*. 2001;114(4):761-9. PubMed PMID: 11564062. Epub 2001/09/21. eng.
- Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *The American journal of emergency medicine*. 2008;26(6):711-5. PubMed PMID: 18606328. Epub 2008/07/09. eng.
- Awasthi S, Wagner T, Venkatakrishnan AJ, Puranik A, Hurchik M, Agarwal V, et al. Plasma IL-6 levels following corticosteroid therapy as an indicator of ICU length of stay in critically ill COVID-19 patients. *Cell death discovery*. 2021;7(1):55. PubMed PMID: 33723251. Pubmed Central PMCID: PMC7958587 Epub 2021/03/17. eng.
- Zielińska KA, Van Moortel L, Opendakker G, De Bosscher K, Van den Steen PE. Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*. 2016;7:592. PubMed PMID: 28018358. Pubmed Central PMCID: PMC5155119. Epub 2016/12/27. eng.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(3):267-76. PubMed PMID: 32043986. Epub 2020/02/12. eng.
- Zhang G, Wang J, Yao G, Shi B. Efficacy of high-dose methylprednisolone pulse therapy in the treatment of enterovirus 71 encephalitis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016;29(4 Suppl):1421-7. PubMed PMID: 27592493. Epub 2016/09/07. eng.
- Fujinaga S, Sakuraya K. Inhibitory effect of steroid on absorption fever after percutaneous renal biopsy. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2019;61(5):512-3. PubMed PMID: 31099057. Epub 2019/05/18. eng.
- Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;47(1):26-37. PubMed PMID: 23567983. Epub 2013/04/10. eng.
- Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2016;1(7):1152-65. PubMed PMID: 27028990. Pubmed Central PMCID: PMC7169165. Epub 2016/03/31. eng.
- Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sanchó-López A, Mills-Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(9). PubMed PMID: 32571831. Pubmed Central PMCID: PMC7449182. Epub 2020/06/24. eng.
- Selvaraj V, Dapaah-Afryie K, Finn A, Flanigan TP. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *Rhode Island medical journal (2013)*. 2020;103(6):39-43. PubMed PMID: 32570995. Epub 2020/06/24. eng.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9):e343. PubMed PMID: 16968120. Pubmed Central PMCID: PMC1564166. Epub 2006/09/14. eng.
- Sung JJ, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PK, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax*. 2004;59(5):414-20. PubMed PMID: 15115870. Pubmed Central PMCID: PMC1746995. Epub 2004/04/30. eng.
- Hui DS. Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(6):700-1. PubMed PMID: 29227752. Epub 2017/12/12. eng.
- Wang J, Yang W, Chen P, Guo J, Liu R, Wen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2021;16(4):e0249481. PubMed PMID: 33882090. Pubmed Central PMCID: PMC8059814. Epub 2021/04/22. eng.

28. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704. PubMed PMID: 32678530. Pubmed Central PMCID: PMC7383595. Epub 2020/07/18. eng.
29. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Medicina clinica*. 2020;155(4):159-61. PubMed PMID: 32532461. Pubmed Central PMCID: PMC7250763 patients. Epub 2020/06/14. eng
30. López Zúñiga M, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, et al. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PloS one*. 2021;16(1):e0243964. PubMed PMID: 33507958. Pubmed Central PMCID: PMC7842890. Epub 2021/01/29. eng.
31. Rana MA, Hashmi M, Qayyum A, Pervaiz R, Saleem M, Munir MF, et al. Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO2/FiO2 Ratio Among COVID-19 Patients. *Cureus*. 2020;12(10):e10918. PubMed PMID: 33194485. Pubmed Central PMCID: PMC7657375. Epub 2020/11/17. eng.
32. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS, et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFLammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15-29. PubMed PMID: 32720612. Epub 2020/07/29. eng
33. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PloS one*. 2021;16(5):e0252057. PubMed PMID: 34033648. Pubmed Central PMCID: PMC8148307. Epub 2021/05/26. eng.
34. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2021;100(20):e25719. PubMed PMID: 34011029. Pubmed Central PMCID: PMC8137023. Epub 2021/05/21. eng.
35. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*. 2020;225:31-2. PubMed PMID: 32569607. Pubmed Central PMCID: PMC7305732. Epub 2020/06/23. eng.
36. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA network open*. 2019;2(12):e1916526. PubMed PMID: 31790569. Pubmed Central PMCID: PMC6902755 Epub 2019/12/04. eng.
37. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PloS one*. 2020;15(11):e0241659. PubMed PMID: 33206680. Pubmed Central PMCID: PMC7673513. Epub 2020/11/19. eng.

THE IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSIONS OF MISMATCH REPAIR GENES MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 IN GASTRIC CANCER; A TISSUE MICROARRAY STUDY

HATALI EŞLEŞME GENLERİNDEN MLH1, PMS2, MSH6, MSH2'İN MİDE KANSERLERİNDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU; BİR DOKU MİKROARRAY ÇALIŞMASI

Gamze ERKİLİNÇ¹, Nermin KARAHAN¹, Şirin BAŞPINAR¹, Zümrüt Arda KAYMAK², Şehnaz EVRİMLER³

¹ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, ISPARTA

² Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, ISPARTA

³ Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, ISPARTA

Cite this article as: Erkilinç G, Karahan N, Başpınar Ş, Kaymak ZA, Evrimler Ş. The Immunohistochemical Expressions of Mismatch Repair Genes MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 in Gastric Cancer; A Tissue Microarray Study. Med J SDU 2021; 28(3): 487-497.

Öz

Amaç

Mide kanserinde MLH1, PMS2, MSH6, MSH2'in immünhistokimyasal ekspresyonları ile klinikopatolojik parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Yüzüç primer mide adenokarsinom ve tümörsüz 27 mide mukozasına ait doku mikroarray (DMA) kesitlerine immünhistokimyasal uygulama yapıldı. Tüm markerlar nükleer boyanma açısından değerlendirildi. Markerlardan herhangi birinde negatiflik eksiklik olarak kabul edildi. Daha sonra hatalı eşleşme genlerinde eksiklik var (dMMR) ve hatalı eşleşme genleri sağlam (pMMR) olmak üzere 2 alt grup arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular

Histopatolojik olarak intestinal ve intestinal olmayan alt tiplerinden, MSH2'nin intestinal grupta intestinal olmayan gruba göre ekspresyonunda anlamlı kayıp gözlemlendi. PMS2 ekspresyonu taşıyıcı yüzük hücreli karsinomda diğer alt tiplere göre anlamlı olarak yüksek-

ti. Ayrıca MLH1 ve PMS2 ekspresyonlarının kaybının orta/kötü diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye tümörlere göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. MLH1, MSH6, PMS2 ekspresyon kaybı ve dMMR olan olgularda pMMR'li olgulara göre perinöral invazyon anlamlı şekilde daha yüksekti. Kemoterapi/radyoterapi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında dMMR ve pMMR arasında anlamlı fark yoktu. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ekspresyonları ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç

Perinöral invazyon ile MLH1, MSH6 ve PMS2 ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki bulduk. PMS2 ekspresyonu taşıyıcı yüzük hücreli karsinomda diğer alt tiplere göre anlamlı olarak yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Mide adenokarsinom, MLH1, PMS2, MSH6, MSH2

Abstract

Objective

We aimed to evaluate the correlation between the immunohistochemical expressions of MLH1, PMS2,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gamzecerak@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.01.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.09.2021

ORCID IDs of the authors: G.E: 0000-0003-4704-7415; N.K: 0000-0003-0883-4037;

Ş.B: 0000-0002-4947-7569; Z.A.K: 0000-0002-7284-008X; Ş.E: 0000-0002-9907-0011

MSH6, MSH2 and clinicopathological parameters in gastric carcinoma.

Materials and Methods

Immunohistochemistry was performed on the tissue microarray (TMA) sections of 103 primary gastric adenocarcinoma and 27 gastric mucosal tissue samples without tumor. All markers were evaluated for the presence of nuclear staining. Negative expression in any of the markers was accepted as a deficiency. Then, the comparison was made between the two subgroups as; deficient mismatch repair (dMMR) and proficient mismatch repair (pMMR).

Results

The histopathological subtypes as intestinal and non-intestinal, the intestinal group showed significant deficient expression of MSH2 compared with the non-intestinal group. PMS2 expression was significantly higher in the other subtypes than signet ring cell carcinoma. Also, we observed that the loss of

MLH1 and PMS2 expressions were higher in moderately/poor differentiated tumors than the well differentiated ones. Perineural invasion was significantly higher in patients with loss of MLH1, MSH6, PMS2 expression and dMMR compared to patients with pMMR. There was no significant difference between dMMR and pMMR when compared the groups who received chemotherapy/ radiotherapy and who did not. There was not found significant relationship between MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 expressions and survival.

Conclusion

We found a significant relationship between perineural invasion and the loss of expression of MLH1, MSH6 and PMS2. PMS2 expression was also significantly higher in the other subtypes of GC than signet ring cell carcinomas.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, MLH1, PMS2, MSH6, MSH2

Introduction

Gastric cancer (GC) is one of the major health problems which is the leading third cause of cancer-related deaths (1). Although the incidence has been declining, it is still the fourth most common cancer (2). GC may be sporadic, familial or hereditary. Most of them are sporadic, but 5-10% have APC (antigen-presenting cell promotor 1B) mutation. Hereditary GC with germline mutations like CDH1 (cadherin 1) or CTNNA1 (catenin alfa) may be observed (3). Many genetic mutations are detected in GC, but their role is undetermined (4). Four subtypes have been identified in the molecular level by genomic analysis. These are microsatellite instability (MSI), Epstein Barr Virus (EBV) positivity, chromosomal instability, and genomic stability (3).

Microsatellite instability, a subtype of genetic instability, is the sequence repeating in different lengths (5). The mismatch repair (MMR) genes associated with Lynch Syndrome (LS) consists Human mutL homolog 1 (MLH1), human mutS homolog 2 (MSH2), human mutS homolog 6 (MSH6), postmeiotic segregation increased 2 (PMS2), and epithelial cellular adhesion molecule (EPCAM). The MSI phenotype was found to be related with better survival in stage II GC (10). 2-4% of colorectal carcinomas are associated with LS (6-9). In addition to colon cancers, endometrium, small intestine, ureter and renal pelvis related tumors were more common in LS cases compared to normal

population (8). The same was observed in pancreas, ovary and stomach (8).

The molecular classification of GC is needed urgently. These classifications will play an important role in the diagnosis and treatment of the GC. DNA MMR genes (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), which are MSI genes can be evaluated by the immunohistochemical methods (3).

The purpose of our study was to evaluate the correlation between the immunohistochemical expressions of MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 and clinicopathological parameters which may affect the treatment and prognosis of GC.

Materials and Methods

Patients And Tissue Samples

We studied samples of 103 primary gastric adenocarcinoma patients who underwent CT imaging and gastrectomy between 2007-2019 in our hospital. Enough number of patients from both gender were included to the study. The resection materials from GC patients that had sufficient clinical and pathological data were re-evaluated. Non-tumoral materials from patients were assigned as control group. Non tumoral patients were numbered and 27 patients were selected using computerized randomization method.

4-5 µm-thick sections of Hematoxylin &Eosin stained

slides obtained from the formalin-fixed blocks of all of the tissue samples were re-evaluated and optimal blocks were selected. All of the cases were histopathologically confirmed as gastric adenocarcinoma according to the World Health Organisation (WHO) classifications of tumors of Digestive System 2019 version (11). The gastric adenocarcinoma primary tumor (pT) was determined using the College of American Pathologists (CAP) 2017 version (12).

Gastric adenocarcinoma cases were re-evaluated retrospectively for histopathological subtype, tumor localization, lymphovascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, treatment effects and pT stage according to TNM classification. Also, slides stained for C-erb-B2 were re-evaluated. Clinical findings such as age, gender, metastasis, disease-free survival, overall survival, adjuvant therapy, recurrence were analyzed via the hospital's information system.

According to the radiological evaluation tumor localizations were classified into three groups: 1; fundus, cardia, 2; greater and lesser curvature, corpus, 3; antrum, pylorus. Tumor diameter was divided into groups according to ≤ 5 cm and >5 cm in diameter.

The clinicopathological features of GC cases were summarized in Table 1.

Ethics committee approval was obtained for the study by report no. 199285 on 03.12.2019 at Suleyman Demirel University Local Ethics Committee.

Immunohistochemistry

The tissue microarray (TMA) blocks were constructed from the selected paraffin blocks manually. Briefly, suitable areas were marked on standard H&E stained slides. To increase representative focus due to tumour heterogeneity from each case two representative 2 mm diameter tissue cores were punched from the original block and inserted into a new recipient paraffin block manually. The resection materials of the patients that underwent gastrectomy for non-tumoral conditions were assigned as control group. In addition, normal colon mucosa was used as a positive control. A manual TMA Builder (Labvision, Thermo Fisher Scientific) instrument was used for the construction of these TMA's. The sections with a thickness of 4 μ m of TMA blocks were used for immunohistochemistry by streptavidin biotin peroxidase technique for MLH1, PMS2, MSH6, MSH2. The sections were deparaffinized in xylene and dehydrated in descending dilutions of ethanol. Antigen retrieval was achieved by heat treatment at 98°C in citrate buffer (pH= 6.0)

for 20 minute. The immunostaining was performed using DAKO Omnis Autostainer™ (Santa Clara, USA). Endogenous peroxidase activity was blocked by 20 minute of incubation with 0.3% hydrogen peroxidase. Slides were tested with MSH6 (Dako, FLEX Monoclonal Rabbit, Anti-Human, clone EP49, the cellular staining pattern is predominantly nuclear, ready to use, catalog number: IR086), MSH 2 (Dako, FLEX Monoclonal Mouse, Anti-Human, clone FE11, the cellular staining pattern is predominantly nuclear, ready to use, catalog number: IR085), PMS2 (Dako, FLEX Monoclonal Rabbit, Anti-Human, Clone EP51, the cellular staining pattern is predominantly nuclear, ready to use, catalog number: IR087), MLH1 (Dako, FLEX Monoclonal Mouse, Anti-Human, clone ES05, the cellular staining pattern is predominantly nuclear, ready to use, catalog number: IR079).

Evaluation Of Immunohistochemical Staining

All immunohistochemically stained slides were evaluated by pathologists, blinded to the clinical and histopathological findings. Positive staining for MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 was determined according to the presence of nuclear staining regardless of the percentage. Negative staining was identified as loss of expression in all of the tumor cells (13).

The comparison analysis was made for the expression of each of the 4 immunohistochemical stains. Negative expression in any of MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 markers was accepted as a deficiency. Then, the comparison was made between the two subgroups, deficient mismatch repair (dMMR) and proficient mismatch repair (pMMR).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21 (Armonk, New York). The normality of continuous data was tested using Kolmogorow smirnov test or Shapiro-Wilk test. Continuous data were compared using independent sample t test or Mann-Whitney-U test. Categorical data were compared using Pearson Chi-square test. Fisher's exact test was used when expected value problem occurred. A p value <0.05 was regarded as statistical significant. Kaplan Meier analysis was used for survival analysis. Log rank test was used for comparison of survival data.

Results

The cases of GC, 33 (32%) were under 60 years old and 70 (68%) were over 60 years old. Most of the patients were male (64.1% vs 35.9%). The distribution of the tumors localisation were as follows: fundus and cardia: 28.3%, greater, lesser curvature and corpus:

27.2%, antrum and pylorus: 16.5%. In %81 of cases GC shows LVI and %65 were PNI. Intestinal type tumor was observed in %70.9 of GC. Cer B2 score was 0 (%64.1) in most of the cases (Table 1).

When expressions of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 in gastric adenocarcinoma cases were evaluated;

MLH1 expression: All of the nonneoplastic gastric tissue showed dense MLH1 nuclear expression (Figure 1A). Gastric adenocarcinomas with positive and negative MLH1 immunorexpression were shown in Figures 1B and 1C, respectively.

There was a significant relationship between MLH1 expression and perineural invasion and diferantiation of the tumors ($p=0.01$, $p=0.005$, respectively) (Table 2). MLH1 negativity was higher in moderately/poorly differentiated adenocarcinomas and also tumors with perineural invasion.

Considering other clinicopathological parameters of GC cases, no statistically significant correlation was found between MLH1 expression and the variables such as gender, age, tumor localisation, lymphovascular invasion, histopathologic subtype, Cerb B2 score and TNM of GC group ($p>0.05$) (Table 2).

MSH2 expression: All of the nonneoplastic gastric tissue showed dense MSH2 nuclear expression (Figure 2A). Gastric adenocarcinomas with positive and negative MSH2 immunorexpression were shown in Figures 2B and 2C, respectively.

There was a significant relationship between MSH2 expression and histologic type of GC ($p=0.02$) (Table 2). MSH2 negativity was significantly higher in intestinal type gastric carcinoma compared to other histologic types ($p=0.02$).

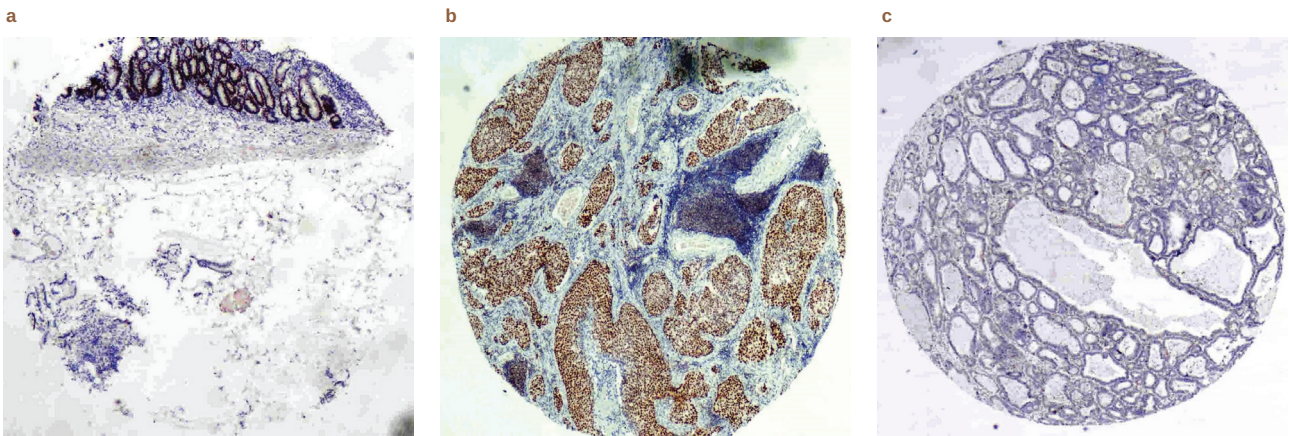


Figure 1
MLH1 immunoreactivity; Non-neoplastic gastric tissue diffuse nuclear positive (A), gastric adenocarcinoma strong nuclear positive (B), gastric adenocarcinoma negative (C) (x40)

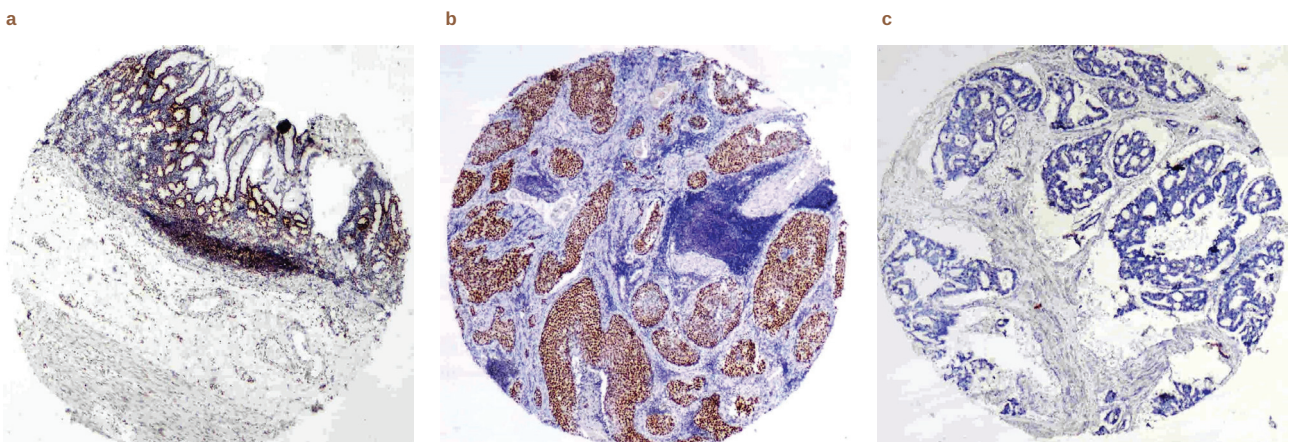


Figure 2
MSH2 immunoreactivity; Non-neoplastic gastric tissue diffuse nuclear positive (A), gastric adenocarcinoma strong nuclear positive (B), gastric adenocarcinoma negative (C) (x40)

Considering other clinicopathological parameters of GC cases, no statistically significant correlation was found between MSH2 expression and the other variables ($p>0.05$) (Table 2).

MSH6 expression: All of the nonneoplastic gastric tissue showed dense MSH6 expression (Figure 3A). Gastric adenocarcinomas with positive and negative MSH6 immunorexpression were shown in Figures 3B and 3C, respectively.

