

ISSN 1305 - 4953
e-ISSN 2587 - 1579

OSMANGAZI TIP DERGİSİ

Osmangazi Journal of Medicine

Cilt/Vol 43 Sayı/Issue 6 Kasım/November 2021

Eskişehir Osmangazi University Publications

OSMANGAZİ TIP DERGİSİ

OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE

Sahibi (Dekan)

Prof.Dr. İ.Özkan ALATAŞ

Sorumlu Müdür (Dekan)

Prof.Dr. İ.Özkan ALATAŞ

Editör

Prof.Dr.Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Editör Yardımcıları

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

Dil Editörü

Prof.Dr.Haluk Hüseyin GÜRSOY

Biyoistatistik Editörü

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer BİLGİN

Yayın Kurulu

Prof.Dr.Atilla Özcan ÖZDEMİR

Prof.Dr.Bülent GÖRENEK

Prof.Dr.Cemal CİNGİ

Prof.Dr.Ertuğrul ÇOLAK

Prof.Dr.Güntülü AK

Prof.Dr.Hüseyin GÜRSOY

Prof.Dr.Sevilhan ARTAN

Prof.Dr.Timuçin KAŞİFOĞLU

Prof.Dr.Varol ŞAHİNTÜRK

Prof.Dr.Yasemin ÖZ

Doç.Dr.Göknur YORULMAZ

Doç.Dr.Hilal KAYA ERDOĞAN

Doç.Dr.Kadir Uğur MERT

Dr.Öğretim Üyesi Dr.Ata ÖZEN

Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emrah ŞİŞLİ

Dr.Öğretim Üyesi Dr.Emre ÖZKARA

Arş.Gör.Dr.Emrah ATAY

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer BİLGİN

Danışma Kurulu

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

Aida HASANOVIC, Bosnia and
Herzegovina.

Andras ARATO, Budapest.

Banu ARIN, USA.

Eda CENGİZ, USA.

İhsan SOLAROĞLU,İstanbul,Türkiye

Miguel A. VALDOVINOS, Mexico.

Soner ŞAHİN, MD, İstanbul, Türkiye

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

Aldo MARUY-SAITO , Peru.

Annalisa PASSARIELLO , Naples, Italy.

Doruk ERKAN, USA.

Evrin METCALFE,İstanbul,Türkiye

Kapil SUGAND, United Kingdom

Nicholas de KLERK, Australia.

Yusuf YAZICI, New york USA.

Yazarları Bilgilendirme

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

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

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

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

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

olmak üzere 10 adımdan oluşmaktadır.

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

Etik

Osmangazi Tıp Dergisinde yayınlanmak amacıyla gönderilen deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için etik kurul onay raporu gereklidir. Bakınız: (http://uvf.ulakbim.gov.tr/tip/icmje_08.pdf). (Sayfa 5-6, 8-9).

Yazım Kuralları

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

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

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

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

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

Başlık Sayfası

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

Yazar(lar)

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

Özet

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

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

Anahtar Kelimeler

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

Şekil ve Fotoğraflar

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

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

Tablolar

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

Kaynaklar

Kaynaklar yazıda geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Bakınız:
<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>

Örnekler:

Tek yazarlı kitap:

Yazar Soyadı, adı baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak). Yayın yeri: Yayınevi/ Matbaa adı.
Comfort A. A good age. London: Mitchell Beazley; 1997.

Çok yazarlı kitap:

Birinci yazar soyadı ve adının baş harfi. 2. yazar soyadı ve adının baş harfi. ..., 7.ci yazar soyadı ve adının baş harfi. (Yıl). Kitap adı (italik yazılacak).
Yayın yeri: Yayınevi/matbaa adı.

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

Sadece elektronik basılı kitap:

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

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

Tek yazarlı makale:

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

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

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

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

Bildiriler, Konferans Notları

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

İletişim

Editör Sekreteri:

Yeşim ÇELİKKANAT

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

Tel: +90 222 239 29 79 / 4489

Fax: +90 222 239 37 72

e-Posta: otd@ogu.edu.tr

Dergi web sayfası:

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

Basımevi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Meşelik Yerleşkesi, Eskişehir

Tel: +90 222 239 37 50 / 3105

Fax: +90 222 229 30 47

e-mail: esogugrafik@gmail.com



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

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

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

DRJI (<http://okukrj.kup.world/>)

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

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

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

tarafından indekslenmektedir.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Araştırma Makaleleri /Research Articles

Sayfa

565-571

“Çinko Tedavisi Ani İşitme Kaybında Etkili Olabilir mi?”

Erhan Arslan, Hasan Çanakçı

572-581

“ Değişim Yorgunluğu Ölçeği Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması: Sağlık Çalışanları Örneği”

Erhan Ekingen, Ahmet Yıldız

582-591

“ Evaluation of Corona Virus Disease-19 Related Fear andAnxiety in Patients Admitted to Neurology Outpatient Clinic“

Neslihan Eskut, Ceyla Atac, Asli Koskderelioglu, Yaprak Ozum Unsal Bilgin

592-599

“ Determining the Knowledge Level of Parents about Their Children’s Rational Drug Use”

Sacide Duman

600-608

“ Diyet ve Egzersizin Aksaray da yaşayan Çocuklarda Obezite Üzerine Etkisi”

Hüseyin Erdal, Mehmet Semih Demirtaş

609-616

“ Erişkin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ataksız Dönemdeki Serum Amiloid A’nın Diğer İnflamatuvar Belirteçlerle Korelasyonu” Hasan Sözel, Fatih Yılmaz, Esin Avşar, Emir Maştaoğlu, Mustafa Serkan Alemdar,Feyza Bora

617-624

“ Hodgkin Lenfomalı Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi” Sevil Nalbant Avcı, Hava Üsküdar Teke, Neslihan Andıç, Nur Oguz Davutoğlu,Eren Gündüz, Ertuğrul Çolak

625-632

“ Prevalence and Atopy Association of Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Pneumoniae Infections in Infants with Recurrent Wheezing ”

Gulcin Bozan, Gurkan Bozan, Hulya Anil, Tercan Us, Koray Harmanci

633-639

“ Retrospective Review of Anesthesia Methods in Total Knee Arthroplasty Surgeries”

Musa Zengin,Guvenç Dogan, Onur Karaca, Derya Gokcinar, Ozgur Aldemir, Necati Alper Erdogmus,Mustafa Baydar

640-647

“Strong and Direct Correlation in Heart Failure Between B-Lines and NT-proBNP Levels

Hakan Dolgun, Nurdan Acar, Engin Ozakin, Filiz Baloglu Kaya, Mustafa Emin Canakci, Ebubekir Arslan, Turgay Caglayan

648-653

“Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome: A Single-Center Experience with 47 Patients” Havva Kocayigit, Gurkan Demir, Kezban Ozmen Suner, Ali Fuat Erdem

654-661

“Türk Erkekleri Kozmetik Cerrahi Konusunda Ne Düşünüyor?”

SAliye Okgün Alcan, Nilay Canpolat

662-672

“Prognostic Value of De Ritis Ratio (aspartate aminotransaminase/alanine aminotransaminase) and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Non-Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma” Ali Furkan Batur, Muhammed Furkan Aydoğan, Muslu Kazım Korez, Murat Gul, Mehmet Kaynar, Murat Akand, Ozcan Kilic, Serdar Goktas

673-683

“Evaluation of Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics and Long-Term Follow up of Adult Patients with Non-Neuronopathic Gaucher’s Disease” Gonca Kılıç Yıldırım, Neslihan Andıç

684-686

“Pediatrik Olguda EDTA’ya Bağlı Psödötrombositopeni” Muharrem Çiçek, Merve Aktaş, Neval Topal

687-691

“Delay In Diagnosis of Subungual Melanoma: A Case Report Arzu Karatas, Cihan Fidan

692-695

“Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Pediatrik Nekrobiyozis Lipoidika Olgusu” Dilara Güler, Gülhan Gürel , Çiğdem Özdemir

Derleme / Review

696-704

“Nörodejeneratif Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü” Güllü Kaymak, Hasan Aydın

Editöre Not / Letter to the Editor

705-708

“Türkiye’de Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortasının Geleceği, Teminat Adeti ve Hekim Sayısı Karşılaştırması” Cemil Çelik, Uğur Ata, Murat Kamalak

Çinko Tedavisi Ani İşitme Kaybında Etkili Olabilir mi?

Can Zinc Treatment Be Effective for Sudden Hearing Loss?

Erhan Arslan, Hasan Çanakçı

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak
Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

Özet

Ani işitme kaybı (AİK) tedavisinde hem bir anti-inflamatuvar hem de bir antioksidan olan çinkonun etkinliğini araştırmaktır. Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında, AİK tedavisi için sistemik steroid ya da sistemik steroid ile birlikte çinko kullanılan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar kullanılan tedavi çeşidine göre iki gruba ayrıldı. Tedavide sistemik steroid kullanılan hastalar Grup 1'e, sistemik steroide ilave olarak çinko kullanılan hastalar ise Grup 2'ye dahil edildi. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için işitme geri dönüş yüzdesi, işitme kazancı ve Furuhashi kriterleri kullanıldı. Grup 1 ve Grup 2 tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini sağlayan Grup 1 de 40, Grup 2 de 36 olmak üzere toplam 76 hasta dahil edilmiştir. İki grup demografik verileri (yaş, cinsiyet), işitme kaybı geçirilen kulağın tarafı, işitme kaybına vertigo ve tinnitusun eşlik edip etmemesi, hastaların mevcut sistemik hastalıkları, ÜSYYE varlığı ve işitme azlığı şikayetinin başlaması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların tedavi etkinliği, işitme kazançları, işitme geri dönüş yüzdeleri ve Furuhashi kriterleri kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar arasında her üç parametrede de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,815$, $p=0,626$, $p=0,853$). AİK tedavisinde sistemik steroide çinko eklenmesi sonucunda iyileşme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Çinkonun AİK tedavisinde günümüz koşullarında kullanımının gerekli olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çinko; ani işitme kaybı; tedavi; antioksidan; anti-inflamatuvar

Abstract

To investigate the efficacy of zinc, which is both an anti-inflammatory and an antioxidant, in the treatment of sudden sensorineural hearing loss (SSNHL). The present study was carried out retrospectively at a tertiary reference center upon the approval of the local ethics committee. Patients between the ages of 18-65 who used systemic steroid or zinc with systemic steroids for the treatment of SSNHL were included in the study. The patients were divided into two groups according to the type of treatment used. The patients who used systemic steroids were included in Group 1, and the patients who used zinc in addition to systemic steroids were included in Group 2. Recovery rate, hearing gain, and Furuhashi criteria were used to evaluate the treatment efficacy. Group 1 and Group 2 were compared in terms of treatment efficiency. A total of 76 patients, 40 in Group 1 and 36 in Group 2, who met the inclusion criteria, were included in the study. When the two groups were compared in terms of demographic data (age, gender), side of the ear with hearing loss, whether the disease was accompanied by vertigo and tinnitus, the patients' existing systemic diseases, the presence of upper respiratory tract infection, and the time elapsed between the onset of hearing loss and the beginning of treatment, there was no statistically significant difference between the groups. Treatment efficacies of groups were compared using the hearing gain, recovery rate, and Furuhashi criteria, and there was no statistically significant difference in all three parameters between the groups. ($p=0.815$, $p=0.626$, $p=0.853$, respectively). As a result of the addition of zinc to systemic steroid in SSNHL treatment, no statistically significant change was found in healing parameters. We think that it is not necessary to use zinc in the treatment of SSNHL in today's conditions.

Keywords: Zinc; sudden sensorineural hearing loss; treatment; antioxidant; anti-inflammatory
Anahtar Kelimeler: FISH, EGFR, CCND1, RREB1, malign melanom, melanositik nevüs

Correspondence:

Erhan ARSLAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Baş
Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye
e-mail: drarslanerhan@hotmail.com

Received 11.05.2021 Accepted 16.06.2021 Online published 17.06.2021

Arslan E, Canakci H, Can Zinc Treatment Be Effective for Sudden Hearing Loss?, Osmangazi Journal of Medicine, 2021; 43(6) 565 - 571
Doi: 10.20515/otd.936135

1. Giriş

Ani işitme kaybı (AİK) son 72 saat içerisinde gelişen birbirini takip eden en az üç frekansta 30dB ve üzeri sensörinöral işitme kaybı (SNİK) olarak tanımlanan bir otolojik acildir (1). AİK' nın tanı kriterleri net olsa da etyopatogenezi ile ilişkili çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlar arasında viral enfeksiyonlar, dolaşım bozuklukları, labirintin membran rüptürü, metabolik disfonksiyon, otoimmün ve reaktif oksijen türleri ile ilişkili koklear hasar sayılabilmektedir (2-4).

Günümüzdeki güncel tedavi kılavuzlarında önerilen tedavi oral-intratimpanik steroidler ve hiperbarik oksijen tedavisidir (5,6). Fakat AİK etyopatogenezinin net olarak belirlenememesi ve bu konudaki çeşitli teorilerden dolayı tedavi kılavuzlarında önerilmese de steroidlere ilave olarak anti-inflamatuvar ajanlar, antioksidanlar, kalsiyum antagonistleri, vazodilatörler, vitaminler, eser elementler, volüm genişleticiler gibi çeşitli tedaviler hekimler tarafından sıklıkla tercih edilmektedirler (7).

Bu tedavi seçenekleri arasında; insan eser elementlerinden olan hem bir antioksidan hem de bir anti-inflamatuvar olan çinkonun, iç kulak yapılarının temel komponentlerinden biri olduğu ve çinko düzeylerindeki eksikliğin işitme kayıplarına yol açabildiği gösterilmiş, çinko kullanımının AİK tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (8-10).

Fakat bu konu ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır ve sonuçlar karışıklıkla içermektedir. Bu sebeple çalışmamızda AİK tedavisinde yalnızca sistemik steroid kullanımını ile sistemik steroide ek olarak çinko kullanımının hastaların işitme sonuçları üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma üçüncü basamak sağlık kuruluşunda, lokal etik kurul onayı alındıktan sonra (Etik kurul onay numarası: 2020/119) Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 18- 65 yaş aralığında olan AİK tanısı ile tedavi edilmiş olan hastalar dahil edilmiştir.

Klinik bilgileri ve demografik verileri eksik olan hastalar, tedavisinde sistemik steroid ve çinko dışında diğer tedavi yöntemleri(örneğin intratimpanik steroid(hem çalışma ve kontrol gruplarındaki homojeniteyi bozabileceği hem de klinik yaklaşımımız gereği daha çok salvaj olarak kullanıldığı için) kullanılan hastalar, Meniere hastalığı, bilateral işitme kaybı, akustik travma öyküsü olan hastalar, serebellopontin köşe patolojisi saptanan hastalar, ototoksik ilaç kullanmış olan hastalar, laboratuvar tetkikleri ile otoimmün ya da enfeksiyöz bir patoloji saptanan hastalar, kafa travması geçirmiş olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sistemik hastalıkları (diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), son 1 hafta içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü olup olmaması), odyolojik tetkik sonuçları (tedavi öncesi ve tedavi sonrası saf ses odyometri sonuçları, işitme kaybı olan kulağın tarafı) ve diğer klinik bilgileri (işitme kaybının başlangıç zamanı ile tedavi başlanması arasında geçen süre, eşik eden vertigo ve tinnitus şikâyeti) hastaların medikal kayıtlarından elde edildi ve kaydedildi.

İşitme kaybı şikâyeti ile başvuran ve AİK tanısı konulan hastalara hastaneye yatarak AİK kılavuzlarına uygun olarak tedavileri başlanmıştır. Hastaların şikâyet başlama zamanları ve kaçınıcı günde tedaviye başlandığı, tedaviye başlama zamanı kaydedilmiştir. Hastalar uygulanmış olan tedavi şekline göre iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup 1) (Steroid grubu) 1mg/kg intravenöz olarak başlanıp takiben her 3 günde bir 20 mg azalarak sonlandırılacak şekilde sistemik steroid (metilprednizolon) tedavisi verilen hastalar dâhil edildi (5). İkinci gruba (Grup 2) (Steroid + çinko grubu) ise yine 1mg/kg intravenöz olarak başlayıp takiben her 3 günde bir 20 mg azalarak sonlandırılacak şekilde sistemik steroid (metilprednizolon) tedavisi ve buna ilave olarak 1 ay süre ile günde 1 kez 50 mg çinkoya eşdeğer 137,3 mg çinko sülfat monohidrat (Zinco 50® mg Kapsül) oral olarak kullanan hastalar dahil edildi.

İşitmenin değerlendirilmesi

Hastaların işitme değerlendirmesi tanı konuldukları gün ve birinci aydaki saf ses odyometri sonuçları kullanılarak yapıldı. Hastaların ortalama işitme eşikleri (SSO) 500-1000-2000-4000 frekanslarının ortalaması kullanılarak hesaplandı (8).

Uygulanan tedavilerin etkinliği aşağıda açıklanan üç ayrı yöntem kullanılarak değerlendirildi.

1. İşitme kazancı, tedavi öncesi SSO değerinden tedavi sonrası SSO çıkarılarak hesaplanmıştır.

2. İşitme geri dönüş yüzdesi, tedavi sonrasında SSO'larında 10 dB den fazla kazanç olan hastaların yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

3. Furuhashi kriterleri ile hesaplanmıştır. Bu kriterler Tablo 1'de sunulmuştur (11).

Tablo 1. İyileşmeyi değerlendirmek için Furuhashi kriterleri.

İyileşme derecesi	Kriter
Tam iyileşme	SSO <20 dB ya da etkilenmemiş kulak ile aynı
Belirgin iyileşme	SSO daki iyileşme >30 dB
Hafif iyileşme	SSO daki iyileşme 10dB ile 30 dB arasında
İyileşme yok	SSO daki iyileşme <10 dB

SSO: 250-500-1000-2000-4000 frekanslarındaki işitme eşiklerinin ortalaması. dB: Desibel

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS v. 20.0 analiz programında incelendi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, sürekli veriler ortalama ve standart sapma olarak betimlendi. Verilerin normallik varsayımının incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini sağlayan Grup 1 de 40, Grup 2 de 36 olmak üzere

toplam 76 hasta dahil edilmiştir. 76 hastanın 28'i (%36,8) kadın 48'i (%63,2) erkektir.

İki grup demografik verileri (yaş, cinsiyet), işitme kaybı geçirilen kulağın tarafı, işitme kaybına vertigo ve tinnitusun eşlik edip etmemesi, hastaların mevcut sistemik hastalıkları (DM, HT), ÜSİYE varlığı ve işitme azlığı şikâyetinin başlaması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=36)	p değeri
Yaş *	48,80±16,29	46,69±10,19	0,283 [†]
Cinsiyet (K/E)	12/28	16/20	0,192 [‡]
Taraf (sağ/sol)	12/28	13/23	0,571 [‡]
Vertigo (var/yok)	9/31	6/30	0,523 [‡]
Tinnitus (var/yok)	35/5	26/10	0,095 [‡]
Semptom başlangıcı ile tedavi arasında geçen süre (gün) *	5,98±2,93	5,72±1,70	0,879 [†]
Ek hastalık (var/yok)	13/27	26/10	0,190 [‡]
ÜSİYE (var/yok)	6/34	5/31	0,891 [‡]

K: Kadın, E: Erkek, ÜSİYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, *: Ortalama ±standart sapma olarak sunulmuştur, †: Mann-Whitney U testi, ‡: Ki-kare testi,

Hastaların ortalama şikâyet başlangıç zamanı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre grup 1 de ortalama $5,98 \pm 2,93$ gün grup 2 de ortalama $5,72 \pm 1,70$ gün olarak saptandı. İki grubun tedavi öncesindeki SSO' ları karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,408$) (Tablo 3). İki grubun tedavi sonrası SSO karşılaştırıldığında; iki grubun SSO' ları

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,703$) (Tablo 3).

İki grup arasında tedaviden görülen yararı değerlendirmek için işitme kazançları, işitme geri dönüş yüzdeleri ve Furuhashi kriterleri kullanarak karşılaştırıldığında her üç parametrede de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,815$, $p=0,626$, $p=0,853$) (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası saf ses ortalama değerleri, işitme kazançları ve işitme geri dönüş yüzdesi

	Grup1 (n=40)	Grup 2 (n=36)	p değeri
Tedavi öncesi SSO (dB)*	$50,75 \pm 30,74$	$52,70 \pm 24,35$	0,408†
Tedavi sonrası SSO (dB)*	$32,40 \pm 30,77$	$32,18 \pm 21,84$	0,703†
İşitme kazancı (dB)*	$18,34 \pm 15,42$	$20,52 \pm 19,89$	0,815†
İşitme geri dönüş yüzdesi n,(%)	28 (70,0)	27 (75)	0,626‡

dB: Desibel, SSO: 500-1000-2000-4000 Hz deki saf ses ortalama, n: Hasta sayısı, İşitme geri dönüş yüzdesi: Tedavi sonrası SSO'da 10 dB ya da daha fazla düzelme olan hastaların yüzdesi, *: Ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur, †: Mann-Whitney U testi, ‡: Ki-kare testi

Tablo 4. Tedavi sonrasında Furuhashi kriterlerine göre iyileşmenin değerlendirilmesi.

	Grup1 n (%)	Grup 2 n (%)	p değeri
Tam iyileşme	16 (40,0)	12 (33,3)	0,853*
Belirgin iyileşme	5 (12,5)	6 (16,7)	
Hafif iyileşme	11 (27,5)	12 (33,3)	
İyileşme yok	8 (20)	6 (16,7)	

n: Hasta sayısı, %: Hastaların yüzdesi *: Ki-kare testi

4. Tartışma

AİK' da öne sürülmüş olan multiple etyolojik faktörler ve tedavi konusundaki farklı önermeler sebebiyle hali hazırda AİK tedavisinde kullanılan steroid tedavisi ve hiperbarik oksijen tedavisine ek olarak; antioksidanlar, anti-inflamatuvar ajanlar, vazodilatörler, dekstran, vitaminler, antiviral ajanlar ve ganglion blokörleri gibi çeşitli tedavi protokolleri ilave edilmiştir (6,12-14).

Bu tedavi protokollerinden antioksidanların tercih ediliş nedeni incelendiğinde; antioksidanların AİK 'da bozulmuş olabileceği düşünülen oksidan-antioksidan dengenin düzenlenebilmesi amacıyla kullanıldığı görülmüştür (7,12,15-17).

Reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif azot türleri (RNT) ve serbest radikaller gibi

normalde endojen antioksidanlar ile nonreaktif moleküllere dönüştürülerek yapım ve yıkımları bir denge içinde bulunan hücresel metabolitlerin, patolojik durumlarda düzeylerinin artarak oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve bu durumun da odituar sistemde hasar ortaya çıkarabileceği, özellikle de dış tüy hücreleri, kohlea ve korti organının oksidatif strese en hassas yapılar olması ile ilişkili olarak AİK etiyolojisinde oksidanların önemli role sahip olduklarına dair çalışmalar mevcuttur (7,12,15-20).

Serbest radikallerin AİK' daki rollerinin, işitme kaybının başlamasına sebep olan etyolojik nedenden bağımsız olarak, patolojinin başlangıcını takiben erken dönemdeki artışları sonucu odituar yapılarla olan toksik etkileri ile patoloji oluşmasına

katkı yapmak ya da patoloji oluşumunu artırmak olduğu bildirilmiştir (7,12,15-17).

Antioksidan ajanlar ise oksidatif stresi ortadan kaldırmak ve oksidan-antioksidan dengesini sağlamak amacıyla kullanılan önemli radikal temizleyicilerdir ve eksojen antioksidanların uygulanmasının, fazla miktarda oluşmuş olan serbest radikalleri etkisizleştirerek hücrelerdeki hasarı önleyebileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (7,21).

Hem antioksidan hem de bir anti-inflamatuvar olan, vücudumuzda eser element olarak bulunan çinko çok önemli nörofizyolojik ve patolojik süreçler içinde yer alır (22). Özellikle işitme sistemindeki (8. kranial sinir) sinapslarda etkili olması ve daha da önemlisi reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturan Cu / Zn süperoksit dismutaz (SOD) formunda koklear dokuda yüksek konsantrasyonda bulunması nedeniyle işitme fizyolojisi açısından önem taşımaktadır (23-26).

Çinkonun kadmium ve pnömölizin ototoksisitesine karşı koruyucu etki gösterdiği ve çinko eksikliğinin salisilat ototoksisitesini artırdığı önceki hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (27-29). Bunun yanında Shambaugh, ilerleyici SNİK'i olan hastalarda çinko eksikliğine dikkat çekmiştir ve iç kulak yapılarının çinko açısından zengin olması sebebiyle çinko eksikliği durumlarında SNİK, tinnitus ve dengesizlik meydana gelebileceğini öne sürmüştür (9,10).

AİK tedavisi için çinkonun kullanımı araştırıldığında literatürde sadece iki çalışmaya ulaşılabilmektedir ve çinkonun AİK tedavisindeki etkinliği ile ilgili olarak bu çalışmalarda sonuçlarda bir fikir birliği mevcut değildir. Bu çalışmalardan ilki Young ve ark tarafından 2011 yılında yapılmış, steroid tedavisine çinko eklenmesinin AİK tedavisine etkisi incelenmiş ve steroid tedavisine çinko eklenmesinin iyileşmeyi artırdığı bildirilmiştir (8).

Çalışmamızın sonucunun, Young ve ark.'nın çalışmalarından farklı bulunmasının olası nedenlerinden birisinin hastalığın başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre

olabileceği düşünülmüştür. Çünkü serbest radikallerin antioksidanlar yoluyla non-reaktif moleküllere dönüştürülmesi ne kadar geç olursa tedaviden alınacak fayda o kadar azalabilmektedir. Young ve ark.'nın çalışmalarında tedavinin başlangıcı ile semptom başlangıcı arasındaki zaman 4,80 gün iken çalışmamızda 5,72 gündür (8). Ek olarak çalışmacıların da yazılarında belirttiği gibi, çinko tedavisi alan grupta hafif işitme kaybı olan hasta hiç yokken, çinko tedavisi almayan grupta hafif işitme kaybı olan hastalar da mevcuttur. Bu sebeple yazarlar, grupların işitme kaybının derecesi açısından da homejenize edilebilmesi amacıyla çinko tedavisi almayan grupta bulunan hafif işitme kaybı olan hastaları dışlayıp yeniden istatistiksel analiz yaptıklarında, çinko tedavisi alan grupta tedaviden elde edilen yarar yine daha iyi olmuş ancak yeterli istatistiksel güce ulaşmamıştır. Bu durumun da çalışma sonuçlarında bir bias ortaya çıkarmış olması çok muhtemel görünmektedir ve bu durumu açıklığa kavuşturabilecek ek bir açıklama ya da ek önerme yapılmamıştır.