Table 1

Clinicopathological features of GC cases

	n(%)		n(%)
Age		Cerb B2	
≤60	33 (32)	Score 0	66 (64.1)
>60	70 (68)	Score 1	4 (3.9)
Gender		Score 2	2 (1.9)
Female	37 (35.9)	Score 3	12 (11.7)
Male	66 (64.1)	pT	
Tumours localisation		1	6 (5.8)
Group 1	58 (56.3)	2	10 (9.7)
Group 2	28 (27.2)	3	60 (58.3)
Group 3	17 (16.5)	4	27 (26.2)
Lymphovascular Invasion (LVI)		pN	
Positive	81 (78.6)	0	15 (14.6)
Negative	22 (21.4)	1	14 (13.6)
Perineural Invasion (PNI)		2	35 (34)
Positive	65 (63.1)	3	39 (37.9)
Negative	38 (36.9)	pM	
Histopathologic subtype		0	75 (72.8)
Intestinal	73 (70.9)	1	27 (26.2)
The other	30 (29.1)		

pT: Primary tumour, pN: Regional lymph nodes, pM: Distant metastasis

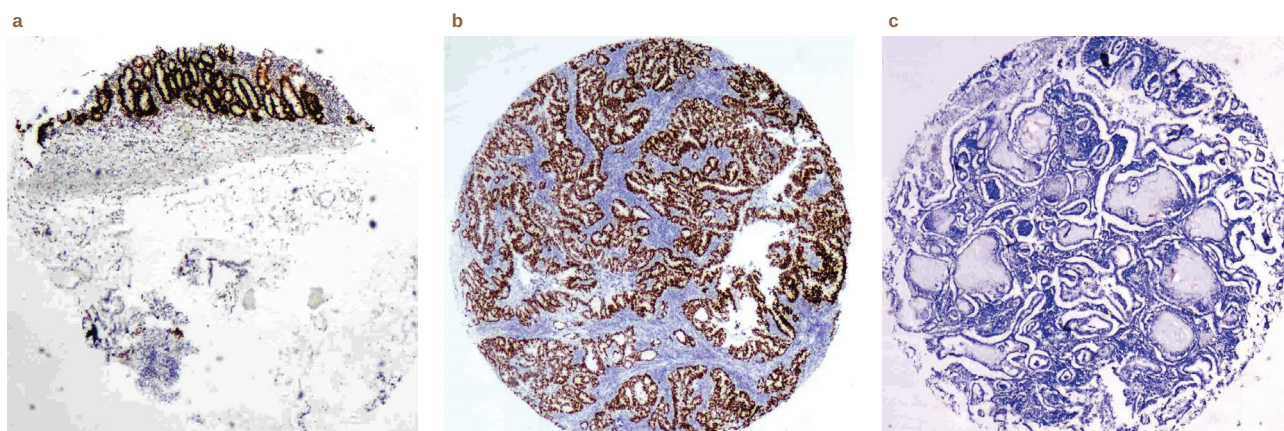


Figure 3

MSH6 immunoreactivity; Non-neoplastic gastric tissue diffuse nuclear positive (A), gastric adenocarcinoma strong nuclear positive (B), gastric adenocarcinoma negative (C) (x40)

Table 2

The distribution of MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 expressions according to the clinicopathological features in GC cases

	MLH1 expression			MSH2 expression			MSH6 expression			PMS2 expression		
	Negative (n%)	Positive (n%)	P	Negative (n%)	Positive (n%)	P	Negative (n%)	Positive (n%)	P	Negative (n%)	Positive (n%)	P
Gender												
Female	12 (32.4)	25 (37.9)	0.58	10 (32.3)	27 (37.5)	0.61	5 (31.3)	32 (36.8)	0.67	12 (31.6)	25 (38.5)	0.48
Male	25 (67.6)	41 (62.1)		21 (67.7)	45 (62.5)		11 (68.8)	55 (63.2)		26 (68.4)	40 (61.5)	
Age	64±13	65±13	0.70	61±11	66±14	0.12	59±14	65±13	0.91	65±13	64±13	0.85
Tumor Localisation												
Group 1	8 (21.6)	9 (13.6)	0.272	7 (22.6)	10 (13.9)	0.508	3 (18.8)	14 (16.1)	0.711	8 (21.1)	9 (13.8)	0.194
Group 2	17 (45.9)	41 (62.1)		17 (54.8)	41 (56.9)		10 (62.5)	48 (55.2)		17 (44.7)	41 (63.1)	
Group 3	12 (32.4)	16 (24.2)		7 (22.6)	21 (29.2)		3 (18.8)	25 (28.7)		13 (34.2)	15 (23.1)	
LVI												
Negative	6 (16.2)	16(24.2)	0.34	8 (25.8)	14(19.2)	0.47	2 (12.5)	20 (23)	0.51	5 (13.2)	17(26.2)	0.12
Positive	31 (83.8)	50(75.8)		23 (74.2)	58(80.6)		14 (87.5)	67 (77)		33 (86.8)	48(73.8)	
PNI												
Negative	8 (21.6)	30(45.5)	0.01	10 (32.3)	28(38.9)	0.52	2 (12.5)	36(41.4)	0.02	7 (18.4)	31(47.7)	0.003
Positive	29 (78.4)	36(54.5)		21 (67.7)	44(61.1)		14 (87.5)	51(58.6)		31 (81.6)	34(52.3)	
Histology												
Intestinal	25 (67.6)	48(51.6)	0.09	23 (74.2)	50(50.5)	0.02	12 (75)	61(53.5)	0.10	24 (63.2)	49(53.3)	0.30
Other	12 (32.4)	45(48.4)		8 (25.8)	49(49.5)		4 (25)	53(46.5)		14 (36.8)	43(47.7)	
SRCC												
Other	10 (27.0)	14 (15.1)	0.112	6 (19.4)	25 (80.6)	0.883	2 (12.5)	22 (19.3)	0.512	12(31.6)	12 (13.0)	0.013
	27 (73.0)	79 (84.9)		25 (80.6)	81 (81.8)		14 (87.5)	92 (80.7)		26 (68.4)	80 (87.0)	
Cerb B2												
Score 0	27(87.1)	39 (73.6)	0.458	16 (66.2)	50 (83.3)	0.08	10 (90.9)	56 (76.7)	0.409	27 (87.1)	39 (73.6)	0.192
Score 1	1 (3.2)	3 (5.7)		3 (12.5)	1 (1.7)		0 (0)	4 (5.5)		1 (3.2)	3 (5.7)	
Score 2	0 (0)	2 (3.8)		0 (0)	2 (3.3)		0 (0)	2 (2.7)		0 (0)	2 (3.8)	
Score 3	3 (9.7)	9 (17)		5 (20.8)	7 (11.7)		1 (9.1)	11 (15.1)		3 (9.7)	9 (17)	
Differentiation												
Well	7 (18.9)	31 (47.0)	0.005	14 (45.2)	24 (33.3)	0.254	5 (31.3)	33 (37.9)	0.611	6 (15.8)	32 (49.2)	0.001
Moderately-Poor	30 (81.1)	35 (53.0)		17 (54.8)	48 (66.7)		11 (68.8)	54 (62.1)		32 (84.2)	33 (50.8)	
pT												
1	1 (2.7)	5 (7.6)	0.55	2 (6.5)	4 (5.6)	0.32	0(0)	6 (6.9)	0.78	0(0)	6 (9.2)	0.17
2	3 (8.1)	7 (10.6)		3 (9.7)	7 (9.7)		2 (12.5)	8 (9.2)		3 (7.9)	7 (10.8)	
3	24 (64.9)	36(54.5)		21(67.7)	39(54.2)		12 (75)	48(55.2)		26(68.4)	34(52.3)	
4	9 (24.3)	18(27.3)		5 (16.1)	22(30.6)		2 (12.5)	25(28.2)		9(23.7)	18(27.7)	
pN												
0	5 (13.5)	10(15.2)	0.63	6 (19.4)	9 (12.5)	0.47	2 (12.6)	13(14.9)	0.78	4 (10.5)	11(16.9)	0.87
1	7 (18.9)	7 (10.6)		3 (9.7)	11(15.3)		1 (6.3)	13(14.9)		6 (15.8)	8 (12.3)	
2	13 (35.1)	22(33.3)		12 (38.7)	23(31.9)		6 (37.5)	29(33.3)		15 (39.5)	20(30.8)	
3	12 (32.4)	27(40.9)		10 (32.3)	29(49.3)		7 (43.8)	32(36.8)		13 (34.2)	26(40)	
pM												
0	29 (80.6)	46(69.7)	0.23	22 (71)	53(74.6)	0.69	13 (81.3)	62(72.1)	0.55	29(78.4)	46(70.8)	0.40
1	7 (19.4)	20(30.3)		9 (29)	18(25.4)		3 (18.8)	24(27.9)		8 (21.6)	19(29.2)	

MLH1: MutL Protein Homolog 1, MSH 2: Muts Protein Homolog 2, MSH6: (Muts Protein Homolog 6, PMS2: Postmeiotic Segregation Increased 2, SRCC: Signet ring cell carcinoma

There was a significant relationship between MSH6 expression and perineural invasion positivity (p=0.02) (Table 2). MSH6 negativity was significantly higher in patients with perineural invasion compared to patients without perineural invasion.

Considering other clinicopathological parameters of GC cases, no statistically significant correlation was found between MSH6 expression and the other variables (p>0.05) (Table 2).

PMS2 expression: All of the nonneoplastic gastric

tissue showed dense PMS2 expression (Figure 4A). Gastric adenocarcinomas with positive and negative PMS2 immunoexpression were shown in Figures 4B and 4C, respectively.

There was a significant relationship between PMS2 expression and perineural invasion, differentiation and histopathologic subtype of GC (p=0.003, p=0.001, p=0.013; respectively) (Table 2). Loss of PMS2 expression was significantly higher in patients with perineural invasion and higher in moderately/poorly differentiated carcinoma compared to well

differentiated carcinoma. PMS2 expression was significantly higher in other histologic types compared to SRCC.

Considering other clinicopathological parameters of GC cases, no statistically significant correlation was found between PMS2 expression and the other variables ($p>0.05$) (Table 2).

The relation of dMMR, pMMR expressions with the clinicopathological features of GC cases shows that perineural invasion was significantly higher in patients with dMMR compared to patients with pMMR ($p=0,019$). There was no statistically significant difference between dMMR and pMMR groups regarding as gender, tumor diameter, localisation,

differentiation, histopathology, tumor type, Cerb-B2 score, LVI, TNM classification and treatment effect of adjuvant radiotherapy and chemotherapy ($p>0.05$) (Table 3).

MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 expressions and postoperative survival of GC patients shows that no significant difference was found in MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 positive and negative patients in terms of overall survival. Although better survival was observed in dMMR patients no significant difference was found between dMMR and pMMR groups ($p>0.05$) (Figure 5, 6). MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 had no effect on overall survival (HR: 3.8, 1.3, 1.6, 1.7 respectively, $p>0.05$) (Table 4).

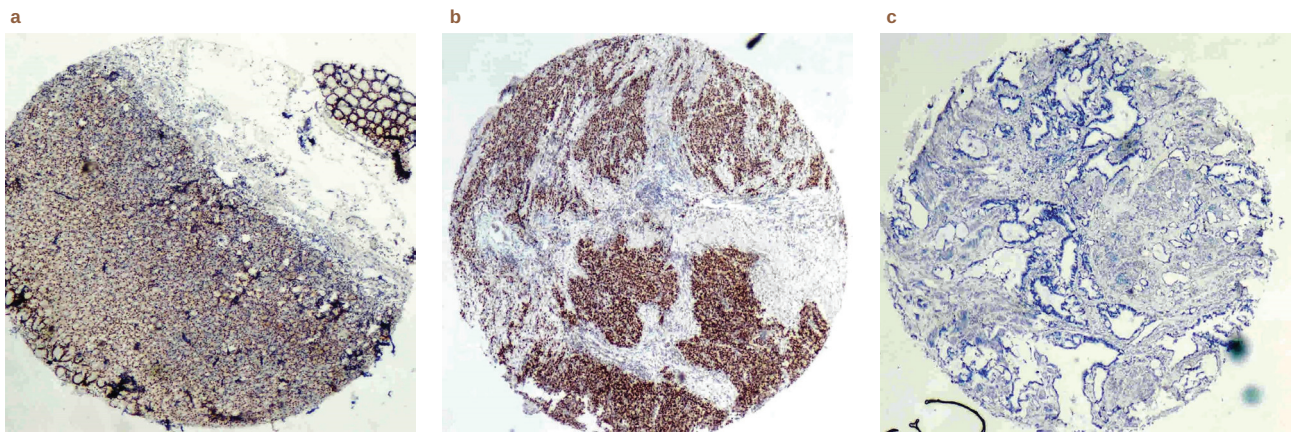


Figure 4
PMS2 immunoreactivity; Non-neoplastic gastric tissue diffuse nuclear positive (A), gastric adenocarcinoma strong nuclear positive (B), gastric adenocarcinoma negative (C) (x40)

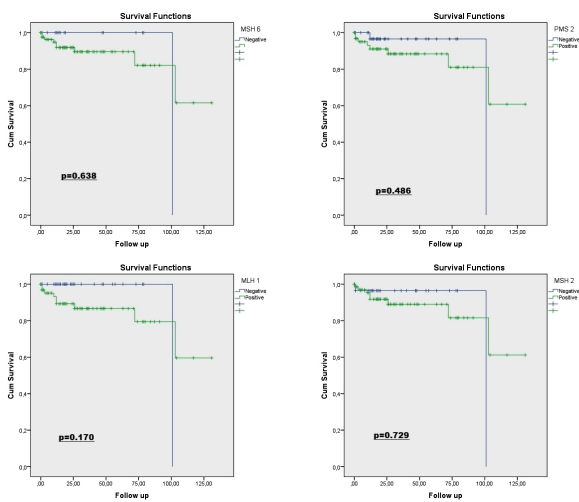


Figure 5
Kaplan Meier Survival analysis in patients with showing MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 positivity and negativity

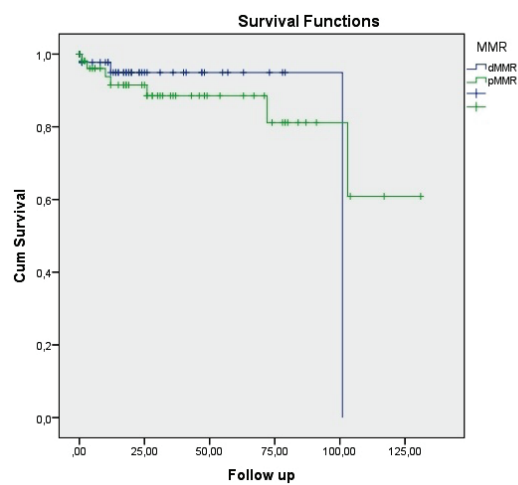


Figure 6
Kaplan Meier Survival analysis of GC patients with dMMR and pMMR positivity and negativity

Table 3

The distribution of MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 expressions according to the clinicopathological features in GC cases

	dMMR	pMMR	P		dMMR	pMMR	P
Gender Female Male	17 (35.4) 31 (64.6)	20 (36.4) 35 (63.6)	0.920	LVI No Yes	10 (20.8) 38 (79.2)	12 (21.8) 43 (78.2)	0.903
Tumor Diameter ≤ 5 cm >5cm	12 (25.0) 36 (75.0)	19 (34.5) 36 (65.5)	0.292	PNI No Yes	12 (25.0) 36 (75.0)	26 (47.3) 29 (52.7)	0.019
Tumor localisation Group 1 Group 2 Group 3	11 (22.9) 23 (47.9) 14 (29.2)	6 (10.9) 35 (63.6) 14 (25.5)	0.174	pT 1 2 3 4	2 (4.2) 3 (6.3) 31 (64.6) 12 (25.0)	4 (7.3) 7 (12.7) 29 (52.7) 15 (27.3)	0.494
Differentiation Well Moderately Poorly	14 (29.2) 18 (37.5) 16 (33.3)	24 (43.6) 12 (21.8) 19 (34.5)	0.163	pN 0 1 2 3	7 (14.6) 8 (16.7) 18 (37.5) 15 (31.3)	8 (14.5) 6 (10.9) 17 (30.9) 24 (43.6)	0.574
Histopathology SRCC Other	13 (27.1) 35 (72.9)	11 (13.4) 71 (86.6)	0.053	pM 0 1	35 (74.5) 13 (25.5)	40 (72.7) 15 (27.3)	0.843
Type of tumor Intestinal Papillary Signet Ring Cell Mucinous	33 (68.8) 0 (0) 13 (27.1) 2 (4.2)	40 (54.8) 2 (3.6) 11 (20.0) 2 (3.6)	0.499	Radiotherapy No Yes	38 (79.2) 10 (20.8)	42 (76.4) 13 (23.6)	0.733
Cerb-B2 Skor 0 Skor 1 Skor 2 Skor 3	31 (79.5) 3 (7.7) 0 (0) 5 (12.8)	35 (77.8) 1 (2.2) 2 (4.4) 7 (15.6)	0.623	Chemotherapy No Yes	27 (56.3) 21 (43.8)	34 (61.8) 21 (38.2)	0.566

SRCC: Signet ring cell carcinoma

Table 4

Cox regression analysis in predicting the overall survival of GC patients

Overall survival			
	HR	95% CI	P
MLH1 expression			
Negative	Reference		
Positive	3.8	0.48-31.1	0.134
MSH2 expression			
Negative	Reference		
Positive	1.3	0.27-6.36	0.734
MSH6 expression			
Negative	Reference		
Positive	1.6	0.20-13.1	0.620
PMS2 expression			
Negative	Reference		
expression Positive	1.7	0.35-8.49	0.472
PNI			
Negative	Reference		
Positive	0.8	0.23-2.81	0.751

MLH1: MutL Protein Homolog 1, MSH 2: Muts Protein Homolog 2, MSH6: (Muts Protein Homolog 6, PMS2: Postmeiotic Segregation Increased 2

Discussion

Multiple alterations of oncogenes and tumor suppressor genes plays a role in the development of gastric adenocarcinoma (14). Despite that, the progression mechanism of the multiple gene mutations to the carcinogenesis in GC has not been fully understood (14). MMR genes are necessary for the genome to be copied accurately in cell proliferation and if there is a deficiency, mutation risk increases by 100 times compared with a healthy cell (14, 15). Base mismatch, genomic repair defects caused by MMRS (mismatch repair genes) mutation can lead to an increase in the genome instability which can be observed in gastric, endometrial, and ovarian cancers (16).

MLH1 and MSH2, the microsatellite instability genes, were found higher in both female and male patients with GC. No significant correlation has been identified with MSH6 (17, 18). MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 mutations were found to demonstrate dominance in male patients with Lynch syndrome in another study (19). MSI was detected in 15-33% of sporadic GC (2, 20). There are many studies in the literature showing that MSI was higher in older patients (2, 21, 22). In our study there was no significant difference between

loss of MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 expressions and age and gender of the GC patients. We also didn't find a significant difference in dMMR and pMMR groups between the age and gender of the patients.

Yamamoto et al. (23) found that gastric tumors with MSI, advanced age, female gender, distal localization were associated with good prognosis (23, 24). In our study, we didn't observe a significant relationship between the tumor localization and loss of expressions of MLH1, MSH2, PMS2, MSH6.

Arai et al. (25) demonstrated that poorly-differentiated tumors were less common than the well-differentiated tumors among the GC in the early stage with MSI, but there was no significant difference among the GC in advanced stage (25). We didn't find a significant relationship between tumor stage (pT stage) and loss of expression of MLH1, MSH2, PMS2, MSH6.

Hirotsu et al. (26) observed positive expression for MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 in the signet cell gastric adenocarcinoma when compared with the non-signet cell tumors. In another study, they found the percentage of signet cell carcinoma with dMMR as 33% (27). We did not find any significant difference in terms of histopathology between the patients

with dMMR and pMMR. But only PMS2 expression was significantly higher in other histologic subtypes compared to in signet ring cell carcinoma.

Arai et al. (25) suggested that MSI may be associated with specific histological subtypes and that GC with MSI may be originated from differentiated type carcinomas causing histological diversity during tumor progression. In our study, we didn't find a significant difference in dMMR-pMMR between the well, moderately, poorly differentiated tumors. Moderately/poorly differentiated tumors demonstrated a significant loss of expression of MLH1, PMS2 compared with the others. However, such a relation was not found regarding the expression of MSH2, MSH6.

In another study, no significant relationship was found between MLH1 expression and stage of lymph node metastasis in the MSI+ tumors by PCR method (28). Likewise, we observed no significant difference among metastatic lymph node stages and the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and dMMR-pMMR groups.

There is limited data in the literature investigating the relation between the immunohistochemical expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and perineural invasion of gastric adenocarcinoma. We observed a significant correlation with the loss of MLH1, MSH6, PMS2 expressions and perineural invasion in the gastric adenocarcinoma cases, whereas there was no association with MSH2 and patients with perineural invasion compared to patients without perineural invasion was significantly higher in dMMR.

Seo et al. (2) found no significant difference in MSI between the lymphovascular invasion groups (positive, negative, unknown). Also, we didn't find a significant difference in the expression of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and dMMR-pMMR between the positive and negative lymphovascular invasion groups.

Kim et al. (29) found that GC with peritoneal metastasis had higher pMMR than the GC with lung, bone, lymph node, liver, cranial, and other metastasis. In our study, there was no significant difference in the expressions of MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and dMMR-pMMR between the groups regarding distant metastasis.

Cerb B2 is a protooncogene in the epidermal growth factor receptor family showing an 8-56% alteration in the expression of GC (30). In the literature, there is limited data for the evaluation of CerbB2 score and MSI in GC. We found no significant difference between

the CerbB2 score and dMMR-pMMR groups (0-3). The limitation of our study was that the evaluated tissue samples may have not represented all of the tumor, because of using the tissue microarray method. Therefore, we may have observed false negativity than expected in our study.

Conclusion

Gastric adenocarcinoma may present with different histopathological subtypes and clinical findings. There are many factors in a routine histopathological analysis that can affect prognosis. We found a significant relationship between perineural invasion and the loss of expression of MLH1, MSH6 and PMS2. Also, we observed that the loss of MLH1 and PMS2 expressions were higher in moderately/poor differentiated tumors than the well differentiated ones, and PMS2 expression was also significantly higher in the other subtypes of GC than signet ring cell carcinomas. According to these findings we suggest that the mentioned genes may contribute to the differentiation and aggressive behaviour of GC. In addition, none of the MMR genes had an effect on overall survival and prognosis of GC in our study.

Acknowledgments: Ethics committee approval was obtained for the study by report no. 199285 on 03.12.2019 at Local Ethics Committee.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Bösch F, Todorova R, Link H, et al. Molecular subtyping of gastric cancer with respect to the growth pattern of lymphnode metastases *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2019; 145(11), 2689-2697.
2. Seo HM, Chang YS, Joo SH, et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Gastric Cancers With the MSI-H Phenotype. *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:143-147.
3. Maleki SS, Röcken C. Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology. *Neoplasia* 2017;19:412-420.
4. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996; 56:4836-4840.
5. Yamamoto H, Adachi Y, Taniguchi H, et al. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2012 June 14; 18(22): 2745-2755.
6. Ikenoue T, Arai M, Ishioka C, et al. Importance of gastric cancer for the diagnosis and surveillance of Japanese Lynch syndrome patients. *Journal of Human Genetics* 2019;64.12:1187-1194.
7. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* 2009;41:112-117.

8. Peltomaki P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam Cancer*. 2016;15:385–393.
9. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet*. 2001;69:780–790.
10. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery* 2006;139:347–356.
11. Fukayama M., Ruge M, Washington MK, World Health Organisation (WHO) Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Fifth Edition 2019;59-110.
12. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach Collage of American Pathologists. Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual June 2017.
13. Yuan L, Chi Y, Chen W, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):20988–21000.
14. Kitajima Y, Miyazaki K, Matsukura S, et al. Loss of expression of DNA repair enzymes MGMT, hMLH1, and hMSH2 during tumor progression in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2003;6:86–95.
15. Prolla TA, Abuin A, Bradley A. DNA mismatch repair deficient mice in cancer research. *Cancer Biology* 1996;7:241–247.
16. Chen X, Li X, Liang H, Wei L, et al. A new mutL homolog 1 c.1896+5G>A germline mutation detected in a Lynch syndrome associated lung and gastric double primary cancer patient. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;00:787.
17. Karimi M, Salomé JV, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. Karimi et al. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2018;16:16.
18. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812–823.
19. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75(2):141–149.
20. Chong J-M, Fukayama M, Hayashi Y, et al.: Microsatellite instability in the progression of gastric carcinoma. *Cancer Res* 1994;54:4595–4597.
21. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, et al.: Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery* 2006;139:347–356.
22. Neri S, Gardini A, Facchini A, et al.: Mismatch repair system and aging: Microsatellite instability in peripheral blood cells from differently aged participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:285–292.
23. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T, et al. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology* 1999;116:1348–1357.
24. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015.
25. Arai T, Sakurai U, Sawabe M, et al. Frequent microsatellite instability in papillary and solid-type, poorly differentiated adenocarcinomas of the stomach. *Gastric Cancer* 2013;16:505–512.
26. Hirotsu Y, Mochizuki H, Amemiya K, et al. Deficiency of mismatch repair genes is less frequently observed in signet ring cell compared with non-signet ring cell gastric cancer. *Medical Oncology* 2019;36:23.
27. Shenying J, et al. The PD-1, PD-L1 expression and CD3 + T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a potential biomarker for immunotherapy. *Oncotarget*. 2017;8:38850–38862.
28. Kim KJ, Lee TH, Cho NY, et al. Differential clinicopathologic features in microsatellite-unstable gastric cancers with and without MLH1 methylation. *Human Pathology* 2013;44.6:1055-1064
29. Kim HS, Shin SJ, Beom SH, et al. Comprehensive expression profiles of gastric cancer molecular subtypes by immunohistochemistry: implications for individualized therapy. *Oncotarget* 2016(7):28.
30. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest* 2001;19:554-568.

ÜÇÜNCÜ EL SİGARA DUMANI HAKKINDA FARKINDALIK ÖLÇEĞİ TÜRKÇE FORMUNUN GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI

THE VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BELIEFS ABOUT THIRDHAND SMOKE (BATHS) TURKISH FORM

Özgür ÖNAL¹, Fatma Yağmur EVCİL¹, Hande Nur EROĞLU¹, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, ISPARTA

Cite this article as: Önal Ö, Evcil FY, Eroğlu HN, Kişioğlu A. The Validity and Reliability of the Beliefs about Thirdhand Smoke (Baths) Turkish Form. Med J SDU 2021; 28(3): 499-506.

Öz

Amaç

Bu çalışma Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeğini Türkçeye uyarlamak, geçerlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Metodolojik tipteki çalışma katılma kriterlerini karşılayan 315 kişi ile yapılmıştır. Veri toplama aracı olarak, araştırmacılar tarafından geliştirilen anket formu ve Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği kullanılmıştır. Güvenilirlik çalışmaları için madde analizi, Cronbach alfa katsayısı hesaplanmıştır. Ölçeğin geçerliliğini değerlendirmek için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi yöntemleri uygulanmıştır.

Bulgular

Ölçeğin Kaiser-Meyer Olkin katsayısının 0.695 ve Bartlett testinin ki-kare değeri 661.77 ve sonucun anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür. Maddelerin faktör yüklerine bakıldığında 0.512 ile 0.829 arasında değişim göstermektedir. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısının 0.71 olarak bulunmuştur.

Sonuç

Yapılan geçerlik ve güvenilirlik analizleri sonucunda Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Öl-

çeğinin 9 madde ve 2 alt boyuttan oluşan Türk toplumu için geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Üçüncü El Sigara Dumanı, Sigara, Tütün

Abstract

Objective

This study was conducted to adapt the scale assessing beliefs about thirdhand smoke to Turkish and evaluate its validity and reliability.

Materials and Methods

The methodological study was conducted with 315 people who met the participation criteria. As a data collection tool, a questionnaire developed by the researchers and BATHS were used. Item reliability and Cronbach alpha coefficient were calculated for reliability studies. Explanatory and confirmatory factor analysis methods were used to evaluate the validity of the scale.

Results

The Kaiser-Meyer Olkin coefficient of the scale was 0.695, and the Bartlett test's chi-square value was 661.77 and the result was significant ($p < 0.001$). When the factor loads of the items are analyzed,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ozgurional@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.12.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 28.01.2021

ORCID IDs of the authors: Ö.Ö: 0000-0001-6514-2120; F.Y.E: 0000-0001-6888-842X;

H.N.E: 0000-0002-9337-0857; A.N.K: 0000-0003-2301-140X

it varies between 0. 512 and 0.829. The internal consistency coefficient of the scale was found to be 0.71.

Conclusion

As a result of the validity and reliability analysis, it

was observed that the scale assessing beliefs about thirdhand smoke is a valid and reliable scale for the Turkish society consisting of 9 items and 2 sub-dimensions.

Keywords: Third Hand Smoke, Cigarette, Tobacco

Giriş

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı ölümcül sonuçlara neden olan ve tüm dünyanın etkilendiği büyük bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tütün kullanımı her yıl 8 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Üstelik bu ölümlerin 1.2 milyonu sigara içmeyen kişilerin ikinci el sigara maruziyeti nedeniyle meydana gelmektedir (1-3). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sigara kullanımının sıklığına, başlama nedenlerine ve tedavi yöntemlerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (4-7). Bunun yanı sıra ikinci el sigara maruziyeti ve sonuçları da çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmiş ve incelenmeye devam etmektedir (8,9). İkinci el sigara maruziyetine yönelik çalışmalar devam ederken tütün kullanımının sonuçlarına ilişkin üçüncü el sigara dumanı olarak isimlendirilen yeni bir kavram daha gündeme gelmiştir (10).

Üçüncü el sigara dumanı sigara içildikten sonra çevresel tütün dumanında bulunan partiküllerin mobilya, giysi, duvar gibi yüzeylerce emilmesinin ardından bazı bileşiklerle reaksiyona girip tekrar solunabilir hale gelmesidir (11). Alanyazında üçüncü el sigara dumanının gen düzeyinde zararlı etkileri olduğu, bebekler için oldukça riskli olabileceği ve ratlarda akciğer fizyolojisinde olumsuz değişmelere neden olduğuna yönelik çalışmalar bulunmaktadır (12-14). Bu denli önemli bir konu hakkında gerek bireysel farkındalığın ölçülmesi için gerekse müdahale çalışmaları sonrası durumun saptanabilmesi için kullanılabilir, dilimize uyarlanmış, geçerli ve güvenilir bir ölçek bulunmamaktadır. Bu çalışma Haardörfer ve ark. tarafından İngilizce geliştirilmiş olan 'Beliefs About Third Hand Smoke (BATHS)' ölçeğini Türkçeye uyarlamak, geçerlik ve güvenirliliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tasarımı, Yeri ve Örneklemi

Metodolojik türde olan bu araştırmanın evrenini 2019 yılı kasım ayında Süleyman Demirel Üniver-

sitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniğine başvuran, iletişim problemi olmayan, bekleme salonlarındaki 18 yaş ve üzerindeki hasta yakınları oluşturmaktaydı. Yanlılığı önlemek amacıyla göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hasta yakınları çalışma dışında bırakıldı. BATHS özgün ölçeğinin geliştirilmesi için yapılan çalışmada örneklemin yarısını sigara içmeyen en az bir kişi ile yaşamakta olan sigara içen kişiler, diğer yarısını da sigara içen en az bir kişi ile yaşamakta olan sigara içmeyen kişiler oluşturmaktaydı. Bu çalışmada araştırma grubunun %33.3'ü sigara içenlerden, %33.3'ü sigara içmeyen fakat sigara içen kişi ya da kişilerle birlikte yaşayanlardan, %33.3'ü kendi sigara içmeyen aynı zamanda yaşadığı yerde de sigara içen kimsenin olmadığı kişilerden seçildi. Özgün ölçekteki örnekleme ek olarak kendi sigara içmeyen aynı zamanda yaşadığı yerde sigara içen kimsenin olmadığı katılımcılarda çalışmaya dahil edilerek bu grup içinde ölçeğin geçerlilik ve güvenirliliğinin sınanması amaçlandı. Sigarayı bırakmış kişiler özgün ölçekte olduğu gibi sigara içmeyen kişiler grubunda kabul edildi. Çalışmada herhangi bir örneklem seçilme yöntemine başvurulmadı. Çalışma, katılma şartlarını karşılayan 315 gönüllü ile yüz yüze veri toplama yöntemi kullanılarak tamamlandı. Çalışmanın yapılabilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.11.2019 tarih ve 304 sayılı karar ile etik kurul izni alındı.

Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı iki bölümden oluşmaktaydı. İlk bölümde katılımcıların sosyodemografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir, kiracı/ ev sahibi olma durumu) ve sigara öyküsü ilgili özelliklerini (sigara kullanma durumu, yaşadığı yerde sigara içen kişi ya da kişilerin bulunma durumu, evde sigara içilmesinin yasak olup olmaması durumu) sorgulayan sorular yer almaktaydı. İkinci kısımda ise Haardörfer ve ark tarafından geliştirilmiş olan 'Beliefs About Third Hand Smoke' ölçeğinin araştırmacılar tarafından Türkçeye çevrilmiş formu olan 'Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği' kullanıldı.

BATHS ölçeği üçüncü el sigara dumanı hakkında farkındalığı ölçmek amacıyla 2017 yılında Amerika'da geliştirilmiş bir ölçektir. Ölçek beş dereceli likert tipte (1=kesinlikle katılmıyorum, 2=katılmıyorum, 3=kararsızım, 4=katılıyorum, 5=kesinlikle katılıyorum) geliştirilmiş olup, 9 olumlu önerme içermektedir. Özgün ölçek 'sağlık etkileri (impact on health)' (Cronbach alfa=0,88) ve 'çevrede kalıcılık (persistence in the environment)' (Cronbach alfa=0,88) olmak üzere iki faktörlü bir yapıdan meydana gelmektedir. Ölçeğin bütününe ait cronbach alfa değerinin 0.91 bulunduğu belirtilmiştir (15).

Verilerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların demografik özelliklerini tanımlamak için sıklık, yüzdelik ve ortalama testleri, ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları için madde analizi, Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı, Testin İki Yarıya Bölünmesi Yöntemi (Sperman-Brown yarımlar arası güvenlik formülü ve Guttman yarımlar arası güvenilirlik formülü), açıklayıcı faktör analizi ve yapısal eşitlik modellemesi altında doğrulayıcı faktör analizi yöntemleri uygulandı. Araştırma verilerinin analizinde açıklayıcı faktör analizi için IBM SPSS 22 paket programından, doğrulayıcı faktör analizinin yapılmasında ise AMOS 23 paket programından yararlanıldı.

Bulgular

Sosyodemografik Özellikler ve Sigara Öyküsüne Ait Bulgular

Katılımcıların %44.8'ini erkekler, %55.2'sini kadınlar oluşturmaktaydı. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamaları 41.80 ± 13.90 olup, %52,1'i hiç sigara içmemiş, %14,6'sı sigarayı bırakmış ve %33,3'ü sigara içmekteydi. Araştırmaya katılanların %53,3'ü yaşadığı yerin sadece balkonunda sigara içilebileceğini, %26'sı hiçbir yerinde sigara içilemeyeceğini, %20,6'sı her yerinde sigara içilebileceğini belirtti.

Ölçeğin Geçerliliğine ve Güvenirliğine İlişkin Bulgular

Ölçeğin Türkçeye Çevrilmesi ve Dil Geçerliliği

BATHS ölçeğini geliştiren sorumlu araştırmacı Hardörfer'den izin alındıktan sonra ölçeğin dil geçerliliğine yönelik çalışmalar yapıldı. İngilizceyi iyi bilen ve anadili Türkçe olan 3 araştırmacı tarafından İngilizceden Türkçeye çevrildi. Ardından araştırmacılar tarafından ortak bir Türkçe form oluşturuldu. Gerekli görülen düzenlemeler yapıldı. Bu düzenlemeler sırasında 6. önermenin (Smoke particles get absorbed into furniture and walls) anlaşılabilmesi için cümlelerin başına 'Sigara içilen odada' ifadesi eklenerek, önerme 'Sigara içilen odada duman partikülleri mobilya

ve duvarların içine işler.' olarak düzenlendi. Oluşturulan Türkçe form bir dilbilimci ve iyi derece İngilizce bilen bir hekim tarafından İngilizceye çevrildi. İngilizceye yapılan geri çevirilerin büyük oranda özgün ölçekle ve birbirleriyle benzerlik gösterdiği görüldü. Araştırmacılar tarafından oluşturulan Türkçe form halk sağlığı alanında çalışan 8 akademisyen tarafından dil ve anlatım, anlaşılabilirlik ve dil eşdeğerliliği açısından değerlendirildi. 8 akademisyenden ölçek maddelerini "Uygun değil":1, "Maddenin uygun şekilde değiştirilmesi gerekiyor":2, "Uygun, ancak ufak değişiklik gerekiyor":3, "Çok uygun":4 şeklinde puanlayarak değerlendirmeleri istendi. Sonuçlar Kendall W testi ile değerlendirildi ve Kendall's W=0.074, p=0.719 olarak hesaplandı. Ölçek maddelerine verilen puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaması sonucunda "bağımsız gözlemciler arası uyum" güvenilirliğinin olduğu görüldü (16).

Yapı Geçerliliği ve Güvenirlik

Ölçeğin yapı geçerliliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için öncelikle madde analizleri yapıldı ve tek tek tüm maddeler sistematik olarak değerlendirildi. Literatürde istenildiği şekilde tüm maddelerin ortalamalarının birbirine benzer olduğu ve dağılımlarının tek tepeli özellik gösterdiği görüldü. Verilerin ve örneklemin temel bileşenler analizine uygunluğunun incelenmesi amacıyla Kaiser-Meyer Olkin (KMO) ve Bartlett Küresellik testleri yapıldı. Kaiser-Meyer Olkin katsayısının 0.695 ve Bartlett testinin ki-kare değeri 661.77 olarak bulundu ve p<0.001 düzeyinde anlamlı olduğu görüldü. KMO değerinin 0.60'ın üzerinde olması ve Bartlett'in küresellik testi sonucu bulunan p değeri 0.05'ten küçük olması örneklemin faktör analizine uygun olduğuna işaret eder (17). Bu sonuçlara göre örneklemin faktör analizine uygun olduğu söylenebilir. Her bir sorunun faktör analizine uygunluğu ise Anti-image korelasyon ile ölçülür ve bu değerin 0.50'den az olmaması gerekir. Anti-image korelasyon değeri 0.50'den küçük ise ilgili maddenin analizden çıkarılması önerilmektedir (18). Ölçekteki tüm maddelerin Anti-image korelasyon değerleri hesaplandı ve tüm maddelerin Anti-image korelasyon değerleri 0.50'nin üzerinde bulundu.

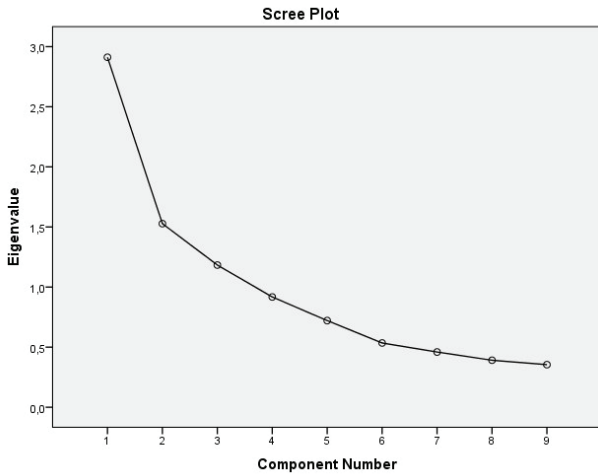
Ölçeğin yapısal geçerliliğinin sınanması amacıyla açıklayıcı faktör analizi yöntemlerinden temel bileşenler yöntemi ve faktörlerin bağımsız yapı gösterdiği öngörüsü ile dik döndürme yöntemlerinden olan "varimax" döndürme yöntemi tercih edildi. Yapılan analiz sonucunda ölçeğin 3 faktörlü bir yapı gösterdiği bulundu. Analize ait eğim grafiği (Grafik 1) incelendiğinde ise ikinci faktörden sonra görülen ivmeli düşüş ölçeğin iki faktörden oluşabileceğini göstermekteydi (19). Eğim grafiği ve özgün ölçeğin iki

faktörlü yapısı dikkate alınarak, analizin iki faktörlü yapıda yenilenmesine karar verildi. Temel bileşenler yöntemi ve varimax döndürme yöntemi kullanılarak öz değeri 1'den büyük iki faktör altında yapılan analiz sonucunda, açıklanan varyansın %49.32 olduğu görülmüştür. Birinci faktörün öz değeri 2.912 ve açıkladığı varyans %32.352, ikinci faktörün öz değeri 1.527 ve açıkladığı varyans %16.971 olarak bulundu. Maddelerin faktör yüklerine bakıldığında ise tüm maddelerin tek bir faktörde yüksek yük dağılımı gösterdiği görüldü. Analiz sonucunda en düşük faktör yükünün 0.512 olduğu ve iki faktördeki yük değerleri farkı 0.1'den az olan madde bulunmadığı görüldü. 9 adet olumlu önermeden oluşan Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği'nin alt boyutları sağlık etkileri (impact on health) alt boyutu (1,2,3,7,8) ve çevrede kalıcılık (persistence in the environment) alt boyutu (4,5,6,9) olarak isimlendirildi.

Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği'nin güvenilirlik analizleri için maddelerin madde-bütün korelasyonlarına bakıldı ve tüm maddelerin madde-bütün korelasyon değerlerinin 0.30'un üzerinde olduğu görüldü. Her faktörde bulunan maddelerin ortalama, standart sapma, madde-bütün korelasyon değeri ve döndürülmüş faktör yükleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

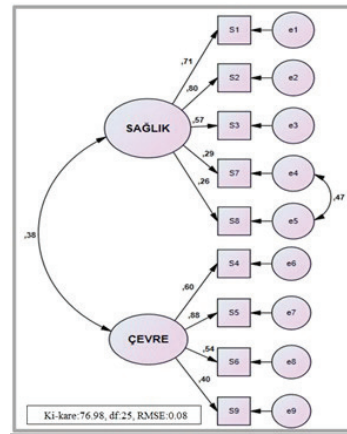
Madde çıkarıldığında Cronbach alfa katsayısındaki değişim incelendiğinde ise maddelerin hiçbirinin güvenilirliği olumsuz etkilemediği ve hiçbir maddenin çıkarılması durumunda Cronbach alfa katsayısının yükselmediği bulundu.

Güvenirliğin incelenmesi amacıyla madde analizlerinin yanı sıra Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı, Spermman-Brown yarımlar arası güvenlik formülü ve Guttman yarımlar arası güvenilirlik formülü kullanılarak güvenilirlik katsayıları hesaplandı. Ölçeğin bütününe ilişkin Spermman Brown güvenilirlik katsayısı 0.651; Guttman split half güvenilirlik değeri 0.644, Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı ise 0.712 olarak bulundu. 5 maddeden oluşan sağlık etkileri faktörünün Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.676; 4 maddeden oluşan 'çevrede kalıcılık' faktörünün Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.682 olarak bulundu. Bu değerler ölçeğin oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir (17). Açıklayıcı faktör analizinin yapıldığı örneklem üzerinde doğrulayıcı faktör analizi uygulandı ve modele ilişkin uyum indeksleri incelendi. Uyum değerlerini iyileştirmek amacıyla modification indices'de e4-e5 arasında kovaryans oluşturuldu. Ölçeğin doğrulayıcı faktör analizi uyumluluk değerleri Tablo 2'de ve doğrulayıcı faktör analizine dair yol diyagramı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1

Faktör Sayısı- Öz değer Eğim Grafiği



Şekil 1

Doğrulayıcı Faktör Analizine Dair Yol Diyagramı. RMSE: Ortalama Hata Kare Kökü (Root Mean Square Error), df: Serbestlik derecesi

Tablo 1

Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği Maddelerinin Ortalama, Standart Sapma, Madde-Bütün Korelasyon Değeri ve Döndürülmüş Faktör Analizi Sonuçları

	Madde Numarası	Ortalama	Standart Sapma	Madde-Bütün Korelasyon Değeri	Döndürülmüş Faktör Yükü
SAĞLIK ETKİLERİ	1	4.62	0.57	0.454	0.537
	2	4.38	0.81	0.414	0.672
	3	4.04	0.98	0.435	0.698
	7	3.62	1.08	0.362	0.688
	8	3.50	1.16	0.329	0.661
ÇEVREDE KALICILIK	4	4.11	1.12	0.311	0.763
	5	4.02	1.11	0.457	0.829
	6	4.44	0.78	0.362	0.670
	9	3.96	1.03	0.317	0.512

Tablo 2

Ölçeğin Doğrulayıcı Faktör Analizi Uyumluluk Değerleri

Model uyum indeksleri	Değer
Ki-kare (χ^2)	76.975
Serbestlik Derecesi (sd)	25
χ^2/sd	3.079
Yaklaşık Hata Kareler Ortalamasının Karekökü (RMSEA)	0.080
Standartlaştırılmış Artık Kareler Ortalamasının Karekökü (SRMR)	0.058
Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (CFI)	0.918
Uyum İyiliği İndeksi (GFI)	0.948
Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (AGFI)	0.907

Tartışma

Halk sağlığına ilişkin sorunlara yönelik gerekli önlemlerin alınabilmesi yönünden sorunların doğru şekilde değerlendirilmesi ve bunun için de ölçme işlemi büyük önem taşımaktadır. Ölçme işleminin bilimsel kurallara dayalı olarak geliştirilmiş bir ölçme aracıyla yapılması, ölçülecek olan değişkenin gerçek değerini ölçebilmesi için geçerli ve güvenilir olması istenmek-

tedir (20-22). Bu doğrultuda planlanan çalışmada Üçüncü El Sigara Dumanı Farkındalık Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapıldı ve ölçeğin geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu sonucuna ulaşıldı.

Geçerliliği ve güvenilirliği yurtdışında kanıtlanmış bir ölçeğin Türkçeye uyarlanabilmesi için öncelikle gerekli izin alınması ve çeviri geçerliliğinin sağlanması gerekmektedir. Ölçeğin uyarlanması için dil çevirisinin yanında kültürel uyarlaması da gerçekleştirilmeli

ve ölçeğe ilişkin geçerlik ve güvenilirlik analizleri yapılmalıdır (17,23).

Diğer araştırmalarda olduğu gibi ölçek uyarlama çalışmalarında da uygun örnekleme seçmek çalışmanın gücü ve temsil ediciliği açısından büyük öneme sahiptir. Literatürde uygun örneklem sayısı ile ilgili farklı görüşlerle karşılaşmak mümkündür. Çalışmaya alınacak kişi sayısının ölçek madde sayısının en az beş katı olması ya da en az on katı olması gerektiği ile ilgili görüşler bulunmaktadır (24-25). Ayrıca 300 kişilik bir örneklemin iyi sayıda olduğu belirtilmektedir (26).

Bu çalışmada madde başına ondan fazla kişi çalışmaya dahil edildi ve çalışma 315 ile yapıldı. Özgün ölçeğin geliştirildiği çalışmadan farklı olarak örneklemin %33.3'ü sigara içmeyen ve yaşadığı yerde sigara içen kimsenin olmadığı kişiler de dahil edildi böylece ölçeğin geçerlik ve güvenilirliğinin bu grupta da sınanması amaçlandı (15).

Verilerin toplanmasının ardından ölçeğin yapısal geçerliliği ve güvenilirliği ile ilgili analizler yapıldı. Yapı geçerliliği, doğrudan ölçülemeyen bir özelliği ölçen testin ölçme derecesi olarak tanımlanır (17).

Ölçeğin yapı geçerliliğinin değerlendirilebilmesi için açıklayıcı faktör analizi ve doğrulayıcı faktör analizi yapıldı. Açıklayıcı faktör analizi birbiriyle ilişkili olan değişkenleri birlikte gruplayarak verilerin özetlenmesi için kullanılır. Doğrulayıcı faktör analizi ise değişkenlerin yapılarıyla ilgili hipotezleri test eder. Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi sıklıkla birlikte kullanılan tekniklerdir (27). Faktör analizinde faktörlerin belirlenmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Temel bileşenler analizi en büyük benzerlik yöntemi, ağırlıksız en küçük kareler yöntemi, ana eksen faktörizasyon yöntemi bu yöntemlerden bazılarıdır (21).

Çalışmada, faktörleştirme teknikleri içinde sıklıkla tercih edilen bir teknik olan temel bileşenler analizi yöntemi kullanıldı (21). Temel bileşenler yöntemi ve varimax döndürme yöntemi kullanılarak özdeğeri 1'den büyük iki faktör altında yapılan analiz sonucunda, en düşük faktör yükünün 0.512 olduğu bulundu. Faktör yükleri için sınır değer olarak 0.45 üzeri değerler madde seçimi için iyi bir ölçüt olarak önerilmektedir. Bununla birlikte literatürde faktör yükleri için sınır değerinin 0.30 olarak belirlenebileceğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (18,22,24). Doğrulayıcı faktör analizi, açıklayıcı faktör analizinden elde edilen faktörler arasında yeterli düzeyde ilişkisinin olup olmadığını, hangi değişkenlerin hangi faktörlerle ilişkili olduğunu, faktörlerin birbirlerinden bağımsız

olup olmadığını, faktörlerin modeli açıklamakta yeterli olup olmadığını saptamak amacıyla kullanılan bir doğrulama ve test yöntemidir (28). Açıklayıcı faktör analizinin ardından yapılan doğrulayıcı faktör analizi sonucunda uyum ölçütlerinin (df=25, Ki-kare=76.975, RMSEA= 0.080, GFI= 0.948, AGFI= 0.907, CFI= 0.918) model değerlendirme kritik değerleri açısından kabul edilebilir uyum değerlerine sahip olduğu söylenebilir (21,22).

Ölçek geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarında iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) güvenilirliğin saptanmasında kullanılan yöntemlerden biridir. İç tutarlılık katsayısı 0.00–0.39 arasında bulunursa ölçek güvenilir değil, 0.40–0.59 arasında ölçek düşük düzeyde güvenilir, 0.60–0.79 arası ölçek oldukça güvenilir, 0.80-1.00 arasında ise ölçek yüksek derecede güvenilir olarak değerlendirilir (17). 'Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği'nin bütününe ait (0.712) sağlık etkileri faktörüne ait (0.676) ve 'çevrede kalıcılık' faktörüne ait (0.682) Cronbach alfa değerleri ölçek ve alt boyutlarının oldukça güvenilir olduğunu göstermektedir. Ölçeği daha güvenilir hale getirmek için yararlanılabilecek yöntemlerden biri de her madde için, bu madde ile bu madde dışındaki maddelerin toplanması ile elde edilen yeni değişken arasındaki korelasyon katsayılarının hesaplanması ile bulunan madde-bütün korelasyonlarının değerlendirilmesidir. Madde-bütün korelasyonlarının eksi işaretli olmaması ve +0.25'ten büyük olması istenir (17). Bazı araştırmacılar ise madde-bütün korelasyonları için sınır değerinin 0.30 alınabileceğini belirtmişlerdir (29). Ölçek maddelerin madde-bütün korelasyon değerleri 0.31-0.52 arasında değişmekteydi. Bu durumda madde-bütün korelasyon sınır değerinin altında herhangi bir madde olmadığı söylenebilir.