Bu konudaki ikinci çalışma ise Hunchaisri ve ark. tarafından yapılmış ve bu çalışmada ise steroid tedavisine çinko eklenmesinin iyileşmeye ilave bir fayda sağlamadığı sonucu bulunmuştur (30). Ancak bu çalışma incelendiğinde hasta sayısı çok kısıtlıdır, çalışma ve kontrol grubu toplam 30 kişiden oluşmaktadır. Çalışmacıların sonucunu etkileyebilecek diğer bir faktör ise tedaviye başlama süresidir. Antioksidanların AİK tedavisindeki savunulan muhtemel etki mekanizması; işitme kaybı hangi etyolojik nedene bağlı olursa olsun patolojinin başlangıcındaki erken dönemde artan serbest radikalleri nötralize etmesidir (7,12,15-17). Ancak çalışmacıların çinko tedavisine başlama süresi 26,6 ±37,8 gün gibi geç bir süredir ve bu durum da tedavi etkinliğinde azalmaya yol açmış olabilir.

Çinkonun AİK tedavisi için kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde Young ve ark.'larının çalışmalarında iki ay süre ile 10 mg çinko; günde iki kez 2 tablet kullanılmışken, Hunchaisri ve ark.'larının çalışmasında ise 15 mg çinko bir ay boyunca yemekten sonra üç kez bir tablet olarak kullanılmıştır (8,30). Biz

de çalışmamızda literatürde yukarıda bahsedilmiş olan çalışmalardaki doz aralığına en yakın olması, günde tek doz ile kullanım avantajının olması nedeniyle çinko 50 mg günde 1 kez 1 ay boyunca verilmiştir. Ancak literatürde AİK tedavisi için standardize edilmiş bir doz ve uygulama şekli ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Dolayısıyla AİK tedavisinde çinko kullanımı ile ilgili olarak standardize edilmiş ideal bir doza yönelik daha kapsamlı ve prospektif çalışmaların yapılmasının konuyu aydınlatma açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan çinko düzeylerinin hem iki grup arasında hem de sağlıklı popülasyonla karşılaştırılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bu kısıtlılıkların giderildiği prospektif dizayn edilmiş, daha çok sayıda hastanın dahil edildiği, çok merkezli ve çinkonun kan düzeylerinin tedavi öncesi ve

sonrası incelendiği çalışmaların yapılmasının hem bir antioksidan hem de anti-inflamatuvar olan çinkonun AİK tedavisinde yer alıp alamayacağı konusunda faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

5. Sonuç

AİK tedavisinde sistemik steroide çinko eklenmesi iyileşme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Hem bir antioksidan hem de bir anti-inflamatuvar olduğu için çinkonun AİK' nın oluşumuna katkı sağlayabilecek muhtemel nedenlerin birden fazlasına eş zamanlı çözüm bulabileceği fikriyle teorik olarak faydalı olabileceği düşünülmekle birlikte hem tedavi ile ilişkili yeterli kanıt olmadığı hem de olası ilaç yan etkilerinden ve çoklu ilaç kullanımından kaçınmak amacıyla AİK tedavisinde kullanımının günümüz koşullarında önerilmemesinin daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29:393–405.
2. Eisenman D, Arts HA. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1161-4.
3. Quaranta N, Ramunni A, De Luca C et al. Endothelial progenitor cells in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2011;131:347-50.
4. Whitaker S. Idiopathic sudden hearing loss. *Am J Otol.* 1980;1:180–3.
5. Robert JS, Sujana SC, Sanford MA et al. Clinical Practice Guideline:Sudden Hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:1–35.
6. Sujana SC, Betty ST, Seth RS et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;61:195–210.
7. Ibrahim I, Zeitouni A, Da Silva SD. Effect of Antioxidant Vitamins as Adjuvant Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss: Systematic Review Study. *Audiol Neurotol.* 2018;23:1-7.
8. Yang CH, Tse Ko M, Peng JP et al. Zinc in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2011;121:617-21.
9. Shambaugh GE Jr. Zinc and presbycusis. *Am J Otol.* 1985;6:116–7.
10. Shambaugh GE Jr. Zinc for tinnitus, imbalance, and hearing loss in the elderly. *Am J Otol.* 1986;7:476–7.
11. Nakashima T, Sato H, Gyo K et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2014;134:1158–63.
12. Joachims HZ, Segal J, Golz A et al. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2003;24:572–5.
13. Toroslu T, Erdoğan H, Çağlar Ö et al. Comparison of different treatment methods for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018;56:226-32.
14. Körpınar S, Alkan Z, Yigit O et al. Factors influencing the outcome of idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with hyperbaric oxygen therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:41-7.
15. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hear Res.* 1995;84:30-40.
16. Nordang L, Anniko M. Nitro-L-arginine methyl ester: a potential protector against gentamicin ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:1033-8.
17. Kaya H, Karaman Koç A, Sayın I et al. Vitamins A, C, and E and selenium in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1119-25.
18. Rybak LP, Whitworth C, Somani S. Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope.* 1999;109:1740–4.

19. Takumida M, Anniko M. Functional significance of nitric oxide in the inner ear. *In Vivo*. 2004;18:345–50.
20. Darrat I, Ahmad N, Seidman K et al. Auditory research involving antioxidants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:358–63.
21. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54:176–86.
22. Sensi SL, Paoletti P, Bush AI et al. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:780–91.
23. Zirpel L, Parks TN. Zinc inhibition of group I mGluR-mediated calcium homeostasis in auditory neurons. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2001;2:180–7.
24. Rarey KE, Yao X. Localization of Cu/Zn-SOD and Mn-SOD in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:833–5.
25. Karabulut H, Gülay MS. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*. 2016;1:65–76.
26. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C et al. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res*. 2010;3:91–100.
27. Gunther T, Rebentisch E, Vormann J et al. Enhanced ototoxicity of gentamicin and salicylate caused by Mg deficiency and Zn deficiency. *Biol Trace Elem Res*. 1988;16:43–50.
28. Franco-Vidal V, Beurg M, Darrouzet V et al. Zinc protection against pneumolysin toxicity on rat cochlear hair cells. *Audiol Neurotol*. 2008;13:65–70.
29. Agirdir BV, Bilgen I, Dinc O et al. Effect of zinc ion on cadmium induced auditory changes. *Biol Trace Elem Res*. 2002;88:153–63.
30. Hunchaisri N, Chantapant S, Sirirattanapan J. Effectiveness of oral zinc supplementation in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL). *J Med Assoc Thai*. 2015;98:400–7.

Değişim Yorgunluğu Ölçeği Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması: Sağlık Çalışanları Örneği

Validity and Reliability Study of the Turkish Version of the Change Fatigue Scale: A Case of Healthcare Employees

Erhan Ekingen, Ahmet Yıldız^{1*}

Batman Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu
Sağlık Yönetimi Bölümü, Batman, Türkiye

Özet

Sağlık hizmet sunumunda kullanılan teknolojilerin, malzemelerin, tedavi yöntemlerinin ve süreçlerinin sürekli gelişmesi ve hızla değişmesi, sağlık sistemlerinde yaşanan dönüşümler ve çalışma koşullarında yaşanan değişimler çalışanları değişime karşı yorgun kılabilir. Bu durum, çalışan davranışlarını ve sunulan hizmetin kalitesini etkileyebilir. Çalışanların değişim yorgunluğu düzeyinin bilinmesi, yapılacak değişim süreçlerindeki planlamalarda hangi stratejilerin izleneceğinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Ancak yapılan literatür taramasında değişim yorgunluğu ile ilgili kullanılan Türkçe değerlendirme araçlarının ve sağlık çalışanları ile yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın amacı, sağlık çalışanları üzerinde uygulanan Değişim Yorgunluğu Ölçeği Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini test etmektir. Araştırma, bir kamu hastanesinde görev yapan 193 sağlık çalışanı üzerinde yapılmıştır. Ölçeğin güvenilirliğini değerlendirmek için Cronbach alfa katsayısına ve Spearman-Brown güvenilirlik katsayısına bakılmıştır. Ölçeğin yapı geçerliliğini test etmek için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri yapılmıştır. Ayrıca ölçek, dil ve kapsam geçerliliği açısından da değerlendirilmiştir. Değişim Yorgunluğu Ölçeğinin dil ve kapsam geçerliliğine sahip olduğu belirlenmiştir. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı .901, Spearman-Brown Güvenirlik katsayısı ise .84 olarak hesaplanmış olup, ölçeğin güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Yapılan doğrulayıcı faktör analiz sonuçlarına (χ^2/df : 2.23; RMSA: .08; CFI: .98; IFI: .98; GFI: .97; RMR: .03 ve NFI: .97) göre ölçeğin tek faktörlü olarak doğrulandığı görülmüştür. Araştırma sonucunda elde edilen bulgulara göre, tek boyutlu bir yapıda olan Değişim Yorgunluğu Ölçeği'nin Türkçe versiyonu geçerli ve güvenilirdir.

Anahtar Kelimeler: Değişim Yorgunluğu Ölçeği; Geçerlilik ve Güvenirlik, Sağlık Çalışanları

Abstract

The continuous development and rapid change of technologies, materials, treatment methods and processes used in health service delivery, transformations in health systems and changes in working conditions can make employees tired of change. This can affect employee behavior and the quality of service provided. Knowing the change fatigue level of the employees can contribute to which strategies to be followed in the planning of the change processes to be made. However, in the literature review, it was observed that the Turkish assessment tools used for change fatigue and the studies conducted with healthcare employees were limited. The aim of this study is to test the validity and reliability of the Turkish version of the Change Fatigue Scale carried out on the healthcare employees. The research was conducted on 193 healthcare workers working in a public hospital. Cronbach alpha coefficient and Spearman-Brown reliability coefficient were examined to evaluate the reliability of the scale. Exploratory and confirmatory factor analyses were conducted to test the construct validity of the scale. In addition, the scale was evaluated in terms of language and content validity. It has been determined that the Change Fatigue Scale has language and content validity. The Cronbach alpha coefficient of the scale was calculated as .901 and the Spearman-Brown reliability coefficient as .84 and the scale was found to be reliable. According to the confirmatory factor analysis results (χ^2/df : 2.23; RMSA: .08; CFI: .98; IFI: .98; GFI: .97; RMR: .03 and NFI: .97), it was observed that the scale was confirmed with a single factor. According to the findings obtained as a result of the research, the Turkish version of the Change Fatigue Scale, which has a one-dimensional structure, is valid and reliable.

Keywords: Change Fatigue Scale; Validity and Reliability; Healthcare Employees

Correspondence:

Erhan EKİNGEN
Batman Üniversitesi Sağlık Yüksek
Okulu Sağlık Yönetimi Bölümü,
Batman, Türkiye
e-mail:erhan.ekingeng@batman.edu.tr

Received 07.05.2021 Accepted 25.06.2021 Online published 25.06.2021

Ekigen E Yıldız A, Validity and Reliability Study of the Turkish Version of the Change Fatigue Scale: A Case of Healthcare Employees, Osmangazi Journal of Medicine, 2021, 43(6):572-581
Doi: 10.20515/otd.934637

1. Giriş

İçinde yaşadığımız dönem, en iyi şekilde değişim zamanı olarak tanımlanabilir (1). Organizasyonlarda yaşanan değişimlerin altında yatan birçok neden vardır. Bunların arasında, teknolojik gelişmeler, mal ve hizmet talep edenlerin beklentilerindeki değişimler, rekabet koşulları, organizasyonların ulusal veya uluslararası pazarlara yönelim çabası, maliyet azaltma, süreç iyileştirme, merkezi yönetimin beklentileri, örgütün etkinliğini ve verimliliğini artırma çabaları ile ilgili birçok neden yer alır. Organizasyonlarda gerçekleşen değişimler, içsel bir istek veya değişme ihtiyacından ziyade, öncelikle dış baskı nedeniyle sürekli bir değişme eğilimindedir (2).

Değişim, organizasyonlar için bir yaşam biçimi haline gelmiştir (2). Organizasyonlarda yaşanan değişimler organizasyon teorisi ve yönetiminde de merkezi bir konuma gelmiştir (3). Merkezi otorite veya üst kademe yöneticiler tarafından hayata geçirilen değişimlerin sıklığı, çalışanların bu değişimlere uyumunu çoğu zaman zorlaştırmaktadır. Hayata geçirilen değişimlerin süreçleri tamamlanmadan veya yapılan faaliyetlerin sonuçları değerlendirilmeden yeni değişimlerin hayata geçirilmeye çalışılması çalışanları bu değişimlere karşı yorabilmektedir.

Üretim faktörleri arasında yer alan insan kaynağının tutum ve davranışları örgüt çıktıları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca hizmet sektöründe insan kaynağının daha etkin rol alması bu etkiyi daha fazla arttırmaktadır. Organizasyonlar için değişim, bir hayatta kalma mücadelesi olarak görülse de, değişimlerin planlı bir şekilde gerçekleşmesi, sonuçlar izlenmeden yeni değişimlere kapı aralanması çalışanların değişim süreçlerindeki tutum ve davranışlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle değişim ile elde edilmek istenen başarının elde edilmesinde, çalışanların değişime karşı olan yorgunluğu bir engel olabilir.

Değişim yorgunluğu kavramı alan yazında; girişim yorgunluğu (initative fatigue), yenilik yorgunluğu (innovation fatigue), reform

yorgunluğu (reform fatigue), tekrarlayan değişim sendromu (repetitive change syndrom) ve değişim bıkkınlığı (being tired of change) gibi terimlerle de karşımıza çıkmaktadır (4, 5, 6, 7, 8, 9). Zink, Steimle ve Schroder, (2008) değişim yorgunluğunu, ilişkisiz çok fazla değişim girişimi sonucu çalışanlarda ortaya çıkan değişime karşı olumsuz bir algı şeklinde tanımlamıştır (10). Bir diğer tanımda da benzer şekilde değişim yorgunluğunun, organizasyonda gereğinden fazla değişiklik yaşandığına yönelik çalışanlarda oluşan olumsuz bir algı olduğu belirtilmiştir (8). Lyle ve diğerleri (2014) ise değişim yorgunluğunu çalışanın, değişim girişiminden kaynaklı olumsuz iş deneyimleri ve örgüt içerisinde çok fazla değişim süreçlerini yaşanmasından dolayı değişime karşı isteksizlik ve bıkkınlık olması şeklinde tanımlamıştır (9). Buchanan ve arkadaşları (2005) değişim yorgunluğunun, değişim tetikleyicilerin hızlı ve sürekli olmasının çalışanda yarattığı olumsuz algı durumu, McMillan ve Perron, (2013) ise işyerindeki hızlı ve sürekli değişim ile ilişkili ezici stres, bitkinlik ve tükenmişlik durumu olduğunu ifade etmişlerdir (11, 12). Bu tanımlar ve açıklamalardan yola çıkarak değişim yorgunluğu, organizasyondaki değişimlerin çalışanlar tarafından gereğinden fazla veya aşırı görülmesi, değişimlerin hiç son bulmayacağı, değişimlerin iyileşme ve yenilik getirmeyeceği, değişimin bir parçası olmanın anlamsız olacağı algısı ile çalışanlarda meydana gelen değişime karşı stres, bitkinlik ve tükenmişlik hissi şeklinde tanımlanabilir.

Sağlık sektörü, değişimin en fazla görüldüğü sektörler arasında yer almaktadır (13). Tıbbi teknolojilerdeki gelişmelerden kaynaklanan uygulama değişiklikleri, yeni bilgi ve iletişim sistemlerinin iş akışlarındaki değişiklikler ve artan sağlık hizmetleri talebine yanıt olarak altyapı geliştirme çabaları sağlık kuruluşlarının sürekli bir değişim içinde olmasına neden olmaktadır (13). Sağlık kurumlarında, çalışanların değişim algısı aşırı görünüyorsa, bu değişim hızı, işgücü ve sağlık hizmetleri organizasyonu için istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Bu değişimler zamanla çalışanlar üzerinde yorgunluk ve tükenmişlik

semptomları üreterek, ekip bağlılığını, personel sağlığını ve hasta bakım kalitesini etkileyebilir (13, 14, 15). Bu nedenle çalışanların değişime karşı algılarının bir başka ifade ile değişim yorgunluk düzeylerinin bilinmesi, değişim süreçleri ile ilgili planlamaların (ne zaman, hangi çalışan grubu ile kimlerle vb.) doğru bir şekilde yapılmasına ve ayrıca çalışan sağlığını ve hasta bakım kalitesini iyileştirmek ve değerlendirmek için atılacak adımlara katkı sağlayabilir.

Yapılan literatür taramasında değişim yorgunluğunu değerlendirmek için sınırlı sayıda Türkçe değerlendirme araçlarının olduğu (1) ve sağlık kuruluşlarında ise araştırmada kullanılan ölçeğe ait geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının yapılmadığı görülmüştür. Sağlık kurumları dinamik yapılardır. Gelişen teknoloji ve kaliteli hizmet beklentisi sağlık sistemlerinde ve hizmeti sunum şekillerinde değişimi zorunlu kılmaktadır. Bu değişim, sağlık çalışanlarının görev ve sorumluluklarında da değişimi meydana getirmektedir. Sağlık çalışanlarının değişime çok fazla maruz kalması değişim yorgunluğuna sebep olabilir. Bu durum sağlık çalışanlarının hizmet sunumunda performansının düşmesine neden olabilir ve hizmet sunum kalitesini etkileyebilir. Bu yüzden sağlık çalışanlarının değişim yorgunluğu düzeyinin değerlendirilmesi önemlidir. Bunun için değişim yorgunluğu ölçüm araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sağlık çalışanları üzerinde Değişim Yorgunluğu Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini test etmektir.

2. Gereç ve Yöntemler

Veri Toplama Aracı

Araştırmada, Bernerth ve diğerleri (2011) tarafından geliştirilen ve tek boyuttan oluşan değişim yorgunluğu ölçeği kullanılmıştır. Altı maddeden oluşan ölçek, 7'li Likert tipi (1 kesinlikle katılmıyorum -7 kesinlikle katılıyorum) bir ölçektir. Değişim Yorgunluğu Ölçeği, işyerinde talep edilen değişim ile çalışanın değişime karşı algısı arasındaki etkileşimin duygusal, bilişsel ve sosyal sonuçlarını ele alır (8).

Ölçeğin Türkçe Uyarlaması

Ölçek, iki dile (İngilizce, Türkçe) hâkim iki akademisyenin birlikte çalışması ile Türkçeye çevrilmiştir. Bir başka akademisyen tarafından Türkçe metin İngilizce metne tekrar çevrilmiştir. İngilizce ilk metin ile son metin arasında farklılığın olmadığı görülmüştür. Türkçeye çevrilen ölçek asıl uygulamadan önce 15 kişi üzerinde uygulanmıştır. Ön uygulamada katılımcıların yanında bulunulmuş ve ölçek maddelerinde anlaşılmayan bir hususun olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, ölçeğin Türkçe çevirisinin İngilizce versiyonu ile tutarlı olduğu gözlemlendiğinden ve ölçek maddelerinin anlaşılır olduğu belirlendiğinden ölçeğin dil bakımından geçerli olduğuna karar verilmiştir.

Evren ve Örneklem

Yapısal eşitlik model (YEM) temelli araştırmalar için gerekli örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde; tahmin edilecek parametre sayısının en az 10 katı örneklem büyüklüğüne ulaşılması beklenir (16). Araştırma modelinde toplamda 12 tahmin edilecek parametre ([tahmin edilecek hata varyansı: 6] + [tahmin edilecek faktör yükü: 5] + [tahmin edilecek örtük değişken: 1] = 12) bulunmaktadır. Buna göre parametre sayısı açısından en az 120 (12x10=120) kişiye ulaşılması gerekmektedir. Ayrıca YEM temelli araştırma için gerekli olan örneklem büyüklüğünün en az 150 olması beklenmektedir (16).

Araştırmanın evreni, bir kamu hastanesinde aktif görevde ve daimi kadroda yer alan 356 çalışandan oluşmaktadır. Araştırmada herhangi bir örneklem seçilmemiş olup, araştırmaya katılmayı kabul eden tüm çalışanlar araştırmaya dâhil edilmiştir. Araştırma, araştırmaya katılmayı kabul eden 193 (%54,2) sağlık çalışanı üzerinde yapılmıştır. Sonuç olarak YEM temelli araştırma için gerekli minimum örneklem büyüklüğünün üzerinde ve araştırmada kullanılan parametre sayısının 10 katından fazla örneklem büyüklüğüne ulaşılmıştır. Araştırma, Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 15.12.2020 tarih ve 261 sayılı Etik Kurul izni alındıktan sonra 15 Şubat-29

Mart 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler “SPSS 20,0” ve “AMOS 21” yazılımları kullanılarak analiz edilmiştir. Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin geçerliliği, kapsam ve yapı geçerliliği yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, ölçeğin kapsam geçerliliği için uzmanlara danışılmıştır. Yapı geçerliliğini test etmek için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri (DFA) yapılmıştır. Ölçeğin faktörlenebilirliğini test etmek için Bartlett’in küresellik testi, örneklem yeterliliğini ölçmek için Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) testi yapılmıştır. Ölçeğin güvenirlik analizi için

Cronbach’s alfa ve Spearman-Brown güvenirlik katsayıları kullanılmıştır.

3. Bulgular

Katılımcılara Ait Mesleki ve Demografik Bulgular

Katılımcılara ait demografik ve mesleki özellikler tablo halinde verilmiştir (Tablo 1). Araştırmaya katılanların yarısından fazlası kadınlardan (%64,2) oluşmaktadır. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 34,5’tir. Katılımcıların büyük bir çoğunluğu (%59,6) nöbet usulü çalışmaktadır. Katılımcıların çoğunluğunun lisans (%39,9) ve ön lisans (%37,3) mezunu olduğu görülmüştür. Kurumda ortalama çalışma süreleri ise 7,3 yıldır.

Tablo 1. Demografik ve Mesleki Özellikler (N=193)

Değişkenler	Sayı	Yüzde	Değişkenler	Sayı	Yüzde	Ortalama ±SS ^a
<u>Cinsiyet</u>			<u>Yaş</u>			34,5±6,8
Kadın	124	64,2	30≤	65	33,7	
Erkek	69	35,8	31-40	94	48,7	
<u>Eğitim Düzeyi</u>			41≥	34	17,6	
Lise	34	17,6	<u>Kurum Çalışma Süresi</u>			7,3±5,1
Ön lisans	72	37,3	5 ≤	64	33,2	
Lisans	77	39,9	6-10	84	43,5	
Lisansüstü	10	5,2	11 ≥	45	23,3	
<u>Görev</u>			<u>Çalışma Sekli</u>			
Sağlık*	107	55,5	Gündüz	78	40,4	
Destek**	86	44,6	Nöbet	115	59,6	

Not: ^a Standart Sapma; *43 Hemşire, 11 Acil Tıp Teknikeri, 14 Doktor, 8 Ebe, 9 Laborant, 6 Radyoloji Teknisyeni, 16 Diğer Sağlık Lisansiyerleri; ** 25 Veri Giriş Elemanı, 20 Temizlik, 23 Güvenlik, 18 İdari ve Teknik Hizmet Personelleri

Ölçeğin Kapsam Geçerliliği

Ölçeğin kapsam geçerliliğini sınamak için yedi akademisyen görüşüne başvurulmuştur. Ölçeklerin kapsam geçerliliği için minimum beş uzman görüşü yeterli görülmektedir (17). Bir maddenin ölçekte yer almasına karar vermek için uzmanların yarısından fazlasının ilgili madde için “gerekli” olduğunu ifade etmesi yeterlidir (17, 18, 19). Araştırmada görüşlerine başvurulmuş akademisyenler her bir maddeye ilişkin görüşlerini “gerekli”, “yararlı ancak gerekli değil” ve “gerekli değil” şeklindeki bir derecelendirme ile belirtmişlerdir. Dört akademisyen maddelerin tamamının gerekli olduğunu, bir akademisyen

DY-3 maddesinin yararlı, ancak gerekli olmadığını, iki akademisyen ise DY-3 ve DY-5 soruları için yararlı ancak gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Akademisyenlerin yarısından fazlası tüm maddeler için “gerekli” şeklinde değerlendirme yaptıklarından araştırmada kullanılan ölçeğin kapsam geçerliliğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Ölçeğin Yapı Geçerliliği ve Güvenirliği

Ölçeğin güvenirliğini test etmek için Cronbach alfa katsayısına ve Spearman-Brown güvenirlik katsayısına bakılmıştır. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı ,901’dir. Spearman-Brown Güvenirlik katsayısı (ikiye

bölünmüş yöntem) ise ,84'tür. Çalışmada ayrıca Değişim Yorgunluğu Ölçeği'ne ait korelasyon ve madde toplam istatistiklerine bakılmıştır. Ölçek maddelerine ait korelasyon katsayıları ve madde-toplam istatistik analiz sonuçları tablo halinde verilmiştir (Tablo 2; Tablo 3). Analiz sonuçlarına göre maddeler arasındaki korelasyon katsayılarının ,458 - ,789 arasında olduğu, toplam korelasyon katsayılarının ise ,604-,811 arasında ve ,90'nın altında olduğu görülmüştür. Madde

çıkarması sonrası Cronbach alfa katsayılarının ,866-,900 arasında olduğu görülmektedir. Madde toplam korelasyonunun yüksek olması testin iç tutarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir (20). Conbach alfa katsayısının ve Spearman-Brown güvenilirlik katsayısının 0,80 üzerinde olması ölçeğin yüksek güvenilirliğe sahip olduğu şeklinde değerlendirilmektedir (18). Buna göre ölçeğin yüksek güvenilirliğe sahip olduğu ve ölçeğin iç tutarlılığının yüksek olduğu söylenebilir.