Sonuç

Sonuç olarak yapılan geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinden sonra 'Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği'nin 9 madde ve 2 alt boyuttan oluşan Türk toplumu için geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak görülmüştür. Ölçeğin toplam puan aralığı 9-45 arasında değişmektedir ve ölçek değerlendirmesinin toplam puan üzerinden yapılması önerilmektedir. Ölçekte ters önerme bulunmamaktadır. Özgün ölçekte olduğu gibi kesinlikle katılmıyorum= 1 puan, katılmıyorum=2 puan, kararsızım=3 puan, katılıyorum=4 puan, kesinlikle katılıyorum=5 puan olarak değerlendirilmelidir. Ölçekten alınan puanın yüksek olması kişinin üçüncü el sigara dumanı hakkında farkındalığının yüksek olduğunu gösterir. Ölçeğin kesim noktası bulunmamaktadır. Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği Ek 1'de gösterilmiştir.

Ek 1

Üçüncü El Sigara Dumanı Hakkında Farkındalık Ölçeği

	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
1. Dün sigara içilmiş bir odada bugün hava solunmak, bebek ve çocukların sağlığına zarar verebilir.	1	2	3	4	5
2. Dün sigara içilmiş bir odada bugün hava solunmak, yetişkinlerin sağlığına zarar verebilir	1	2	3	4	5
3. Dün sigara içilmiş odadaki duman partikülleri kansere yol açabilir.	1	2	3	4	5
4. Sigara içilen bir odada duman partikülleri günlerce kalabilir.	1	2	3	4	5
5. Sigara içilen bir odada duman partikülleri haftalarca kalabilir.	1	2	3	4	5
6. Sigara içilen odada duman partikülleri mobilya ve duvarların içine işler.	1	2	3	4	5
7. Sigara içtikten sonra deri, saç ve elbiselerin üzerinde kalan duman partikülleri, diğer insanlara dokunarak geçebilir.	1	2	3	4	5
8. Sigara dumanının çıktığı yüzeylere dokunduktan sonra, parçacıklar vücudumuza deri yoluyla girebilir.	1	2	3	4	5
9. Camları açmak veya klima kullanmak bir odadaki tüm duman partiküllerini ortadan kaldırmaz.	1	2	3	4	5

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür

Bu çalışma 4. Uluslararası 22. Ulusal (Çevrimiçi) Halk Sağlığı Kongresi'nde sözlü bildiri olarak kabul edilmiş ve sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 51-64.
2. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 20 Şubat 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/tobacco>.
3. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 20 Şubat 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
4. Tanrıku AÇ, Çarman KB, Palancı Y, Çetin D, Karaca M. Karsil merkezinde çeşitli üniversite öğrencileri arasında sigara kullanım sıklığı ve risk faktörleri. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 11: 101-6.
5. Karadoğan D, Önal Ö, Kanbay Y. Prevalence and determinants of smoking status among university students: Artvin Çoruh University sample. *Plos One* 2018; 13: 1-12.
6. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, Muñoz RF, Cullen J. Extended nortriptyline and psychological treatment for cigarette smoking. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2100-7.
7. Karadoğan D, Önal Ö, Şahin DS, Yazıcı S, Kanbay Y. Evaluation of school teachers' sociodemographic characteristics and quality of life according to their cigarette smoking status: a cross-sectional study from eastern Black Sea region of Turkey. *Tuber Toraks* 2017; 65: 18-24.
8. Gürbay A. Tütün Kontrolünde "Proaktif" Bilimsel Araştırma Gereksinimleri: Toksikoloji Bakış Açısıyla. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2019; 28: 17-23.
9. Doruk S, Çelik D, Etikan İ, İnönü H, Yılmaz A, Seyfikli Z. Tokat'da kapalı alanlarda sigara içiminin engellenmesine dair yasa ile ilgili işletme çalışanlarının bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Tuber Toraks* 2010; 58: 286-92.
10. Acuff L, Fristoe K, Hamblen J, Smith M, Chen J. Third-Hand Smoke: Old Smoke, New Concerns. *J Community Health*. 2015; 41: 680-7.
11. Drehmer JE, Walters BH, Nabi-Burza E, Winickoff JP. Guidance for the clinical management of thirdhand smoke exposure in the child health care setting. *J Clin Outcomes Manag* 2017; 24: 551-9.
12. Hang B, Sarker AH, Havel C, Saha S, Hazra TK, Schick S et al. Thirdhand smoke causes DNA damage in human cells. *Mutagenesis*. 2013; 28: 381-91.

13. Matt GE, Quintana PJE, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N, Larson S. (2004). Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco control*, 13(1), 29-37.
14. Rehan, VK, Sakurai R, Torday JS. Thirdhand smoke: a new dimension to the effects of cigarette smoke on the developing lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2011; 301:1-8.
15. Haardörfer R, Berg CJ, Escoffery C, Bundy LT, Hovell M, Kegler MC. Development of a scale assessing Beliefs About ThirdHand Smoke (BATHS). *Tobacco induced diseases* 2017; 15:1-8.
16. Erkuş A. Psikometri Üzerine Yazılar. Birinci Basım. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 2003: 57-72.
17. Alpar R. Geçerlik- Güvenirlik. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik- Güvenirlik. 5. Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık, 2018: 493-604.
18. Sipahi B, Yurtkoru ES, Cinko M. Faktör Analizi ve Güvenirlik Analizi. Sosyal Bilimlerde Spss'le Veri Analizi. 3. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., 2010: 71-109.
19. Büyüköztürk Ş. Çok Değişkenli İstatistikler. Sosyal Bilimler İçin Veri Analizi El Kitabı: İstatistikler, Araştırma Tasarımı, SPSS Uygulamaları ve Yorumlama. 15.Baskı. Ankara: PegemA Yayıncılık, 2017: 133.
20. Fidancı İ, Öztürk O, Fidancı İ, İşcan G. Çocuklarda sigara dumanına maruziyetin kanıtları ile sigara içme durumunu öngören karar denge ölçeğinin değerlendirilmesi. *The Journal of Turkish Family Physicia* 2018; 9:47-52.
21. Özdamar K. Eğitim, Sağlık ve Davranış Bilimlerinde Ölçek ve Test Geliştirme Yapısal Eşitlik Modellemesi. 2.Basım. Eskişehir: Nisan Kitabevi, 2017: 135,183.
22. Tavsancıl E. Ölçme ile İlgili Temel Kavramlar. Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi. 5.Basım. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım Ticaret Limited Şirketi, 2010: 3-58.
23. Karakoç FY, Dönmez L. (2014). Ölçek geliştirme çalışmalarında temel ilkeler. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 2014; 13: 39-49.
24. Büyüköztürk Ş. Faktör analizi: Temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. Kuram ve uygulamada eğitim yönetimi, 2002; 32: 470-83.
25. Güngör D. Psikolojide ölçme araçlarının geliştirilmesi ve uyarlanması kılavuzu. *Türk psikoloji yazıları*, 2016; 19: 104-12.
26. Çokluk Ö, Şekercioğlu G, Büyüköztürk Ş. Açıklayıcı Faktör Analizi. Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik SPSS ve LISREL uygulamaları. 1.Baskı. Ankara: Pegem Akademi, 2010: 177-250.
27. Plitcha SB, Kelvin E. Munro. In:RS Tabak (Çeviri Ed.), Sağlık Araştırmalarında İstatistiksel Yöntemler. 6.Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2015: 371.
28. Erkorkmaz Ü, Etikan İ, Demir O, Özdamar K, Sanisoğlu SY. Doğrulayıcı faktör analizi ve uyum indeksleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2013; 33: 210-23.
29. Şencan H. Güvenirlik Analizi Yöntemleri, Güvenirlik İndeksi ve Güvenirlik Katsayıları. 1.Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2005: 110.

THE MODIFIED SYSTEMIC INFLAMMATION SCORE CAN BE USED TO PREDICT THE PRESENCE OF INVASIVE CARCINOMA IN COLORECTAL POLYPS WITH HIGH-GRADE DYSPLASIA

MODİFİYE SİSTEMİK İNFLAMASYON SKORU YÜKSEK DERECE DİSPLAZİLİ KOLEREKTAL POLİPLERDE İNVAZİV KARSİNOM VARLIĞINI ÖNGÖRMEDE KULLANILABİLİR

Tezcan AKIN¹, Serhat OCAKLI¹, Gizem GÜNEŞ¹, İbrahim DOĞAN¹, Merve AKIN¹, Erdinç ÇETİNKAYA¹, Hüseyin BERKEM¹, Sadettin ER¹, Mesut TEZ¹

¹ Ankara City Hospital, Department of General Surgery, ANKARA

Cite this article as: Akın T, Ocaklı S, Güneş G, Doğan İ, Akın M, Çetinkaya E, Berkem H, Er S, Tez M. The Modified Systemic Inflammation Score Can Be Used to Predict the Presence of Invasive Carcinoma in Colorectal Polyps with High-Grade Dysplasia. Med J SDU 2021; 28(3): 507-513.

Öz

Amaç

Son yıllarda sistemik inflamasyon skor (SIS) ve modifiye sistemik inflamasyon skor (mSIS) gibi skorların kolorektal kanserlerde prognostik ve prediktif değerleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, basit laboratuvar testleri ile hesaplanan modifiye sistemik inflamatuvar skorun (mSIS) high grade displazili (HGD) kolon poliplerinde invaziv karsinom varlığını öngörmedeki etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 -Ekim 2021 tarihleri arasında preoperatif HGD tanısıyla opere edilen 44 kolorektal polipli hastanın postoperatif verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre HGD, Tis veya adenomatöz polip ve invaziv karsinom olarak iki gruba ayrıldı. mSIS hesaplaması; mSIS 0 [albümin (ALB) \geq 4.0 g/dL ve lenfosit/monosit oranı (LMR) \geq 3.4], mSIS 1 (ALB $<$ 4.0 g / dL veya LMR $<$ 3.4) ve mSIS 2 (ALB $<$ 4.0 g / dL ve LMR $<$ 3.4) şeklinde yapıldı.

Bulgular

Postoperatif patoloji sonuçları HGD, Tis veya adenomatöz polip olan 17 hastanın 14'ünde (%82,4) mSIS skoru 0 ve 3'ünde ise (%17,6) mSIS skoru 1 veya 2 olarak saptandı. Patoloji sonuçları invaziv karsinom olan 27 hastanın 7'sinin (%25,9) mSIS skoru 0 ve 20'sinin (%75,1) mSIS skoru 1 veya 2 olarak bulundu. Hastaların mSIS skorları ile patoloji sonuçları invaziv karsinom olan hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Sonuç

HGD'li hastalarda preoperatif dönemde mSIS skoru hesaplanarak mSIS 1 veya 2 olan hastalarda postoperatif patoloji sonuçlarının invaziv karsinom olabileceği öngörülebilir ve tedavi planını belirlemeye katkısı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Modifiye sistemik inflamatuvar skor, inflamatuvar belirteçler, high-grade displazi

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drtezcanakin@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.07.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 24.08.2021

ORCID IDs of the authors: T.A: 0000-0001-8786-6269; S.O: 0000-0002-3176-4914;

G.G: 0000-0001-5761-4052; İ.D: 0000-0001-7413-1837; M.A: 0000-0001-7224-4774;

E.Ç: 0000-0001-9249-1502; H.B: 0000-0002-1326-3163; S.E: 0000-0003-0712-3153;

M.T: 0000-0001-5282-9492

Abstract

Objective

In recent years, the prognostic and predictive values of scoring systems such as systemic inflammation score (SIS) and modified systemic inflammation score (mSIS) have been investigated in colorectal cancers. To investigate the efficacy of the modified systemic inflammatory score (mSIS) calculated by simple laboratory tests in predicting the presence of invasive carcinoma in colon polyps with high-grade dysplasia (HGD).

Materials and Methods

The postoperative data of 44 patients with colorectal polyps who underwent surgery with the diagnosis of preoperative HGD between January 2019 and October 2021 were retrospectively analyzed. According to the results of the postoperative histopathological examination, the patients were divided into two groups as HGD/intramucosal carcinoma (Tis)/adenomatous polyp and invasive carcinoma. mSIS calculation was made as follows: mSIS 0 [albumin (ALB) \geq 4.0 g/dL and lymphocyte/

monocyte ratio (LMR) \geq 3.4], mSIS 1 (ALB <4.0 g/dL or LMR <3.4) and mSIS 2 (ALB <4.0 g/dL and LMR <3.4).

Results

According to the postoperative pathology results, the mSIS score was 0 in 14 (82.4%) of 17 patients with Tis/adenomatous polyps, and 1 or 2 in three patients in this group (17.6%). Among the 27 patients with invasive carcinoma, mSIS was 0 in seven (25.9%) and 1 or 2 in 20 (75.1%). A significant correlation was found between mSIS and the pathology results of the patients with invasive carcinoma ($p < 0.05$).

Conclusion

In patients with HGD, by calculating mSIS in the preoperative period, the postoperative pathology results in patients with mSIS 1 or 2 can be predicted to be invasive carcinoma, which can contribute to the determination of the appropriate treatment plan.

Keywords: High-grade Dysplasia, Modified Systemic Inflammation Score, Inflammatory Markers, Colorectal Cancer

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world and ranks second in cancer-related deaths [1]. The majority of CRC develops from precancerous polyps [2]. The histology of the polyp, the degree of dysplasia, and the size of the polyp are important in determining its malignant potential [3]. Over time, some polyps increase in size and low or high grade dysplasia (HGD) may occur, eventually leading to the development of invasive cancer [2]. The presence of advanced adenoma (AA) (polyp \geq 10mm, tubulovillous or villous histology, or presence of HGD) is associated with an increased risk of CRC [4]. It has been reported that in the presence of preoperative HGD or carcinoma in-situ, there is a 35% risk of invasive carcinoma being found in the postoperative histopathological examination [5]. Although the exact duration of the transformation of polyps into cancer has not been fully elucidated, it has been reported that the time from a polyp that starts with an aberrant crypt to the development of invasive cancer is approximately 10-15 years, although this process can be faster in certain cases, such as Lynch syndrome [6-8].

The relationship between cancer and inflammation, first suggested by Rudolf Virchow in 1863, has recently become the focus of attention again, and although its mechanism has not yet been fully understood, it is known that systemic inflammation plays a critical role in cancer pathogenesis and progression [9, 10]. Systemic inflammatory markers have been reported to be clinically useful to distinguish patients at high risk for tumor progression in some common tumor types, including CRC [11]. Scoring systems, such as the modified Glasgow Prognostic Index and Systemic Inflammation Score (SIS) have been used to predict the prognosis of CRC based on the levels of systemic inflammation markers, including lymphocyte-monocyte (LMR), C-reactive protein (CRP), and albumin (ALB) [10, 12]. Later, the predictive value of SIS modified by Lin et al. (mSIS) in different cancer types has also been investigated [13, 14].

A review of the literature shows no study evaluating the presence of invasive carcinoma in colon polyps with HGD in the preoperative period. In this study, we aimed to investigate the efficacy of mSIS calculated by simple laboratory tests in predicting the presence of invasive cancer in colon polyps with HGD.

Materials and Methods

Patient Data

After obtaining the ethics committee approval for the study (Ankara city hospital, clinical research ethics committee -1 , date: 09.12.2020; number: E1-20-1384), the patients with colorectal polyps diagnosed as HGD based on a histopathological examination between January 2019 and October 2021 in Ankara City Hospital were retrospectively screened and their data were obtained from the electronic records. The demographic, laboratory and clinicopathological data of 44 patients with preoperative HGD, whose complete electronic records were accessed, were analyzed.

The study included patients who underwent resection according to the oncological surgical principles were those with colorectal polyps that were not found suitable for endoscopic resection in the colonoscopic evaluation performed by specialist endoscopists and whose endoscopic biopsy results were HGD according to the histopathological evaluation. Resection materials were examined by expert pathologists. The depth of the invasion of the polyp in the intestinal wall was determined using the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system version 8. According to the pathological diagnosis based on the postoperative histopathological examination of the excision material, the patients were divided into two groups as Group 1 comprising HGD, carcinoma in situ (Tis), and adenomatous polyps and Group 2 consisting of patients with submucosal (T1) or further invasion. The preoperative hemogram and biochemical parameters of the patients were examined, and mSIS was calculated using the ALB and LMR values. mSIS scoring was performed as follows: mSIS 0 if ALB \geq 4.0 g/dL and LMR \geq 3.4, mSIS 1 if ALB < 4.0 g/dL or LMR < 3.4, and mSIS 2 if ALB < 4.0 g/dL [15]. Due to the small sample size in our study, patients with mSIS 1 and mSIS 2 scores were evaluated together. Accordingly, the patients were divided into two groups as mSIS 0 and mSIS 1-2. The statistical relationship between mSIS and postoperative pathological diagnoses was investigated.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences version 26 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA). Numerical data were given as a percentages (%). Mean \pm standard deviation values were used to define normally distributed continuous variables, while non-normally distributed data were expressed as median

(min-max). The area under the curve (AUC) analysis was performed for mSIS. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Of the 44 patients included in the study, 32 (72.7%) were male and 12 (27.3%) were female. The mean age of the patients was 63 ± 14 years for Group 1 and 63 ± 9 years for Group 2. When the postoperative specimen pathologies of the 44 patients who underwent surgery due to preoperative HGD were examined, it was found that 17 (38.6%) patients were in Group 1 and 27 (61.4%) were in Group 2. According to the results of the histopathological examination, seven (41.2%) patients in Group 1 had Tis and HGD and 10 (58.8%) had adenomatous polyps, while 22 (81.5%) patients in Group 2 had invasive adenocarcinoma and five (18.5%) had mucinous adenocarcinoma. The demographic and clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Table 1.

When the TNM stages of the patients in Group 2 were examined, eight (29.6%) were in Stage 1, 13 (48.2%) were in Stage 2, five (18.5%) were in Stage 3, and one was in Stage 4 (3.7%). The mean number of lymph nodes obtained from the resection materials of the patients with HGD that could not be excised by endoscopic methods and required oncological resection was 26 (13-74). As a result of the histopathological examination of patients who underwent surgical resection for HGD, six (22.2%) of the 27 patients in Group 2 were determined to have lymph node involvement. The depth of invasion of the tumor was T₃ in most of the patients with lymph node involvement (Table 3).

According to the pathological results, in Group 1, the preoperative mSIS was 0 in 14 (82.3%) of the 17 patients and 1 or 2 in three (17.8%). In Group 2, seven (25.9%) of the 27 patients had an mSIS of 0 and 20 (74.1%) had an mSIS of 1 or 2. A significant correlation was found between the mSIS of the patients and their pathology results ($p < 0.05$) (Table 2). The sensitivity and specificity of mSIS in predicting the presence of invasive carcinoma in patients with mSIS 1 or 2 were found to be 74% and 82%, respectively. In addition, the probability of invasive carcinoma was increased by 4.2 times among the cases with an mSIS of 1 or 2 (Table 4). In the receiver operating characteristic analysis, AUC was found to be 0.782 (95% confidence interval: 0.628-0.926, $p < 0.05$) (Figure 1).

Table 1 Demographic and clinicopathological characteristics of the patients

Variables	Group 1 (n = 17) (%)	Group 2 (n = 27) (%)
Age (Mean ± SD)	63 ± 14	63 ± 9
Gender		
Male	13 (76.5)	19 (70.4)
Female	4 (23.5)	8 (29.6)
Preoperative Pathology		
High Grade Dysplasia	17 (38.6)	27 (61.4)
Postoperative Pathology		
Invasive Adenocarcinoma		22 (81.5)
Mucinous Adenocarcinoma		5 (18.5)
Intramucosal Adenocarcinoma (Tis)	1 (5.9)	
High-Grade Dysplasia	6 (35.3)	
Tubular Adenoma	2 (11.8)	
Tubulovillous Adenoma	7 (41.2)	
Villous Adenoma	1 (5.9)	
mSIS		
0	14 (82.4)	7 (25.9)
1 or 2	3 (17.6)	20 (74.1)

Abbreviations: SD, standard deviation; mSIS, modified systemic inflammation score

Table 2 Association between mSIS and final pathology

Characteristics		mSIS 0 (n=21)	mSIS 1 or 2 (n=23)	p
Final Pathology	Group 1	14	3	<0.05
	Group 2	7	20	

Abbreviation: mSIS, modified systemic inflammation score

Table 3 TNM stage and LN involvement distribution of patients in group 2

Stage	n (27), (%)	LN (+), (%)
Stage 1	8 (29.6)	-
Stage 2	13 (48.2)	-
Stage 3	5 (18.5)	5 (83.3)
Stage 4	1 (3.7)	1(16.7)

Table 4 Efficacy of mSIS in the prediction of invasive carcinoma

mSIS	Sensitivity	Specificity	+LR (%95 CI)	-LR (%95 CI)
>1 or 2	74%	82%	4.2 (1.47-12.01)	0.31 (0.16-0.62)

Abbreviations: LR, likelihood ratio; CI, confidence interval; mSIS, modified systemic inflammation score

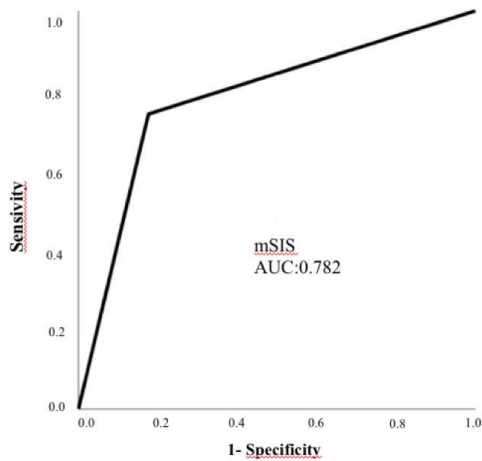


Figure 1
ROC Curve Analysis of mSIS

Variables	AUC	95% CI	p
mSIS 1 or 2	0.782	0.638-0.926	<0.05

Abbreviations: AUC, Area Under the Curve; CI, Confidence Interval"

Discussion

Although there are many studies on the prognostic and predictive values of inflammatory markers, our literature review reveals that the efficacy of mSIS in predicting malignancy in premalignant colon neoplasms has not been investigated to date. In this study, we attempted to predict the presence of invasive carcinoma in the postoperative histopathological examination of patients with colorectal polyps with HGD using a score that can be calculated based on a combination of simple inflammatory markers, namely serum ALB concentration and whole blood measurement, which is both inexpensive and routinely used in clinical practice.

It has been reported that cancer-related inflammation is associated with tumor progression and proliferation in various cancer types [16]. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, LMR, serum CRP, and serum ALB levels have been identified as systemic markers of inflammation with prognostic significance for CRC [12]. Low levels of ALB, whose synthesis is decreased in the liver due to systemic inflammation, are associated with

continued inflammation and poor prognosis [17]. Low LMR is one of the poor prognostic markers due to the increase in the number of monocytes and the decrease in the number of lymphocytes that play an important role in anticancer immunity [17]. SIS based on LMR and serum ALB levels, which was previously indicated as a strong prognostic marker in clear-cell kidney cancers, was defined as a new prognostic factor by Suzuki et al. in patients with CRC [10]. Later, Lin et al. developed mSIS by modifying SIS with the newly defined LMR cut-off value of ≥ 3.4 and suggested that unlike SIS, mSIS was an independent prognostic factor in gastric cancer [14]. In a study investigating the predictive value of mSIS in thyroid nodules for which a malignant-benign differentiation could not be made, Ataş et al. reported that the malignancy rates were 100%, 64.7% and 34.3% in the mSIS 2, mSIS 1 and mSIS 0 groups, respectively [13]. In the same study, it was stated that the LMR and ALB values were statistically significantly lower in the malignancy group. In another study investigating the presence of malignancy in persistent thyroid nodules based on mSIS, the malignancy rates were reported as 100, 25.8 and 16.1% in cases with mSIS 2, mSIS 1 and

mSIS 0 scores, respectively [15]. In this study also demonstrated that the malignancy rate was higher at a statistically significant level in the mSIS 2 group compared to the mSIS 0 and mSIS 1 groups.

While the standard method in the treatment of CRC is surgical resection, the role of surgical treatment has decreased compared to the past due to advances in endoscopic excision methods in colorectal adenomas [18]. However, among the cases that cannot undergo colonoscopic polypectomy and are directed to referral centers, only 70% of polyps can be excised [19]. Although endoscopic submucosal dissection (ESD) is now easier to perform, it is still technically more difficult in lower gastrointestinal polyps compared to upper gastrointestinal polyps [20]. Furthermore, it is often difficult to distinguish between benign adenoma and carcinoma using colonoscopy alone [21]. Polyps and dysplastic polyps that cannot be excised by endoscopic methods, such as ESD and endoscopic mucosal resection should be referred to surgery for oncologic resection due to the risk of invasive cancer (32.4-41%) [5, 22, 23].

In CRC, as the depth of invasion of the tumor increases (from T₁ to T₄), the rate of lymph node involvement also increases. In the current study, when the depth of tumor invasion was investigated in the patients with lymph node involvement, all were determined to be in T₃ and T₄ stages. According to the postoperative pathology results of our patients with preoperative HGD, 22.2% that had invasive carcinoma also had lymph node involvement, which strongly support the necessity of performing oncological resection in patients with preoperative mSIS 1 or mSIS 2.

The accurate assessment of the depth of tissue invasion in CRC is crucial for selecting the appropriate management strategy [24]. Tis is defined as intramucosal disease or infiltration of the lamina propria [25]. Tis There is no muscularis mucosal involvement in Tis, intramucosal carcinoma, HGD, and intraepithelial neoplasia, and these lesions are considered not to metastasize [24]. T1 tumor is defined as the tumor's invasion of the submucosa, and the presence of lymphatic invasion in T1 stage has been reported as 10-12% in the literature [24, 26]. In the current study, considering the significance ($p < 0.05$) and efficacy (sensitivity 74% and specificity 82%) of mSIS in predicting cases with invasive carcinoma and the 4.2-fold increased risk of invasive carcinoma in the mSIS 1 or 2 group, we recommend that mSIS should be calculated in patients with polyps that are not suitable for removal by endoscopic methods and those with a diagnosis of HGD based on the biopsy

from the polyp, and oncological surgical resection should be performed in cases with mSIS 1 or 2.

The major limitations of this study are its retrospective nature and the small study population. The small sample size also limited the statistical analysis power.

In conclusion, considering that some of the patients undergoing surgery with a preoperative diagnosis of HGD are reported to have invasive carcinoma in the postoperative pathological examination, the preoperative prediction of those with invasive carcinoma based on mSIS calculated with simple parameters can be useful in selecting the appropriate treatment strategy. We recommend performing resection with the oncological surgical principle as the first choice in the surgical treatment of patients with a preoperative mSIS value of 1 or 2.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare

References

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians*, 68 (2018) 394-424.
2. L.H. Nguyen, A. Goel, D.C. Chung, Pathways of colorectal carcinogenesis, *Gastroenterology*, 158 (2020) 291-302.
3. E. Gorgun, C. Benlice, J.M. Church, Does cancer risk in colonic polyps unsuitable for polypectomy support the need for advanced endoscopic resections? *Journal of the American College of Surgeons*, 223 (2016) 478-484.
4. O. Engin, *Colon Polyps and Colorectal Cancer*, Springer 2020.
5. J.H. Jang, E. Balik, D. Kirchoff, W. Tromp, A. Kumar, M. Grieco, D.L. Feingold, V. Cekic, L. Njoh, R.L. Whelan, Oncologic colorectal resection, not advanced endoscopic polypectomy, is the best treatment for large dysplastic adenomas, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16 (2012) 165-172.
6. S. Jones, W.-d. Chen, G. Parmigiani, F. Diehl, N. Beerenwinkel, T. Antal, A. Traulsen, M.A. Nowak, C. Siegel, V.E. Velculescu, Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105 (2008) 4283-4288.
7. P.J. Pickhardt, B.D. Pooler, D.H. Kim, C. Hassan, K.A. Matkowskyj, R.B. Halberg, The natural history of colorectal polyps: overview of predictive static and dynamic features, *Gastroenterology Clinics*, 47 (2018) 515-536.
8. J.S. Levine, D.J. Ahnen, Adenomatous polyps of the colon, *New England Journal of Medicine*, 355 (2006) 2551-2557.
9. M. Climent, É.J. Ryan, Á. Stakelum, Y.L. Khaw, B. Creavin, A. Lloyd, D. Alhassan, H.M. Mohan, R. Kennelly, K. Sheahan, Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer, *International journal of colorectal disease*, 34 (2019) 1069-1078.
10. Y. Suzuki, K. Okabayashi, H. Hasegawa, M. Tsuruta, K. Shigeta, T. Kondo, Y. Kitagawa, Comparison of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with colorectal cancer, *Annals of surgery*, 267 (2018) 527-531.
11. R.D. Dolan, S.T. McSorley, J.H. Park, D.G. Watt, C.S. Roxburgh, P.G. Horgan, D.C. McMillan, The prognostic value of

- systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores, *British journal of cancer*, 119 (2018) 40-51.
12. F. Wang, W. He, C. Jiang, G. Guo, B. Ke, Q. Dai, J. Long, L. Xia, Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer, *BMC cancer*, 18 (2018) 1-10.
 13. H. Ataş, B. Korukluoğlu, B.A. Özdemir, N. Yakşi, B. Saylam, M. Tez, Diagnostic value of modified systemic inflammation score for prediction of malignancy in patients with indeterminate thyroid nodules, *The American Journal of Surgery*, 221 (2021) 117-121.
 14. J.-X. Lin, J.-P. Lin, J.-W. Xie, J.-b. Wang, J. Lu, Q.-Y. Chen, L.-I. Cao, M. Lin, R. Tu, C.-H. Zheng, Prognostic importance of the preoperative modified systemic inflammation score for patients with gastric cancer, *Gastric Cancer*, 22 (2019) 403-412.
 15. H. Ataş, B. Korukluoğlu, B. ÇomÇali, N. Yakşi, B. Saylam, M. Tez, Can preoperative modified systemic inflammation score (mSIS) be used to predict malignancy in persistent nondiagnostic thyroid nodules?, *Turkish Journal of Medical Sciences*, (2021).
 16. T. Suzuki, Y. Ishibashi, H. Tsujimoto, S. Nomura, K. Kouzu, Y. Itazaki, T. Sugihara, M. Harada, N. Ito, H. Sugawara, A Novel Systemic Inflammatory Score Combined With Immunoinflammatory Markers Accurately Reflects Prognosis in Patients With Esophageal Cancer, *in vivo*, 34 (2020) 3705-3711.
 17. M. Shibutani, K. Maeda, H. Nagahara, T. Fukuoka, S. Matsutani, K. Kimura, R. Amano, K. Hirakawa, M. Ohira, The prognostic value of the systemic inflammatory score in patients with unresectable metastatic colorectal cancer, *Oncology letters*, 16 (2018) 666-672.
 18. S. Rùth, J. Spatz, M. Anthuber, Is There an Indication for Surgical Resection in Colorectal Adenoma?, *Visceral Medicine*, 30 (2014) 46-51.
 19. R. Rodrigues, S. Geyl, J. Albuys, C. De Carvalho, M. Crespi, T. Tabouret, A. Taibi, S. Durand-Fontanier, R. Legros, M. Dahan, Effect of implementing a regional referral network on surgical referral rate of benign polyps found during a colorectal cancer screening program: A population-based study, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45 (2021) 101488.
 20. A. Emmanuel, S. Gulati, M. Burt, B.H. Hayee, A. Haji, Colorectal endoscopic submucosal dissection: patient selection and special considerations, *Clinical and experimental gastroenterology*, 10 (2017) 121.
 21. S. Tanaka, H. Kashida, Y. Saito, N. Yahagi, H. Yamano, S. Saito, T. Hisabe, T. Yao, M. Watanabe, M. Yoshida, JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection, *Digestive Endoscopy*, 27 (2015) 417-434.
 22. J.M. McDonald, R. Moonka, R.H. Bell Jr, Pathologic risk factors of occult malignancy in endoscopically unresectable colonic adenomas, *The American journal of surgery*, 177 (1999) 384-387.
 23. R. Loungnarath, M.G. Mutch, E.H. Birnbaum, T.E. Read, J.W. Fleshman, Laparoscopic colectomy using cancer principles is appropriate for colonoscopically unresectable adenomas of the colon, *Diseases of the colon & rectum*, 53 (2010) 1017-1022.
 24. L. Bujanda, A. Cosme, I. Gil, J.I. Arenas-Mirave, Malignant colorectal polyps, *World journal of gastroenterology: WJG*, 16 (2010) 3103.
 25. T. Yao, S. Shiono, Differences in the pathological diagnosis of colorectal neoplasia between the East and the West: Present status and future perspectives from Japan, *Digestive Endoscopy*, 28 (2016) 306-311.
 26. H. Ikematsu, Y. Yoda, T. Matsuda, Y. Yamaguchi, K. Hotta, N. Kobayashi, T. Fujii, Y. Oono, T. Sakamoto, T. Nakajima, Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers, *Gastroenterology*, 144 (2013) 551-559.

YENİ DOĞANDA GÖRÜLEN LİGNÖZ KONJKTİVİT VE DANDY-WALKER SENDROMU İLİŞKİSİ: NADİR BİR OLGU

LIGNEOUS CONJUNCTIVITIS IN A DANDY-WALKER SYNDROME: A RARE CASE

Süleyman DEMİR¹, Önder AYYILDIZ¹, Gökhan ÖZGE¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ANKARA

Cite this article as: Demir S, Ayyıldız Ö, Özge G. Ligneous Conjunctivitis in a Dandy-Walker Syndrome: A Rare Case. Med J SDU 2021; 28(3): 515-517.

Öz

Lignöz konjktivit, genellikle tip 1 plazminojen eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Genetik kalımlı olduğu gibi enfeksiyon veya travma ile de ilişkili olabilir. Özellikle tarsal konjktivada görülen odunsu görünümde fibrinden zengin psödomembranlarla karakterizedir. Tedavisinde; heparin, alfa kimotripsin, topikal hiyalüronidaz, kortikosteroidler, siklosporin ve membranların cerrahi eksizyonu yer almaktadır. Bu çalışmada, hidrosefali nedeniyle ventrikülo-peritoneal şant uygulanmış 10 aylık erkek hastada Dandy-Walker spektrumuna bağlı hidrosefali ve lignöz konjktivit birlikteliğini göstermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lignöz Konjktivit, Hidrosefali, Dandy-Walker sendromu

Abstract

Ligneous conjunctivitis is a disease usually characterized by type 1 plasminogen deficiency. As well as being inherited, it may also be associated with infection or trauma. It is characterized by the woody appearance of pseudo-membranes rich in fibrin, especially seen in the tarsal conjunctiva. In its treatment heparin, alpha chymotrypsin, topical hyaluronidase, corticosteroids, cyclosporine, and surgical excision of membranes exist. In this study, we aimed to demonstrate the association of hydrocephalus and ligneous conjunctivitis in a 10-month-old male patient who had a ventricular-peritoneal shunt for hydrocephalus.

Keywords: Ligneous conjunctivitis, Hydrocephalus, Dandy-Walker syndrome

Giriş

Lignöz konjktivit, tip 1 plazminojen eksikliği ile karakterize otozomal resesif kalıtımı olan bir hastalıktır. Ciddi tip 1 plazminojen eksikliği, lignöz konjktivitinin sıklıkla altında yatan nedendir. Ayrıca, psödomembranlar diğer mukozalarda da (gastrointestinal sistem, bronşiyal sistem, genital sistem) bulunabilir. Konjenital hidrosefali, hastalığın daha ağır formlarıyla ilişkili

olabilmektedir (1). Patofizyolojisinin temelini plazminojen eksikliğine bağlı fibrin aktivasyonu oluşturmaktadır. İnsan korneası, karaciğer dışı plazminojen sentezinin yapıldığı yerlerden birisidir ve gözyaşındaki plazminojen konsantrasyonunun kontrolünü sağlar. Plazminojen eksikliği, düzgün olmayan fibrinoliz ve fibrinden zengin membranların oluşumuna yol açar. Dördüncü ventrikülde oluşan membranlar hidrosefaliye yol açabilmektedir (2). Bu çalışmada lignöz kon-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ssuleyman810@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.10.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.02.2021

ORCID IDs of the authors: S.D: 0000-0002-6858-3922; Ö.A: 0000-0003-2843-0355;

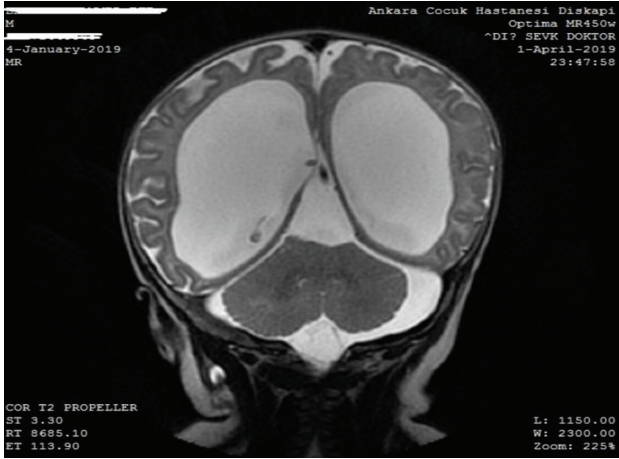
G.Ö: 0000-0003-0943-8917

jonktivitin Dandy-Walker sendromu ile olan ilişkisi ve tedavi yaklaşımı incelenmiştir.

Olgu

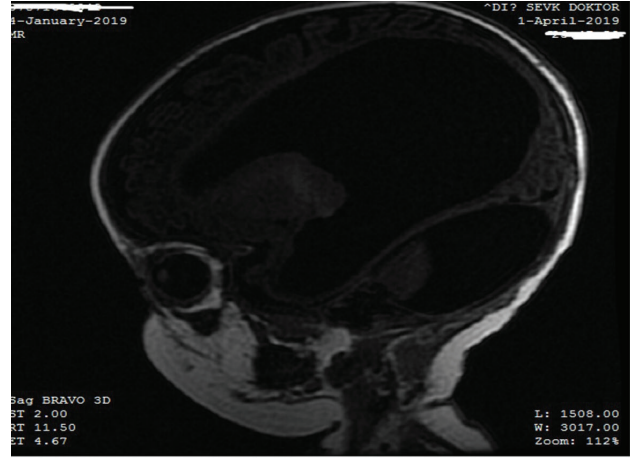
Üç aylık erkek hasta, çeşitli merkezlerde aldığı topikal tedavilerine rağmen gözlerde geçmeyen çapaklanma, göz kapaklarını açamama şikayeti ile ailesi tarafından kliniğimize getirildi. Hastanın tıbbi geçmişi incelendiğinde Dış merkezdeki kranial manyetik rezonans görüntülemesinde Dandy-Walker spektrumuyla uyumlu olarak asimetric kolposefalik dilatasyon ve posterior fossada genişleme görülmüştür (Resim-1-2). Yine dış merkezde Dandy-Walker spektrumuna bağlı hidrosefali nedeniyle kliniğimize başvurmadan 1 ay öncesinde şant cerrahisi geçirmiştir. Ayrıca hastanın anne-babasının akraba evliliği yapıldığı tespit edildi.

Hastanın yapılan göz muayenesinde, hastanın her iki göz alt ve üst kapaklarda tarsal konjunktivada yerleşimli iç ve dış kantusları birbirine yapışmış görünüm almasına neden olan beyaz renkte ve odunsu görünümde psödomembranlar izlenmekteydi (Resim-3). Ön segment ve fundoskopik muayeneleri doğaldı. Genel anestezi altında her iki göz alt ve üst kapaklardaki membranlar eksize edilerek patoloji ve mikrobiyolojiye gönderildi. Hastanın patoloji raporu lignöz konjktivit ile uyumlu olacak şekilde fibrin eksudasyonu ve eşlik eden enflamatuar hücre olarak rapor edildi (Resim-4). Takiben hastaya lignöz konjktivit tanısı konularak topikal antibiyotik ve steroid damla, topikal sikloporin %0.05 damla tedavileri başlandı ve hasta düzenli aralıklarla kontrole çağırıldı. Hastada 7 ay süresince nüks izlenmedi. Hastanın genetik de-



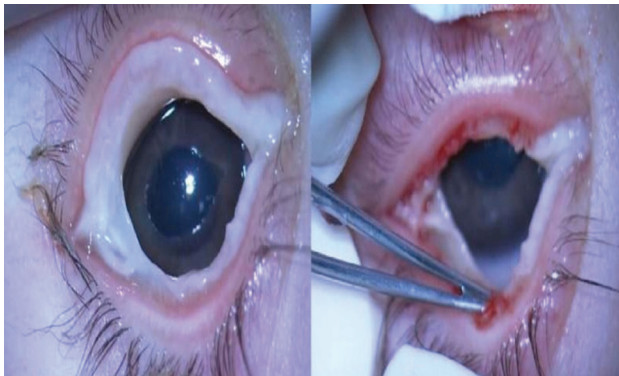
Resim 1

Kranial bölgenin T2 sekansında koronal kesitte lateral ventriküllerde asimetric kolposefalik dilatasyon (Dandy-Walker Spektrumu)



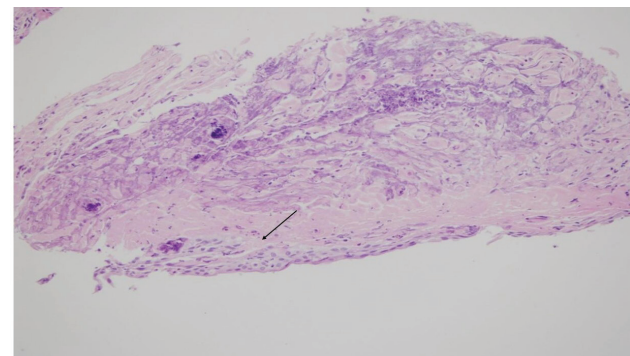
Resim 2

Kranial bölgenin T1 sekans sagittal kesitinde posterior fossada genişleme (Dandy-Walker Spektrumu)



Resim 3

Her iki gözde lignöz konjktivit tablosu.



Resim 4

Histopatolojik muayenede hemotoksilen eozin ile boyanan psödomembranlarda subepitelyal bölgede eozinofilik fibrinojen, fibrin ve immunoglobulin materyali izlenmektedir (Patolojik bölge Ok işareti ile belirtilmiştir).

ğerlendirmesinde PLG geninin 7.ekzonunda c.830T >G pMet277Arg mutasyonu homozigot olarak tespit edilmiştir. PLG gen mutasyonları genellikle Tip 1 plazminojen eksikliği ve azalmış plazminojen fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. PLG geninde insanda 50'nin üstünde mutasyon tespit edilmiştir. Hastamızda görülen ilgili gendeki mutasyon hastanın mevcut patolojik bulgularını desteklemektedir (3). Hastanın takibi kliniğimizde devam etmektedir.

Tartışma

Lignöz konjunktivit, çocukluk döneminde en sık olmak üzere her yaşta görülebilen tedaviye dirençli bir kronik konjunktivit tipidir. Otozomal resesif kalıtmı tip 1 plazminojen eksikliği ile birlikte olabildiği gibi ayrıca travma, enfeksiyonlar ve yanıklardan sonra da gelişebilmektedir (4). Korneada gözyaşı tabakasında bulunan plazminojen aktivatörleri plazminojeni plazmine çevirirler. Plazmin aktivitesindeki azalma veya bozulma membranöz madde birikimine neden olmaktadır (5). Lignöz konjunktivit sistemik birlikteliği olması nedeniyle fibrin benzeri eksudalar ağızda, diş eti çevresinde, orta kulak, alt ve üst solunum yollarında ve servikste de gözleendiği bildirilmiştir (5, 6, 7). Bu lezyonların lignöz konjunktivite ilaveten eşlik eden başka sistemik patolojilerle birlikteliği göze çarpmaktadır. Tip 1 plazminojen defekti olan olgularda lignöz konjunktivit ile birlikte aquaduktus cerebride biriken fibrin eksudaların hidrosefaliye yol açtığı daha önce bildirilmiştir (2). Lignöz konjunktivit kesin tedavisi bulunmamakla beraber son yıllarda özellikle patogeneze ilişkin bilgilerin ışığında farklı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Tedavinin temelinde cerrahi olarak odunsu yapıdaki psödomembranların yerinden soyulması gerekli görünmektedir (8). Sadece odunsu lezyonun temizlenmesi ile olguların çoğunda kısa süre sonra nüks görülebilmektedir. Bu nedenle lezyonun çıkarılması sonrası ilave tedaviler gerekmektedir. Lezyonun çıkarılmasından sonra topikal olarak uygulanan steroid, siklosporin ve heparin uzun süreli olarak kullanmak gerekebilir (9).

Hidrosefali, Dandy-Walker spektrumunun önemli bir parçasıdır. Dandy-Walker spektrumu hidrosefali, dördüncü ventrikülün genişlemesi ve serebral vermiş hipoplazisinin bir arada görüldüğü nörogelişimsel bir bozukluktur (10). Lignöz konjunktivit ve hidrosefali ilişkisi oldukça önemlidir. Konjenital hidrosefali ile lignöz konjunktivit ilişkisi daha önce bildirilmesine rağmen; Olgumuz Dandy-Walker sendromu ve lignöz konjunktivit birlikteliğinin bildirildiği literatürdeki ikinci olgu sunumudur. Lignöz konjunktivit tanısı konulan özelliklerle yenidoğanlarda lignöz konjunktivite hidrosefali eşlik ediyorsa etyolojide mutlaka Dandy-Walker akılda tu-

tulmalıdır (11). Sonuç olarak Lignöz konjunktivit az tanı konulan nadir bir genetik hastalıktır. Bu klinik durum zamanında tanınması, hayatı tehdit eden sekellerin en aza indirilmesi için önemlidir. Yeni doğan yaş grubunda lignöz konjunktivit, diğer konjunktivitelerin ayırıcı tanısında akılda tutulmalı ve birliktelik gösterebilecek hayatı tehdit eden ek patolojiler açısından hastalara multidisipliner yaklaşılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Aslan AT1 Ozcelik U, Dogru D, Olmez A, Turanlı G, Yalcin E, Kiper N, Tefs K, Schuster V. Congenital hydrocephalus as a rare association with ligneous conjunctivitis and type I plasminogen deficiency. *Neuropediatrics* 2005 Apr;36(2):108-11
2. Hidayat AA, Riddle PJ. Ligneous conjunctivitis. A clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology* 1987; 94:949-59.
3. Raimann, Rolf; Moya, Rene; Anguita, Rodrigo; Kobus, Rudolf; Pérez, Marcela; Gonzalez, Patricio (2018). Clinical, histopathological, and genetic aspects in one case of ligneous conjunctivitis, *Ophthalmic Genetics*, Doi: 10.1080/13816810.2018.1502791
4. De Cock R. Membranaous, pseudomembraneous and ligneous conjunctivitis. *Dev Ophthalmol* 1997; 28:32-45.
5. Ozçelik U, Akçören Z, Anadol D, Kiper N, Orhon M, Göçmen A, et al. Pulmonary involvement in a child with ligneous conjunctivitis and homozygous type I plasminogen deficiency. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32:179-83
6. Scully C, Gokbuget AY, Allen C, Bagan JV, Efeoglu A, Erseven G, et al. Oral lesions indicative of plasminogen deficiency (hypoplasminogenemia) *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 91:334-7
7. Scurry J, Planner R, Fortune DW, Lee CS, Rode J. Ligneous (pseudomembraneous) inflammation of the female genital tract. A report of two cases. *J Reprod Med*. 1993; 38:407-12
8. Azad N, Zafar S, Khan A. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparine. *J AAPOS* 2009; 13:519-20.
9. Coşkun M, Ayıntap E, Keskin U ve ark. Lignöz konjunktivite membran eksizyonu sonrası topikal siklosporin A kullanılan iki olgu. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2011; 20:162-5.
10. Wakeling EL, Jolly M, Fisk NM, et al. X-linked inheritance of Dandy-Walker variant. *Clin Dysmorphol* 2002; 11:15-18.
11. Srirampur A, Ramappa M, Chaurasia S, Vemuganti G. Indian J Ophthalmol. 2019 Jan;67(1):143-145. doi: 10.4103/ijjo.IJO_772_18.