Tablo 2. Değişim Yorgunluğu Ölçek Maddelerine Ait Korelasyon Katsayıları

Ölçekte yer alan maddeler	1	2	3	4	5	6
DY1. Kurumumuzda çok fazla değişim girişimi başlatıldı.	1					
DY 2. Bu kurumdaki tüm değişikliklerden bıktım.	,703*	1				
DY 3. Kurumumuzda meydana gelen değişim miktarı karşı konulmaz şekilde bunalıcı.	,789*	,698*	1			
DY 4. Kurumumuzda çok fazla şeyi değiştirmemiz isteniyor.	,546*	,611*	,506*	1		
DY 5. Her zaman bir şeyi değiştirmek istiyormuşuz gibi geliyor.	,624*	,666*	,610*	,654*	1	
DY 6. Değişmeden önce bir istikrar dönemi görmek istiyorum.	,513*	,535*	,479*	,458*	,595*	1

* p≤ ,001

Tablo 3. Madde-Toplam İstatistikleri

Maddeler	Madde Silindiğinde Ölçek Ortalaması	Madde Silindiğinde Ölçek Varyansı	Toplam Korelasyon	Çoklu Korelasyonun Karesi	Madde Silindiğinde Cronbach's alpha
DY 1	20,424	22,746	,804	,724	,870
DY 2	21,005	23,401	,811	,679	,869
DY 3	20,689	24,205	,758	,654	,878
DY 4	21,212	26,085	,656	,486	,893
DY 5	21,285	26,580	,764	,609	,880
DY 6	20,823	26,656	,604	,397	,900

Ölçeğin yapı geçerliliğini test etmek için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri yapılmıştır. Değişim Yorgunluğu Ölçeği'nin betimsel istatistikleri, güvenilirlik katsayıları ve açıklayıcı faktör analiz sonuçları tablo halinde verilmiştir (Tablo 4). Faktör analizi için veri yapısının uygunluğunu ve faktörlenebilirliğini belirlemek üzere yapılan testlerde KMO katsayısı ,88 olarak belirlenmiştir ve Bartlett'in küresellik testi sonucu anlamlı ($\chi^2=714,93$; $p<,001$) bulunmuştur. Faktör sayısını belirlemek için, yamaç eğim grafiğinden yararlanılmıştır (Şekil 1). Şekil 1 incelendiğinde; özdeğeri

1'den büyük bir faktörün olduğu, sonraki faktörlerin özdeğerinin 1'in altında olduğu ve çok az değiştiği görülmektedir. Ölçeğin 1. faktör öz değeri: 4,038'dir. Tek faktörlü yapı toplam varyansın %67,29'luk kısmını açıklamaktadır. Toplam varyansı açıklama oranı sosyal bilimlerde, ,40-,60 arasında yeterli kabul edilir (18). Faktör yükleri incelendiğinde maddelerin faktör yüklerinin ,71-,87 arasında değiştiği ve tüm maddelerin birinci faktöre yüksek düzeyde yüklenebildiği görülmüştür. Sağlık çalışanlarının değişim yorgunluğu düzeylerine bakıldığında ölçeğe verilen yanıtların ortalama puanlarının (7'li

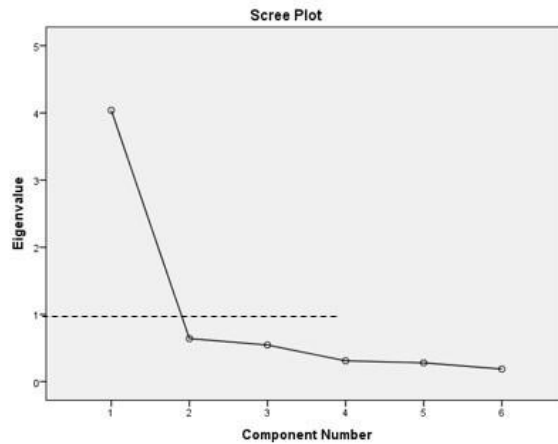
Likert üzerinden) $4,13 \pm 1,03$ olduğu görülmüştür. En yüksek ortalamaya sahip maddenin “Kurumumuzda çok fazla değişim girişimi başlatıldı” ($4,66 \pm 1,37$) maddesi

olduğu; en düşük ortalamaya sahip maddenin ise “Her zaman bir şeyi değiştirmek istiyormuşuz gibi geliyor” ($3,80 \pm ,97$) maddesi olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin Betimsel İstatistikleri, Güvenilirlik Katsayıları ve Açıklayıcı Faktör Analiz Sonuçları

Ölçekte yer alan maddeler	Ortalama $\pm$ SS	Faktör Yükü	Ortak Varyans
DY 1. Kurumumuzda çok fazla değişim girişimi başlatıldı.	$4,66 \pm 1,37$	,87	,76
DY 2. Bu kurumdaki tüm değişikliklerden bıktım.	$4,08 \pm 1,29$	,88	,77
DY 3. Kurumumuzda meydana gelen değişim miktarı karşı konulmaz şekilde bunalıcı.	$4,39 \pm 1,26$	,83	,69
DY 4. Kurumumuzda çok fazla şeyi değiştirmemiz isteniyor.	$3,87 \pm 1,1$	,76	,58
DY 5. Her zaman bir şeyi değiştirmek istiyormuşuz gibi geliyor.	$3,80 \pm ,97$	,84	,71
DY 6. Değişmeden önce bir istikrar dönemi görmek istiyorum.	$4,26 \pm 1,15$	,71	,51
Değişim Yorgunluğu Ölçeği	$4,13 \pm 1,03$		
Cronbach-alpha Güvenilirlik Katsayısı		,901	
Spearman-Brown Güvenilirlik Katsayısı		,84	
Öz Değer		4,038	
Açıklanan Varyans (%)		67,29	
Bartlett’in Küresellik Testi p değeri:		,000	
Kaiser-Mayer-Olkin (KMO)		,88	

SS: Standart Sapma



Şekil 1. Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin Yamaç Eğim Grafiği

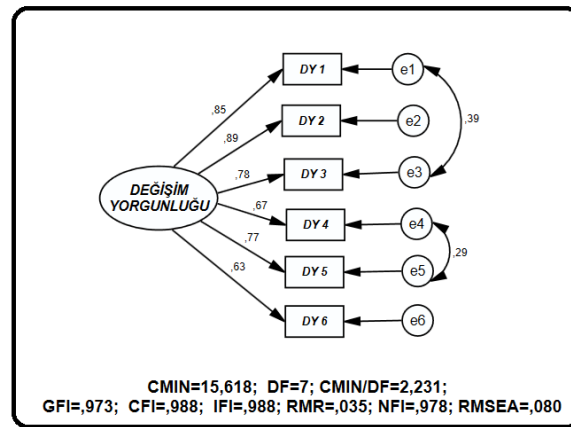
Açıklayıcı faktör analizinden sonra ölçeğin tek boyutlu yapısı DFA ile test edildi. DFA’ya geçilmeden önce verilerin normal dağılımı test edilmiştir. Değişkenlere ait basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) değerlerinin ± 1 değerleri arasında ve çoklu basıklık kritik değerinin (multivariate kurtosis critical value) 10’un altında ($4,324$) olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre verilerin normal dağıldığı söylenebilir (16). Veriler çok değişkenli

normal dağılım gösterdiği için tahmin yöntemi olarak en çok olabilirlik yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada maddelerin standardize regresyon katsayılarına ve anlamlılık düzeylerine bakılmıştır. Standardize regresyon katsayılarının (β_1 : ,85, t: 9,25; β_2 : ,89, t: 9,48; β_3 : ,78, t: 8,75; β_4 : ,67, t: 7,94; β_5 : ,77, t: 8,91; β_6 : ,63, t: 9,25) ,50’nin üzerinde olduğu ve p değerlerinin

tamamının anlamlı ($p < ,01$) olduğu belirlenmiştir.

Araştırmada, model uyum değerleri olarak; χ^2 / df (serbestlik derecesi), tahmin hatalarının ortalamasının karekökü (Root Mean Square Error of Approximation-RMSEA), karşılaştırmalı uyum indeksi (Comparative Fit Index-CFI), fazlalık uyum indeksi (Incremental Fit Index-IFI), iyilik uyum indeksi (Goodness of Fit Index-GFI), hata kareleri ortalamasının karekökü (Root Mean Square Residual-SRMR) ve normlaştırılmış uyum indeksi (Normed Fit Index-NFI) değerlerine bakılmıştır. Uyum iyiliği indekslerine bakıldıktan sonra modifikasyon (düzeltme) indeksleri incelenmiştir. Araştırmada kovaryanslara ilişkin düzeltme

indeks değerlerinden yola çıkarak gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Kovaryanslara ilişkin düzeltmelerde modelde yer alan değişkenlerin denekler tarafından neredeyse aynı şekilde algılanan maddelerin birleştirilmesini, yani birbirleriyle ilişkilendirilmesini sağlar (16). Düzeltme yapılırken dikkat edilmesi gereken hususlardan biri düzeltmelerin teker teker yapılması ve eşik değerlere ulaşıldığında başka düzeltme yapılmamasıdır. Ayrıca 6 ile 11 maddeden oluşan ölçeklerde 2’den fazla düzeltme yapılmaması önerilmektedir (16, 21). Ölçekte yer alan DY1- DY3 maddeleri ile DY4 - DY5 maddelerinin birleşim modifikasyonları yapıldıktan sonra ölçeğin beklenen uyum değerlerinde olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2. Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin Doğrulayıcı Faktör Analizi

Tablo 5. Modele Ait Uyum İndeks Değerleri

Uyum İndeksleri	$\chi^2(CMIN)$	df	χ^2/df	CFI	IFI	GFI	RMR	RMSEA	NFI
Kabul Edilebilir			$3 > - 5 \leq$	$\geq ,90$	$\geq ,90$	$\geq ,90$	$\leq ,08$	$\leq ,08$	$\geq ,90$
İyi Uyum			≤ 3	$\geq ,95$	$\geq ,95$	$\geq ,95$	$\leq ,05$	$\leq ,05$	$\geq ,95$
Ölçek Değerleri	15,618	7	2,23 ^a	,98 ^a	,98 ^a	,97 ^a	,03 ^a	,080 ^b	,97 ^a

Uyum iyiliği değerleri Gürbüz (2019) ve Meydan ve Şeşen (2011) kaynağından alınmıştır (16, 21)

^a İyi Uyum Değeri; ^b Kabul Edilebilir Uyum Değerleri

Ölçeğin son şekline ait DFA modeli Şekil 2’de gösterilmiştir. Uyum iyiliği indeksleri için “kabul edilebilir” değerler, “iyi uyum” değerleri ve modele ait uyum değerleri tablo

halinde verilmiştir (Tablo 5). Analiz sonuçlarına göre RMSEA değerinin “kabul edilebilir” uyum (,080) düzeyinde, diğer indeks değerlerinin (χ^2/df : 2,23; GFI: ,973;

CFI: ,988; IFI: ,988; RMR: ,035 ve NFI: ,978) ise “iyi uyum” düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin tek faktörlü olarak doğrulandığı söylenebilir.

4. Tartışma ve Sonuç

Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini test amacıyla yapılan ve sağlık çalışanları üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada ölçeğin güvenilirliğinin yüksek olduğu, dil ve kapsam geçerliliğine sahip olduğu ve tek boyutlu olarak yapı geçerliliğini sağladığı görülmüştür. Ölçeğin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasının Türkiye’de eğitim çalışanları üzerinde daha önce yapıldığı görülmüştür (1). Sağlık kurumları birçok farklı meslek grubunun (doktor, hemşire, teknisyen, memur vb.) bir arada faaliyet gösterdiği kurumlardır. Bu kurumlar, merkezi yönetimin talep ettiği değişimleri yerine getirmek zorundadır. Ayrıca teknolojik gelişmeler, hizmeti talep edenlerin beklentilerinde değişimler, kurum yöneticilerinin süreçleri iyileştirme ve maliyetleri azaltma çabası, hasta ve çalışan güvenliği ile kalite gibi hizmet etkinliğini ve verimliliğini artırma süreçlerinde sık sık yeni prosedürlerin hayata geçirilmesi, sağlık kurumlarında değişimleri kaçınılmaz kılmaktadır. Belirtilen nedenlerle tüm çalışanlar çok fazla değişime maruz kalmaktadır. Bu durumun sağlık çalışanlarında değişim yorgunluğu meydana getirebileceği söylenebilir. Ancak, sağlık çalışanları üzerinde gerçekleştirilen ve Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin geçerli ve güvenilirliği değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu bakımdan çalışma sonuçlarının alan yazına önemli katkısının olacağı düşünülmektedir.

Ölçeğin dil geçerliliğini tespit etmek için; ölçek hem Türkçe hem de İngilizce dillerine hâkim iki akademisyen tarafından Türkçeye çevrilmiştir. Başka bir akademisyen tarafından geri İngilizce çevirisi yapılmıştır. Orijinal metin ile çeviri yapılan metin karşılaştırılmış ve aralarında anlam açısından fark olmadığı görülmüştür. Maddelerin anlaşılabilirliğini test etmek için ölçeğin son hali 15 sağlık çalışanı üzerinde uygulanmış ve

soruların anlaşılır olduğu belirlenmiştir. Kapsam geçerliğinin sınamak için 7 akademisyenin görüşlerine başvurulmuş ve akademisyenlerin yarısından fazlası tüm maddeler için “gerekli” olduğu şeklinde değerlendirmede bulunmuşlardır. Sonuç olarak, ölçeğin dil ve kapsam geçerliliğine sahip olduğu görüldükten sonra güvenilirlik ve yapı geçerliliğine ilişkin analizler yapılmıştır.

Analiz sonuçlarına göre ölçek maddeleri arasındaki korelasyon katsayıları ,458 -,789 arasında ve toplam korelasyon ise ,90’ın altındadır. Maddeler arasındaki ilişkinin benzer olduğu ve maddeler arasında yüksek bir korelasyonun olmadığı tespit edilmiştir. Madde çıkarımları sonrası Cronbach alfa katsayılarının (,866-,900) tüm ölçeğin Cronbach alfa katsayısının (<,901) altında olduğu ve tüm maddelerin ölçeğin bir parçası olduğu sonucuna varılmıştır.

Bernerth ve diğerleri (2011) altı maddelik Değişim Yorgunluğu Ölçeği’ne ait Cronbach alfa katsayısını ,84, Limon (2020) ise ,86 olarak tespit etmiştir (1, 8). Belirtilen iki çalışmadaki ve bu çalışmadaki Cronbach alfa değerlerine bakıldığında her üç çalışmada da bu değerlerin yüksek olduğu ve ölçeğin güvenilirliğinin yüksek olduğu söylenebilir. Yamaç eğim grafiği ve Kaiser kriter değeri (öz değerin 1’in üzerinde olması) incelendiğinde; özdeğeri 1’in üzerinde olan tek bir boyutun (öz değeri: 4,038) olduğu ve tek boyutlu olarak toplam varyansı açıklama oranının %67,29 olduğu görülmüştür. Limon (2020) tarafından yapılan çalışmada tek faktörlü yapının toplam varyansı açıklama oranının %51,37 olduğu belirlenmiştir (1).

Yapılan DFA sonucu elde edilen uyum iyiliği değerleri incelendiğinde; χ^2/df (2,23), CFI (,98), IFI (,98) ve GFI (,97), RMR (,03) ve NFI (,97) değerlerinin “iyi uyum” düzeyinde, RMSA (,08) değerinin ise “kabul edilebilir” uyum düzeyinde olduğu görülmüştür. Limon (2020) tarafından eğitim kurumlarında yapılan çalışmada bu değerlerin tümünün “iyi” uyum” düzeyinde olduğu belirlenmiştir (1). Araştırma sonuçlarına göre Değişim Yorgunluğu Ölçeği’nin, kısa, tek boyutlu bir ölçüm ve değerlendirme aracı olarak kullanılabileceği değerlendirilmektedir.

Değişim yorgunluğu, çalışanların doğrudan bilinçli bir şekilde aldıkları karardan ziyade (22), tekrarlanan değişimlere karşı bir yanıt olarak yaşanmış deneyimler ile bir yaşam biçimi haline gelebilir (8). Bunun sonucunda çalışanların değişimler ile birlikte organizasyon içerisindeki birçok uygulamaya karşı olumsuz tutum sergilemelerine neden olabilir. Hizmet çıktıları üzerinde doğrudan etkiye sahip sağlık çalışanlarının değişim yorgunluğu düzeyleri performanslarını düşürebilir ve bunun sonucunda tedavi süreçleri ve sağlık sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Axelsson (2000), sağlık hizmetlerinde değişimin hem hızlı ve hem de süreklilik arz ettiğinin altını çizmiştir (23). Buna göre değişim kaçınılmazdır. Bu durumda çalışanların değişime karşı algılarının ve

değişim yorgunluğu düzeylerinin bilinmesi önemlidir. Sağlık çalışanların değişim yorgunluğu düzeylerini belirlemek için ölçme değerlendirme araçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu araştırma bulguları Değişim Yorgunluğu Ölçeği'nin sağlık çalışanlarının değişim yorgunluğu düzeylerini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Yapılacak çalışmalarda bu ölçek ile sağlık çalışanların değişim yorgunluğu düzeyi değerlendirilebileceği gibi, meslek gruplarına göre değişim yorgunluğu düzeylerinin karşılaştırılması, değişim yorgunluğu ile iş tatmini, performans, stres, sunulan hizmet kalitesi, işten ayrılma niyeti vb. ilişkisinin incelenmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Limon İ. Turkish adaptation of change fatigue scale: A study of reliability and validity. *Sakarya University J of Education*. 2020;10: 292-311.
2. Goodstein LD, Burke WW. Creating successful organization change. *Organizational Dynamics*. 1991;19:5-17.
3. Quattrone P, Hopper T. What does organizational change mean? Speculations on a taken for granted category. *Management Accounting Research*. 2001;12:403-435.
4. Freedman M. Initiative fatigue. *Strategic Change*. 1992;1:89-91.
5. Lingard B, Mill M, Haye D. Teachers, school reform and social justice: Challenging research and practice. *Australian Educational Researcher*. 2000;27:99-115.
6. Abrahamson E. Change without pain. *Harvard Business Review*. 2000;78:75-79.
7. Lindsay JD, Perkins CA, Karanjikar MR. *Conquering innovation fatigue: overcoming barriers to personal and corporate success*. New Jersey: John Wiley & Sons. (2009).
8. Bernerth JB, Walker HJ, Harris SG. Change fatigue development and initial validation of a new measure. *Work & Stress*. 2011;25:321-337.
9. Lyle J, Cunningham C, Gray J. The new Australian curriculum, teachers and change fatigue. *Australian J of Teacher Education*. 2014;39:45-64.
10. Zink KJ, Steimle U, Schroder D. Comprehensive change management concepts development of a participatory approach. *Applied Ergonomics*. 2008;39:527-538.
11. Buchanan D, Fitzgerald L, Ketley D, Gollop R, Jones JL, Lamont SS, et al. No going back: A review of the literature on sustaining organizational change. *International Journal of Management Reviews*. 2005;7:189-205.
12. McMillan K, Perron A. Nurses amidst change: The concept of change fatigue offers an alternative perspective on organizational change. *Policy, Politics, & Nursing Practice*. 2013;14:26-32.
13. Camilleri J, Cope, V, & Murray, M. Change fatigue: The frontline nursing experience of large-scale organisational change and the influence of teamwork. *J of Nursing Management*. 2019;27: 655-660.
14. Smollan R. Causes of stress before, during and after organisational change: A qualitative study. *J of Organisational Change Management*. 2015; 28:301-314.
15. Johnson K. The dimensions and effects of excessive change. *J of Organisational Change Management*. 2016;29:445-459.
16. Gürbüz S. (2019), *AMOS ile yapısal eşitlik modellemesi*. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
17. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology*. 1975;28:563-575.
18. Alpar, R., *Spor sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik güvenirlik*. 2. Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık. (2014)
19. Sürücü L, Maslakçı A. Validity and reliability in quantitative research. *Business & Management Studies*. 2020;8:2694-2726.
20. Büyüköztürk Ş. *Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı*. Ankara: Pegem Akademi. (2013).
21. Meydan CH, Şeşen H. *(Yapısal eşitlik modellemesi AMOS uygulamaları*. Ankara: Detay Yayıncılık. 2011),

22. Hansson A, Vingard E, Arnetz BB, Anderzen I. Organisational change, health, and sick leave among health care employees: A longitudinal study measuring stress markers, individual, and work site factors. *Work & Stress*. 2008; 22 :69-80.
23. Axelsson R. The organizational pendulum: Healthcare management in Sweden 1865-1998. *Scandinavian J of Public Health*. 2000; 28: 47-53.

Evaluation of Corona Virus Disease-19 Related Fear and Anxiety in Patients Admitted to Neurology Outpatient Clinic

Nöroloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Korona Virus Hastalığı-19 İlişkili Korku ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi

Neslihan Eskut, Ceyla Atac, Asli Koskderelioglu, Yaprak Ozum Unsal Bilgin

University of Health Science, İzmir
Bozyaka Training and Research Hospital,
Department of Neurology,
İzmir Turkey

Abstract

SARS-CoV-2, quickly spread and became a threat to public health. The majority of the people are affected psychologically, socially, economically by the pandemic. We aimed to investigate the level of anxiety and fear about coronavirus disease 19 (COVID-19) and related factors in patients with chronic neurological disease. We evaluated the patients with chronic neurological disease who have been followed up at our outpatient clinic before the pandemic. Demographical data, information about social media use, change of hospital admission during the pandemic and status of the patients' or family members' whether they had the COVID-19 disease were recorded. We investigated the fear of COVID-19 and coronavirus anxiety of the study population with Fear of COVID-19 and The Coronavirus Anxiety Scale. The study population was consisted of 247 patients (158 women, 89 men). The distribution of the patient groups was as follow: 28.34 % headache, 12.5 % stroke, 5.6% Parkinson's disease, multiple sclerosis 34.8%, epilepsy 13.36%, others 5.26%. Mean scores of FC-19 S, CAS of the study group were 18 ± 6.76 and 1.31 ± 2.42 , respectively. There was no statically significant difference in the FC-19 S and CAS scores between chronic neurological disease groups ($p > 0.05$) but females reported higher FC-19 S scores ($p = 0.001$). Rate of social media users was 67.6 % and 45.67 % of the patients reported that they were affected by the COVID-19 related news. Often enough, communication with chronic disease patients by healthcare professionals is a key to the patients to be adherence to the medications and follow up visits. During the pandemic, the health system needs new solutions. We think that legal regulations regarding using technological tools such as telemedicine and video consultancy should be completed in our country.

Keywords: Chronic neurological disease; pandemic; coronavirus; fear; anxiety,

Özet

SARS-CoV-2, hızla yayıldı ve halk sağlığı için tehdit oluşturdu. İnsanların çoğu pandemiden psikolojik, sosyal ve ekonomik olarak etkilendi. Bu çalışmada, kronik nörolojik hastalığı olan hastalarda Koronavirüs 19 hastalığı (COVID-19) ilişkili anksiyete ve korku seviyesini araştırmayı amaçladık. Pandemi öncesinde polikliniğimizde takipte olan, kronik nörolojik hastalığı olan hastaları değerlendirdik. Demografik bilgiler, sosyal media kullanım bilgisi, pandemi hastaneye başvurularındaki değişim ve kendisinin ya da ailesinin COVID-19 geçirip geçirmediği kaydedildi. COVID-19 korku ve anksiyetesi; COVID-19 korku ölçeği (FC-19 S), Koronavirüsanksiyete ölçeği (CAS) ile araştırıldı. Çalışma popülasyonu 247 hastadan (158 kadın, 89 erkek) oluşmaktadır. Hasta gruplarının dağılımı; %28,34 migren, % 12,5 inme, % 5,6 Parkinson hastalığı, % 34,8 Multipl sklerozis, % 13,36 epilepsi, %5,26 diğer şekildedir. Ortalama FC-19 S, CAS skorları sırasıyla $18 \pm 6,76$ ve $1,31 \pm 2,42$ idi. Grupların FC-19 S and CAS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) fakat kadınların FC-19 S skorları yüksekti ($p = 0,001$). Sosyal media kullanım oranı % 67,6' ydi ve hastaların % 45,67' si COVID-19 ilişkili haberlerden etkilendiklerini belirttiler. Kronik hastalığı olanların sağlık profesyonelleriyle yeterli sıklıkta iletişim kurması hastaların ilaç uyumu ve izlem kontrolleri için anahtardır. Pandemi döneminde sağlık sisteminin yeniç özümlere ihtiyacı vardır. Ülkemizde teletıp, video konsültasyon gibi teknolojik araçların kullanımına ilişkin gerekli yasal düzenlemelerin tamamlanması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kronik nörolojik hastalık; pandemi, koronavirüs; korku; anksiyete

Correspondence:

Neslihan EŞKUT
University of Health Science,
İzmir Bozyaka Training and Research
Hospital, Department of Neurology,
İzmir Turkey
e-mail: nespur@hotmail.com

Received 07.05.2021 Accepted 29.06.2021 Online published 29.06.2021

Eskut N, Atac C, Koskderelioglu A, Unsal Bilgin YO, Evaluation of Corona Virus Disease-19 Related Fear and Anxiety in Patients Admitted to Neurology Outpatient Clinic, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 582-591 Doi: 10.20515/otd.948805

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a novel strain of coronavirus, quickly spread worldwide and became a real threat to public health. SARS-CoV-2 was reported as the causative agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19) (1). The World Health Organization (WHO) indicated that COVID-19 was an outbreak to be concerned about on 30th January 2020 and then declared the pandemic on 11th March (2). The first reported COVID-19 case in Turkey was on 10th March 2020. According to Ministry of Health of Turkish Republic data, COVID-19 resulted in more than 30.000 deaths in Turkey (3).

Since December 2019, memorable days have been experiencing all over the world. The majority of the people are affected psychologically, socially, economically because of the pandemic (4). Traumatic stress disorder, anxiety, and depression are reported as psychological effects of pandemics (5). Governments implemented different quarantine policies for limiting the free movement of people, canceled or limited all the activities considered not essential, so the pandemic is tried to be brought under control. In Turkey, according to the Governments' decisions, the rules to be followed in all areas of daily life are updated periodically by the science board of the Ministry of Health (6).