MANDİBULA METASTAZI İLE TANI ALAN NADİR BİR METASTATİK BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOM OLGUSU

A RARE METASTATIC CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA CASE DIAGNOSED WITH MANDIBULA METASTASIS

Özlem DURAK¹, Şirin BAŞPINAR², Ramazan Oğuz YÜCEER², Gülperi KOÇER³

¹ Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, KASTAMONU

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, ISPARTA

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD, ISPARTA

Cite this article as: Durak Ö, Başpınar Ş, Yüceer RO, Koçer G. A Rare Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Case Diagnosed with Mandibula Metastasis. Med J SDU 2021; 28(3): 519-523.

Öz

Renal hücreli karsinomların oral kaviteye metastazı oldukça nadirdir. Burada mandibulada berrak hücreli renal hücreli karsinom metastazı olan 77 yaşındaki erkek olgu sunulacak ve baş boyun bölgesinde görülen primer ve metastatik tümörlerin ayırıcı tanısı tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, mandibula, metastaz

Abstract

Metastasis of renal cell carcinomas to the oral cavity is extremely rare. Here, we present a 77-year-old male patient with clear cell renal cell carcinoma metastasis in the mandible bone and discuss the differential diagnosis of primary and metastatic tumors in the head and neck region.

Keywords: Renal cell carcinoma, mandibula, metastasis

Giriş

Oral kavite ve maksillofasial bölgede görülen malign tümörlerin yalnızca %1'i metastatik tümörlerden oluşur (1). Kadınlarda meme, adrenal gland, kolon, kadın genital organlar ve tiroid; erkeklerde akciğer, prostat, böbrek, kemik ve adrenal gland tümörleri maksillofasial bölgeye en sık metastaz yapan tümörlerdir (2).

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır. Yüksek vaskülarite özelliğinden dolayı, uzak anatomik lokalizasyonlara metastaz yapma eğilimindedir (3). RHK'li hastaların %20-30'u direkt olarak metastatik hastalıkla tanı almaktadır (4). En sık metastaz akciğere olmakla birlikte, oldukça farklı lokalizasyonlara da metastaz görülebilir (5). Baş boyun bölgesine RHK metastaz oranı %15 olarak bildirilmektedir (5). Literatürde RHK'nin baş ve boyun bölgesinde tiroid, çene kemikleri, yüz derisi ve saçlı deri, paranazal sinüsler, parotis bezi, dil, dudak mukozası, gingiva gibi farklı dokulara metastaz yaptığını bildirilen yayınlar mevcuttur (6-8). Çene kemiklerine metastaz ise oldukça nadir görülür (9).

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.ozlemdurak@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 18.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.08.2021

ORCID IDs of the authors: Ö.D: 0000-0002-7919-7904; Ş.B: 0000-0002-4947-7569;

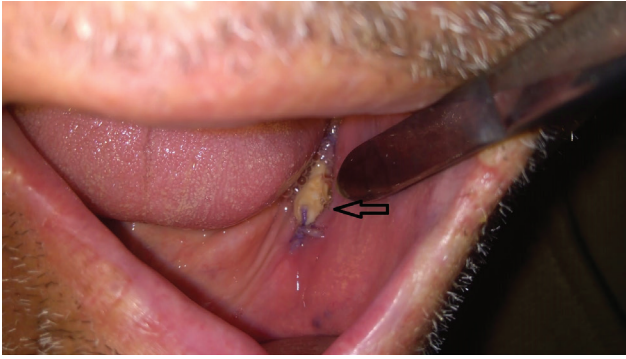
R.O.Y: 0000-0002-9418-8862; G.K: 0000-0002-8793-8880

Burada 77 yaşında erkek hastada sol mandibula metastazı ile tanı alan metastatik Berrak Hücreli RHK olgusu sunulmuş, literatür bilgileri eşliğinde bu bölgede izlenen lezyonlar ile ayırıcı tanısı tartışılmıştır.

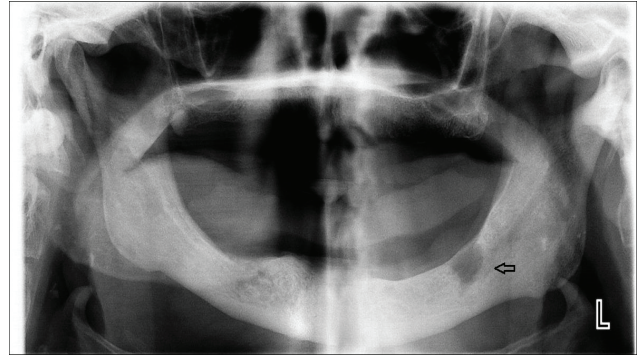
Olgu

Yetmiş yedi yaşında erkek hasta sol alt çenede 3 hafta önce başlayan ağrılı şişlik şikayeti ile Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvurdu. Olguya ait klinik verilerin taranmasında olgunun 18 yıldır hipertansiyon, 6 yıldır tip 2 diyabetes mellitus hastalıkları ile takip edildiği öğrenildi. Uzun zamandır böbrek taşı hikayesi mevcut olan olgunun, geçirilmiş böbrek taşı operasyonu olduğu hasta yakınları tarafından bildirildi. Fizik muayenede sol mandibula posteriorda düzensiz sınırlı, egzofitik büyüme göstermiş, yer yer kemiği destrükte etmiş izlenimi veren lezyon izlendi (Resim 1). Çekilen panoramik radyografisinde sol mandibula posteriorda sınırları net izlenmeyen,

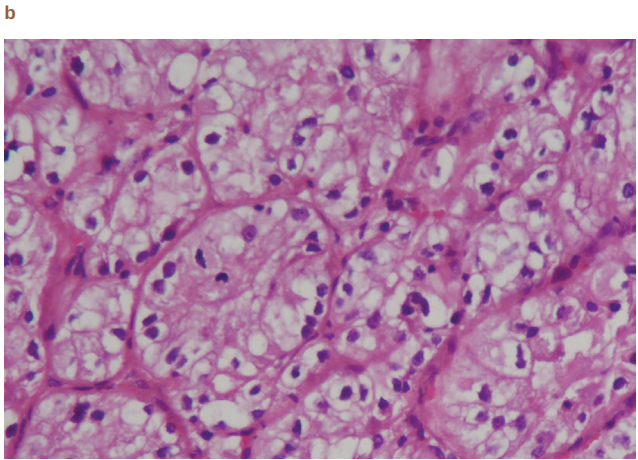
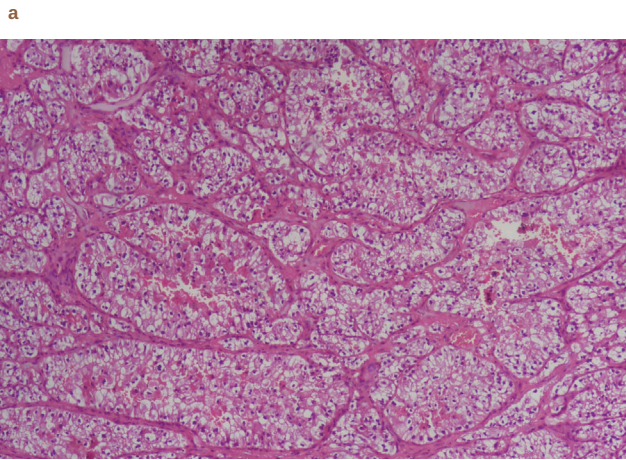
radyolüsent, yaklaşık 1 cm çapında lezyon saptandı (Resim 2). Tıbbi Patoloji Anabilim Dalımıza gönderilen eksizyon materyalinin makroskopik incelemesinde, 1 cc hacminde düzensiz kirli beyaz renkli, arada küçük, sert kemik doku benzeri fragmanlar içeren dokular görüldü. Doku örneğinin histopatolojik incelemesinde, fokal kemik dokusu ve bağ dokusu alanları içinde solid adalar ve asiner yapılar oluşturan, yuvarlak oval nükleuslu, şeffaf yer yer eozinofilik sitoplazmalı, belirgin mitoz içermeyen, atipik hücrelerden oluşan, arada ince duvarlı vasküler ağ yapısı içeren tümör izlendi (Resim 3A, 3B). Primer ve metastatik tümör ayırıcı tanısı amacıyla yapılan immünohistokimyasal incelemede tümörde PanCK (Resim 4A), Vimentin (Resim 4B), PAX8 (Resim 4C), RCC (Resim 4D) ve CD10 ile pozitiflik saptandı. CK7 ve p63 tümör hücrelerinde negatifti. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde olgu mandibulaya Berrak Hücreli RHK metastazı olarak rapor edildi.



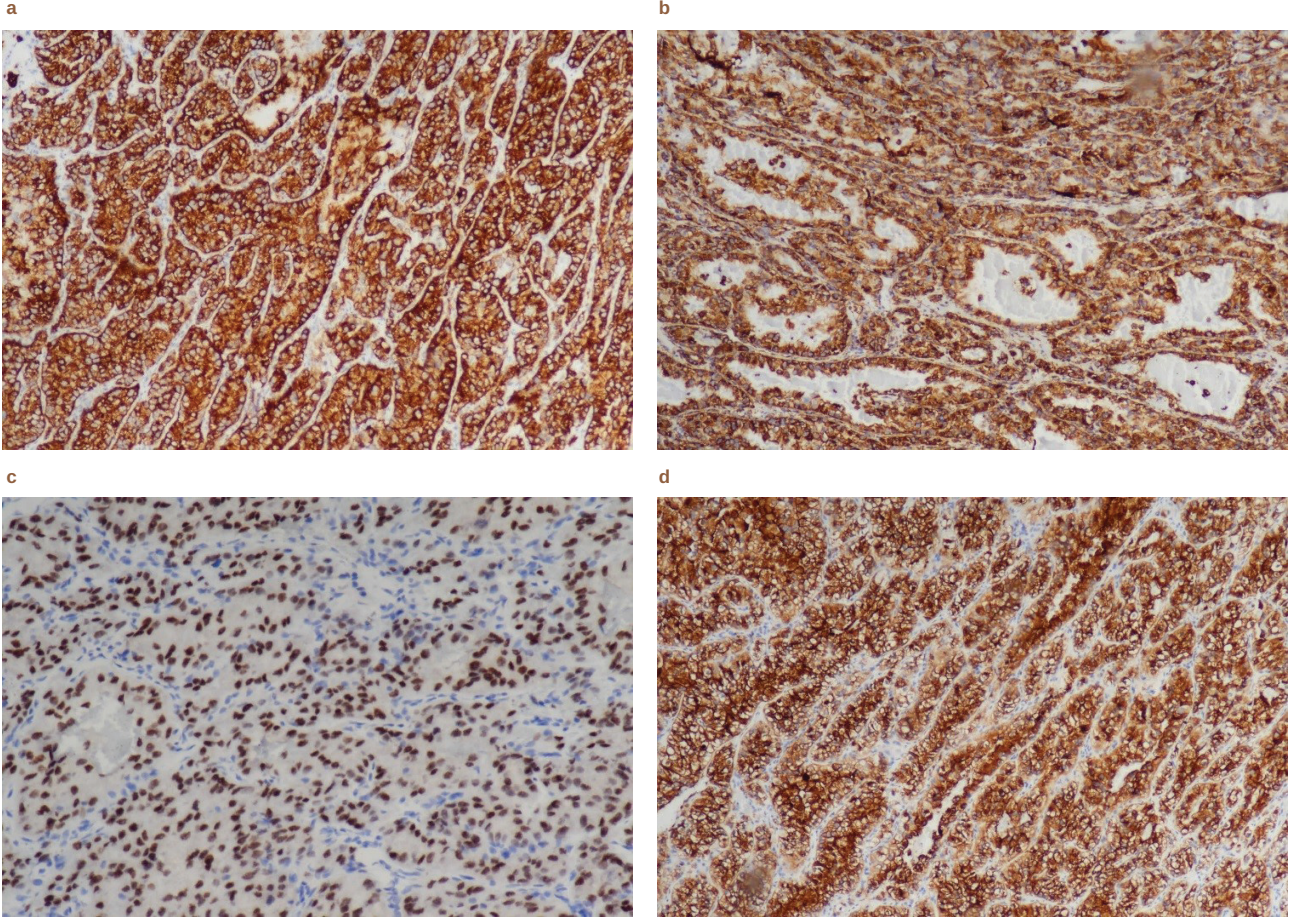
Resim 1
Sol mandibula posteriorda sınırları düzensiz egzofitik büyüme gösteren destrüksiyon oluşturan lezyon



Resim 2
Panoramik radyografide sol mandibula posteriorda sınırları net izlenmeyen, radyolüsent, yaklaşık 1 cm çapında lezyon



Resim 3
(A) Solid adalar ve asiner yapılar oluşturan tümör (H&E x100) (B) Yuvarlak oval nükleuslu, şeffaf, bir kısmı eozinofilik sitoplazmalı tümör hücreleri (H&E x400)

**Resim 4**

(A) Tümörde PanCK (DAB x100), (B) Vimentin (DAB x 100), (C) PAX8 (DAB x200), (D) RCC (DAB x 100) pozitifliği.

Hastanın tedavi amaçlı gittiği dış merkezde yapılan PET/BT incelemesinde sol böbrek alt polde lobule konturlu, heterojen hipodens alanlar içeren, egzofitik ve posteriora ekspansiyon gösteren, transvers aksta 30x36 mm boyutunda (SUV max: 5.9) kitle, her iki akciğer parankiminde metastatik nodüller, pankreasta hafif aktif hipodens lezyonlar, mediastinal hipermetabolik lenf nodları ve kemiklerde multipl metastazlar saptandı. Hastaya yapılan sol iliak kemik biyopsisi de Renal Hücreli Karsinom metastazı tanısı aldı. Hastanın inoperabl kabul edilmesi nedeniyle palyatif tedaviye başlandı. İnterferon başlanan hastada ileri yaş ve tolerasyon güçlüğü nedeniyle pazopanib ile tedaviye devam edildi. Radyoterapi de uygulanan hastanın yapılan son PET/BT bulguları, 12 aylık takip sonunda stabil hastalık ile uyumlu idi.

Sonuç

RHK Dünya'da en yaygın görülen kanserlerin içinde 8. Sıradadır (10). Yetişkinlerde görülen kanserlerin %3'ünü, böbrekte görülen neoplazilerin ise %90'ını

oluşturur (11). RHK olgularının %60-80'i radyolojik görüntüleme ile insidental olarak saptanırken, olguların yalnızca %10-15'i klasik triad saptanırken, abdominal kitle ve yan ağrısı gibi semptomlar ile klinik bulgu verebilmektedir (12). RHK' ler ayrıca bizim olgumuzda olduğu gibi uzak metastaz ya da paraneoplastik sendromlar ile de ilk tanımı alabilirler (13).

Oldukça vasküler tümörler olan RHK' lerin hem hematogen hem de lenfatik yollar ile metastaz yaptığı düşünülmektedir (14). En sık metastaz akciğer (%50-75), kemik (%30-40), karaciğer (%30-40), beyin ve tiroid bezinde (% 25) görülür (11,15). En sık renal ven ve vena kava yolu ile hematogen olarak akciğere metastaz yapar. Renal venden lomber vena yayılım düşük basınçlı paravertebral venöz pleksusa (Batson pleksusu) yayılmayı kolaylaştırır. Bu damarların valvüler sistem içermeyip düşük basınçlı olmaları, intraabdominal ve intratorasik basıncın arttığı durumlarda tümörün retrograd olarak yayılımını ve embolisini kolaylaştırır. Bu yolla akciğer devre dışı bırakılarak baş, boyun, merkezi sinir sistemi, santral ve periferik

kemik metastazları gelişir (2, 12, 16-18). Ayrıca lenfatik damarlar ile hiler, aortik ve kaval lenf nodlarına metastaz sağlanır. Bu farklı yollar RHK'lerin farklı lokalizasyonlara metastazlarını açıklamaktadır (12-16).

Baş ve boyun bölgesine metastaz ise lokal hastalıkta yalnızca %1 olguda görülmekteyken, ileri evre ve multiple organ metastazı olan olgularda bu oran %15'e çıkmaktadır (16). Oral kavite metastazı erkeklerde 7. dekada görülürken kadınlarda 5. deka gibi daha erken yaşlarda görülmektedir (16). Mandibula metastazı ile tanı alan olgumuz da ileri evrede olup akciğer ve kemiklerde multiple metastazları mevcuttu.

Literatürde 2007-2017 yılları arasında bildirilen oral kavite metastazı yapan 25 RHK olgusu ile yapılan çalışmada, bu olgulardan 12'si (%48) dil, 4'ü (%16) mandibuler gingiva, 3'ü (%12) maksiller gingiva, 2'si (%8) üst dudak, 1'i (%4) alt dudak, 1'i (%4) sert damak, 1'i (%4) yumuşak damak ve 1'i (%4) bukkal mukozaya metastaz yapmıştır. Olgulardan yalnızca birinde mandibuler gingiva metastazı ile birlikte mandibuler kemik metastazı da mevcuttur. Maksiller kemik metastazı ise görülmemiştir (9).

Çene kemiklerinden mandibula maksillaya göre 4-5 kat daha fazla etkilenmektedir (8, 16, 19). Bu mandibulanın kanlanması daha gelişmiş olması ve içerdiği kırmızı kemik iliğine bağlıdır (2, 8, 16, 19, 20).

Metastatik RHK'lerin klinik davranışı metastaz yaptığı organa göre değişmektedir. Oral kavite metastazlarında klinik olarak çene ağrısı, gözle görülebilen ülsere egzofitik lezyon, halsizlik, çiğneme ve yutma fonksiyonlarında bozulma, diş kaybı, parestezi, sinonazal metastazlarda epistaksis, diplopi, anosmi, fasial sinir paralizisi gibi semptomlar görülebilmektedir (16, 18, 21, 22) Bizim olgumuzda da çene ağrısı ile birlikte çenede ağırlı şişlik semptomları görüldü.

Radyolojik olarak en sık izlenen bulgu olgumuzda da olduğu gibi x ray grafide radyolüsent görünümüdür (23). Hastaların küçük bir bölümünde radyoopak ya da mikst radyolüsent ve radyoopak görünüm de izlenebilir (2).

Kesin tanı histopatolojik inceleme ile mümkündür. Morfolojik olarak berrak ya da hafif eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak oval nükleuslu, yuvarlak ya da poligonal şekilli hücrelerden oluşan, alveolar ya da asiner patern oluşturmuş, ince duvarlı zengin damar ağına sahip tümör izlenir. Ayırıcı tanı bu bölgede izlenen primer ya da metastatik tümörler akla gelmelidir. Primer tümörleri odontojenik ve odontojenik olmayan tümörler oluşturur. Odontojenik berrak hücreli lezyonlar odontojenik kistler, kalsifiye epitelyal odontojenik

tümörün berrak hücreli varyantı, berrak hücreli ameloblastom ve berrak hücreli odontojenik karsinomdur. Asinik hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom, skuamöz hücreli karsinom, berrak hücreli onkositom, glikojenden zengin tükrük bezi tümörleri, hyalinize berrak hücreli karsinom, sebasöz tümörler, epitelyal myoepitelyal karsinom ve tükrük bezi adenokarsinomlarının berrak hücreli varyantları odontojenik olmayan tümörler grubunu oluşturur (24-27). Berrak hücreli görünümde olabilen metastatik tümörler ise meme, akciğer, böbrek, tiroid, prostat ve kolon kaynaklı olabilir (24-28). Berrak hücreli RHK tüm bu tümörlerin içinde en çok berrak hücreli odontojenik karsinom ile benzerlik göstermektedir (13).

Primer ve metastatik tümör ayırımında immünohistokimyasal teknikler oldukça yardımcıdır. Tümörde PanCK, vimentin, PAX8, CD10, RCC pozitifliği RHK lehinedir. RHK histolojik alt tiplerinden uzak metastaz görülme oranı berrak hücreli karsinomlarda en yüksektir (29). Olgumuzda tümör hücrelerinin morfolojisi ve saptanan immunhistokimyasal boyanma özellikleri böbrek kökenli metastazı desteklemiştir.

Oral bölgede metastaz görülen RHK olgularında prognoz oldukça kötüdür (30, 31). Çoğu hastada çoklu organ metastazları mevcuttur ve bunlarla ilişkili olarak bu olgularda 1 yıl içinde ölüm görülür (32). Tanı anında metastazı olan RHK olgularında ortalama yaşam süresinin 6,3 ay olması nedeniyle bu hastalarda genellikle palyatif tedavi yapılmaktadır (16, 33-35). Metastatik tümörün lokalizasyonuna göre hava yolunu açık tutmak, oral beslenmeyi sağlamak gibi hastaların yaşam kalitesini iyileştirme amaçlı lokal eksizyonlar yapılmaktadır (36). RHK'lerin radyorezistan tümörler olduğu bilinmesine rağmen, metastatik hastalıkta özellikle yumuşak doku ve kemik metastazlarında radyoterapi tedavi seçeneğidir (37). Sistemik olarak interlökin-2 ve interferon-alfa ile floksuridin bazlı tedavi kombinasyonuna %5-20 hastada parsiyel, %5'ten az hastada komplet yanıt literatürde bildirilmiştir (38). Bizim olgumuza da dış merkezde 3 kür kemoterapi ve 2 doz radyoterapi uygulandığı öğrenildi.