Likewise, rules of outpatient clinic, invasive and non-invasive procedures have been changed in all medical specialties during the pandemic (7). It is reported that neurological diseases seem to be independently associated with a severe form of COVID-19 (8). Most patients with neurological diseases could be affected by other comorbid diseases, older and fragile, or using medication related to the immune system (9). Because of the reasons mentioned before, most patients with neurological diseases can be thought to be at high risk for severe COVID-19 (10). Although some changes were made in the operation of our hospitals' outpatient clinics due to the pandemic, patient admission has been continued. However, as infection and mortality rates increased related to COVID-

19, this caused widespread fear and anxiety (11,12).

We aimed to investigate the prevalence of anxiety and level of fear about COVID-19 and related factors in patients with chronic neurological disease during the COVID-19 pandemic.

2. Material and Methods

The study was carried out at the University of Health Sciences, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Neurology outpatient clinic, between October and February 2020. We evaluated the patients admitted to the neurology outpatient clinic and patients with chronic neurological disease (such as multiple sclerosis, epilepsy, migraine, cerebrovascular disease, Parkinson's disease, neuromuscular disorders, dementia) who have been followed up at our outpatient clinic before the pandemic were included the study. Patients who applied to our outpatient clinic for the first time or were not diagnosed with one of the chronic neurological diseases were excluded. We also excluded the patients with the diagnosis of depression or using antidepressants. We consecutively evaluated 310 patients with chronic neurological disease. However, 62 of 310 patients were excluded because the previous follow-up period was performed in another hospital or a new diagnosis was made.

Patients information, including age, sex, education year, duration of the disease, information about social media usage, change of hospital admission during the pandemic, and change of these patients' course of the disease and status of the patients' or family members' whether had the COVID-19 disease were recorded. In the study, we asked how they were affected by the COVID-19 related news. We investigated the Fear of COVID-19 and coronavirus anxiety of the study population with the following tools.

Fear of COVID-19 Scale (FC-19 S)

We used the Turkish version of the Fear of COVID-19 Scale (FC-19S) to evaluate the fear of COVID-19. FC-19 S was developed by Ahorsu et al. (11) and adapted to Turkish by Bakioğlu et al and Satıcı et al. (13,14). The scale consists of 7 items. Each item has a five-point Likert scale (1: Strongly disagree, 5: Strongly agree). Cronbach's alpha internal consistency coefficient of the original and Turkish versions was 0.82 and 0.88, respectively.

The Coronavirus Anxiety Scale (CAS)

We used the Turkish version of the Coronavirus Anxiety Scale (CAS) to evaluate the anxiety related to COVID-19. CAS was developed by Lee (15) and adapted to Turkish by Evren et al and Biçer et al (16-18). The scale consists of 5 items. Lee reported that the CAS discriminates between dysfunctional anxiety and non-anxiety with an optimized cut-off score of 9 (90% sensitivity and 85% specificity) (15). Each item of the questionnaire is designed as a five-point to question the anxiety status in the last two weeks (0: never; 1: rare, less than one day or two; 2: several days; 3: more than seven days; 4: in the last two weeks almost every day).

Ethical approval

Local Ethical Committee of İzmir Bozyaka Training and Research Hospital (Ethical approval license: Reference Number: 05 Date: 13/01/2021) and the Turkey Ministry of Health Scientific Research Platform approved (2021-01-06T22_08_10) the study protocol. Informed consent was obtained from all participants. We conducted the study according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Statistical analysis of obtained data was performed using the SPSS 24.0 package program (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). The normal distribution of the data was analyzed by examining the One Sample Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were given as mean $\pm$ S.D. Categorical variables were expressed as

percentages. Student t-test was used for parametric data to compare continuous variables, and Mann-Whitney U test was used for nonparametric data comparison. All tests were considered significant at $p < 0.05$. The Oneway ANOVA test was used to compare more than two groups, and then the analysis was performed with the Tukey test. The relationship between disease duration, FC-19 S and CAS scores was evaluated using Spearman correlation analysis. Data analyzed at 95% confidence interval and all tests were considered significant at $p < 0.05$.

3. Results

The Study population was consisted of 247 patients with chronic neurological disease. One hundred fifty-eight women (63.9 %), 89 men (36.1 %) were included in the study. The mean age of the patients was 45.95 ± 16.09 . 77.73% of the participants were married. The distribution of the patient groups of chronic neurological disease was as follows: 28.34 % migraine, 12.5 % stroke, 5.6% Parkinson's disease, multiple sclerosis 34.8%, epilepsy 13.36%, others (myasthenia gravis, carpal tunnel syndrome, mild cognitive impairment, obstructive sleep apnea, restless legs syndrome) 5.26%. 27.93 % of the participants had at least one more comorbid disease. Mean scores of FC-19 S, CAS of the study group were 18 ± 6.76 and 1.31 ± 2.42 , respectively. There was no statically significant difference in the FC-19 S and CAS scores between chronic neurological disease groups ($p > 0.05$). 75.3% of the participants reported that their selves / a family member or someone from close circles had COVID-19. FC-19 S scores of this group of participants were significantly higher than others ($p = 0.003$). We compared the scores of FC-19 S and CAS in males and females. While there was no statically significant difference between the CAS scores according to sex, females reported higher FC-19 S scores ($p = 0.001$). Similarly, while no statically significant difference was found according to marital status in the CAS scores, married individuals reported higher FC-19 S scores ($p = 0.02$). In our study group, which consists of patients who had a chronic neurological disease, it was found that the presence of the other comorbid disease did not

cause a significant difference in FC-19 S or CAS scores ($p=0.68$). In addition, when we evaluated the FC-19 S scores according to age, higher scores were obtained in participants under the age of 65. But it was not statically significant ($p>0.05$). There was no significant relationship between FC-19 S and CAS scores with age, education level, the

status of social media use, and had the type of chronic neurological disease. The statistical comparisons of the study groups' sociodemographic characteristics with FC-19 S and CAS were presented in Table 1.

Table 1: Clinical and sociodemographic characteristics of the patients

	Total n=247	Fear of COVID-19 scale, Mean±SD	p	Coronavirus Anxiety ScaleMean ±SD	p
Sex, n (%)					
• Female	158 (64)	19.11±6.77	0,001	1.41±2.50	0.19
• Male	89 (36)	16.03±6.33		1.12±2.27	
Age, mean±SD	45.95±16.09				
• ≥65	74.05±7.08	16.52±6.04	0.12	1.13±1.94	0.61
• <65	40.84±11.26	18.27±6.87		1.34±2.49	
Duration of the disease (year), mean±SD	7.66±7.93	18.00±6.76	0.51	1.31±2.42	0.98
Marital Status, n (%)					
• Married	192 (77.7)	18.52±6.84	0.02	1.27±2.43	0.55
• Single	55 (22.3)	16.20±6.21		1.43±2.38	
Education Level (year), n (%)					
• ≤8	158 (64)	17.93±6.77	0.87	1.40±2.39	0.16
• 12	57 (23)	18.12±6.91		0.80±1.64	
• 16	32 (13)	18.62±7.06		1.71±3.45	
Use Social Media, n (%)					
• User	167 (67.6)	18.28±7.03	0.44	1.36±2.63	0.26
• Non-user	80 (32.4)	17.42±6.18		1.20±1.91	
Presence of Co-morbid disease, n (%)					
• Yes	69 (27.9)	18.28±7.03	0.68	1.65±2.83	0.14
• No	178 (72.1)	17.89±6.68		1.17±2.23	
COVID-19 status*, n (%)					
• Yes	151 (61.2)	18.91±6.29	0.03	1.43±2.30	0.13
• No	96 (38.8)	17.11±7.11		1.19±2.53	
Diagnosis, n (%)					
• Migraine	70 (28.3)	18.98±6.79	0.46	0.94±1.35	0.30
• Epilepsy	33 (13.4)	17.75±7.07		1.15±2.65	
• Stroke	31 (12.6)	18.03±6.54			
• Multiple Sklerosis	86 (34.8)	16.95±7.13		0.96±1.95	
• Parkinson's Disease	14 (5.7)	19.85±4.58		1.77±3.08	
• Others	13 (5.3)	18.23±5.68		1.07±1.38	
				1.69±2.95	

*Their selves / a family member or someone from close circles had COVID-19

In the gender subgroup analysis, the sociodemographic characteristics of the patients were compared with the FC-19 S. In patients >65 years of age ($p=0.02$) and patients with disease duration ($p=0.02$, $r=0.18$), mean scores of FC-19 S were significantly higher in females. There was a weak correlation between disease duration

and FC-19 S scores. Again, there was a significant relationship between education levels and CAS scores in women ($p=0.005$). In the post-hoc (Tukey) test evaluation between education levels, CAS scores were significantly higher in university graduates than high school graduates in females ($p=0.005$). Mean scores of FC-19 S ($p=0.002$)

and CAS ($p=0.01$) were significantly higher in males with one more comorbid disease. There was a significant correlation between FC-19 S scores in comparison of disease subgroups in men ($p=0.02$). In the post-hoc (Tukey) test, FC-19 S scores of patients with Parkinson's disease were significantly higher than patients with migraine in men ($p=0.04$). The statistical comparisons of the study groups'

sociodemographic characteristics according to gender were presented in Table 2.

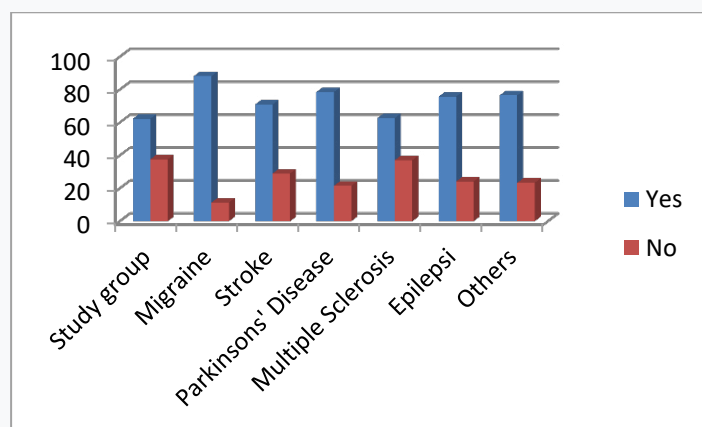
Table 2: Gender sub group analysis of clinical and sociodemographic characteristics of the patients

Femalen=158						Erkek n=89				
	Total	Fear of COVID-19 scale score mean±SD	P	Coronavirus Anxiety Scale Score mean±SD	P	Total	COVID-19 scale score mean±SD	P	Coronavirus Anxiety Scale Score mean±SD	P
Age, mean±SD	44.89±14.60	15.93±5.30	0.02	1.62±2.60	0.35	47.82±18.39	16.03±6.33	0.49 (t)	1.12±2.27	0.94
• ≥65	75.37±6.08	19.47±6.84		1.39±2.49		73.71±7.33	16.85±6.76		0.76±1.26	
• <65	41.46±10.78					39.82±12.37	15.77±6.22		1.23±2.49	
Duration of the disease (year), mean±SD	7.46±7.79	19.11±6.77	0.02 (r=0.18)	1.41±2.50	0.9	8.02±8.19	16.03±6.33	0.09	1.12±2.27	0.87
Marital Status, n (%)			0.18		0.81			0.09		0.41
• Married	127 (80.4)	19.48±6.70		1.40±2.51		65 (73)	16.64±6.78		1.03±2.27	
• Single	31 (19.6)	17.61±6.96		1.48±2.50		24 (27)	14.37±4.61		1.37±2.28	
Education Level (year), n (%)			0.82		0.005			0.51		0.75
• ≤8	109 (69)	18.99±6.36		1.53±2.52		49 (55.1)	15.57±7.11		1.12±2.06	
• 9-11	36 (22.8)	19.08±7.33		0.50±1.08		21 (23.6)	15.76±4.91		1.38±2.22	
• 12-16	13 (8.2)	20.23±8.79		3.0±3.95		19 (21.3)	17.52±5.58		0.84±2.85	
Use Social Media, n (%)			0.19		0.43			0.44		0.27
• User	112 (70.9)	19.52±7.07		1.47±2.70		55 (61.8)	15.74±6.28		1.14±2.48	
• Non-user	46 (29.1)	18.10±5.93		1.28±1.92		34 (38.2)	16.50±6.47		1.08±1.91	
Presence of Co-morbid diseases, n (%)			0.12		0.90			0.002 (t)		0.01
• Yes	40 (25.3)	17.75±7.57		1.45±2.67		29 (32.6)	19.03±6.25		1.93±3.06	
• No	118 (74.7)	19.57±6.44		1.40±2.45		60 (67.4)	14.58±5.88		0.73±1.65	
COVID-19 status*, n (%)			0.06		0.11			0.21		0.68
• Yes	75 (47.5)	20.22±6.22		1.52±2.26		47 (52.8)	16.82±5.88		1.29±2.37	
• No	83 (52.5)	18.10±7.11		1.32±2.70		42 (47.2)	15.14±6.75		0.92±2.15	
Diagnosis, n (%)			0.22		0.36			0.02		0.54
• Migraine	56 (35.4)	20.42±6.19		1.14±1.43		14 (15.7)	13.21±6.14		0.14±0.36	
• Epilepsy	18 (11.4)	17.40±6.21		1.16±2.85		15 (16.9)	14.46±6.80		1.13±2.50	
• Stroke	13 (8.2)	16.69±7.88		0.61±1.55		18 (20.2)	19.00±5.42		1.22±2.21	
• Multiple Sclerosis										
• Parkinson's Disease	56 (35.4)	17.80±7.68		1.89±3.22		30 (33.7)	15.36±5.75		1.56±2.84	
• Others	6 (3.8)	18.33±3.61		0.83±0.75		8 (9)	21.00±5.12		1.25±1.75	
	9 (5.7)	20.33±2.59		2.22±3.41		4 (4.5)	13.50±8.26		0.50±1.00	

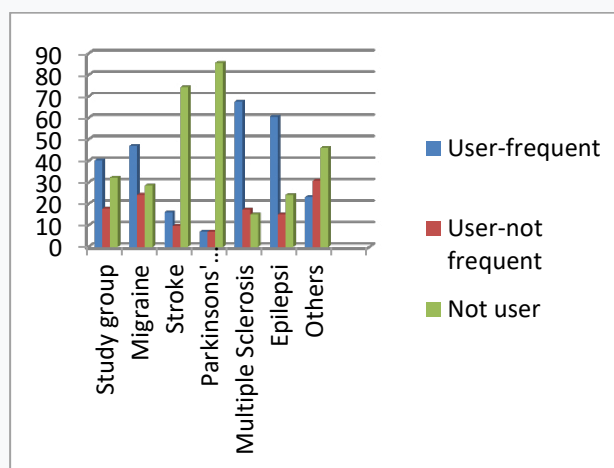
**Their selves / a family member or someone from close circles had COVID-19*

According to the answers given by the participants to survey questions, their characteristics were as follows: 73.2 % of the participants reported that they hesitated to admission to the hospital. The highest rate of hesitating about coming to the hospital was in the migraine group, and the lowest rate was in the MS group (80.6 and 62.8%, respectively) (Graphic 1). 37.2 % of participants stated that they were coming for the first time after the beginning of the pandemic. 33.6 % of the participants reported that they regularly came to follow-up visits. About half of this group, who regularly attended follow-up visits, consisted of MS patients. In comparison, 67.6

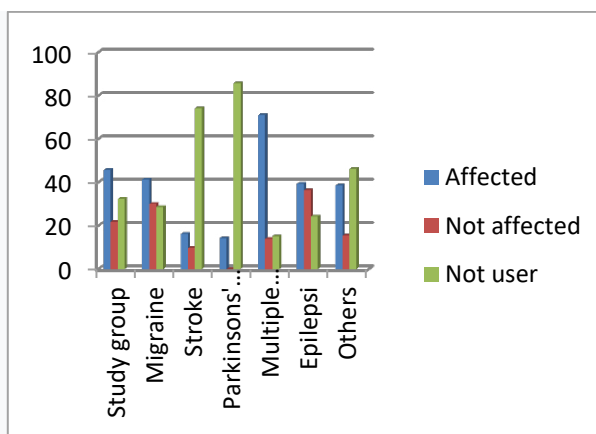
% of the participants reported that they are social media users, and 40.2 % of the participants reported that they frequently use it. The highest rate of social media users was in the MS group, and the lowest was in Parkinson's group (84.53% and 7.14%, respectively) (Graphic 2). When we asked whether they were affected by the COVID-19 related news they were following on social media, the participants' answers were as follows: 45.67 % affected, 21.86 % not affected (32.3 % of patients were not evaluated because they were not social media users). The results of the patient groups on this issue were shown in Graphic 3.



Graphic 1. Status of patients hesitating about admitting to the hospital



Graphic 2. Status of the patients' use of social media



Graphic 3. Status of being affected by the COVID-19 related news they were following on social media

4. Discussion

Mental health issues are of great concern during the pandemic. Psychological distress and anxiety were increasingly reported even in the healthy general population (19). This study investigated the fear and anxiety related to COVID-19 in patients with different chronic neurological diseases. We found that the fear and anxiety of COVID-19 levels of the groups were similar. The lowest level of fear of COVID-19 was found in patients with MS (PWMS), and the higher rate of social media use was in the same group. This result is related to patients' high participation in MS social media platforms supported scientifically by MS specialists and the continuation of patient admission to the MS outpatient clinic during the pandemic.

Investigating the relationship between fear of COVID 19 and different demographic and pandemic-related factors, our study demonstrated that females show increased fear than men, and participants younger than 65 showed higher levels of fear. These findings correspond with previous studies, which found the same trend of different emotional distress reactions among male and female participants (20-22). Another study reported that females, younger people, and students were at higher risk of psychological symptoms during the pandemic (23). It is reported that people who were directly or indirectly affected by the pandemic showed fear of illness and death, feeling distressed, loneliness, and depressive symptoms (24). Similarly, our study found FC-19 S scores

were statistically significantly higher in those with COVID 19 experience in their family or close circles.

On the other hand, levels of anxiety related to COVID-19 were interestingly low in our study (mean $\pm$ SD: 1.31 ± 2.42). Although 66.8 % of the patient answered 'yes' to 'Do you feel worried and anxious during the pandemic compared to the past? We noticed that these patients' expressions were not reflected in their anxiety scores. Only 8 of the patients had scores higher than 9 points stated as the cut-off value for the coronavirus Anxiety Scale (15). Moreover, two of these patients were being followed up at the department of psychiatry with the diagnosis of generalized anxiety disorder. Application of The CAS takes only a few minutes, and as Lee et al. reported, the scale can discriminate dysfunctional anxiety (15). However, CAS is not suitable for evaluating the level of general anxiety related to COVID-19 or pandemic. MS patients are more prone to develop depression and anxiety disorders than healthy populations (25), and it is known that mental health problems can deteriorate their physical disability (26). Although a healthy control group did not exist in our study, the highest CAS scores were recorded in the MS group (Table 1).

In the United Kingdom, strict social distancing is recommended for patients with chronic neurological disease and immunosuppressed patients (27).

Nevertheless, social distancing or quarantine could have other detrimental effects both mentally and physically on patients requiring physical therapy, mobilization, and assistance because these resources become increasingly challenging to reach (10). When we asked our participants, 'Did you hesitate to admission to the hospital because of the pandemic?' 75.3 % of them answered as 'yes. While one-third of the patients stated that they came to the follow-up visit for the first time since the beginning of the pandemic, one-fourth of the patients stated that they came to the follow-up visits regularly at the recommended times. It is reported that some patients have been confronted with difficulties in routine medical treatments because of delayed transportation and shortages of medicines in Italy (28). In our country, since the beginning of the pandemic, the Ministry of Health has allowed patients with chronic diseases to receive their medicines from the pharmacy without a prescription from their doctor (29). Our study, only 4.8 % of the patients stated that they had difficulty obtaining their medicines or could not get them. On the other hand, 29.95 % of the patients reported that the course of their disease worsened because of delayed follow-up visits.

The communication resources preferred by people to approach information may be influenced by factors such as age, education level, and ability to use communication tools (30). In our study, the mean education level was 53.44 % of the patients had $\geq$ eight years of education. The MS and epilepsy groups in which found the highest rates of social media use, also had the lowest mean ages. The Parkinson's and stroke groups with a higher average age were also found to have lower rates of social media use compared to other groups.

In recent years, social media has played a crucial role in spreading awareness and knowledge about public health; however, it

has also been misused for spreading fake news (31). Kırık and Özkocak reported that the posts of social media users all around the world exceeded 275 million in the period of the first three months of 2020. They stated that the top three countries with the most social media posts about COVID-19 are Japan, the United States, South Korea, and they reported that Turkey was the 11th country with more than 6.5 million social media posts (32). It can be suggested that social media is an essential source of information that is frequently used in terms of risk and crisis communication, especially in terms of access to information (30). While 40.2 % of the patients have been using social media frequently to follow news about COVID-19, 31.9 % of the patients did not use social media at all in our study.

Our study was conducted with face-to-face interviews with patients who came to the outpatient clinic. We could not evaluate patients who were under regular follow up before the pandemic but did not to the outpatient clinic during the pandemic. It can be suggested that we have evaluated those who want to come to the hospital despite the fear and anxiety of COVID.

5. Conclusion

Often enough, communication with chronic disease patients by healthcare professionals is a key to promising the patients to be adherence to the medications and manage their disease conditions and positive effects on their mental health. We think that legal regulations regarding using technological tools such as telemedicine and video consultancy should be completed in our country. During the pandemic, the health system needs new solutions. This reduced access to health care can be detrimental to patients with chronic neurological disease. As Telemedicine can be useful in the long-term management of patients with chronic disease, even after pandemics.

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y I, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395: 497–506.
- WHO (2020). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>, accessed 11 March 2020.
- Ministry of Health of Turkish Republic (2020). Turkey daily coronavirus table. <https://covid19.saglik.gov.tr/> accessed 13 April 2020.
- Arpaci I, Karataş K, Baloglu M. The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Pers Individ Dif*. 2020 ;164:110108.
- Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian Journal of Psychiatry*; 51: 101990.
- <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66393/covid-19-salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html> 22mart 2021
- Gazeteci Tekin H, Karaoglu P. Effects of COVID-19 Pandemic on Childhood Epilepsy Management; A Survey Study. *Osmangazi Tıp Dergisi*;43:318-323.
- Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268:762-769.
- Roca F, Lang PO, Chassagne P. Chronic neurological disorders and related comorbidities: role of age-associated physiological changes. *Handb Clin Neurol* 2019; 167:105–122.
- Bhaskar S, Bradley S, Israeli-Korn S, Menon B, Chattu VK, Thomas P, et al. Chronic Neurology in COVID-19 Era: Clinical Considerations and Recommendations From the REPROGRAM Consortium. *Front Neurol* 2020;11:664.
- Ahorsu DK, Lin C, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour A H. The fear of COVID-19 scale: Development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction* 2020;
- Lin C Y. Social reaction toward the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Social Health and Behavior* 2020; 3:1–2.
- Bakioglu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *International Journal of Mental Health and Addiction* 2020.
- Satici B, Gocetekin E, Deniz M E, Satici SA. Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. *International Journal of Mental Health and Addiction* 2020.
- Lee SA. Coronavirus Anxiety Scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies* 2020;44: 393–401.
- Evren C, Evren B, Dalbudak E, Topcu M, Kutlu N. Measuring anxiety related to COVID-19: A Turkish validation study of the Coronavirus Anxiety Scale. *Death Studies* 2020.
- Bicer İ, Cakmak C, Demir H, Kurt M. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* (COVID 19 Özel Sayısı) 2020;25: 216-225 .
- Sayık D, Yigit D, Acıkgöz A, Colak E, Mumcu O. Turkish Validity and Reliability of the Coronavirus Anxiety Scale. *Eskisehir Med J* 2021;2:16-22.
- Serafini G, Parmigiani B, Amerio A, Aguglia A, Sher L, Amore M. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population. *QJM*. 2020;113:531–7.
- Limcaoco RSG, Mateos EM, Fernandez JM, Roncero C. Anxiety, worry and perceived stress in the world due to the COVID-19 pandemic, Preliminary Results. *medRxiv* 2020.
- Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen. Psychiatry* 2020; 33: e100213.
- Sakib N, Bhuiyan AKMI, Hossain S, Al Mamun F, Hosen I, et al. Psychometric Validation of the Bangla Fear of COVID-19 Scale: Confirmatory Factor Analysis and Rasch Analysis. *Int J Ment Health Addict*. 2020;11:1-12.
- Balsamo M & Carlucci L. Italians on the age of COVID-19: The self-reported depressive symptoms through web-based survey. *Frontiers in Psychology* 2020;569276.
- International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRC). (2020). Mental health and psychosocial support for staff, volunteers and communities in an outbreak of novel coronavirus. https://pscentre.org/wp-content/uploads/2020/02/MHPSS-in-nCoV-2020_ENG-1.pdf (accessed 29 May 2020).
- Beiske A, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen E, Aarseth J, et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European journal of neurology* 2008;15: 239–245.
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015;21:305-17.
- Public Health England. Guidance on social distancing for everyone in the UK. (2020). Available online at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults> (accessed April 5, 2020)
- Pellino G, Spinelli A. How COVID-19 outbreak is impacting colorectal cancer patients in Italy: a long shadow beyond infection. *Dis. Colon Rectum* 2020.

29. <https://www.titck.gov.tr/duyuru>
30. Hosgor H, Akozlu Z, Gunduz D. The perception concerning the COVID-19 pandemic: case of Turkey . *The European Research Journal* 2021;7:116-126
31. Depoux A, Martin S, Karafillakis E, Preet R, Wilder-Smith A, Larson H. The pandemic of social media panic travels faster than the COVID-19 outbreak. *J Travel Med.* 2020 18;27:taaa031.
32. Özkoçak V, KırıkAM. Social media and new coronavirus (Covid-19) pandemia in the context of the new world order. *J SocSci* 2020;45:133-54. [Article in Turkish]

Determining the Knowledge Level of Parents about Their Children's Rational Drug Use

Ebeveynlerin Çocuklarının Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi

Sacide Duman

Department of Pediatric Dentistry,
Faculty of Dentistry, Inonu University,
Malatya, Turkey

Abstract

The main responsibility for the rational use of drugs (RUD) in children belongs to the parents. The aim of this study was to determine the knowledge and awareness level of parents about RUD in children. The study included literate volunteer parents with no learning disability. The rational drug use scale (RDUS), developed by Demirtas, was modified to assess parents' knowledge about RUD in children (higher score indicates higher knowledge level). Questionnaires for which all questions were not answered were excluded from the study. Two-group differences (gender, employment status, health insurance) were compared using the Mann-Whitney U test. Kruskal Wallis test was used to compare the differences among three or more groups (age: ≤ 30 , 30-40 and > 40 years; education level: elementary, high school, associate degree and bachelor degree or higher; income: < 2000 TL, 2000-5000TL and > 5000 TL; number of children: 1, 2, 3 and ≥ 4). The study included 410 participants (mean age: 35 ± 8.2 ; female: 58.3%). The mean scores obtained from the scale was 21.31 ± 4.1 . Among females, the knowledge of RUD varied across education level ($X^2=32.333$, $p<0.001$), income class ($X^2=16.096$, $p<0.001$) and the number of children ($X^2=7.868$, $p=0.049$). RDUS score was higher in employed females compared to non-employed females ($U=2337.5$, $p<0.001$). In male participants, the knowledge of RUD varied across education level ($X^2=32.130$, $p<0.001$), income class ($X^2=16.893$, $p<0.001$) and the number of children ($X^2=8.307$, $p=0.040$). It was concluded that parents displayed incorrect attitudes and behaviours regarding the use of drugs for in children.

Keywords: Children; parents; rational drug use scale; rational use of drugs.

Özet

Çocuklarda akılcı ilaç kullanımında (AİK) temel sorumluluk ebeveynlere aittir. Bu çalışmanın amacı, ebeveynlerin çocuklarda AİK hakkında bilgi ve farkındalık düzeylerini belirlemektir. Çalışmaya okuryazar, öğrenme güçlüğü olmayan, gönüllü ebeveynler dahil edildi. Demirtaş tarafından geliştirilen akılcı ilaç kullanımı ölçeği (AİKÖ), ebeveynlerin çocuklarda AİK ile ilgili bilgilerini değerlendirmek üzere modifiye edildi (yüksek puan, yüksek bilgi düzeyini gösterir). Tüm soruları yanıtlanmayan anketler çalışma dışı bırakıldı. İki grup farklılıkları (cinsiyet, çalışma durumu, sağlık sigortası) Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üç ve daha fazla grup arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı (yaş: ≤ 30 , 30-40 ve > 40 yıl; eğitim düzeyi: ilkököl, lise, önlisans ve lisans ve üzeri; gelir: < 2000 TL, 2000-5000TL ve > 5000 TL; çocuk sayısı: 1, 2, 3 ve ≥ 4). Çalışmaya 410 kişi dahil edildi (ortalama yaş: 35 ± 8.2 ; kadın: %58.3). Ölçekten alınan ortalama puan 21.31 ± 4.1 'di. Kadın katılımcılarda AİK bilgisi, eğitim düzeyi ($X^2=32.333$, $p<0.001$), gelir sınıfı ($X^2=16.096$, $p<0.001$) ve çocuk sayısı ($X^2=7.868$, $p=0.049$) parametrelerinde farklılık göstermiştir. AİKÖ puanı çalışan kadınlarda çalışmayan kadınlara göre daha yüksekti ($U=2337.5$, $p<0.001$). Erkek katılımcılarda AİK bilgisi eğitim düzeyine ($X^2=32.130$, $p<0.001$), gelir sınıfına ($X^2=16.893$, $p<0.001$) ve çocuk sayısına ($X^2=8.307$, $p=0.040$) göre değişiklik göstermiştir. Ebeveynlerin çocuklarda ilaç kullanımı konusunda yanlış tutum ve davranışlar sergiledikleri sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar; ebeveynler; akılcı ilaç kullanım ölçeği; akılcı ilaç kullanımı.

Correspondence:

Sacide DUMAN
Department of Pediatric Dentistry,
Faculty of Dentistry, Inonu
University, Malatya, Turkey
e-mail: sacidetuncduman@gmail.
com

Received 14.06.2021 Accepted 30.06.2021 Online published 01.07.2021

Duman S, Determining the Knowledge Level of Parents about Their Children's Rational Drug Use,
Osmangazi Journal of Medicine, 2021, 43(6): 592-599 Doi: 10.20515/otd.952186

1. Introduction

Irrational drug use is an important health problem that is difficult and time-consuming to correct (1). The irrational use of drugs may lead to a decrease in the compliance of the patient with the treatment, interaction between drugs, development of resistance to antibiotics, recurrence or prolongation of diseases and an increase in the incidence of side effects and treatment costs. Complications caused by irrational drug use constitute the basis for initiating studies on "Rational Use of Drugs (RUD)" (2). According to the World Health Organization (WHO), RUD requires that "patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community" (1). RUD comprises the process from the production of the drug until the disposal of its waste. Decision-makers of the treatment to be applied in RUD, the users of drugs and the individuals who help them in their use of drugs, the science of pharmacology and its industry, the media, the health insurance system, and health authorities have important roles regarding RUD (3,4).

The irrational use of drugs is major problem which affects health throughout the world (1, 2). These are common problems for patients who use medication without consulting their physician, advise other patients, act according to the recommendations of non-medical personnel or use home remedies when symptoms similar to a previous disease occur (1-6). According to studies conducted in Turkey, analgesics are the leading drugs that are purchased without a prescription and consulting a physician due to their affordable prices and ease of access (3, 5, 6). A "prescription tracking system" has been developed by the Turkish Ministry of Health to prevent drug intake without prescription and unnecessary intake of drugs such as antibiotics, which may also be applicable in the field of dentistry. Although this reduces the rate of development of this problem, the irrational use of drugs continues. Moreover, the unnecessary use of analgesics and antibiotics may cause serious side effects,

especially in paediatric patients and patients with kidney and liver dysfunction (3, 7).

Parents are responsible for both themselves and their children concerning RUD, and they have great responsibility in the community regarding the use of drugs (7, 8). Although there is no scale developed to measure RUD awareness of parents regarding the use of drugs by children Turkey or other countries and abroad, various measurement tools developed for similar purposes have been found (4-6, 9-15). The aim of this study was to determine the knowledge and awareness level of parents about RUD in children.

2. Methods

This study is a cross-sectional study involving participants brought their children to the Faculty of Dentistry between September and December 2020. Required permissions and approvals for this study were obtained from the Ethics Committee of the university (2020/1152). Additionally, the parents were informed about the purpose of the study, and their consent was obtained.

Study Design and Sample Selection

The parents, who presented to the Department of Pediatric Dentistry at a public university for their children, were determined as the population of the study. The total number of the patients who visited the department in the first 9 months of 2020 was determined as 7800. It was estimated that the total number of the patients admitted by the end of the year would be around $N = 10.000$. In this cross-sectional study, using the simple random sampling method, it was calculated that at least $n = 370$ participants with a 5% acceptable margin of error and in a 95% confidence interval could provide the representation power of the population. It was determined that 370 parents to be included in the sample would provide a sampling power of 0.95 (values of 0.70 and above are predicted to be valid and sufficient in similar studies), with an effect size of 0.35 (0.10 for small, 0.25 for medium and 0.40 for large effect size). In this study, the calculations of the population-sample, power level and effect

size were performed on G*Power Version 3.1.7.

Data Collection

The demographic information (e.g., age, gender, education level, level of income) of the participants was recorded. The study included literate volunteering parents with no learning disability. Questionnaires for which all questions were not answered were excluded from the study.

In this study, the knowledge of the parents about RUD was evaluated using the Rational Drug Use Scale (RDUS), which was developed and tested for validity and reliability by Demirtas et al. (9) (2018). RDUS was designed for adults. In this study, to determine the attitudes and knowledge levels of the parents regarding RUD in their children, the scale was administered as a scale of 19 items including 10 "correct" and 9 "incorrect" statements (Q). Each statement was asked to be evaluated as "correct", "incorrect" or "no idea". The "correct" answer was scored 2 points, the "incorrect" answer was scored as 0 points, and the "no idea"

answers were scored 1 point (26-0). It was accepted that the knowledge level of the participant increased as their score in the scale increased. Based on the questions determined by Aktas and Selvi (10) in RDUS studies, the participants' RUD knowledge was questioned, and a cut-off point was determined. The participants above the cut-off point were defined as rational drug users. The scores that could be obtained from the scale ranged from 0 to 26. The phrase "your child" was added to the original scale (9), two questions that were not related to children were removed, and thus, the scale was modified.

Statistical Analysis

Statistical Tests

Data analysis was performed using SPSS 25 software and studied with 95% confidence

interval. The categorical variables are presented as frequency and percentage (n; %); the numerical variables are presented as median, minimum and maximum (min-max), mean (M) and standard deviation. According to the rational drug use behaviour, the cut-off point of the scale was calculated by ROC analysis.

In the study, the difference in the RDUS scores of the participants based on their demographic characteristics was analysed with Mann-Whitney U and Kruskal Wallis tests. In addition, in comparisons with k ($k > 2$) groups, Bonferroni correction was used for the intragroup comparisons. Since there were two items removed from the original structure of RDUS, exploratory factor analysis (EFA) was carried out to determine the construct validity of the scale, and Cronbach's alpha reliability coefficients were calculated to determine its reliability. $P < 0.05$ were considered significant.

Test of Normality

Shapiro Wilk test was used to determine the normality of the distribution of the RDUS scores of the participants. According to the test results, it was determined that the RDUS scores did not show normal distribution in the female (0.908; $p < 0.05$) and the male (0.887; $p < 0.05$). Accordingly, nonparametric test techniques were used in the analysis.

3. Results

The distribution of the demographic characteristics of the participants is presented in Table 1. This study included 410 participants (female: 58.3%, $n=239$; male: 41.7% $n=171$). Among the participants who responded to the questionnaire, 57.3% ($n=235$) were between 31 and 40 years of age, 38.5% ($n=158$) had primary school degrees, 57.6% ($n=236$) had a level of income between 2000 and 5000 TL per month, 56.6% ($n=232$) were unemployed, 90.2% ($n=370$) had health insurance, and 42.2% ($n=173$) had 2 children.

Table 1. The distribution of demographic features.

		Total n (%)
Gender	Female	239 (58.3)
	Male	171 (41.7)
Age	≤30	57 (13.9)
	31-40	235 (57.3)
	>40	118 (28.8)
Education status	Elementary	158 (38.5)
	High	127 (31)
	Associate degree (two years)	39 (9.5)
	≥Bachelor degree	86 (21)
Income status	<2000 TL	99 (24.1)
	2000-5000 TL	236 (57.6)
	>5000 TL	75 (18.3)
Employment status	Yes	178 (43.4)
	No	232 (56.6)
Health insurance	Yes	370 (90.2)
	No	40 (9.8)
Number of children	1	36 (8.8)
	2	173 (42.2)
	3	128 (31.2)
	≥4	73 (17.8)

Construct Validity and Reliability Analysis

According to the analysis results, the Kaiser-Meyer Olkin (KMO) value of RDUS (0.772) was higher than 0.500, and its Bartlett's X² test result was found to be significant (X² = 1195.99; p < 0.05). Accordingly, the scale was suitable for factor analysis.

Items 1, 3, 7, 9, 14 and 19 were excluded from the analysis due to their low factor load values

(smaller than 0.300) according to the results of the EFA. The final factor distribution is given in Table 2.

The scale consisted of 13 items with factor loadings ranging from 0.702 to 0.312. The rate of the total variance explained by the factors was 26.927%, and the reliability level of the scale was found to be high (0.752).

Table 2. Factor loadings and correct answer percentages of rational drug use scale items.

Item		Correct answer percentages	Factor loading	Explained Variance Ratio	Cronbach's Alpha
Q15	The treatment time for each drug is equal.	79.0	0.702	26.927	0.752
Q10	Consuming herbal products as much as desired does not harm my child's health.	55.1	0.634		
Q18	Expensive drugs are more effective for my child.	79.5	0.630		
Q5	All medicines produce the same side effects.	77.2	0.603		
Q16	Herbal products are completely harmless to my child.	56.1	0.589		
Q13	When my child feels well during the treatment, we can stop using the medication.	59.5	0.577		
Q2	We can recommend medication to the children of our relatives who have similar complaints.	85.4	0.522		
Q6	It is not harmful for my child to take the medication frequently at intervals indicated by the doctor.	55.6	0.521		
Q12	While the doctor arranges the treatment, I inform the doctor of the medications that my child is still using.	89.0	0.432		
Q11	I consult the doctor when I see an undesirable effect on my child	97.3	0.356		

	while taking medication.		
Q8	Failure to use the medicine for the period indicated by the doctor may prevent my child from recovering.	72.2	0.324
Q17	My child's use of a sufficient number of drugs, not a large number of drugs, provides recovery.	85.9	0.323
Q4	Medications can have negative effects as well as positive effects.	92.7	0.312

Evaluation of RDUS

In the sample of the study, the mean ($\pm$ standard deviation) score in the scale was 21.31 ($\pm$ 4.1), the extreme values were between 7.0 and 26.0, and the cut-off point was determined as 22. It was found that 59% (n=242) of the participants displayed rational

drug use behaviour (RDUS score $\geq$ 22) while using drugs for their children. There was no statistically significant difference between the male and female participants in terms of their levels of knowledge about RUD for their children ($p>0.05$) (Table 3).

Table 3. Comparison of rational use of drugs information according to gender.

		Min-Max (Median)	Mean $\pm$ SD	U	p
Gender	Female	7-26 (22)	21.51 $\pm$ 3.99	19598.5	0.477
	Male	10-26 (22)	21.12 $\pm$ 4.35		

Min-Max; Minimum- Maximum, U; Mann-Whitney U test, $p>0.05$; No significant difference.

Among the female participants, the knowledge of RUD for their children varied based on their education levels ($X^2=32.333$, $p<0.001$), levels of income ($X^2=16.096$, $p<0.001$), employment status ($U=2337.5$, $p<0.001$) and the numbers of their children ($X^2=7.868$, $p=0.049$). While the level of knowledge about RUD was the highest among the participants with associate degrees (23.13 ± 3.04) and higher education degrees (23.98 ± 2.26), it was the lowest among the participants with primary school degrees (20.4 ± 3.84). While the level of knowledge about RUD was the highest among the participants with a level of income above 5000 TL (23.08 ± 4.21), it was the lowest among the participants with a level of income below 2000 TL (20.45 ± 4.04). The employed participants had a higher level of knowledge about RUD (23.32 ± 3.88). While the level of knowledge about RUD was the highest among

the participants with a single child (23 ± 3.24), it was the lowest among the participants with more than 3 children (20 ± 4.89) (Table 4). Among the male participants, the knowledge of RUD varied based on their education levels ($X^2=32.130$, $p<0.001$), levels of income ($X^2=16.893$, $p<0.001$) and the numbers of their children ($X^2=8.307$, $p=0.040$). While the level of knowledge about RUD was the highest among the participants with associate degrees (23.21 ± 2.34) and higher education degrees (22.93 ± 4.2), it was the lowest among the participants with primary school degrees (18.82 ± 4.22). While the level of knowledge about RUD was the highest among the participants with a level of income above 5000 TL (22.54 ± 3.97), it was the lowest among the participants with a level of income below 2000 TL (18.81 ± 4). Moreover, the level of knowledge about RUD was the highest among the participants with a single child (23 ± 3.35) (Table 4).

Table 4. Comparison of rational use of drugs information according to demographic features.

		Female			Test	Male			Test
		n (%)	Min-Max (Median)	Mean±SD		n (%)	Min-Max (Median)	Mean±SD	
Age	≤30	42(17.6)	11-26(22.5)	21.33±4.1	X ² =0.374 p=0.830	15(8.8)	16-25(22)	21.07±2.99	X ² =0.539 p=0.764
	31-40	145(60.7)	7-26(22)	21.41±4.12		90(52.6)	10-26(22)	21.21±4.2	
	>40	52(21.8)	14-26(22.5)	21.9±3.56		66(38.6)	10-26(23)	21.02±4.82	
Education status	Elementary	113(47.3)	11-26(20)	20.4±3.84	X ² =32.333 p<0.001*	45(26.3)	10-26(19)	18.82±4.22	X ² =32.130 p<0.001*
	High	67(28)	7-26(22)	21.39±4.51		60(35.1)	10-26(22)	20.75±4.3	
	Associate degree	15(6.3)	14-26(24)	23.13±3.04		24(14)	17-26(24)	23.21±2.34	
	≥Bachelor degree	44(18.4)	17-26(24)	23.98±2.26		42(24.6)	10-26(24)	22.93±4.2	
Income status	<2000 TL	67(28)	9-26(20)	20.45±4.04	X ² =16.096 p<0.001*	32(18.7)	10-24(19)	18.81±4	X ² =16.893 p<0.001*
	2000-5000 TL	132(55.2)	10-26(22)	21.57±3.76		104(60.8)	10-26(22)	21.36±4.33	
	>5000 TL	40(16.7)	7-26(24)	23.08±4.21		35(20.5)	10-26(24)	22.54±3.97	
Employment status	Yes	37(15.5)	7-26(24)	23.32±3.88	U=2337.5 p<0.001*	141(82.5)	10-26(22)	21.23±4.42	U=1827.0 p=0.239
	No	202(84.5)	9-26(22)	21.17±3.93		30(17.5)	10-26(21)	20.6±4.01	
Health insurance	Yes	212(88.7)	26-7(22)	21.52±4	U=2786.5 p=0.822	158(92.4)	10-26(22)	21.12±4.44	U=920.5 p=0.239
	No	27(11.3)	12-26(22)	21.41±3.98		13(7.6)	13-24(22)	21.15±3.13	
Number of children	1	25(10.5)	14-26(24)	23±3.24	X ² =7.868 p=0.049*	11 (6.4)	15-26(24)	23±3.35	X ² =8.307 p=0.040*
	2	100(41.8)	11-26(23)	21.84±3.64		73 (42.7)	10-26(23)	21.52±4.3	
	3	72(30.1)	9-26(22)	21.4±3.91		56(32.7)	10-26(20)	20±4.41	
	≥4	42(17.6)	7-26(20)	20±4.89		31(18.1)	12-26(23)	21.55±4.36	

Min-Max; Minimum- Maximum, U; Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test; (X²), *, significant difference, p>0.05; No significant difference.

4. Discussion

In this study, it was aimed to investigate the level of knowledge and awareness of parents, who are responsible for the use of drugs in their children. The currently available questionnaires may not present results suitable for use regarding RUD because they are weak in terms of measurement power and cause-effect relationships. It is necessary to use a standardized measurement instrument that represents the developed population and provides a total score (10). The factor loads of the items of the scale that was used with modification in this study showed whether

they measured the related concept or construct accurately in the factor analysis. KMO and Bartlett's tests are performed primarily to determine whether the analysed scale is suitable for factor analysis. The KMO test measurement result should be 0.50 and higher, and the Bartlett's test result should be statistically significant. In this study, the KMO value of RDUS (0.772) was higher than 0.500, and its Bartlett's test result was found to be significant (p <0.05) (16). Accordingly, the scale was suitable for factor analysis.

Additionally, 6 items with a factor load value of < 0.30 (17) were excluded from the scale.

This study qualifies as a first since the questions, which were included in the RDUS developed by Demirtas et al. (9) to measure levels of knowledge in adult patients regarding RUD, were used after they were modified with the aim of determining the attitudes of parents about drug treatment in paediatric patients. The Cronbach's alpha coefficient representing internal consistency is desired to be above 0.70 for a reliable scale (18). Since the Cronbach's alpha coefficient of the scale was calculated as 0.752 (explained variance rate: 26.927%), in this study, this scale remained compatible with the original scale after some items were removed, and some were added.

When the level of knowledge regarding RUD was evaluated according to the demographic data, it was found that the level of knowledge increased in the participants as their levels of education and income increased. In this regard, this study was similar to other studies in this field (9, 15). However, it differed from other studies in that this study did not identify a statistically significant difference in their levels of knowledge about RUD based on the participants' gender and age (9, 15). It was also determined that, among all participants, increased numbers of children affected the participants' levels of knowledge about RUD negatively.

All healthcare professionals, especially physicians, play an important role in promoting the rational and appropriate use of drugs. Many previous studies have suggested that the training to be provided to physicians and dentists on RUD would play a key role (19-21). Nonetheless, healthcare professionals, who are required to fulfil the responsibility of providing information about RUD, do not have the desired level of interest (12). In the study by Serce and Bakır (22) on this topic, it was reported that physicians had sufficient knowledge about RUD; however, they could prescribe unnecessary drugs as they could allocate less time to patients and as they had to deal with patients constantly due to their intense workload. Additionally, in a study conducted with the aim of determining

the factors affecting the rational drug use of the patients of physicians, it was determined that 77% of the participating physicians did not provide information about the drugs they prescribed to their patients (23). In another study, 69% of physicians were found to provide information about how to use the drug, and 14.4% provided information about the side effects of the drug (24). Individuals who are insufficiently informed about RUD by healthcare professionals try to satisfy their hunger for information by reading the medication package insert (12). However, since the information in the medication package insert is mostly written in medical language, and there may be differences in the literacy skills of individuals living in each region, what is written in the medication package insert might not be understood by the patient or their legal guardians. In this study, the rate of the participants who showed rational drug use behaviour while using drugs for their children was only 59%. This may be attributed to the fact that the majority of the participants had high school degrees at most, the majority were non-employed female participants, and healthcare professionals in Turkey were unable to fulfil their responsibility to provide sufficient information due to their workload.

This study had some limitations. First of all, information on the drug use habits and behaviours of the participating individuals was obtained through the participants' own reports. When the current literature was reviewed, it was determined that studies conducted outside Turkey mostly included the rational use of antibiotics, and there were few studies on general drug use habits. Additionally, RDUS is a scale in Turkish, and there are no studies conducted in different countries using this scale yet. This situation created a limitation in discussing the results of this study alongside studies conducted in different countries.

It was concluded that parents displayed incorrect attitudes and behaviours regarding the use of drugs for their children. The reasons for the families' lack of knowledge about RUD should be investigated in more detail and eliminated. Parents need to be informed about the aim of RUD using

appropriate communication channel. In this context, multi-directional, long-term, well-planned, which use appropriate tools to reach the target group in cooperation with experts, healthcare professionals, and civil society organizations are required.

Acknowledgements

The authors wish to thank all participants for their invaluable contribution to this study

REFERENCES

1. World Health Organization. The rational use of drugs: Report of the Conference of Experts Nairobi 25-29 November; 1985.
2. World Health Organization. Promoting Rational use of Medicines: Core Components. WHO Policy Perspectives on Medicines. Report WHO/EDM/2002.3. Geneva: WHO; 2002.
3. Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur O. Attitudes and behavior of drug usage in applicants to primary health care center. *Dicle Med J.* 2011;38:458-465.
4. Yılmaz M, Kırbıyıkoglu FI, Arıcı Z, et al. Determination of rational drug use by patients at a dentistry faculty hospital. *ERU Sağlık Bilimleri Fak Derg.* 2014;2: 39-47.
5. Karakurt P, Hacıhasanoğlu R, Yıldırım A, et al. Medication Use among University Students. *TAF Prev Med Bull.* 2010; 9: 505-512.
6. Beggi B, Asık Z. Evaluation of Rational Drug Use in Patients Applying to Family Medicine Outpatient Clinic. *Ankara Med J.* 2019;19:251-60.
7. Republic of Turkey Social Security Institution. Rational Use of Drugs for Society. <http://www.akilciilac.gov.tr>. Accessed November 21, 2012.
8. Canoglu E, Gungor HC, Bozkurt A. Medicine usage in pediatric dentistry. *J Hacettepe Faculty Dentistr.* 2009; 33: 30-44.
9. Demirtas Z, Dagtekin G, Saglan R, et al. Validity and reliability of rational drug use scale. *ESTUDAM Public Health Journal.* 2018; 3:37-46.
10. Aktas H, Selvi H. Erişkinlerde akılcı ilaç kullanımı farkındalık ölçeğinin geliştirilmesi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg.* 2019;12:439-447
11. Ekici MA, Kurutcu S, Uysal B. Measurement of rational drug use knowledge level in adults. *JSHSR.* 2019;6:179-189.
12. Yılmaz M, Güler N, Güler G, et al. Some behaviors a group of the womens related drug use: Is it rational? *CMJ.* 2011;33: 266-277.
13. Padley SD, Chaudhari VL. Impact of public education on rational use of medicines. *Int J Med Sci Public Health.* 2017;6:245-249.
14. Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet.* 2007;369:1047-1053.
15. Bian C, Xu S, Wang H, et al. A study on the application of the information-motivation-behavioral skills (IMB) model on rational drug use behavior among second-level hospital outpatients in Anhui, China. *Plos One.* 2015;10:e0135782.
16. Cokluk O, Sekercioglu G, Buyukozturk S. Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik: SPSS ve LISREL uygulamaları. 2018, *Pegem Akademi*, Ankara.
17. Harrington D. Confirmatory factor analysis. 2009. Oxford University Press, Newyork USA.
18. Malinowska KS, Kaczmarek U, Zietek M, et al. Validation of the Polish version of the oral health impact profile-14. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24:129-137.
19. Patel V, Vaidya R, Naik D, et al. Irrational drug use in India: a prescription survey from Goa. *J Postgrad Med.* 2005: 51: 9-12
20. Salako NO, Rotimi VO, Adib SM, et al. Patterns of antibiotic prescription in the management of oral diseases among dentists in Kuwait. *J Dent.* 2004; 32: 503-509
21. Palmer NAO, Peeling R, Ireland RS, et al. A study of therapeutic antibiotic prescribing in national health service general dental practice in England. *Br Dent J.* 2000; 188: 554-558.
22. Serce O, Bakır M. Longer time spent for patient in outpatient setting is associated with lower antibiotic prescription. *The Journal of Current Pediatrics.* 2013; 11: 45-50.
23. Akıcı A, Kalaca S, Ugurlu MU, et al. Evaluation of rational drug use of general practitioners' in management of elderly patients. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2001; 4: 100-105.
24. Ozata M, Aslan S, Mete M. Effects of rational drug use on patient safety: Determining the factors affecting physicians' rational drug use. *SUSBED.* 2008; 20:529-542.