Sonuç olarak mandibuler kitle saptanan hastalarda osteomyelit ve mandibulayı infiltrate eden sistemik kemik hastalıkları gibi benign lezyonlar yanı sıra bu bölgede lokalize primer ve metastatik tümörler de akılda tutulmalıdır. Literatürde bildirilen olgular az sayıda olmakla birlikte oral kavite ve çene kemiklerinde primeri bilinmeyen malign bir tümör görüldüğünde RHK metastazı ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Klinik bulgular, ayrıntılı histolojik inceleme ve immünohistokimyasal tekniklerin bir arada değerlendirilmesinin kesin tanıya ulaşmakta faydalı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Zhang L, Yang H, Zhang X. Metastatic renal cell carcinoma to the taws: Report Of Cases. *World J Surg Oncol*. 2014; 12(1): 204.
- Zakaria M, Hock KLL. Renal cell carcinoma metastatic to the mandible. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 16(3): 189-194.
- Öztürk E, Selvi İ, Yıkılmaz TN, Aybal HÇ, Erol A, Başar H. Renal hücreli karsinomun gingiva metastazı: Nadir bir olgu sunumu. *Acta Oncol Tur*. 2017; 50(3): 262-265.
- Üstün G, Turna B, Akbay K, Doğanavşargil B, Semerci B. Kemik metastaz ile tanı konulmuş metastatik renal hücreli karsinom olgusu. *Ege Tıp Dergisi*. 2006; 45(2): 145-148.
- Kıroğlu A, Yuca K, Çankaya H, Bayram İ, Harman M. Alt dudağa renal hücreli karsinom metastazı: Olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi*, 2006; 13(1): 22-24.
- Navarro F, Vicente J, Villanueva MJ, Sánchez A, Provencio M, España P. Metastatic renal cell carcinoma to the head and neck area. *Tumori Journal*, 2000; 86(1): 88-90.
- Yoskovitch A, Nguyen L, Sadeghi N, Auger M. Renal cell carcinoma presenting as a mandibular mass. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 125(6): 654-655.
- Suojanen J, Färkkilä E, Helkamaa T, Loimu V, Törnwall J, Lindqvist C, Hagström J, Mesimäki K. Rapidly growing and ulcerating metastatic renal cell carcinoma of the lower lip: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014; 8(5): 2175-2178.
- Vasilyeva D, Peters SM, Philipone EM, Yoon AJ. Renal cell carcinoma metastatic to the maxillary gingiva: A case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018. 22(1): 102-107.
- Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020; 11(3): 79-87.
- Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2003; 4(5): 385-390.
- Jallu A, Latoo M, Pampori R. Rare case of renal cell carcinoma with mandibular swelling as primary presentation. *Case Rep Urol*. 2013.
- Ahmadnia H, Amirmajidi NM, Mansourian E. Renal cell carcinoma presenting as mandibular metastasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013; 24(4): 789.
- Park YW, Hlivko TJ. Parotid gland metastasis from renal cell carcinoma. *The Laryngoscope*, 2002; 112(3): 453-456.
- Ahmadnia H, Molaei M, Mansourian E. An uncommon manifestation of renal cell carcinoma: contralateral spermatic cord metastasis. *Cent European J Urol*. 2009; 62(1).
- Aydın AA, Alparslan AŞ, Ayık H, Kayıkçıoğlu E, Öztürk B. A challenging palliation via novel therapeutic approach for unusual presenting with gingival metastasis from renal cell carcinoma relapsed eight years after nephrectomy. *The European Research Journal*. 2018; 4(4): 416-420.
- Boles R. Head and neck metastases from renal carcinomas. *Mich Med*, 1971; 70: 616-618.
- Miyamoto R, Helmus C. Hypernephroma metastatic to the head and neck. *The Laryngoscope*, 1973. 83(6): 898-905.
- Kelles M, Akarcay M, Kizilay A, Samdanci E. Metastatic renal cell carcinoma to the condyle of the mandible. *J Craniofac Surg*, 2012; 23(4): 302-303.
- Roser SM, Nicholas TR, Hirose FM. Metastatic chondrosarcoma to the maxilla: review of the literature and report of case. *J Oral Surg*. 1965; 34(11): 1012-1015.
- Cheng ET, Greene D, Koch RJ. Metastatic renal cell carcinoma to the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000; 122(3): 464-464.
- Kundu S, Eynon-Lewis NJ, Radcliffe GJ. Extensive metastatic renal cell carcinoma presenting as facial nerve palsy. *J Laryngol Otol*. 2001; 115(6): 488-490.
- Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A. Metastatic tumors to the jawbones: analysis of 390 cases. *J Oral Pathol Med*. 1994; 23(8): 337-341.
- Eversole LR. On the differential diagnosis of clear cell tumours of the head and neck. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1993; 29(3): 173-179.
- Maiorano E, Altini M, Favia G. Clear cell tumors of the salivary glands, jaws, and oral mucosa. *Semin Diagn Pathol*. 1997; 14(3): 203-12.
- Will TA, Agarwal N, Petruzzelli GJ. Oral cavity metastasis of renal cell carcinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2008; 2(1): 313.
- Ebert CS Jr, Dubin MG, Hart CF, Chalian AA, Shockley WW. Clear cell odontogenic carcinoma: a comprehensive analysis of treatment strategies. *Head Neck*. 2005; 27(6): 536-542.
- Sastre J, Naval L, Gamallo C, Diaz FJ. Metastatic renal cell carcinoma to the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(4): 663-664.
- Shah A, Jahan S, Najar L, Hassan S, Mohammad M. Metastatic clear cell variant of renal cell carcinoma of the mandible: Review and case report. *Ann Maxillofac Surg*. 2016; 6(1): 144.
- Meyer I, Shklar G. Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1965; 20(3): 350-362.
- Astacio JN, Alfaro C. Oral mucosa metastasis from gastric adenocarcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969; 28(6): 859-861.
- Fukuda M, Miyata M, Okabe K, Sakashita H. A case series of 9 tumors metastatic to the oral and maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 60(8): 942-944.
- Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. Sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol*. 1983; 130(4): 657-659.
- Bertoni F, Ferri C, Benati A, Bacchini P, Corrado F. Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J Urol*. 1987; 137(1): 25-28.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2530-2530.
- Gottlieb MD, Roland JT. Paradoxical spread of renal cell carcinoma to the head and neck. *The Laryngoscope*, 1998; 108(9): 1301-1305.
- Simo R, Sykes AJ, Hargreaves SP, Axon PR, Birzgalis AR, Slevin NJ, Farrington WT. Metastatic renal cell carcinoma to the nose and paranasal sinuses. *Head Neck*. 2000; 22(7): 722-727.
- Reese DM, Corry M, Small EJ. Infusional floxuridine-based therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2000; 88(6): 1310-1316.

POSTHERPETİK NEVRALJİLİ HASTAYA KAPSAİSİN PATCH (%8) İŞLEMİ ÖNCESİNDE YAPILAN EREKTÖR SPİNA PLAN BLOĞU: OLGU SUNUMU

ERECTOR SPINA PLAN BLOCK BEFORE CAPSAICIN PATCH (8%) PROCEDURE IN A PATIENT WITH POSTHERPETIC NEURALGIA: CASE REPORT

Miraç ALASU¹, Fahrettin KIRÇİÇEK², Pakize KIRDEMİR³

¹ Isparta Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği, ISPARTA

² Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, DİYARBAKIR

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ISPARTA

Cite this article as: Alasu M, Kırçiçek F, Kırdemir P. Erector Spina Plan Block before Capsaicin Patch (8%) Procedure in a Patient with Postherpetic Neuralgia: Case Report. Med J SDU 2021; 28(3): 525-528.

Öz

Herpes zoster'in en yaygın komplikasyonu postherpetik nevraljidir (PHN). PHN, Herpes zoster döküntüsünün başlangıcından sonra en az 90 gün boyunca devam eden ağrı olarak tanımlanır. PHN ağrısının yönetimi için ilaçlar ve girişimsel tedavileri içeren çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. PHN tedavisinde tedavi seçeneklerinden biri olan kapsaisin, geçici reseptör potansiyeli vanilloid reseptör tip 1'in seçici bir agonistidir. Tedavi ile ilişkili ağrı, kapsaisin patch uygulamasında sık görülmektedir. Bu ağrının giderilmesi için topikal ve sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. PHN tanısı olan, 65 yaş, erkek hastaya kapsaisin patch uygulamasının oluşturduğu hiperaljeziyi önlemek için uyguladığımız erektör spina plan bloğu olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Postherpetik nevralji, kapsaisin, erektör spina plan bloğu

Abstract

The most common complication of herpes zoster is postherpetic neuralgia (PHN). PHN is defined as pain that persists for at least 90 days after the onset of the Herpes zoster rash. A variety of treatment options are available for the management of PHN pain, including medications and interventional therapies. Capsaicin, one of the treatment options in the treatment of PHN, is a selective agonist of transient receptor potential vanilloid receptor type 1. Treatment-related pain is common in capsaicin patch application. Topical and systemic drugs are used to relieve this pain. We aimed to present a case of erector spina plan block, which we performed to a 65-year-old male patient with PHN to prevent hyperalgesia caused by capsaicin patch application.

Keywords: Postherpetic neuralgia, capsaicin, erector spina plan block

Giriş

Nöropatik ağrı, somatosensoryel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Ağrıya neden olan lezyon veya hastalığın yerine göre

merkezi veya periferik olarak sınıflandırılabilir. Postherpetik nevralji (PHN), periferik nöropatinin en sık nedenlerindedir (1). Herpes zoster, genellikle çocukluk döneminde, primer enfeksiyondan sonra duyu gangliyonda latent kalan varicella zoster virüsünün

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: miralasu44@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 13.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.07.2021

ORCID IDs of the authors: M.A: 0000-0002-4787-9214; F.K: 0000-0002-8345-4256;

P.K: 0000-0001-7784-1818

yeniden aktivasyonunun neden olduğu bir enfeksiyondur. Herpes zoster'in en yaygın komplikasyonu PHN'dir. PHN, en az 90 gün boyunca devam eden ağrı olarak tanımlanır ve etkilenen hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır (2).

PHN ağrısının yönetimi için ilaçlar ve girişimsel tedavileri içeren çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Sistemik ajanlar arasında trisiklik antidepressanlar, kalsiyum kanalı alfa2delta ligandları, serotonin nöradrenalin gerilim inhibitörleri ve opioidler, topikal ajanlar arasında lidokain ve kapsaisin bulunmaktadır (2). PHN'nin girişimsel tedavisine bakıldığında epidural- intratekal enjeksiyon, sempatik sistem blokları, erektör spina plan bloğu, subkutan enjeksiyonlar, spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli işlemler bulunmaktadır (3).

Yüksek konsantrasyonlu (%8) kapsaisin patch tek bir uygulama ile uzun süreli analjezi sağlamaktadır. Yetişkinlerde polinöropati tedavisi için ya tek başına ya da kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Kapsaisin patch kullanan hastalarda yan etkiler görülebilmektedir. Kapsaisin uygulamasında karşılaşılan en önemli yan etki, yanma hissi ve hiperaljezidir. Bu etki, hastaların tedaviden çekilmesine neden olmaktadır (4).

İlk olarak 2016 yılında Forero tarafından nöropatik ağrı tedavisi için tanımlanan erektör spina plan (ESP) bloğu torasik bölgede etkili analjezi sağlayan yeni bir tekniktir. 5. torakal vertebra seviyesinden, erektör spina kası ile vertebral transvers süreçler arasındaki düzleme tek seferde lokal anestezi enjekte edilerek blokaj sağlanmaktadır (5).

Biz bu çalışmada kapsaisin patch uygulamasının oluşturduğu yanma ve hiperaljezinin oluşmasını engellemek için patch uygulamasından önce yaptığımız ESP blok olgusunu sunmak istedik.

Olgu

65 yaş, bilinen diyabet hastalığı olan erkek hasta torakal ağrı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. 1,5 yıldan beri postherpetik nevralji tanısı mevcut olan hasta bize başvurduğunda pregabalin 225mg 2x1, duloksetin 60 mg 1x1 kullanmaktaydı. Günlük yaşamını etkileyen, uyku kalitesini bozan, ara ara atak şeklinde gelen ağrı şikayeti mevcuttu. Sağ T5-6-7 dermatomu ile uyumlu skapuladan midaksiller hatta doğru uzanan yaklaşık 100 cm²'lik bir alanı içeren ağrıları vardı. Hastaya 6 ay önce dış merkezde %8'lik kapsaisin patch uygulanmış. Ağrılarında azalma olduğunu ancak kapsaisin patch uygulandıktan sonra bu alanda çok şiddetli ağrı ve yanmaları olduğunu bildirdi. Bu ağrı ve yanmalar-

dan dolayı kapsaisin patch uygulaması konusunda tereddütleri olan hastanın bize geldiğinde sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) değeri 8'di.

Hastaya kapsaisin oluşturduğu hiperaljezi ve yanma hissini azaltmak amacıyla uygulama öncesi ESP bloğu uygulamaya karar verdik. Hastaya yapılacak işlem ile ilgili bilgi verildi, onamı alındı. ESP blok uygulamadan önce ağrılı bölgenin haritasını kalemle cilt üzerinden işaretleyerek çıkardık ve patchi ağrılı bölgeye tam uyacak şekilde kestik. Sonra ESP blok için hasta prone pozisyona alındı. Monitorize edildi. Blok yapılacak alan sterilize edildi. Yüksek frekanslı lineer ultrasonografi (USG) probu kullanıldı. Sonrasında T6 seviyesi USG ile tespit edildi. T6 vertebra korpusunun spinöz süreci görüldükten sonra laterale doğru USG probu kaydırılarak transvers süreç gözlemlendi. 22 gauge 100 mm'lik Stimuplex iğnesi in plane şekilde transvers sürecin lateral kenarına doğru yönlendirildi. Transvers süreci değdikten sonra iğne hafif geri çekilerek erektör spina kası ile transvers süreçler arasında önce serum fizyolojik verilerek hidrodiseksiyon yapıldı. Yer doğrulandıktan sonra %0,5'lik 10 cc bupivakain ve %2'lik 5 cc lidokain, 20 cc ye sulandırılarak uygulandı. 15 dakika sonra T5-6-7 ilgili dermatom sahasında hipoestezi oluştu. Hipoestezi oluşuktan sonra Kapsaisin patch işaretli alana uygulandı. Patch 1 saat lezyon bölgesinde kaldıktan sonra çıkarıldı. İşlem sırasında ve 1 saatlik takiplerde hastanın yanma ya da hiperaljezi şikayeti olmadı. Uygulama yerinde eritem dışında herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Kullandığı ilaçlara devam edilmesi önerildi. Uygulama yeri ağrısı için tramadol + parasetamol tablet reçete edildi. 24 saat sonra kontrole gelen hastanın uygulama yerinde çok hafif ağrıları olduğunu, rahatsızlık vermediğini, NRS değerinin 3-4 olduğunu belirtti. 1 hafta sonraki kontrollerinde uygulama yeri ağrısı için reçete edilen ilaçtan hiç kullanmadığını bildirdi. NRS değerlerinin 2'ye kadar gerilediği tespit edildi. 3 aylık takibinde NRS değerleri 1-2 civarında seyretti.

Tartışma

Varisella-zoster virüsünün neden olduğu primer enfeksiyonu takiben virüs, dorsal kök gangliyonlarında latent kalır. Herpes zoster enfeksiyonu, hastalığın yeniden aktivasyonu nedeniyle oluşur. Primer enfeksiyon, tipik dermatomal ağrı ve veziküler döküntü ile sonuçlanır. Postherpetik nevralji, virüsün yeniden aktivasyonunu takiben 12 hafta boyunca devam eden ağrı olarak tanımlanır. Ağrı aralıklı veya sürekli olabilir. Tipik olarak yanma, bıçaklanma veya elektrik çarpması olarak tanımlanan bu ağrı uyku ve yaşam kalitesine ciddi bir etkiye sahiptir (2).

PHN'nin yönetimi medikal ve girişimsel tedavileri kapsamaktadır. Kapsaisin bu tedavilerden biridir (2). Kapsaisin, nosiseptif sinir liflerinde bulunan geçici reseptör potansiyeli vanilloid reseptör tip 1'in seçici bir agonistidir. %8'lik kapsaisin 60 dakikalık tek bir uygulama sonrası 3 aya kadar analjezi sağlayan bir tedavidir (6). PHN'li hastalarda %8'lik kapsaisin patch'in etkinliği 12 haftalık, randomize, çift kör, çok merkezli, 2 farklı çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada, 18-90 yaşları arasında ve PHN'si olan ve başlangıç NRS skoru 3-9 olan hastaları kaydetmiş. Bir gruba kapsaisin %8 patch, diğer gruba %0,04 kapsaisin uygulanmış. Her iki çalışmada da, kapsaisin % 8 patch uygulanan hastalarda NRS skoru anlamlı düşük bulunmuş (7,8). 2017'de yayınlanan bir sistematik inceleme, %8'lik kapsaisin patchi %0,4'lük kapsaisin ile karşılaştırmış, %8'lik grupta, uygulamadan 8 ve 12 hafta sonra ağrı skorları anlamlı düşük bulunmuş (9).

Kapsaisin patch uygulamasına bağlı yan etkiler görülmektedir. En yaygın yan etki, uygulama yerinde kızarıklık, ağrı, ödem ve kaşıntı gibi problemlerdir. PHN hastalarının yaklaşık %96'sında uygulama bölgesinde reaksiyonlar görülmektedir. Tedavi ile ilişkili ağrı, kapsaisin patch uygulamasında sık görülmektedir. Simpson ve ark. yaptığı çalışmada, hastaların %36'sında ağrı skorlarında %30'luk bir artış bildirilmiş. Ağrı, 0. ve 1. günlerde artmış ve 2. günden itibaren azalmaya başlamış (10). PHN hastalarında, tedavi sayısına bağlı olarak, ağrı bildiren hastaların oranı %35 ile %48 arasında değişmekte ve kullanılan ortalama oksikodon dozu 12,2 mg ile 17,1 mg arasında değişmektedir (11).

Kapsaisin patchi uygulamadan önce yanma ve hiperaljeziyi önlemek için çeşitli uygulamalar yapılmış. Webster ve ark. yaptığı bir çalışmada PHN hastalarına %8 kapsaisin uygulamasından 60 dakika önce %2,5 lidokain %2,5 prilokain karışımı uygulanmış. Bu tedavi ile hastalar kapsaisini daha iyi tolere etmiş (6). Yosipovitch ve ark. yaptığı bir çalışmada kapsaisinin oluşturduğu hiperaljeziyi engellemek için öncesinde EMLA krem uygulanmış. Kapsaisin uygulamasından önce EMLA ile ön tedavi yapılmış, kapsaisinden kaynaklanan yanma hissini azaltacağı düşünülmüş. EMLA ön tedavisi ile sıcaklık eşik değerinin yükselceği ve kapsaisin kaynaklı ısı hiperaljezisinin azaldığı bulunmuştur (12).

ESP bloğu ilk olarak Forero ve ark. tarafından 2016 yılında torasik ağrı tedavisi için, torasik vertebra seviyesinden, tek enjeksiyonlu uygulama şeklinde tanımlanmış (5). Anatomik ve radyolojik araştırmalar, bloğun spinal sinirlerin dorsal ve ventral kökünde etkili

olduğunu göstermektedir (13). Yapılan çalışmalarda paravertebral ve interkostal boşluklarda lokal anestetik difüzyonu gözlenmiş (14,15). Forero ve ark. 25 ml lokal anestetik uygulamasının enjeksiyon yerinden üç dermatom sefal ve beş dermatom kaudal analjezi sağladığını gözlemlemişler (15). Erektör spina kası, servikal bölgeden sakral bölgeye kadar uzandığından, vertebranın servikal, torakal, lomber veya sakral bölgelerinden, ilgili dermatomun analjezisi amacıyla uygulanmaktadır (16). ESP bloğunun paravertebral veya interkostal sinir bloklarına göre avantajı, sinir hasarı, plevral ponksiyon veya vasküler hasar riskinin daha düşük olmasıdır. ESP bloğun tek enjeksiyon şeklinde uygulanması interkostal sinir bloğuna göre avantajıdır (17,18).

Topikal ajanlarla yapılan uygulamalarda sonraki günlerde uygulama bölgesinde şiddetli ağrılar oluşabilmektedir. Bundan dolayı hastalar ek ağrı kesici ilaçlara başvurumaktadırlar (11). Biz yaptığımız işlemle kapsaisin patchin oluşturduğu hiperaljeziyi ESP blok ile daha uzun süreli bloke ettiğimizi düşünmekteyiz. Olgumuz işlemden sonra ek ağrı kesici ilaca hiç başvurmamıştır.

Genellikle kapsaisinin oluşturduğu hiperaljeziyi engellemek için topikal ve sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. Biz vakamızda ESP bloğunun kapsaisinin oluşturduğu hiperaljeziyi engellemede etkili olduğunu gördük. Kapsaisinin oluşturduğu hiperaljeziyi engellemek için topikal ajanların yanında ESP bloğunun da uygulanabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Zilliox LA. Neuropathic pain. Continuum. 2017;23(2):512–32.
2. Ngo AL, Urits I, Yılmaz M, Fortier L, Anya A, Oh JH, et al. Postherpetic Neuralgia: Current Evidence on the Topical Film-Forming Spray with Bupivacaine Hydrochloride and a Review of Available Treatment Strategies. Adv Ther. 2020;37(5):2003-16.
3. Lin CS, Lin YC, Lao HC, Chen CC. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review. Pain Phys. 2019;22(3):209–28.
4. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, Fornasari DMM, Guardamagna V, Palmieri V, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(11):1377-87.
5. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. Reg Anesth Pain Med 2016;41(5):621–7.
6. Webster LR, Nunez M, Tark MD, Duntzman ED, Lu B, Tobias JK et al. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, following pretreatment with lidocaine 2.5% prilocaine 2.5% cream in patients with post-herpetic neuralgia. BMC Anesthesiol. 2011;11:25.
7. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, et al. NGX-4010, a highconcentration capsaicin pat-

- ch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1106–12.
8. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a highconcentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2011;12:99–109.
 9. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;1:CD007393
 10. Simpson DM, Gazda S, Brown S, Webster LR, Lu SP, Tobias JK, et al. NGX-4010 C118 Study Group. Long-term safety of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, in patients with peripheral neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(6):1053-64.
 11. Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. A review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(5):287-97.
 12. Yosipovitch G, Maibach HI, Rowbotham MC. Effect of EMLA pre-treatment on capsaicin-induced burning and hyperalgesia. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(2):118-21.
 13. Ueshima H, Hiroshi O. Spread of local anesthetic solution in the erector spinae plane block . *J Clin Anesth.* 2018;45:23.
 14. Fusco P, S DIC, Scimia P, Luciani A, Petrucci E, Marinangeli F: Could the new ultrasound guided erector spinae plane block be a valid alternative to paravertebral block in chronic chest pain syndromes?. *Minerva Anesthesiol.* 2017; 83:1112-13
 15. Forero M, Rajarathinam M, Adhikary SD, Chin KJ: Erector spinae plane block for the management of chronic shoulder pain: a case report. *Can J Anaesth.* 2018;65:288-93.
 16. Tulgar S, Senturk O, Thomas DT, Deveci U, Ozer Z. A new technique for sensory blockage of posterior branches of sacral nerves: Ultrasound guided sacral erector spinae plane block. *J Clin Anesth.* 2019;57:129-130.
 17. Hacıbeyoğlu G, Arıcan Ş, Ulukaya SO, Yılmaz R, Reisli R, Uzun ST. Evaluation of the efficacy of erector spinae plane block and intercostal nerve block in the postherpetic neuralgia. *Ağrı.* 2020; 32(4): 208-18.
 18. Ahiskalioglu A, Alici HA, Ari MA: Ultrasound guided low thoracic erector spinae plane block for management of acute herpes zoster. *J Clin Anesth.* 2018;45:60-1.

FİBROMİYALJİ SENDROMU OLAN HASTALARDA miRNA PROFİLLERİNİN ROLÜ VE ÖNEMİ

THE ROLE AND IMPORTANCE OF miRNA PROFILES IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Khayala RASULOVA¹, Melek PEHLİVAN², Banu DİLEK³, Sefa KIZILDAĞ⁴

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, İZMİR

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, İZMİR

³ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD, İZMİR

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji ABD, İZMİR

Cite this article as: Rasulova K, Pehlivan M, Dilek B, Kızıldağ S. The Role and Importance of miRNA Profiles in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Med J SDU 2021; 28(3): 529-533.

Öz

Fibromiyalji sendromu (FMS), diğer semptomlarla ilişkili kronik kas-iskelet sistemi ağrı bozukluğudur. Esas olarak ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile karakterizedir. Fibromiyaljinin etiolojisinde genetik, immünolojik ve hormonal birçok faktör önemli rol oynamaktadır. Bu patolojik durum popülasyonun yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir. Görülme sıklığı açısından, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Kadınlar erkeklerden daha şiddetli belirtiler ve daha düşük ağrı eşiği göstermektedir. Bu yüzden araştırmaların çoğu kadın deneklere odaklanmıştır.

MikroRNA'lar (miRNA), insan genlerinin en az %30'unu düzenlemektedirler. Son yıllarda miRNA'lar hastalık süreçlerinde ve fizyolojik yollarda gen ekspresyonunun önemli modülatörleri olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte her miRNA yüzlerce genin regülasyonundan sorumlu olabilir. miRNA'lar transkripsiyonun engellenmesi veya hedef haberci RNA'nın yıkımı yoluyla transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu inhibe ederler.

Bu derlemenin amacı miRNA'ların FMS hastalığındaki rolünü tartışmaktır. Yapılan çalışmalara göre, FMS hastalarında bazı miRNA ekspresyon düzeylerinin

değiştiği saptanmıştır. Farklı hücresel bölmelerdeki miRNA'ların varlığı ve hücre dışı ortamdaki kararlılıkları, FMS gibi karmaşık hastalıkların etiolojisini daha iyi anlamak için onları ilgi çekici aday biyobelirteçler yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, miRNA, biyobelirteç.

Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic musculoskeletal pain disorder associated with other symptoms. It is mainly characterized by pain, fatigue, and sleep disturbance. Many other genetic, immunological, and hormonal factors play an important role in the etiology of fibromyalgia. This pathological condition affects approximately 3-10% of the population. The incidence of the disease is more often in women. Women show more severe symptoms and lower pain threshold than men. Therefore, most of the research has focused on female subjects.

MicroRNAs (miRNAs) regulate at least 30% of human genes. In recent years, miRNAs have been identified as important modulators of gene expression

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: pehlivanmlk@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.09.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.11.2020

ORCID IDs of the authors: K.R: 0000-0001-9773-3240; M.P: 0000-0001-8755-4812;

B.D: 0000-0002-5451-0757; S.K: 0000-0001-7939-5153

in disease processes and physiological pathways. However, each microRNA may be responsible for regulation of hundreds of genes. miRNAs inhibit the gene expression after transcription through inhibition of translation or degradation of target messenger RNA.

The purpose of this review is to discuss the role of miRNAs in FMS disease. According to the studies,

some miRNA expression levels were changed in FMS patients. The presence of microRNAs in different cellular compartments and their extracellular stability make them interesting candidate biomarkers for better understanding the etiology of complex diseases such as FMS.

Keywords: Fibromyalgia, miRNA, biomarkers.