Diyet ve Egzersizin Aksaray da yaşayan Çocuklarda Obezite Üzerine Etkisi

The Effect of Diet and Exercise on Obesity in Children Living in Aksaray

¹Hüseyin Erdal, ²Mehmet Semih Demirtaş

¹Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

²Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Aksaray, Türkiye

Özet

Aşırı kilo ve obezite şişmanlık olarak tanımlanmaktadır. Bu durum hem çocukların hem de yetişkinlerin sağlık durumlarını bozmaktadır. Biz bu çalışmada obez çocuk hastalarda diyet ve egzersiz uygulamasının etkilerini incelemeyi amaçladık. Tanımlayıcı tipteki bu çalışmanın örneklemini Aksaray Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Kasım 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında kilo alma/obezite şikayeti ile başvuran 30 hasta ile retrospektif olarak toplandı. Çalışmaya katılan katılımcılara, obez/aşırı kilolularda önerilen FITT (sıklık, zaman, tip, şiddet) egzersiz programı uygulanmıştır. İki ay sonra kontrole çağrılan hastaların Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), kilo ve rutin kan tetkikleri tekrarlandı. Hastaların kilo farklarına bağlı olarak HOMA-IR deki değişimleri incelendiğinde pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.583$; $p=0.001$). Erkek ve kız hastalar için kilo farklarına bağlı olarak HOMA-IR deki değişimlere bakıldığında sırasıyla ($r=0.624$; $p=0.013$) ve ($r=0.682$; $p=0.005$) pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Trigliserit ve HOMA-IR arasında anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı ($r=0.721$, $p=0.001$). HDL ve HOMA-IR arasındaki ilişkiye diyet + egzersiz öncesi bakıldığında anlamlı ve negatif yönde korelasyon ($r=-0.551$, $p=0.002$), diyet + egzersiz sonrası bakıldığında ise anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptandı ($r=-0.443$, $p=0.014$). LDL ve HOMA-IR arasında korelasyon saptanmadı ($r=-0.234$, $p=0.260$). İnsülin ve HOMA-IR arasında pozitif ve yüksek oranda anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.981$, $p=0.0001$). LDL kolesterol ve kilo verme arasında belirgin bir korelasyon saptanamamasına rağmen ($r=-0.091$, $p=0.664$), 2 aylık aile temelli diyet + egzersiz tedavisi yaklaşımı onucunda LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir düşüşün olması bu çalışmada saptanan önemli sonuçlardan birisi idi ($r=0.725$, $p=0.0001$).

Anahtar Kelimeler: Diyet; egzersiz; HOMA-IR; obezite; çocuk; adolesan

Abstract

Overweight and obesity are defined as being overweight. This situation impairs the health status of both children and adults. In this study, we aimed to examine the effects of diet and exercise on obese children. The sample of this descriptive study was retrospectively collected with 30 patients who were admitted to the Aksaray University Pediatrics outpatient clinic between November 2019-December 2020 with complaints of weight gain / obesity. FITT (frequency, time, type, severity) exercise program was applied to the participants in the study in obese / overweight patients. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), weight and routine blood tests were repeated for the patients who were called for control two months later. When the changes in HOMA-IR due to the weight differences of the patients were examined, a positive and significant correlation was found ($r = 0.583$; $p = 0.001$). When the changes in HOMA-IR due to weight differences for male and female patients were examined, a positive significant correlation was found ($r = 0.624$; $p = 0.013$) and ($r = 0.682$; $p = 0.005$), respectively. A significant and positive correlation was found between triglyceride and HOMA-IR ($r = 0.721$, $p = 0.001$). When the relationship between HDL and HOMA-IR was examined before diet + exercise, there was a significant and negative correlation ($r = -0.551$, $p = 0.002$), and a significant and negative correlation after diet + exercise ($r = -0.443$, $p = 0.014$). There was no correlation between LDL and HOMA-IR ($r = -0.234$, $p = 0.260$). A positive and highly significant correlation was found between insulin and HOMA-IR ($r = 0.981$, $p = 0.0001$). Although no significant correlation was found between LDL cholesterol and weight loss ($r = -0.091$, $p = 0.664$), a significant decrease in LDL cholesterol levels after a 2-month family-based diet + exercise therapy approach was one of the important results found in this study ($r = 0.725$, $p = 0.0001$).

Keywords: Diet; exercise; HOMA-IR; obesity; children; adolescent

Correspondence:

Hüseyin ERDAL
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Aksaray, Türkiye
e-mail: herdalyfa@gmail.com

Received 30.03.2021 Accepted 15.06.2021 Online published 17.06.2021

Erdal H, Demirtaş MS, The Effect of Diet and Exercise on Obesity in Children Living in Aksaray, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6) 600-608 Doi: 10.20515/otd.905673

1. Giriş

Aşırı kilo ve obezite şişmanlık olarak tanımlanmaktadır. Bu durum hem çocukların hem de yetişkinlerin sağlık durumlarını bozmaktadır. Son on yılda obezitedeki artışın, metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı tespit edilmiş, ve bu durumun yüksek sağlık harcama maliyeti ve yaşam kalitesindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2). Küresel anlamda obezite, giderek artan oranda çocuk popülasyonunu etkilemektedir. Benzer şekilde ülkemizde de çocuk ve gençlerde obezite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (3). Bu durumun meydana gelmesinde hazır gıda ile beslenme, sedenter yaşam tarzı, elektronik cihazların aşırı kullanımı, sosyoekonomik durum ve fiziksel aktivite eksikliği çok önemli bir rol oynamaktadır (4). Gelişmekte olan ülkelerde çocuk yaş grubunda obezite sayısındaki artış ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve bu durumla mücadele edebilmek için çeşitli strateji planları yapılmaktadır. Buradaki amaç hem ekonomik olarak ortaya çıkan yüksek maliyetin azaltılması hem de bireylerin sağlıklı bir yaşam sürmesinin teşvik edilmesidir. Avrupa Bölgesi'ndeki tüm yetişkinlerin yarısı ve çocukların ise beşte biri aşırı kiloludur. Bu çocukların da üçte biri obez olup, rakamlar hızla artmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesi'nde üye ülkeler tarafından okul çağı çocuklarının şişmanlık durumlarını izlemek amacıyla, 2010 yılında yapılan çocukluk dönemi şişmanlığın izlenmesi araştırmasında okul çağı çocuklarının %40'ına yakınının vücut ağırlığının normalin üzerinde olduğu, bu çocukların %15'inin de obez olduğu belirtilmiştir (6). Türkiye İstatistik Kurumunun 2016 yılında yaptığı çalışmaya göre Türkiye'de 15 yaş ve üzeri obez bireylerin oranı %19,6 olarak gösterilmiştir (7).

Fiziksel aktivite ve diyet, obezitenin önlenmesinde ve yönetilmesinde adeta bir köşe taşıdır (8). Büyüme çağında optimum beslenme ve fiziksel aktivitenin birlikte uygulanması sağlıklı bir fiziksel büyümeyi sağlayarak, obezite riskini azaltmaktadır. Çocuklarda yüksek düzeyde enerji harcanmasını sağlayan fiziksel aktivite,

çocukların sağlıklı kilo durumuyla doğrudan ilişkili olup, aynı zamanda çocukların klinik sonuçlarıyla da koreledir. Düşük fiziksel aktivite tipik olarak artmış kardiyometabolik ve vasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, hem normal kilolu hem de fazla kilolu çocukların fiziksel aktivite ve egzersiz seviyelerinin artırılması ve oturma sürelerinin azaltılması, aşırı kilo alımını önlemeye yardımcı olacaktır (9,10). Çocukluk çağında ortaya çıkan obezite ciddi sağlık sorunlarına neden olmakta ve erken dönemde müdahale edilmez ise olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Vücudun organ ve sistemlerini olumsuz yönde etkilemekte olup, hipertansiyon, insülin direnci, Tip 2 diyabet mellitus ve karaciğer yağlanması gibi durumlara neden olmaktadır (11).

Bu çalışmada obez tanısı alan çocuk hastalarda diyet ve egzersiz uygulamasının etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Örneklem

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmanın örneklemini Kasım 2019- Kasım 2020 tarihleri arasında Aksaray Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ilk başvurusunda, kilo alma/obezite şikayeti ile başvuran 40 hastadan retrospektif olarak dosya taraması ile yapılması planlandı. 2 ay sonraki kontrol muayenesine gelmediği tespit edilen 6 hasta ve çalışmada verilerinin kullanılmasına onay vermeyen 4 hasta çalışmadan çıkarılmış ve toplamda 30 katılımcı ile çalışma yapılmıştır.

Verilerin toplanması

Polikliniğe başvuran hastaların rutin muayeneleri yapılmış, ek bir hastalığı bulunmayan 10-18 yaş arasında kilo alma/verememe şikayetiyle polikliniğe başvuran hastalar arasından gönüllülük esasına göre belirlenmiştir. İlk başvuru esnasında hastaların kiloları Neyzi'nin (12) 2015 Türk Çocuklarında Persentil değerlerindeki referans aralıklarına göre yaş/cinsiyete göre değerlendirilmiş, >97 persentil olan hastalar çalışmaya dahil

edilmiştir. Kilosu +2 standart sapmanın altında kalanlar, ek hastalığı olanlar, çalışmaya katılmak istemediklerini beyan etmiş olanlar ve kontrol muayenesine başvurmamış olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan katılımcılara, obez/aşırı kilolularda önerilen, orta şiddette FITT (sıklık, zaman, tip, şiddet) egzersiz programı uygulanmıştır (16). Bu kapsam dahilinde hastalara rutin olarak aerobik egzersiz tipinde kondisyonu sağlaması adına, günlük 10.000 adım atması veya haftada 3 gün en az 30 dk. süre ile bisiklet sürülmesi 2 aylık (8 haftalık) rutin takipleri süresince, ebeveyn gözetiminde yaptırılmıştır (17). Ailelerden bu konuda gözlemci olması ve gerektiğinde bireye eşlik ederek teşvik edilmesi sağlanmıştır. 2 ay sonunda muayene gelen hastalardan egzersiz faaliyetlere uyup uymadığı aile ile birlikte değerlendirilmiş, rutin egzersiz programına uymayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Katılımcıların uygulayacağı diyet bireyin ve ailenin yeme örneği baz alınarak, ve ailenin sosyo-ekonomik durumu da göz önünde bulundurularak, her bireye özel olarak hazırlanmıştır. Diyet hazırlanırken çocuğun büyüme ve günlük aktivitesi de göz önüne alınarak, gerekli besin maddelerini içermesine, ve günlük verilen diyetin ortalama kalori düzeyinin 1500-1800 arasında olmasına dikkat edilmiştir. Uygulanan diyet listesi diyetisyen tarafından hazırlanmıştır.

Hastalardan tam kan sayımı (CBC), Aspartat transaminaz (AST) ve Alanin transaminaz (ALT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) İnsülin, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, Trigliserit, serbest T4 düzeyi, Tiroit Stimulan Hormon (TSH) bakıldı. Hastaların Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) indeksi, Açlık İnsülin (mIU/L)xAçlık Kan Şekeri (mg/dL)/405 formülüne göre hesaplandı. Diyetisyene yönlendirilen ve diyetleri kendilerine uygun şekilde hazırlanan hastalar poliklinikte “HEEADSS” uygulaması (13) ile uygun ortam ve mahremiyet gözetilerek mevcut durum ve tedavi planı aile ile birlikte hastalara anlatıldı. Hastaların verilen diyet tedavisinin yanında yapacakları günlük veya haftada 3

gün olacak şekilde aktivite/egzersiz planları düzenlendi. Ailenin diyet ve egzersiz planlarının gerçekleşmesinde bireye yardımcı olması gerekliliği anlatıldı ve çalışmada pozitif yönlü motivasyon açısından destekleri istenildi. 2 ay sonra kontrole çağrılan hastaların kilo ölçümleri, rutin kan tetkiklerine tekrar bakıldı ve hastalar ile diyet uyum, egzersiz durumları birlikte değerlendirildi. Ailelerden bu dönem zarfında “diyet uyum, destek ve motivasyon” konularında ayrıntılı olarak bilgi alındı.

Etik

Katılımcılara araştırma ile ilgili gerekli açıklama ve çalışma prosedürleri anlatıldıktan sonra, tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Etik Kurallarına (Helsinki Bildirgesi) uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu anket Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu tarafından (2021-05) onaylanmıştır. Katılımcılara, katılımlarının gönüllü olduğu ve verilerin anonimlik, mahremiyet ve gizliliğinin garanti edildiği konusunda güvence verildi. Ayrıca, katılımcılar/aileler yazılı bir bilgilendirilmiş onam imzalanmadan önce çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirildiler.

İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Çalışmamızda nicel verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri verilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelendi. $p < 0,05$ olarak elde edilen sonuçlar anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uyan veriler arasında Pearson korelasyon analizi uygulandı.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen erkek ve kız hastaların ortalama yaşı sırasıyla 11.67 ± 2.61 ve 13.40 ± 2.50 idi. Erkek ve kız hastaların ALT ve AST ortalamaları sırasıyla $(25.87 \pm 8.99;$

27.20 ± 8.43 U/L) ve (15.60 ± 5.23; 21.0 ± 5.26 U/L) idi. Bunun yanında hastaların TSH ortalamaları 3.06 ± 1.31 µIU/mL, total kolesterol ortalamaları ise 175.93 ± 28.15 mg/dL idi. Hastaların egzersiz öncesi ve sonrası trigliserit ortalamaları 125.32 ± 70.17 mg/dL ve 118.36 ± 54.11 mg/dL idi. Çalışmamızdaki hastaların HDL ortalamaları sırasıyla 48.23 ± 9.03 mg/dL idi. Hastaların diyet + egzersiz öncesi LDL kolesterol ortalamaları 105. ± 27.44 mg /dL ve diyet + egzersiz sonrası LDL ortalamaları ise 101.14 ± 29.58 mg/dL idi. Total kolesterol ortalamaları ise 175.93 ± 28.15 mg/dL, ortalama glukoz değerleri ise 89.36 ± 8.40 mg/dL idi. Bunun yanında erkek ve kız hastaların ortalama kilosu sırasıyla 78,0 ± 18,84 kg ve 72,83 ± 12,28 kg idi. Çalışmamızdaki hastaların kilo farkları 2.43 ± 2.55 kg, trigliserit farkları -1.40 ± 4.43 mg/dL ve HOMA-IR farkları ise 1.93±2,68 idi. Erkek hastaların kilo farkları 2.66 ± 2.72 kg, kız hastaların ise 2.20 ± 2.45 kg idi. Trigliserit farkları ise erkek hastalar için 0.46± 51.22 mg/dL, kız hastalar için -3.26 ± 38.19 mg /dL idi. HOMA-IR farkları erkek hastalar için 2.30± 3.64, kız hastalar için 1.56 ± 1.13 idi. İkinci bakılan lipit profili değerlerinde kolesterol seviyesi >200 mg/dl üzerinde olan 3 hastamızda (%10) hiperkolesteremi saptandı. Erkek ve kız çocukların diyet + egzersiz öncesi ve diyet + egzersiz sonrası lipit parametreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 2; Tablo 3).

Farklar, egzersiz + diyet sonrasındaki ölçümlerden egzersiz + diyet öncesi yapılan ölçümler çıkarılarak elde edildi. Hastaların kilo farklarına bağlı olarak HOMA-IR deki

değişimleri incelendiğinde pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0.583; p=0.001, Figür 1-a). Erkek ve kız hastalar için kilo farklarına bağlı olarak HOMA-IR deki değişimlere bakıldığında sırasıyla (r=0.624; p=0.013, Figür 1- b) ve (r= 0.682; p=0.005, Figür 1-c) pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi. Trigliserit ve HOMA-IR arasında anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı (r= 0.721, p=0.001, Tablo 1). HDL ve HOMA-IR arasındaki ilişkiye diyet + egzersiz öncesi bakıldığında anlamlı ve negatif yönde korelasyon (r=-0.551, p=0.002); diyet + egzersiz sonrası bakıldığında ise anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptandı (r= -0.443, p= 0.014). LDL ve HOMA-IR arasındaki ilişkiye bakıldığında ise korelasyon saptanmadı (r=-0.234, p=0.260). Çalışma grubunda insülin ve HOMA-IR ilişkisi değerlendirildiğinde ise pozitif ve yüksek oranda anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0.981, p=0.0001). Cinsiyet üzerinden karşılaştırılma yapıldığında ise erkek hastalarda trigliserit ve HOMA-IR arasında yüksek düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0.825, p=0.0001). Kız hastalarda bakıldığında ise korelasyon saptanmadı (r=0.130, p=0.658). Hastaların kilo farklarına bağlı olarak LDL seviyelerindeki değişim farkı incelendiğinde, kilo farkı ile LDL arasında ilişki saptanmadı (r=-0.091, p= 0.664). Benzer şekilde diyet ile kilo farkı arasındaki ilişki incelendiğinde LDL seviyeleri arasında ilişki saptanmadı (r=-0.151, p=0.442). Bunun yanında diyet + egzersiz öncesi LDL düzeyleri ile diyet + egzersiz sonrası LDL düzeyleri arasında yüksek düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0.725, p=0.0001, HOMA).

Tablo 1. Trigliserit ve HOMA-IR arasındaki ilişki

		Trigliserit/önce*	HOMA-IR/önce*	Trigliserit +	HOMA-IR ⁺
Trigliserit/önce*	r	1	,721 ^{&}	,884 [^]	,554
	p		,000	,000	,002
HOMA-IR /önce*	r	,721 ^{&}	1	,655 ^{&}	,778 ^{&}
	p	,000		,000	,000
Trigliserit ⁺	r	,884 [^]	,655 ^{&}	1	,523
	p	,000	,000		,003
HOMA-IR ⁺	r	,554	,778 ^{&}	,523	1
	p	,002	,000	,003	

&yüksek düzeyde korelasyon ; ^ çok yüksek korelasyon

*Diyet + egzersiz tedavi öncesi değerler ; +: Diyet ve egzersiz tedavi sonrası değerler

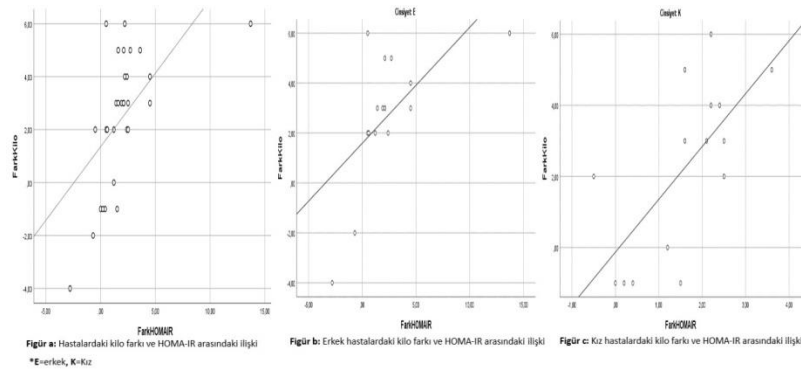


Figure 1. Kilo farkı ve HOMA-IR arasındaki ilişki

Tablo 2. LDL ve HOMA-IR arasındaki ilişki

		HOMA-IR/önce*	HOMA-IR ⁺	LDL/önce*	LDL ⁺
HOMA-IR/önce*	r	1,000	0,537	-0,100	-0,168
	p		0,002	0,635	0,392
HOMA-IR ⁺	r	0,537	1,000	-0,253	-0,187
	p	0,002		0,223	0,341
LDL/önce*	r	-0,100	-0,253	1,000	0,813
	p	0,635	0,223		0,000
LDL ⁺	r	-0,168	-0,187	0,813	1,000
	p	0,392	0,341	0,000	

*yüksek düzeyde korelasyon ; ⁺ çok yüksek korelasyonDiyet + egzersiz tedavi öncesi değerler ; ⁺ Diyet ve egzersiz sonrası değerler

Tablo 3. Erkek çocuklarda diyet + egzersiz öncesi ve sonrası lipid parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Diyet + egzersiz öncesi (n=30)	Diyet + egzersiz sonrası (n=30)	p
HDL	46.5 ± 7.6	47.1 ± 5.9	0.653
LDL	108.1 ± 29.7	102.6 ± 26.4	0.380
Trigliserit	135.3 ± 74.4	125.8 ± 62.1	0.223
Total kolesterol	172.7 ± 29.5	176.8 ± 26.6	0.386
HOMA-IR	6.3 ± 5.1	4.0 ± 2.4	0.028

P<0.05, Paired T test HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 4. Kız çocuklarda diyet + egzersiz öncesi ve sonrası lipid parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Diyet + egzersiz öncesi (n=30)	Diyet + egzersiz sonrası (n=30)	p
HDL	50.0 ± 10.2	58.5 ± 18.2	0.125
LDL	102.6 ± 26.4	99.7 ± 33.4	0.634
Trigliserit	115.4 ± 66.9	110.9 ± 45.6	0.906
Total kolesterol	179.1 ± 27.4	170.8 ± 36.5	0.345
HOMA-IR	3.8 ± 1.7	2.3 ± 1.1	0.0001

P<0.05, Paired T test HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

4. Tartışma ve Sonuç

Çocukluk çağı obezitesinin özellikle adölesan dönemde görülen sıklığında meydana gelen artış, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, dünyanın birçok ülkesinde giderek artan ciddi bir endişe kaynağıdır (14,15). Obezitenin çocukluk yaş grubundaki tedavisi için farmakoterapi seçenekleri çok sınırlıdır. Bu nedenle, uygun beslenme, egzersiz ve davranış değişikliğini vurgulayan kapsamlı bir yönetim programı oluşturmak çok önemlidir. Beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri, çocukluk çağı obezitesine yönelik tedavi yaklaşımının temeli olmaya devam etmektedir (16). Aşırı kilolu ve obez çocukların normal kilolu akranlarına göre, obez yetişkinler olma riskinin daha yüksek olduğu ve bu duruma katkıda bulunan en önemli faktörün düşük fiziksel aktivite seviyeleri olduğu gösterilmiştir (17,18). Enerji dengesini düzenlemek, yani enerji harcamasına kıyasla orantısız şekilde yüksek enerji alımını tersine çevirmek için aktivite değişikliği gerekmektedir (19).

Çocuk ve ergenlerin sağlıklı büyüme ve gelişmesi için fiziksel aktivite gerekli bir uygulama olup, aşırı kilolu ve obezite olmaya yatkınlığın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak gelişebilecek komorbid durumların risklerini de görülmesini azaltmaktadır (20,21). 21. yüzyılın getirdiği teknolojik gelişmeler, teknolojik cihazlar ve özellikle taşınabilir elektronik cihazların (TEC) kullanımının daha fazla olmasına ve dolayısıyla çocukların ve adölesanların enerji tüketiminin azalmasına sebep olan önemli etkenlerdir (21,22). Ayrıca yapılan çalışmalarda obez gençlerin, obez olmayan akranlarına göre fiziksel olarak daha az aktif olduklarını; televizyon izlemek ve diğer TEC kullanımı gibi daha az efor sarfedilen uygulamalar ile daha fazla zaman geçirdiklerini göstermektedir (23-25). Fiziksel aktivite, daha yüksek düzeyde enerji harcanması yoluyla çocukların sağlıklı kilo durumlarıyla doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite düzeyi aynı zamanda adölesan ve çocukların sağlık durumlarıyla yakından ilişkilidir. Düşük fiziksel aktivite seviyeleri tipik olarak artmış kardiy-

metabolik ve vasküler hastalık riski ile yakından ilişkilidir (26). Bundan dolayı, aşırı kilolu çocukların fiziksel aktivite ve egzersiz seviyelerini artırmaya ve oturma sürelerini azaltmaya teşvik etmek, obezite ve buna bağlı olarak gelişebilecek olan sağlık risklerini önlemeye yardımcı olacaktır (27). Obezite ile yapılan bir çalışmada (28), fiziksel aktivite ve obezite arasında iki ana bağlantı vurgulanmış: Birinci olarak fiziksel aktivite ile günlük enerji tüketimini artırmak ile iştahı potansiyel olarak bastırmak olarak belirtilmiştir. Fiziksel aktivite ile obezite arasındaki güçlü bağlantının bir diğer açıklaması, fiziksel aktivitenin bireylerin enerji harcamalarını artırarak kilolarını daha kolay kontrol etmelerini sağlayan “karşılıklı nedensellik” olarak adlandırılan durumdur (29). Thivel ve ark.’nın yapmış oldukları çalışmada sabah saatlerinde yapılan yoğun egzersizin obez adölesanlarda enerji alım düzeyinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. Bunun yanında yoğun egzersizin enerji alımı üzerindeki etkisinin diyet ve fiziksel aktivite sonrasında da etkisini devam ettirdiğini göstermişlerdir. Bu durumun obezite tedavisinde yoğun egzersiz uygulamasının negatif enerji dengesi oluşturmak için önemli bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (30). Literatürde yapılan çalışmalarla benzer şekilde, çalışmamızda bulduğumuz önemli sonuçlardan birisi olan 2 aylık takipte önerilen fiziksel egzersiz uygulaması ile kilo verme arasındaki ilişki erkek çocuklarda 2.66 ± 2.72 , kız çocuklarda ise 2.20 ± 2.45 oranında bulunmuştur. Kilo vermenin HOMA-IR ile ilişkisi incelendiği zaman erkek çocuklarda ($r=0.624$; $p=0.013$); kızlarda ise ($r=0.682$; $p=0.005$) pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Spor ve fiziksel aktivite ile sağlıklı bir biçimde kilo verme kontrolü, aşırı ve kontrolsüz kilo vermeye göre vücut kondisyonunu artırır, kas-iskelet ağrısını ve rahatsızlığını azaltır. Aksi bir durumda ise fiziksel aktivite uygulamaları birey için daha zor olmaktadır (31).

Son yıllarda önemli ölçüde artan çocukluk çağı obezitesini önlemeye yönelik bir müdahale kategorisi, aile temelli müdahale kavramıdır. Bu kavram, çocukluk çağına

obezitenin önlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisini içeren 15 profesyonel organizasyon tarafından yapılan 2007 yılında bir çalışmadan kaynaklanmaktadır (32,33). Ebeveynler, çocukların enerji dengesini (diyet, fiziksel aktivite, teknolojik aletlerin kullanımı ve uyku) etkileyen dört davranışı destekleme ve yönetimindeki son derece etkili rolleri göz önüne alındığında, diyet ve tedavi müdahalelerinde yardımcı olmaktadır (34). Bu sadece ebeveynlerin uygulamalarını ve kurallarını değil, aynı zamanda çocukların bulunduğu ortamları ve ebeveynlerin kendi davranış alışkanlıklarının çocuklar tarafından benimsenmesini de içerir. Bu incelemeler, müdahale etkinliği hakkında kapsamlı bilgiler aktarırken, bilgi tabanındaki boşlukları ortaya çıkaramazlar (35,36). Obezite tedavisinde aile bazlı müdahalelerin etkin bir şekilde uygulanması tedavi gören çocuk hastaların yaş ve obezite durumu ile yakından ilişkilidir. Danielsson ve ark.'nın 14-16 yaş arası adölesan çocuklarda belirli sürelerde uygulamış olduğu davranış tedavisi sonucunda, vücut ağırlığında kayda değer bir azalma görülmemiştir. Fakat, 6-8 yaş aralığında yüksek oranda obeziteye sahip çocuklarda, orta derecede obezite varlığı olan çocuklar ve 14-16 yaş arası çocuklara göre kayda değer sonuçların elde edildiği rapor edilmiştir. 6-8 yaş grubundaki davranış tedavisi uygulamasının 14-16 yaş arası grubuna göre daha başarılı olduğunu göstermiştir. Bu durum bize iletişim ve uyum sorununun daha fazla yaşandığı 14-16 yaş arası adölesan grupta aile bazlı tedavi yaklaşımının etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir (37). Aile bazlı müdahaleler arasında: Ebeveynlerin çocuklarının öncelikli olarak diyet ve fiziksel aktiviteye odaklanmasını takip etmesi; elektronik alet kullanımına bağlı uyku düzeni kontrolü; arkadaşlık çevresinde ve sosyal ortamlardaki adölesanın davranışlarındaki değişimler; sosyokültürel seviyedeki değişimin takibi bu müdahaleler arasında sayılabilir (38,39). Robertson ve ark.'nın 115 aile ile yapmış olduğu çalışma sonucunda, aile bazlı tedavi yaklaşımının obezite yönetiminde etkili olduğunu göstermiştir. Bunun yanında, tedavi bazlı yaklaşımın yalnızca hasta üzerinde değil aynı zamanda sağlık sistemi ve toplum üzerinde kost-efektif etkileri olduğunu da

gösterilmiştir (40). Çalışmamızda uyguladığımız benzer aile tedavi yaklaşımının, diyet öncesi ve sonrasında hastaların kilo vermelerini etkilediğini anlamlı olarak bulduk ($r=0.583$; $p=0.001$, Figür 1-a). Özellikle ailelerin dahil edildiği bu programda hastanın tedaviye uyumu, devamlılığı ve ailenin hasta üzerindeki olumlu etkisi gözlemlenmiştir.

Artmış total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, obez çocuklar ve adölesanlar arasında nispeten daha yaygındır. Bu, obezitenin pediatrik hiperkolesterolemi için bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini ve obez çocukların anormal lipid profilleri açısından taranması gerektiğini göstermektedir (41). Obez çocuklar ve ergenler arasında hiperkolesteroleminin klinik etkileri daha iyi anlaşılmaktadır ve çocukluk dönemindeki yüksek kolesterol düzeylerinin yetişkin yaşamdaki hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Ayrıca, çocuklar ve adölesanlar arasındaki lipid anormallikleri, daha yüksek insülin direnci ve hipertansiyon riskleri ile ilişkili olup, sekonder kalp hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (42). Lubia ve ark.'nın Meksika'da 49 obez çocuk ile yapmış olduğu diyet çalışmasında dört aylık diyet uygulaması sonucunda LDL ve total kolesterol düzeylerinin azaldığını göstermiştir (43). Yapılan bir diğer randomize kontrollü çalışmada 38 obez hastadaki kolesterol seviyelerinin diyet tedavisi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (44). Çalışmamızda 2 aylık takip süresinde diyet ve egzersiz programı sonrasında LDL seviyelerinin azaldığını tespit etmemiz çalışmamızda bulduğumuz en önemli sonuçlardan birisi ($r=0.725$, $p=0.0001$) olup, kilo vermenin tek başına LDL üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı yapılan korelasyon çalışması ile gösterilmiştir ($r=0.091$, $p=0.664$).

Sonuç olarak, obez ve aşırı kilolu adölesanlarda tek başına diyet tedavisinin yerine diyet +egzersiz uygulamasının aile temelli olacak şekilde yönetiminin, hastanın tedaviye uyum ve devamlılığı açısından önemli olduğunu gösterdik. Literatüre daha

büyük katkı sağlamak için çocukluk çağındaki obezite ile ilgili olarak randomize kontrollü çalışmalar ile prospektif kohort çalışmalarının yapılmasının literatüre daha önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

- V. Uluslararası Aksaray Sempozyumu (03-04 Kasım 2020) , Aksaray Üniversitesi

KAYNAKLAR

1. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018;319:1723-25
2. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, et al. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1506-31.
3. Carbone S, Del Buono, M. G Ozemek, et al. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Progress in cardiovascular diseases*, 2019; 62, 327-33.
4. Güngör, N. K. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2014; 6, 129.
5. European Congress on Obesity (2018). <https://eco2018.caso.org/eco-highlights/>
6. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. WHO Media centre 2016.
7. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2017). http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2017_31_20170607.pdf.
8. Hills AP, Byrne NM. State of the science: a focus on physical activity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:40-8.
9. Hills AP, King NA, Armstrong TP. The contribution of physical activity and sedentary behaviours to the growth and development of children and adolescents: implications for overweight and obesity. *Sports Med* 2007; 37: 533-45.
10. Hills AP, Andersen L. B, Byrne N. M. Physical activity and obesity in children. *British journal of sports medicine*, 2011; 45, 866-70.
11. Han JC, Kimm SYS. Childhood Obesity-2010: Progress and Challenges. *Lancet* 2010; 375:1737-48.
12. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:280-93.
13. Smith GL, McGuinness TM. Adolescent Psychosocial Assessment: The HEEADSSS. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2017 ;1;55:24-27.
14. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
15. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 62-76.
16. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. In: Motil KJ, Geffner M (section eds) and Hoppin AG (Deputy ed). Up to date. www.uptodate.com/2013UpToDate.
17. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation, WHO Technical Report Series No. 894. Geneva: WHO, 2000.
18. Hills AP, King NA, Armstrong TP. The contribution of physical activity and sedentary behaviours to the growth and development of children and adolescents: implications for overweight and obesity. *Sports Med* 2007; 37 :533-45.
19. Brown T, Moore TH, Hooper L, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD001871.
20. Hills AP, Okely AD, Baur LA. Addressing childhood obesity through increased physical activity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:543-9.
21. Ludwig DS, Pollack HA. Obesity and the economy: from crisis to opportunity. *JAMA* 2009;301:533-5.
22. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, et al. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. *J Adolesc Health* 2004;35:360-7.
23. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG. Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *J Adolesc* 2004;27:71-85.
24. Caroli M, Argentieri L, Cardone M, et al. Role of television in childhood obesity prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 3):S104-8.
25. Hesketh K, Wake M, Graham M, et al. Stability of television viewing and electronic game/computer use in a prospective cohort study of Australian children: relationship with body mass index. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; 4: 60.
26. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 2005;146:732-7.
27. Barnett LM, Morgan PJ, van Beurden E, et al. Perceived sports competence mediates the relationship between childhood motor skill proficiency and adolescent physical activity and fitness: a longitudinal assessment. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008; 5: 40.
28. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev* 2010;11:202-21.

29. Dwyer T, Hosmer D, Hosmer T, et al. The inverse relationship between number of steps per day and obesity in a population-based sample: the AusDiab study. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:797–804.
30. Thivel, D., Isacco, L., Rousset, S., Boirie, Y., Morio, B., & Duché, P. Intensive exercise: a remedy for childhood obesity?. *Physiology & behavior*, 2011;102, 132-136.
31. Hills AP, Andersen LB, Byrne NM. Physical activity and obesity in children. *Br J Sports Med*. 2011; 45: 866-70.
32. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI, Wisham SL. Progress in preventing childhood obesity: how do we measure up? Washington: National Academy Press, *Institute of Medicine*; 2007.
33. Barlow SE. Expert committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120(Suppl 4):S164–92
34. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin N Am*. 2001;48(4):893–907
35. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, Brownson RC. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2013;14:265–78.
36. Manganello J, Blake N. A study of quantitative content analysis of health messages in U.S. Media from 1985 to 2005. *Health Commun*. 2010;25:387–96.
37. Danielsson P, Kowalski J, Ekblom Ö, Marcus C. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1103–8.
38. Chen AY, Escarce JJ. Family structure and childhood obesity, early childhood longitudinal study—kindergarten cohort. *Prev Chronic Dis*. 2010; 7:A50
39. Gibson LY, Byrne SM, Davis EA, Blair E, Jacoby P, Zubrick SR. The role of family and maternal factors in childhood obesity. *Med J Aust*. 2007;186: 591–5.
40. Robertson, W., Fleming, J., Kamal, A., Hamborg, T., Khan, K. A., Griffiths, F., ... & Thorogood, M. (2017). Randomised controlled trial evaluating the effectiveness and cost-effectiveness of 'Families for Health', a family-based childhood obesity treatment intervention delivered in a community setting for ages 6 to 11 years. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 21(1), 1.
41. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1011–16
42. Belay B, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev*. 2004; 25 :4 –16.
43. Velázquez-López, L., Santiago-Díaz, G., Nava-Hernández, J., Muñoz-Torres, A. V., Medina-Bravo, P., & Torres-Tamayo, M. . Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC pediatrics*, 2014;14, 1-10.
44. Giannini, C., D'Esse, L., D'Adamo, E., Chiavaroli, V., De Giorgis, T., Di Iorio, C., ... & Mohn, A. (2014). Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: a 12-month intervention study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2014;24, 75-82.

Erişkin Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Ataksız Dönemdeki Serum Amiloid A'nın Diğer İnflamatuvar Belirteçlerle Korelasyonu

Correlation of Serum Amyloid A in the Attack-Free Period with Other Inflammatory Markers in Adult Familial Mediterranean Fever Patients

¹Hasan Sözel, ²Fatih Yılmaz, ¹Esin Avşar, ¹Emir Maştaoğlu, ¹Mustafa Serkan Alemdar,

¹Feyza Bora

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya,
Türkiye

²Antalya Atatürk Devlet Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Özet

Bu çalışmanın amacı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olan hastalarda ataksız dönemde serum amiloid A (SAA) ile klinik pratikte sık kullanılan diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya FMF tanısı olan 90 hasta (38 erkek, 52 kadın) dahil edildi. FMF tanısı Tel-Hashomer kriterlerine göre konuldu. Hastalar SAA düzeyine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: yüksek SAA (>6.4 mg/dL), Grup 2: normal SAA (≤6.4 mg/dL). Gruplarda SAA düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın %56.7'sinin SAA değeri >6.4 mg/dL ve %43.3'ünün ≤6.4 mg/dL'di. Grupların serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, ürik asit, albumin, lökosit, lenfosit ve platelet sayısı ile Platelet/Lenfosit oranı (PLO) açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Grup 1'in ortalama fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Nötrofil/Lenfosit oranının (NLO) ve CRP/albumin değerleri grup 2'den istatistiksel olarak daha yüksek ve hemoglobin ortalaması ise daha düşük saptandı. Grup 1'in ortalama nötrofil ve monosit sayısı grup 2'den daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. SAA ile CRP arasında pozitif yönde güçlü, ESH ve CRP/albumin ile pozitif yönde orta, ve lökosit sayısı ve NLO arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptandı. CRP düzeyi FMF hastalarında ataksız dönemde SAA ile en yüksek korelasyonu göstermesi nedeniyle SAA düzeylerinin değerlendirilemediği durumlarda hastalık aktivitesi ve subklinik inflamasyonu öngörmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi; Serum Amiloid A; İnflamasyon; İnflamatuvar Belirteçler

Abstract

The aim of this study is to evaluate the relationship between serum amyloid A (SAA) and other inflammatory markers frequently used in clinical practice in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF). Ninety patients (38 males, 52 females) with a diagnosis of FMF were included in this study. FMF diagnosis was made according to Tel-Hashomer criteria. The patients were divided into two groups according to their SAA levels. Group 1: high SAA (>6.4 mg/dL), Group 2: normal SAA (≤6.4 mg/dL). The correlation between SAA levels and other inflammatory markers in the groups was evaluated. Of the 90 patients included in the study, 56.7% had SAA value >6.4 mg / dL and 43.3% had ≤6.4 mg/dL. There was no significant difference between the groups in terms of serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, uric acid, albumin, leukocyte, lymphocyte and platelet counts and platelet/lymphocyte ratio (PLR). The average fibrinogen, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and CRP/albumin values in group 1 were statistically higher than group 2, and the mean hemoglobin was lower. The mean neutrophil and monocyte count of group 1 was higher than group 2, but this difference was not statistically significant. There was a strong positive correlation between SAA and CRP, moderate positively with ESR and CRP/albumin, and a weak positive correlation between leukocyte count and NLR. Since the CRP level shows the highest correlation with SAA during the attack-free period in FMF patients, it can be used to predict disease activity and subclinical inflammation in cases where SAA levels cannot be evaluated.

Keywords: Familial Mediterranean Fever; Serum Amyloid A; Inflammation; Inflammatory Markers

Correspondence:

Hasan SÖZEL
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
e-mail: dr07hasan@hotmail.com

Received 18.05.2021 Accepted 17.06.2021 Online published 17.06.2021

Sozel H, Yilmaz F, Avsar E, Mastaoglu E, Alemdar MS, Bora F. Correlation of Serum Amyloid A in the Attack-Free Period with Other Inflammatory Markers in Adult Familial Mediterranean Fever Patients, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 609-616
Doi: 10.20515/otd.938690

1. Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), seroz membranlar, eklemler ve deride aseptik inflamasyonun eşlik ettiği tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan ateş ataklarıyla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalığın akut atakları kendi kendini sınırlasa da, bazı hastalarda AA tipi amiloidoz gelişir ve FMF hastalarında ciddi morbiditeden sorumlu böbrek yetmezliğine yol açabilir. Otozomal resesif geçiş gösteren FMF, Akdeniz kıyısı ülkelerinde yaygın olarak görülür. (1,2). Hastalarda pirin proteinini kodlayan ve 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV (Mediterranean fever) geninin mutasyonu interleukin-1 (IL-1)' in aşırı üretimine neden olur (3). IL-1 güçlü bir inflamatuvar sitokindir ve artışına plazmada C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum amiloid A (SAA), fibrinojen seviyesinde artış gibi akut faz yanıtı ve lökositöz eşlik eder (2,4).

Akut faz reaktanları, enfeksiyon, inflamasyon, neoplazi ve travma gibi tetikleyici süreçlere yanıt olarak karaciğer tarafından sentezlenen plazma proteinleridir. Bir akut faz yanıtının ana hedefi, istilacı mikroorganizmaları veya tümör hücrelerini nötralize etmek ve doku onarımını başlatmaktır (5). Akut faz yanıtını indükleyen başlıca sitokinler, tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IL-1 ve interleukin-6 (IL-6)'dır. Bu sitokinler başlıca inflamatuvar bölgelerde makrofajlar ve monositler tarafından salgılanırlar (6). ESR, CRP, SAA ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin atak dönemlerinde serum düzeyleri artar ve genellikle semptomsuz dönemlerde normale döner (7). Son çalışmalar, FMF'de semptomsuz dönemlerde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceğini ve hastalarda amiloidozun subklinik bir FMF periyodu sırasında da gelişebileceğini gösterdi.(8) Nötrofil/Lenfosit oranının (NLO) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLO)'nın sistemik subklinik inflamasyonun göstergeleri olabileceği ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabetik nefropati, maligniteler, ülseratif kolit, karaciğer sirozu ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok hastalık durumunda kronik enflamasyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (9–11). Önceki çalışmalar, FMF

hastalarında NLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (8,12).

FMF hastalarında CRP, SAA ve fibrinojen, S100-A12, TNF- α , adrenomedullin, homosistein, prokalsitonin ve pentraksin-3 gibi birçok biyobelirteç, sitokin ve akut faz reaktanı çalışılmış ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (3–5,13–16).

CRP ve albumin, enflamatuvar aktivitenin ölçümü için yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanlarıdır. CRP pozitif ve albümin ise negatif akut faz reaktanı olarak değerlendirilir. CRP/albumin oranı, CRP nin albumin düzeyine bölünmesi ile elde edilen bir skorlama sistemi olup inflamatuvar durumu yalnız CRP veya albumin ölçümünden daha doğru olarak gösterir (17,18).

Bu çalışmanın amacı, FMF hastalarında ataksız dönemde SAA ile klinik pratikte sık kullanılan diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde FMF tanısı ile takip edilen hastaların dahil edildiği retrospektif, kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı. FMF tanısı Tel-Hashomer tanı kriterlerine göre konuldu (19). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü ataksız dönemde değerlendirildi. Ataksız dönem FMF atağının sonlanmasından en az 2 hafta süre sonra, ateş ve herhangi klinik semptom ve bulgunun olmadığı evre olarak değerlendirildi. Bu dönemde atak öyküsü olmayan için de ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artralji, artrit, miyalji ve erizipel benzeri eritem gibi şikayetlerin son 12 saatte olması atak belirtisi olarak kabul edildi ve hastalar bu yönde ayrıntılı sorgulanarak muayene edildi. Hastalara ait demografik veriler, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkik ve SAA sonuçlarına hastane veri tabanı kullanılarak ulaşıldı. Hastalar SAA düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı (grup 1: SAA düzeyi $>6,4$ mg/dL ve grup 2: SAA $\leq 6,4$ mg/dL). SAA için laboratuvarımızın normal aralığını (0-6,4 mg/dL) ve literatürü (20) de göz önüne alarak grupta kesme değeri

6,4 mg/dL olarak belirledik. Periferik kan sayımındaki nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek NLO, platelet sayısını lenfosit sayısına bölerek PLO ve serum CRP değerini albumin değerine bölerek CRP/Albumin oranını elde ettik.

Tip 2 diabetes, malign hastalık, hematolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar, obezite, aktif enfeksiyon ve FMF dışında inflamatuvar hastalıklar, kolşisin ve proteinüri nedeniyle antihipertansif ilaçlar hariç uzun süreli ilaç kullanımı olan hastalar (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, steroid, asetil salisilik asit, klopidogrel, immunsupresif ilaçlar), splenektomi öyküsü olanlar ve 18 yaşını doldurmamış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü kolşisin tedavisi altındaydı ve hiçbiri IL-1 blokeri kullanmıyordu. Tüm hastalar 1-1.5mg/gün dozunda kolşisin kullanıyordu.

Etik Onay

Çalışma için lokal etik kurul(Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul) onayı alındı (karar tarih/sayı:05.05.2021/327). Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmadı.

Laboratuvar analizi

Tüm hastalardan 10-12 saat açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı analizi için etilen daimin tetra asetik asit tüpleri kullanıldı. Tam kan sayımı parametreleri bir Sysmex XN1000 analizöründe (SysmexCorp.,Kobe Japonya) analiz edildi. Serum örneklerinde CRP düzeyi immünoturbidimetrik yöntemle, kreatinin serumda Jaffe yöntemi ile, ürik asit ürikaz enzimi ile, albümin bromokresol yeşili kullanılarak Siemens Advia 2400 biyokimya oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Almanya). Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (tGFH), CKD-EPI 2009'a (Chronic Kidney Disease Epidemiologic Collaboration) dayalı olarak

aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır: $tGFH = 141 \times \text{dak} (\text{Scr} / k, 1) \times \text{ax maks} (\text{Scr} / k, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Yaş} \times 1,018 [\text{Kadınlar}] \times 1,159 [\text{Siyah ırk}]$. -Scr = serum kreatinin, k = kadınlar için 0,7 ve erkekler için 0,9, a = kadınlar için -0,329 ve erkekler için -0,411. min = Scr / k minimum.

Serum Amiloid A (SAA), Siemens BN ProSpec (Siemens AG, Marburg, Almanya) cihazı kullanılarak nefelometrik yöntemle çalışıldı. SAA için laboratuvarımızın üst sınırı 6,4 mg/L idi. ESH, sodyum sitrat antikoagülanlı tam kan kullanılarak Westergren tekniği ile ölçüldü ve bir saatlik inkübasyondan sonra okuması yapıldı. Plazma örneklerinden fibrinojen analizi ELİSA yöntemi ile Assaypro Human Fibrinogen ELİSA (Cat No: EF1040-1) kit kullanılacak Bio-Tek PowerWave XS cihazı ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma (SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student's t testi kullanıldı. SAA grupları ile cinsiyet arasındaki ilişkinin analizinde Pearson ki-kare testi, diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular ve Analizler

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın yaş ortalaması $37,22 \pm 11,59$ yıl, %57,8'i kadın ve % 42,2'si erkekti. Hastaların 51'inin (% 56,7) SAA düzeyi >6,4 mg/dL (Grup 1) ve 39'unun (% 43,3) ≤6,4 mg/dL (Grup 2)'tü. Her iki grubun yaş ortalamaları (p=0,121) ve cinsiyet dağılımları (p=0,128) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca grupların serum kreatinin (p=0,120), tGFH (p=0,996), ürik asit (p=0,413), albümin (p=0,856), lökosit (p=0,355), lenfosit (p=0,231), platelet (p=0,746) ve PLO

($p=0,316$) değerleri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

SAA $>6,4$ mg/dL olan grup 1'in medyan fibrinojen ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$), ESH ($p<0,001$), NLO ($p=0,015$) ve CRP/albumin ($p<0,001$) değerleri, SAA $\leq 6,4$ mg/dL olan grup 2'den istatistiksel olarak daha yüksek ve ortalama hemoglobin değeri ise ($p<0,001$) ise daha düşüktü. Grup 1'in medyan nötrofil ve monosit değerleri daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,084$ ve $p=0,080$) (Tablo 1).

Korelasyon analizi

SAA ile yaş ($p=0,429$), kreatinin ($p=0,121$), tGFH ($p=0,584$), ürik asit ($p=0,283$), albumin ($p=0,889$), lenfosit ($p=0,583$), platelet ($p=0,331$) ve PLO ($p=0,116$) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak SAA ile fibrinojen ($r=0,682$, $p<0,001$) ve CRP ($r=0,674$, $p<0,001$) arasında pozitif yönde güçlü, ESH ($r=0,563$, $p<0,001$) ve CRP/albumin ($r=0,589$, $p<0,001$) ile pozitif orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. SAA ile hemoglobin arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon belirlendi ($r=-0,325$, $p=0,002$). SAA ile lökosit ($r=0,308$; $p=0,003$), nötrofil ($r=0,381$; $p<0,001$), monosit ($r=0,358$; $p=0,001$) ve NLO ($r=0,356$; $p=0,001$) arasında pozitif yönde zayıf ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 2).

4. Tartışma ve Sonuç

Tek merkezli, retrospektif, kesitsel bu çalışmada; FMF hastalarında ataksız dönemdeki SAA düzeyi ile klinik pratikte sık kullanılan diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirmesi ve ataksız dönemdeki subklinik inflamasyonu predikte eden ve amiloidozu öngördüren inflamatuvar belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada SAA ile CRP arasındaki pozitif yönde güçlü korelasyon, ESH ve CRP/Albumin arasında pozitif yönde orta düzeyde, lökosit sayısı ve NLO ile pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu saptandı. FMF'li hastalarda bir atağın karakteristik özellikleri, sıklıkla birkaç saatten 3-4 güne kadar süren ve kendini sınırlayan yüksek ateş, serözit ve cilt bulgularıdır. Sıklıkla artrit ile

ilişkili olan erizipel benzeri eritem, alt ekstremitelerin distal ucunu, genellikle diz ile ayak bileği arasında ve ayak bileğine komşu proksimal ayağın sırtını tutmaya eğilimlidir (12,21,22).

FMF'nin en önemli komplikasyonu kolşisin tedavisine rağmen devam eden subklinik inflamasyonun tetiklediği amiloidozdur. FMF'li hastaların önemli bir kısmında, SAA ataksız dönemlerde yüksek kalır ve amiloidoz gelişme riskini artırır. Berkun ve arkadaşlarının çalışmasında, ataksız dönemdeki FMF hastalarının üçte birinde yüksek SAA düzeylerinin devam ettiğini, SAA düzeyi ölçümünün FMF tanısında ve kolşisin dozunun ayarlanmasında yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Çünkü çalışmalarında SAA ölçümü, hastaların % 30'unda kolşisin dozunda bir değişikliğe yol açmıştır (23).

Birçok çalışmada FMF'de çok sayıda inflamatuvar belirteç incelenmiştir ve ESH, CRP, fibrinojen, SAA proteini ve lökosit sayısı akut faz yanıtının belirteçleri olarak kullanılmaktadır (24). Bu belirteçler atak dönemlerinde artar ve genellikle ataksız dönemlerde normale döner fakat FMF hastalarının % 30 kadarında ataksız dönemlerde subklinik inflamasyon devam eder (25). Subklinik inflamasyonla birlikte artan amiloidoz riski nedeniyle, FMF hastalarında subklinik inflamasyonu belirlemek için yeni biyobelirteçler araştırılmıştır. FMF'de subklinik inflamasyon, anemi, splenomegali, azalmış kemik mineral yoğunluğu, kalp hastalığı ve özellikle ölümcül olabilen amiloidoz gibi komplikasyonların gelişme riskini artırır (25,26). İnflamasyon genellikle IL-1, solübl IL-2 reseptörü, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin makrofajlar ve monositler tarafından salgılanmasıyla oluşur (27). Ataksız dönemde FMF hastalarında düzeyi artan IL-1b'ninde CRP seviyeleri ile korele olduğu ve subklinik inflamasyonu gösterebileceği belirtilmiştir (28).

NLO'nun birçok çalışmada sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğu gösterilmiş olup; akut koroner sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, metabolik sendrom ve çeşitli malign durumlarla ilişkilendirilmiş ve hastalık ciddiyeti ve prognoz ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (11,29-33).