Giriş

Fibromiyalji

Fibromiyalji Sendromu (FMS), eklem sertliği, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu ve depresyon gibi ek semptomları olan, yaygın ağrı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Fibromiyalji tanısı 2016 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre kapsamlı bir klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Ancak FMS ile ilişkili doğrulanmış biyolojik belirteçler henüz tanımlanmamıştır (1). FMS, birçok semptomla ilişkili kronik kas iskelet sistemi hastalığıdır ve tanımlanması oldukça zor olan bu hastalık dünya popülasyonunun yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla rastlandığı bilinmektedir (2,3).

Oldukça yaygın olan FMS'nin patogenezi henüz net olarak açıklanamamaktadır. Etiyolojisi belirsiz kalmasına rağmen sendromun nedeninin, uyku düzeyindeki karakteristik değişiklikler, serotonin, büyüme hormonu, kortizol gibi nöro-endokrin vericilerindeki değişiklikler ile otonomik ve nöro-endokrin sistemin düzenlenmesi olabileceği öne sürülmektedir (4). Genom çapında yapılan çalışmalar, FMS patogenezinde potansiyel olarak yer alan genleri araştırarak, genetik faktörlerin hastalığın duyarlılığının %50'sinden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte FMS'ye genetik yatkınlığın yanı sıra, çevresel faktörlerinde hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle, hem fiziksel travma hem de psikososyal stres faktörleri gibi etkenlerin gen ekspresyon düzeylerini etkilediği ve dolayısıyla FMS oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (1).

MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar (miRNA), 22 nükleotit uzunluğunda, kısa ve tek zincirli RNA'lardır. miRNA'ları kodlayan genlerin birçok farklı tür arasında korunmuş olduğu tespit edilmiştir. Bu özellikleri, bu küçük moleküllerin fizyolojik süreçlerdeki rollerinin önemini vurgulamaktadır. "miRBase: the microRNA database" veri bankasına göre günümüzde insanlarda keşfedilen 1917

miRNA vardır (5). miRNA'ların, post transkripsiyonel, transkripsiyonel ve epigenetik süreçlerde önemli role sahip oldukları bilinmektedir (6,7). Bu düzenleyici moleküller, hedef genin mRNA'sının 3'UTR bölgesine bağlandığında, translasyonel baskılama veya RNA yıkımı yoluyla genin susturulmasına neden olurlar. Tek bir miRNA'nın birden çok hedef geni olabildiği gibi tek bir gen de birden çok miRNA tarafından aynı anda düzenlenebilmektedir. Olgunlaşmış miRNA'lar, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, büyüme ve apoptoz gibi önemli fizyolojik süreçlerin kontrolünde rol oynamaktadırlar (6).

MikroRNA'lar serum ve plazma gibi biyolojik numunelerde genellikle yüksek stabiliteye sahiptir. Kan dolaşımındaki hücre dışı miRNA'lar sirküle miRNA'lar olarak belirtilir. miRNA'lar, eksozom adı verilen hücre dışı mikro-tanecikler içindeki biyolojik sıvılara salınabilir veya argonaute proteinlerle ilişkili komplekslerde paketlenirler (8).

Biyolojik araştırmaların hızla gelişmesiyle birlikte, miRNA'lar ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Özellikle birçok deneysel çalışma miRNA'lar ve hastalıklar arasındaki önemli ilişkileri ortaya çıkarmıştır. İlk miRNA'nın biyolojik süreçler üzerindeki güçlü etkisinin keşfedilmesinden bu yana miRNA'lar çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere dahil edilmiştir. Anormal hücre davranışının ana nedeninin miRNA'ların düzensizliği olduğunu kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte miRNA fonksiyonunu etkileyen mutasyonların insan hastalıklarının patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (9,10).

Fibromiyalji ve miRNA

Yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda sitoplazmik miRNA profilleri incelenmiştir. Genel olarak, FMS hastalarında düzensiz bulunan miRNA'ların fiziksel aktivite, ağrı, stres, duygu durum bozuklukları ve depresif belirtilerde rol oynadığı öne sürülmüştür. Örneğin, Jan L. Bjersing ve arkadaşları, kadın FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) miRNA profillerini incelemişlerdir. 10 kadın hasta, 8 kontrol üzerinde yapılan bu çalışmada, 742 adet insan miRNA'larından

dokuzunun (miR-21-5p, miR-145-5p, miR-29a-3p, miR-99b-5p, miR-125b-5p, miR-23a-3p, 23b-3p, miR-195-5p, miR-223-3p) kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Bu miRNA'ların ağrı ve yorgunlukla ilişkisi incelendiğinde sadece miR-145-5p'nin FMS hastalarında anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (11).

Başka bir çalışmada ise, serumda sirküle miRNA'lar incelenmiş ve FMS'li hastaların BOS miRNA'larında farklı ekspresyon paternleri saptanmıştır. Burada 374 miRNA'dan sekizinin farklı düzeyde ifade edildiği belirtilmiştir. Sadece miR320-a'nın ekspresyonunun FMS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, geriye kalan diğer yedi miRNA'nın (miR-103a-103p, miR-107, let7a-5p, miR-30b-5p, miR151a-5p, miR-142-3p ve miR-374b-5p) ekspresyon seviyesinin kontrollere kıyasla hasta grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (8).

Ayrıca, immün sisteme bağlı genleri düzenleyen miRNA'ların FMS başlangıcında potansiyel olarak rol oynadığı varsayılarak, periferik kan mononükleer hücrelerinde 1212 prob ile miRNA ekspresyonları incelenmiştir. Özellikle beş miRNA; miR-451a, miR-338-3p, miR-143-3p, miR145-5p ve miR-223-3p'in FMS hastalarında kontrollere kıyasla 6-13 kat inhibisyon gösterdiği vurgulanmaktadır. Ayrıca klinik kriterler ile korelasyon bulunmasa bile, miR-223-3p ve miR145-5p FMS hastalarının BOS'unda inhibe edildiğinden, bu miRNA'ların hastalığın biyobelirteçleri olarak önerilebileceği bildirilmektedir (12). Yakın zamanda Masotti A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ilaç kullanmayan FMS hastalarının miRNA profilleri incelendiğinde altı miRNA'nın (miR-23a-3p, miR-1, miR133a, miR-346, miR-139-5p, and miR-320b) kontrol grubuna kıyasla aşağı regüle edildiği gösterilmiştir (13).

Yapılan diğer araştırmalarda FMS hastalarından alınan BOS, serum, tükürük, periferik kan mononükleer hücrelerinde bazı miRNA'ların (miR-145-5p, miR-21-5p, miR-195-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, miR-23b, miR-320a, miR107, miR-151a-5p miR-142-3p miR-30b-5p, miR-374b-5p, miR-103a-3p, let-7a-5p, miR-451a, miR-338-3p, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, miR-1, miR-133a, miR-346, miR-139-5p, miR-320b) ifade düzeylerinde farklılıklar saptanmıştır (1). Bu miRNA'lardan miR23a'nın ifadesinin FMS hastalarının hem serumunda hem de BOS'unda azalma gösterdiği halde, FMS semptomları ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı öne sürülmektedir (11). miR23a, kas atrofisi için spesifik ubiquitin ligazları kodlayan iki genden (MURF1 ve MAFbx) sorumlu olan miR27a/ 24-2 ile aynı kümeye dahil edildiği için, miR23a'nın iskelet kası bütünlüğü-

nün korunmasında potansiyel bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (14,15).

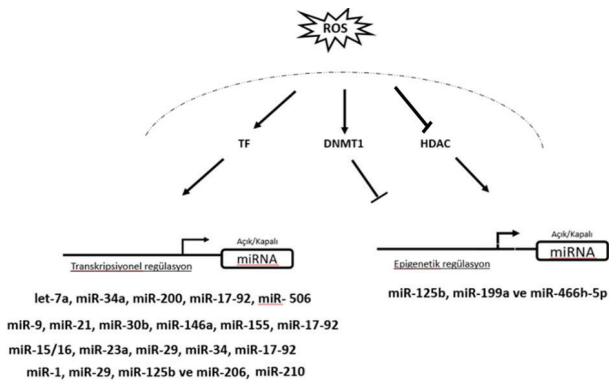
Enerji Metabolizmasında FMS ve miRNA İlişkisi

FMS etiolojisinin mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve özellikle oksidatif stres ile (aralarındaki ilişki net olmasa bile) ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (16). Son yıllarda oksidatif stres FMS patofizyolojisinde lider bir rol üstlenmiştir. Yapılan çalışmalarda Hidrojen Peroksit'in (H₂O₂) FMS'li hastalarda arttığı, total antioksidan kapasitesi veya süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca FMS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde mitokondriyal kökenli yüksek süperoksit seviyeleri gözlenmiştir. ROS (Reactive Oxygen Species)'un, fibromiyaljinin en önemli semptomlarından biri olan ağrı semptomunun etiolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Süperoksit radikali, periferik ve merkezi sinir sistemi duyarlılığı ile ağrının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle nosisepsiyon değişikliğini tetiklemektedir ve diğer taraftan birkaç sitokin aktivasyonu ile buna katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla süperoksit radikalının ağrının gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Her ne kadar oksidatif stresin kas hassasiyetini değiştirebildiği mekanizmalar hala bilinmese de, oksidatif hasarın, ağrı eşliğinde bir azalmaya neden olan lokal nosiseptörleri azaltarak kaslara müdahale ettiği bilinmektedir. Ayrıca FMS'li hastaların plazmasında ROS'un neden olduğu zar hasarlarının son ürünleri olan lipid peroksidasyonunun (LP) ve karbonlanmış proteinlerin arttığı kanıtlanmıştır. Öte yandan yapılan çalışmalarda yüksek lipid peroksidasyonunun FMS'nin tipik semptomlarından olan kronik yorgunluk ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FMS'de oksidatif stres kabul edilmiş bir gerçektir. Fakat fizyolojik açıdan hastalıktaki rolü henüz net değildir ve yüksek serbest radikallerin, düşük antioksidan seviyelerinin veya her ikisinin aynı anda semptomların kötüleşmesine nasıl etki ettiği bilinmemektedir ve incelenmeye açıktır (17).

Yapılan çalışmalar, mitokondriyal bozukluk, oksidatif stres ve inflamasyonun FMS patolojisinde rol oynayabileceğini kanıtlamıştır. Örneğin, Naik ve Dixit, iki FMS hastasının deri biyopsisinde mitokondrinin disfonksiyonunu ve CoQ10 eksikliğini göstermiştir (18). Diğer bir çalışmada, Cordero ve arkadaşları tarafından kan mononükleer hücrelerinde (BMC'ler) CoQ10 eksikliğini, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve mitofaji ile ilgili süreçlerde rol alabileceği böylece FMS'de değişen nosisepsiyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (19). Bununla birlikte Benito Sanchez-Dominguez ve arkadaşları, hastalardan aldıkları deri biyopsilerinde doğrudan CoQ'a bağlı olan mitokondriyal solunum enzim aktivitesinin faaliyetin-

de önemli bir azalma olduğunu, özellikle kompleks I, II, IV'de anlamlı derecede azalma saptandığını belirtmişlerdir (18).

Son zamanlarda oksidatif stres ile ilişkili olan miRNA'lar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Yang-Hsiang Lin tarafından yapılan çalışmalarda let-7, miR-1, miR-15/16, miR-21, miR-23a, miR-29, miR-33a/b, miR-34, miR-17-92, miR-92-a, miR-125b, miR-181, miR-199a, miR200, miR-210, miR-217, miR-466b-5p, miR-506, miR-509 miRNA'larının ROS ile ilişkili olduğu, transkripsiyonel ve epigenetik düzenlenme ile bu süreçte rol aldıkları belirtilmiştir (Şekil 1) (20). Daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında bu miRNA'lardan bazılarının (let-7, miR-1, miR-21, miR-23a, miR-125b) FMS'li hastalarda kontrol gruplarına göre ifade düzeylerinde farklılık olduğu gözlenmiştir (1). Yapılan diğer bir çalışmada ise, miR-21, miR-210, miR-34, miR-146, let-7 ailesi (let-7b, let-7c, let-7d) ve miR-210 miRNA'larının oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu miRNA'lardan miR-21'in FMS'li hastalarda aşağı regüle olduğu gözlenmiştir (21). Zhi Whang ve arkadaşları tarafından yapılan mikroarray çalışmalarında tanımlanmış oldukları oksidatif stres ile ilişkili sitoplazmik miRNA'lardan miR-133a, miR320, let7, miR-107 ve miR-346'nın ifade düzeylerinin daha önce FMS'li hastaların kontrol gruplarına kıyasla farklılık gösterdiği saptanmıştır (1,22).



Şekil 1

ROS'un miRNA'ların biyogenezini ve transkripsiyonunu düzenlediğini gösteren şematik model. TF; Transkripsiyon Faktörü. DNMT1; DNA metiltansferaz 1. HDAC; Histon Deasetilaz (20).

Enerji metabolizması, mitokondride oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere çeşitli yollarla enerji kaynağı olan ATP'yi üretir. FMS hastalığının önemli semptomlarından biri de, kronik yorgunluktur. Yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda ATP sentez düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (15). Jan L. Bjersing ve arkadaşları FMS'li kadınlarda miR-195-5p'nin aşağı regüle oldu-

ğunu ve bu miRNA'nın enerji metabolizması ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadırlar (11).

Düşük ROS seviyeleri, hücre farklılaşması, çoğalması ve göçünün fizyolojik düzenleyicileridir. Fakat yüksek ROS seviyeleri birçok genin ekspresyonunu modüle ederek hücre apoptozisine ve ölümüne neden olabilir. miRNA'ların biyogenezini, transkripsiyonu, translokasyonu ve fonksiyonunun ROS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miRNA'ların, redoks sensörlerinin ve diğer ROS modülatörlerinin ekspresyonunu düzenleyebileceği de vurgulanmaktadır (20). ROS, transkripsiyonel, posttranskripsiyonel ve epigenetik düzenleme yoluyla miRNA ekspresyonunu modüle etmektedir. Örneğin, miRNA'lar kromatin remodeling faktörlerinin (DNMT1 ve HDAC'ler) modülasyonu yoluyla ROS tarafından düzenlenir (Şekil 1) (20, 23). Dahası, ROS, miRNA ifadelerini düzenlemek için transkripsiyonel faktörlerini (p53, NFkB, HIF1, c-Myc ve NRF2) uyarır veya baskılar. Ayrıca, ROS / TF / miRNA eksenini hücre göçünü, istilasını, metastazı, kendini yenileme kapasitesini kontrol eder (Şekil 1) (20). ROS ve miRNA arasındaki ilişkiyi göz önünde bulundurduğumuzda FMS hastalığına etkileri kaçınılmazdır. Bu nedenle FMS hastalığında ROS ve miRNA'ların daha kapsamlı araştırılması ile önemli bilgiler edinilebilir.

Sonuç

ROS ve miRNA arasındaki fonksiyonel ilişki, yeni antikanser stratejilerinin geliştirilmesi için fırsatlar sağladığı gibi FMS gibi hastalıklarda da önemli terapötik hedefler olabilir. miRNA-hedef terapisini kullanmanın avantajları arasında, miRNA'nın bilinen sekanslara sahip çoklu türler arasında korunması ve tanımlanmış yollar içinde çoklu genleri hedefleme yeteneği bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarla miRNA'ların FMS hastalığının patolojisinde de rolü olduğu kanıtlanmış ve FMS hastalığında miRNA'ların önemli biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Ancak FMS hastalığı multifaktöriyel nedenlere dayandığından, çalışmaların bu miRNA'ların hedef genlerine ve ilişkili sinyal ileti yollarına odaklanmasını gerektirmektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. D'Agneili S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2019;15:1744806918819944.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA* 2014;311(15):1547-1555.

3. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain* 2019;20(6):611-628.
4. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J* 2012;27(3):192-195.
5. Homo sapiens miRNAs [Internet]. 18.11.2020. Available from: <http://www.mirbase.org/>
6. Gu W, Xu Y, Xie X, Wang T, Ko JH, Zhou T. The role of RNA structure at 5' untranslated region in microRNA-mediated gene regulation. *RNA* 2014;20(9):1369-1375.
7. Yao Q, Chen, Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol* 2019;51,11–17.
8. Bjersing JL, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. *Rheumatol Int* 2015;35,635–642.
9. He BS, Qu J, Zhao Q. Identifying and Exploiting Potential miRNA-Disease Associations With Neighborhood Regularized Logistic Matrix Factorization. *Front Genet* 2018;9:303.
10. Tüfekci KU, Oner MG, Johan Meuwissen RL, Genç S. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Methods Mol Biol* 2014;1107:15-31.
11. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One* 2013;8(10):e78762.
12. Cerdá-Olmedo G, Mena-Durán AV, Monsalve V, Oltra E. Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One* 2015;10(3):e0121903.
13. Masotti A, Baldassarre A, Guzzo MP, Iannuccelli C, Barbato C, Di Franco M. Circulating microRNA Profiles as Liquid Biopsies for the Characterization and Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome. *Mol Neurobiol* 2017;54(9):7129-7136.
14. Chhabra R, Dubey R, Saini N. Cooperative and individualistic functions of the microRNAs in the miR-23a~27a~24-2 cluster and its implication in human diseases. *Mol Cancer* 2010;9:232.
15. Wada S, Kato Y, Sawada S, Aizawa K, Park JH, Russell AP et al. MicroRNA-23a has minimal effect on endurance exercise-induced adaptation of mouse skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2015;467(2):389-98.
16. Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sánchez-Alcázar JA, Bullón P. Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther* 2017;23(2):188-189.
17. Cordero MD. Oxidative Stress in Fibromyalgia : Pathophysiology and Clinical Implications. *Reumatol Clin* 2011;7(5):281–283.
18. Sánchez-Domínguez B, Bullón P, Román-Malo L, Marín-Aguilar F, Alcocer-Gómez E, Carrión AM et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion* 2015;21:69-75.
19. Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM, Carmona López IM, Garrido Maraver J, Cotán D et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R17.
20. Lin YH. MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4497.
21. Dando I, Cordani M, Pozza ED, Biondani G, Donadelli M, Palmieri M. Antioxidant Mechanisms and ROS-Related MicroRNAs in Cancer Stem Cells. *Oxi Med Cell Longev* 2015;(10):1-13.
22. Wang Z, Liu Y, Han N, Chen X, Yu W, Zhang W et al. Profiles of oxidative stress-related microRNA and mRNA expression in auditory cells. *Brain Res* 2010;1346:14-25.
23. Cosentino G, Plantamura I, Cataldo A, Iorio MV. MicroRNA and Oxidative Stress Interplay in the Context of Breast Cancer Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5143.

TÜRKİYE'DE SAĞLIK OKURYAZARLIĞI HEALTH LITERACY IN TURKEY

Serdar ÖZDEMİR¹, Hatice AKÇA¹

¹ Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, ISTANBUL

Cite this article as: Özdemir S, Akça H. Health Literacy in Turkey. Med J SDU 2021; 28(3): 535-536.

Öz

Sağlık okuryazarlığı, bir hastaya tıbbi bir bilgi vermek istendiğinde, bireyin bu bilgiyi anlayıp, yorumlaması ve buna uygun davranış göstermesidir. Sağlık okuryazarlığı ilk kez 1974 yılında tanımlanmış olsa da ülkemizde bu kavramın önemini anlaşılması daha yakın geçmişte olmuştur. Ülkemizde yapılan ilk büyük çaplı araştırma Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Ülkemizde diğer bir geçerlilik çalışması ülkemiz Sağlık Bakanlığı katkılarıyla Okyay ve Abacıgil editörlüğünde geniş bir ekiple 2016 yılında yapılan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması" dır. Bu çalışmada ile Türk toplumuna yönelik Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması (ASOY-TR) ve Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32) ülkemiz literatürüne kazandırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sağlık okuryazarlığı, Halk sağlığı, Türkiye

Abstract

Health literacy is the ability of the individual to understand, interpret and act accordingly when a patient is asked to give medical information. Health literacy was first defined in 1974, but the importance of this concept has been understood in our country more recently. The first large-scale research in our country was carried out by the Health and Social Workers Union in 2014. Another validity study in our country is the "Reliability and Validity Study of Health Literacy Scales in Turkey" conducted in 2016 with the contribution of the Ministry of Health of our country, with a large team, under the editorship of Okyay and Abacıgil. With this study, the Turkish Adaptation of the European Health Literacy Scale (ASOY-TR) and the Turkish Health Literacy Scale-32 (TSOY-32) for Turkish society were brought to the literature of our country.

Keywords: Health literacy, Public health, Turkey

Öz

Sayın Editör;

Gözlü tarafından hazırlanan "Sağlığın Sosyal Bir Belirleyicisi: Sağlık Okuryazarlığı" başlıklı yazıyı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Yazara sağlık okuryazarlığı hakkında bilgilendirici ve uluslararası literatürü özetleyen bu yazıdan dolayı teşekkür ederiz. Bununla birlikte ül-

kemiz sağlık okuryazarlığı düzeyi ve bu düzeyin ölçülme çalışmaları ilgili birkaç noktaya değinmek isteriz.

Sağlık okuryazarlığı ilk kez Simonds tarafından 1974 yılında tanımlanmış olsa da ülkemizde bu kavramın önemini anlaşılması ve üzerinde çalışılması daha yakın geçmişte olmuştur. Ülkemizde yapılan ilk büyük çaplı araştırma Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Bu tarihe kadar Türk toplumuna yönelik sağlık okuryazarlı-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.serdar55@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 07.09.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.11.2020

ORCID IDs of the authors: S.Ö: 0000-0002-6186-6110; H.A: 0000-0003-2823-9577

ğını değerlendiren bir anket ve skora sistemi oluşturulmamış olduğundan bu çalışma dahilinde Sağlık Okuryazarlığı Anketi- Avrupa Birliği (HLS-EU) türkçeleştirilerek geçerlilik testleri yapılmış ve ülkemiz literatürüne kazandırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar toplumun sadece üçte birinin yeterli veya mükemmel sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu sonucuna varmışlardır (2).

Ülkemizde diğer bir geçerlilik çalışması ülkemiz Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğünün katkılarıyla Okyay ve Abacıgil editörlüğünde geniş bir ekiple 2016 yılında yapılan “Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması”dır. Bu çalışmada da Türk toplumuna yönelik Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması (ASOY-TR) ve Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği-32 (TSOY-32) ölçeklerinin güvenilirlikleri ve geçerlilikleri ortaya konulmuş Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Senaryo Ölçeği (SOY-SEN) geliştirme ön çalışması yapılmıştır. Bakanlığın teşviki ile yapılan bu çalışma ülkemizde sağlık okuryazarlığı alanında yeni araştırmalar yapacak araştırmacılara kaynak sağlamanın yanı sıra yeni ufuklar açmıştır (3).

2019 yılında TSOY-32 ölçeği kullanarak yapılan çalışmada ise katılımcıların %57,9’unun yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (4).

Pandemi sürecinde hükümetler ve sivil toplum kuruluşları aracılığıyla yazılı ve görsel yayınlar aracılığıyla yapılan bilgilendirme faaliyetlerinin halkın sağlık alanında eğitilmesine ve sağlık okuryazarlığına olumlu katkı sağlayacağını düşünüyoruz (5). Ülkemizde de pandemi sonrası yapılacak araştırmalarda daha yüksek sağlık okuryazarlığı sonuçları ile karşılaşılacağını düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Gözlü K. Sağlıkın Sosyal Bir Belirleyicisi: Sağlık Okuryazarlığı. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2020; 27(1): 137-44.
2. Durusu Tanrıöver M, Yıldırım HH, Demiray Ready FN, Çakır B, Akalın HE. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması. Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası; Ankara, 2014. [cited 7 September 2020] Available from: <http://www.saglik-sen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/8dcec50aa18c21cdaf86a-2b33001a409.pdf>
3. Okyay P, Abacıgil F. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması. Anıl Matbaa.1. Baskı. Ankara 2016; 1-104.
4. Özdemir S, Algın A, Akça HŞ, Eroğlu SE. Health Literacy in The Emergency Department: A Cross-sectional Descriptive Study. Eurasian J Emerg Med 2020;19(2):94-7.

5. Özdemir S, Algın A. How will the Health Literacy and Crowded Emergency Room Be Affected After the COVID-19 Pandemic? Phnx Med J. 2021; 3(1): 50-50.