Tablo 1. Hasta karakteristikleri

Değişkenler	Tüm hastalar	SAA	p değeri
Sayı, n (%)	90(100)	≤6,4	>6,4
Yaş, ort ± Ss	37,22±11,39	35,05±11,02	38,88±11,84
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	38(42,2)	20(51,3)	18(35,3)
Kadın	52(57,8)	19(48,7)	33(64,7)
Kreatinin (mg/dL, ort ± Ss)	0,71±0,15	0,74±0,15	0,69±0,14
tGFR(mL/dk/1,73m ² , ort ± Ss)	124,95±15,2	124,94±15,58	124,96±15,06
Ürik asit (mg/dL, medyan (min-maks))	4,54(2,8-8,73)	4,58(3,49-8,51)	4,4(2,8-8,73)
SAA (mg/dL, medyan (min-maks))	8,33(2,37-1230)	3,69(2,37-6,12)	20,2(7,35-1230)
Fibrinojen(mg/dL, medyan (min-maks))	357(215-757)	281(215-375)	391(253-757)
CRP (mg/dL, medyan (min-maks))	0,48(0-7,61)	0,06(0-1,37)	0,85(0-7,61)
Albumin (g/L, ort ± Ss)	4,5±0,31	4,51±0,22	4,5±0,35
ESH (mm/saat, medyan (min-maks))	10(2-76)	5(2-24)	14(2-76)
Hemoglobin (g/L, ort ± Ss)	13,19±1,57	13,9±1,54	12,66±1,39
Lökosit sayısı (× 10 ⁶ /L, medyan (min-maks))	7570(4250-20220)	7385(4850-20220)	7640(4250-19370)
Nötrofil sayısı (× 10 ⁶ /L, medyan (min-maks))	4620(310-14500)	4285(310-10800)	4920(1500-14500)
Lenfosit sayısı (× 10 ⁶ /L, medyan (min-maks))	2180(320-5390)	2295(1370-3590)	2080(320-5390)
Monosit sayısı (× 10 ⁶ /L, medyan (min-maks))	440(200-1580)	430(250-800)	520(200-1580)
PLT sayısı(×10 ⁶ /L, medyan (min-maks))	266(130-592)	272(130-474)	264(156-592)
NLO(medyan (min-maks))	2,1(0,11-1,78)	1,83(0,11-5,9)	2,34(0,69-17,78)
PL0 (medyan (min-maks))	121,77(65,38-1065,63)	117,47(68,25-230,73)	122,48(65,38-1065,63)
CRP/Albumin (medyan (min-maks))	0,11(0-1,36)	0,02(0-0,31)	0,19(0-1,36)

SAA: Serum amiloid A, tGFR: tübülün glomerüler filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, PLT: platelet, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, PL0: platelet/lenfosit oranı, Student's t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test

Tablo 2. SAA ile diğer parametrelerin korelasyonu

Değişkenler	r	p
Yaş	0,084	0,429
Kreatinin	-0,165	0,121
tGFR	0,059	0,584
Ürik asit	-0,158	0,283
Fibrinojen	0,682	<0,001
CRP	0,674	<0,001
Albumin	0,018	0,889
ESH	0,563	<0,001
Hemoglobin	-0,325	0,002
Lökosit sayısı	0,308	0,003
Nötrofil sayısı	0,381	<0,001
Lenfosit sayısı	-0,059	0,583
Monosit sayısı	0,358	0,001
PLT sayısı	0,104	0,331
NLO	0,356	0,001
PLO	0,168	0,116
CRP/Albumin	0,589	<0,001

SAA; Serum amiloid A, tGFR; tahmini glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, PLT; platelet, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; platelet/lenfosit oranı
Spearman korelasyon testi.

Ülkemizde yapılan ve 168 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, CRP ve SAA'nın FMF atakları ile iyi korelasyon gösterdiği ve SAA'nın ataksız dönemde subklinik inflamasyonu göstermede en hassas yöntem olduğu saptanmıştır. Bu çalışma atak sırasında SAA ölçümünü gerekli bulmazken ataksız dönemde inflamatuvar sürecin izleminde kullanılabileceğini ortaya koymuştur (20).

Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 153 FMF'li çocuğun 90 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırması yapılmış olup; NLO, PLO, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin FMF'li hastalarda potansiyel subklinik inflamasyon belirteçleri olduğu, semptomsuz dönemlerde de yüksek oldukları saptanmıştır. Aynı çalışmada; NLO'nin, PLO, MPV ve RDW ile karşılaştırıldığında subklinik inflamasyon için en güvenilir belirteç olduğu fakat belirteçlerin

hiçbirinin proteinürik hastalarda proteinürik olmayan hastalardakinden anlamlı derecede yüksek olmadığı bulunmuştur (12).

Bu çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi, tek merkezli, kısmen az sayıda hasta ile yapılması ve retrospektif özelliğidir. İkincisi FMF hastalık süreleri, aile öyküleri, MEFV gen mutasyonu sonuçlarının değerlendirilmemiş olmasıdır. Kullandıkları kolşisin dozu ve hastaların vücut kompozisyonlarına ait ayrıntılı bilgilerin edinilememiş olması ve alkol/sigara alışkanlıklarının da değerlendirilememesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarındandır.

CRP düzeyi FMF hastalarında ataksız dönemde SAA ile en yüksek korelasyonu göstermesi nedeniyle SAA düzeylerinin değerlendirilemediği durumlarda hastalık aktivitesi ve subklinik inflamasyonu öngörmek için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Üstebay S, Üstebay D, Yılmaz Y. Ailevi Akdeniz Ateşi. *JAREM* 2015; 5: 89-93
2. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017;8:253.
3. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: Markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:105-112.
4. Yalçinkaya F, Çakar N, Acar B, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: A case control study. *Rheumatol Int.* 2007;27:517-22.
5. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, et al. Proinflammatory cytokines: Indicators of infection in high-risk patients. *J Lab Clin Med.* 1997;130:535-39.
6. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZA, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem.* 2008;41:920-922.
7. Tunca M, Kirkali G, De Soyürk M, et al. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet.* 1999;353:1415.
8. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial mediterranean fever: Neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36:1357-62.
9. Sakallı H, Kal Ö. Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1185-90.
10. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, et al. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:1794-1801.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
12. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2015;21:298-303.
13. Yüksel S, Ekim M, Özçakar ZB, et al. The value of procalcitonin measurements in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012;32:3443-47.
14. Yüksel S, Karadağlı E, Evrengül H, et al. Could pentraxin-3 be a new marker for subclinical inflammation in familial Mediterranean fever? *Pediatr Rheumatol.* 2015, 13:P98
15. Schattner A, Lachmi M, Livneh A, et al. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1991;90:434-38.
16. Gang N, Drenth JPH, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999 Apr;26:890-897
17. Akkececi NS, Cetin GY, Gogebakan H, et al. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with takayasu arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-09.
18. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, et al. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:48-52.
19. Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev.* 2014;13:388-90.
20. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, et al. The Value of Serum Amyloid A Levels in Familial Mediterranean Fever to Identify Occult Inflammation During Asymptomatic Periods. *J Clin Rheumatol.* 2021;27:1-4.
21. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, et al. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: Pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:505-33.
22. Savran Y, Sari I, Leyla Kozaci D, et al. Increased levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with familial mediterranean fever. *Int J Med Sci.* 2013;10:836-39.
23. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A Single Testing of Serum Amyloid A Levels as a Tool for Diagnosis and Treatment Dilemmas in Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:182-88.
24. Guzel S, Andican G, Seven A, et al. Acute phase response and oxidative stress status in familial mediterranean fever (FMF). *Mod Rheumatol.* 2012;22:431-37.
25. Uslu AU, Deveci K, Korkmaz S, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial mediterranean fever? *Biomed Res Int.* 2013;2013:185317.
26. Bilginer Y, Akpolat T, Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1215-27.
27. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz MI, et al. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol.* 2003;22:99-101.
28. Yildirim K, Uzkeser H, Keles M, et al. Relationship between serum interleukin-1beta levels and acute phase response proteins in patients with familial Mediterranean fever. *Biochem medica.* 2012;22:109-13.
29. K Kiliçaslan B, Dursun H, Kaymak S, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43:18-24.

30. El Shafey WEH, Emara AM, Mosa WF, et al. Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2019; 6:4
31. Farshchian N, Soleimani M, Heydarheydari S, et al. Survey of neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic factor in colorectal cancer. *Middle East Journal of Cancer*, 2019;10:319-23.
32. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:159-63.
33. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:702.

Hodgkin Lenfomalı Hastalarımızın Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Our Patients with Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience

¹Sevil Nalbant Avcı, ²Hava Üsküdar Teke, ²Neslihan Andıç, ²Nur Oguz Davutoğlu,

²Eren Gündüz, ³Ertuğrul Çolak

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir,
Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Biyostatistik Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Çalışmamızda kliniğimizde Ocak 2008-Aralık 2018 tarihleri arasında, Hodgkin lenfoma (HL) tanısı alan hastaların; demografik, histopatolojik, prognostik özelliklerini belirlemeyi ve bu belirteçlerin sağkalım üzerindeki ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma tanısı almış olan 130 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 130 hastanın %61.5'i (n=80) erkek, yaş ortalaması 46.5±15.8 (20-89) yılıdır. Tanı sırasında hastaların %37.7'si erken evre, %62.3'ü ileri evreydi. En sık tanı evre II'de (%34.6) konulmuştu. Hastalardan %93.1'i klasik HL, %6.9'u nodüler lenfosit predominant HL tanısı almıştı. Klasik HL tanılı hastaların %49.6'si nodüler sklerozan HL (NSHL), %15.7'si mikst selüler HL, %7.4 lenfosit zengin HL, %3.3'ü lenfosit fakir HL tanılıydı, %24 ise klasik HL tanılı ancak alt tipi belirtilmemişti. NSHL tüm hastalarda, kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen histolojik alt gruptu. Evrelere göre genel sağkalım (OS) ve relapsız sağkalımlara (RFS) bakıldığında evre I'de en yüksek, evre IV'te en düşüktü. Tüm hastalara göre bakıldığında 5 yıllık OS %88.7, 5 yıllık RFS %83.9, 10 yıllık OS %82.2, 10 yıllık RFS %82.4 olarak bulundu. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde yaş (p=0.001), ektranodal tutulum (p=0.007), kemik iliği tutulumu (p=0.05), ECOG performans skoru (p<0.001), B semptom varlığı (p=0.049), hemoglobin (p<0.0001), albümin (p<0.0001), alkalen fosfatazın (ALP) (p=0.0001) tek değişkenli analizde, mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde yaş (p<0.001), albümin (p=0.041), ALP (p=0.005), lökosit sayısı (p=0.028) prognostik faktörler olarak saptandı. Hastaların çoğu tanıda ileri evrede olup, 5 ve 10 yıllık genel ve relapsız sağkalımları evre arttıkça azalmaktadır. Yaş, ektranodal tutulum, kemik iliği tutulumu, ECOG performansı, B semptom varlığı, anemi, hipoalbuminemi, ALP ve lökosit sayısı genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma; prognostik faktörler; klinik özellikler

Abstract

In our study, patients diagnosed with Hodgkin lymphoma (HL) between January 2008 and December 2018 in our clinic; We aimed to determine demographic, histopathological and prognostic features and to reveal the relationship of these markers on survival. In our study, the data of 130 patients who were diagnosed with Hodgkin lymphoma in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hematology Department between 2008-2018 according to the World Health Organization (WHO) 2008 classification were analyzed retrospectively. 61.5% (n = 80) of the 130 patients included in the study were male, the mean age was 46.5 ± 15.8 (20-89) years. At the time of diagnosis, 37.7% of the patients were in the early stage and 62.3% were in the advanced stage. The most common diagnosis was made in stage (34.6%). 93.1% of the patients were diagnosed with classical HL and 6.9% with nodular lymphocyte predominant HL. Of the patients with classic HL, 49.6% were diagnosed with nodular sclerosing HL (NSHL), 15.7% with mixed cellular HL, 7.4% with lymphocyte-rich HL, 3.3% with lymphocyte-poor HL, 24% with classic HL but no subtype specified. NSHL was the most common histological subgroup in all patients, women, and men. Looking at overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) by stages, it was highest in stage I and lowest in stage IV. Considering all patients, 5-year OS was 88.7%, 5-year RFS was 83.9%, 10-year OS was 82.2%, 10-year RFS was 82.4%. In the evaluation of prognostic factors, age (p = 0.001), extranodal involvement (p = 0.007), bone marrow involvement (p = 0.05), ECOG performance score (p < 0.001), presence of B symptoms (p = 0.049), hemoglobin (p < 0.0001), albumin (p < 0.0001), alkaline phosphatase (ALP) (p = 0.0001) were found to have a significant effect on mortality in univariate analysis. In multivariate analysis, age (p < 0.001), albumin (p = 0.041), ALP (p = 0.005), leukocyte count (p = 0.028) were determined as prognostic factors. Most of the patients are at advanced stage at diagnosis, and their overall and relapse-free survival of 5 and 10 years decreases as the stage increases. Age, extranodal involvement, bone marrow involvement, ECOG performance, presence of B symptoms, anemia, hypoalbuminemia, ALP and leukocyte count are prognostic factors that affect overall survival.

Keywords: Hodgkin lymphoma; prognostic factors; clinical features

Received 04.05.2021 Accepted 02.07.2021 Online published 02.07.2021

Nalbant Avcı S, Üsküdar Teke H, Andıç N, Oguz Davutoğlu N, Gündüz E, Çolak E, Evaluation of Clinical and Laboratory Characteristics of Our Patients with Hodgkin Lymphoma: A Single Center Experience, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6):617-624
Doi: 10.20515/otd.932876

Correspondence:
Sevil NALBANT AVCI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: sevilnalbant@gmail.com

1. Giriş

Hodgkin lenfoma (HL), lenfoid dokulardan köken alan bir malignitedir ve Reed-Sternberg hücresi adı verilen diagnostik dev hücreler ile karakterizedir. Tüm kanser türleri içinde %1, lenfomalar içinde %25’li bir orana sahiptir. HL genç erişkin dönemi (20-35 yaş) ve 55 yaş sonrası sık görülür. Gelişmiş ülkelerde insidansı, gelişmemiş ülkelere oranla daha sıktır. Çocukluk çağı HL ise erişkindeki tersine gelişmemiş toplumlarda sıktır (1). HL etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamış olsa da; enfeksiyöz sebeplerin, immünitinin ve ailesel faktörlerin etyolojide rolü olduğu bilinmektedir (2). Enfeksiyöz ajanlardan Epstein-Barr virüsün (EBV) rolü pek çok çalışma ile gösterilmiştir (3). Klasik HL’nın yaşa ve cinsiyete göre dağılımı, histolojik alt

gruplarına göre değişir. Nodüler sklerozan HL (NSHL) genç erişkinlerde ve kadınlarda sık görülmekteyken, mikst selüler HL (MSHL) sıklıkla erkeklerde ve ileri yaşta sık görülür (4). Evreleme Ann Arbor evrelemesi ve Cotswolds modifikasyonuna göre yapılır. Evre I -II erken evre, III-IV (A veya B; I - II B bulky hastalıkla birlikte) ileri evre hastalığı kapsar. Erken evre hastalıkta prognostik skorlama için European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin’s Lymphoma Study Group (GHSG), ileri evre hastalıkta International Prognostic Score (IPS) kriterleri kullanılır (5). Erken evre ve ileri evre hastalar için prognostik skorlama kriterleri Tablo 1 ve Tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 1. Evre I-II HL için prognostik skorlama sistemi

Risk Faktörleri	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Yaş		≥50	≥40	
Histolojik Tip			MCHL, LDHL	
ESR ve B semptomları	ESR>50 B (-) ESR>30 B (+)	ESR>50 B (-) ESR>30 B (+)	ESR>50 B (-) veya herhangi bir ESR B (+)	ESR>50 B (-) veya herhangi bir ESR B (+)
Nodal Tutulum Bölgeleri	>3	>4	>4	>3
Mediastinal Kitle	MMR> .33	MTR>.35	MMR>.33 veya >10 cm	MMR>.33
Ekstranodal Tutulum	Var			
Bulky Kitle				>10 cm

MMR, (Mediastinal Kitle Oranı): Mediastinal kitlenin transvers çapının, transtorasik çapa oranı, **MTR** (Mediastinal Torasik Oran): Mediastinal kitlenin transvers çapının, T5-6 seviyesi transtorasik çapa oranı, **NCIC**: National Cancer Institute , Canada, **NCCN**: National Comprehensive Cancer Network

Tablo 2. İleri evre HL hastalarında olumsuz prognostik belirteçler (IPS-7)

1. Yaş ≥ 45
2. Erkek cinsiyet
3. Evre IV hastalık
4. Hemoglobin <10.5 gr/dl
5. Serum albümin düzeyi <4 gr/dl
6. Lökosit sayısı ≥15000 / mm ³
7. Lenfosit sayısı <600 / mm ³ veya lökosit sayısının %8’inden az olması

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında HL tanısı almış ve WHO 2008 HL sınıflamasına göre sınıflandırılmış hastaların demografik, histopatolojik ve prognostik özelliklerini belirlemeyi ve bu belirteçlerin sağkalım üzerindeki ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında WHO 2008 sınıflamasına göre HL tanısı almış 130 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, özgeçmiş, soygeçmiş, başvuru şikayetleri, B semptom varlığı, ECOG performans skoru, histopatolojik tipi, aldığı tedaviler, relaps ve remisyon tarihleri, tanı anı laboratuvar değerleri, hastanın son durumu (remisyon-exitus-progrese hastalık), exitus ise tarihi ve sebebi hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden temin edildi. Evreleme Ann Arbor Cotswold uyarlamasına göre yapıldı. Evre I -II erken, evre III-IV ileri evre olarak sınıflandırıldı. Prognoz tayini için erken evre hastalarda EORTC, ileri evre hastalarda IPS skorlaması kullanıldı. Genel sağkalım ve relapsız sağkalımın hesaplanabilmesi için tanı tarihi, relaps ve remisyon zamanları, hastaneye son başvuru tarihleri, yaşamını yitiren hasta varsa ölüm tarihleri hasta dosyalarından temin edildi. Tedavi tamamlandıktan en az 4 hafta sonra tam yanıt elde edilmesi remisyon, tedavi tamamlandıktan sonra hastalığın aynı bölgeden ya da başka bölgeden tekrarlaması relaps, relapsın 3-12 ay arası meydana gelmesi erken relaps, 12 aydan sonra ortaya çıkması geç relaps, tedaviye yanıt alınamaması durumu refrakter hastalık olarak tanımlandı. Hastanın ilk tanı tarihinden son başvuru tarihi ya da ölüm tarihine kadar olan

süre genel sağkalım (OS), remisyon elde edilen tarihten relapsın ortaya çıkma tarihine kadar geçen süre relapsız sağkalım (RFS), remisyon elde edilen tarihten hastalığın nüks etme tarihi ya da ölüm tarihi ya da son kontrol tarihine kadar geçen süre remisyon süresi olarak belirlendi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 22.01.2019-28 numaralı onayı alındı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS 21.0 sürümünde analiz edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 130 hastanın 50'si (%38.5) kadın, 80'i (61.5) erkekti ve yaş ortalaması 46.5 ± 15.8 (20-89) olarak hesaplandı. Tanı anında hastaların %3.1 (n=4) evre I, %34.6 (n=45) evre II, %30.8 (n=40) evre III, %31.5 (n=41) evre IV idi. Hastaların %37.7'si (n=49) erken evre, %62.3 (n=81) ileri evreydi. Hastalardan 121'i (%93.1) klasik HL, 9'u (%6.9) nodüler lenfosit predominant HL tanılıydı. Klasik HL tanılı hastalardan 60'ı (%49.6) nodüler sklerozan, 19'u (%15.7) mikst selüler, 9'u (%7.4) lenfosit zengin, 4'ü (%3.3) lenfosit fakir histolojik alt tipine sahipti. Hastalardan 29'unun (%24) patoloji raporunda klasik HL tanısı belirtilmiş ancak alt tipi belirtilmemişti. Kadın hastaların %45'i (n=27), erkeklerin %55'i (n=33) nodüler sklerozan alt tipine sahipti, kadın ve erkeklerde en sık görülen histolojik alt tipin nodüler sklerozan olduğu görüldü. Nodüler sklerozan HL tanısı alan hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 20'li ve 40'lı yaşlarda olmak üzere 2 pik değeri olduğu görüldü. Hastaların demografik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

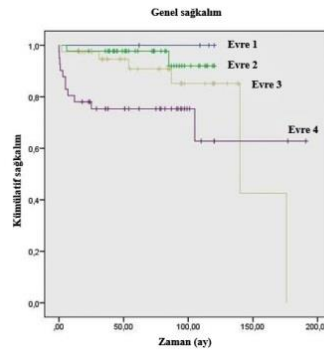
	n	%
Cinsiyet, Kadın/Erkek	50/80	38.5/61.5
Yaş, yıl (ort±SS)	46.5±15.8	
Evre		
Evre I	4	3.1
Evre II	45	34.6
Evre III	40	30.8
Evre IV	41	31.5
Erken evre	28	21.6
İleri evre	102	78.6
Ekstranodal hastalık	57	43.8
Dalak tutulumu	39	30
Karaciğer tutulumu	15	11.5
Kemik iliği tutulumu	23	17.7
B semptom varlığı	88	67.7
Bulky hastalık/ Mediastinal bulky	15/11	11.5/8.5
Multiple lenf nodu tutulumu	128	98.5
Histolojik alt tip		
NLPHL	9	6.9
Klasik HL	121	93.1
NSHL	60	49.6
MSHL	19	15.7
LFHL	4	3.3
LZHL	9	7.4
Alt tipi yok	29	24
ECOG performans skoru		
0	101	77.7
1	17	13.1
2	7	5.4
3	4	3.1
4	1	0.8
Sigara kullanımı	37	29.4
Yerleşim yeri		
Merkez	95	73.1
Kırsal	35	26.9

Hastaların %67.7'sinde (n=88) B semptomları, %43.8'inde (n=57) ektranodal hastalık saptandı, %30'unda (n=39) dalak tutulumu, %11.5 (n=15) karaciğer tutulumu, %17.7'sinde (n=23) kemik iliği tutulumu mevcuttu. Hastaların %11.5'inde (n=15) bulky kitle saptandı, bunlardan 11'i (%73.3) mediastinal bulky kitleydi. Tüm hastalar için takip süresi ortalama 151 ± 10 ay olarak hesaplandı. Tanı anındaki laboratuvar değerleri içerisinde hemoglobin ($p < 0.0001$), albümin ($p < 0.0001$), alkalen fosfatazın (ALP) ($p = 0.001$) tek değişkenli sağkalım analizine göre genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı oldukları görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde genel sağkalım (OS) %85.4, relapsız sağkalım (RFS) %86.2 olarak bulundu. Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde OS ve RFS evre I 'de en yüksek (%100), evre IV 'te en düşük (OS %73.2, RFS %75.6) olduğu görüldü. Evreler arasında OS ($p = 0.044$) ve RFS ($p = 0.004$) açısından farkın anlamlı olduğu görüldü (Şekil 1 ve Şekil 2). Tüm hastalar için 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım ve relapsız sağkalım sonuçları tablo halinde verilmiştir

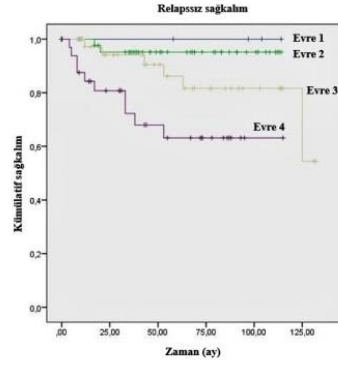
(Tablo 4). Ekstranodal tutulumu olan 57 hasta (evre I 'de 0, evre II 'de 3, evre III 'te 14, evre IV 'te 40) değerlendirildiğinde, ekstranodal tutulumun sıklığı hastalığın evresi arttıkça artmaktaydı ve ekstranodal tutulum tek değişkenli varyant analizine göre sağkalım üzerine olumsuz etkisi olan bir risk faktörü olduğu görüldü ($p = 0.007$). Bunun yanı sıra yaş ($p = 0.001$), ECOG performans skoru ($p < 0.001$), kemik iliği tutulumu ($p = 0.05$), B semptom varlığı ($p = 0.049$) ve ileri evre hastaların prognostik skorlamasında kullanılan IPS skorunun yüksek olmasının da ($p < 0.001$) tek değişkenli sağkalım analizine göre genel sağkalım üzerine olumsuz etkileri olan birer risk faktörü oldukları görüldü. Çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş ($p < 0.001$), albümin düzeyi ($p = 0.041$), ALP ($p = 0.005$), lökosit sayısı ($p = 0.028$) da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dalak tutulumu, bulky kitle varlığı, cinsiyet, HL histolojik alt tipi, RT alımı, lenfosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenaz düzeyi gibi değişkenlerin sağkalım üzerine anlamlı etkileri saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4. Hastaların evrelere göre toplam, 5 ve 10 yıllık sağkalım analizleri

	OS %	RFS %	5 yıllık OS %	10 yıllık OS %	5 yıllık RFS %	10 yıllık RFS %
Evre I	100	100	100	100	100	100
Evre II	95.6	95.6	97.8	92	95.1	95.1
Evre III	85	85	90.8	85.2	81.6	81.6
Evre IV	73.2	75.6	75.4	62.8	63.1	63.1
Tüm hastalar	85.4	86.2	88.7	82.2	83.9	82.4



Şekil 1. Evrelere göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 2. Evrelere göre relapsız sağkalım eğrisi

4. Tartışma

Kliniğimizde takip edilen 130 HL hastasını dahil ettiğimiz çalışmamızda hastaların epidemiyolojik, demografik ve prognostik özelliklerini belirlemeye çalıştık.

HL tüm kanser türleri içinde %1, lenfomalar içinde %25'lik bir orana sahiptir. 20'li ve 45'li yaşlarda olmak üzere 2 pik yapar. Gelişmekte olan ülkelerde 20 yaşın altında görülme sıklığı fazlayken gelişmiş ülkelerde daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (6). Gelişmiş ülkelerde genç erişkin dönemde en sık görülen HL alt tipi nodüler sklerozandır ve yüksek sosyoekonomik düzey ve küçük aile yapısı risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise en sık görülenler mikst selüler ve lenfositten fakir HL alt tipleridir, bu durum düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık aile yapısı ve Epstein-Barr virüs (EBV) maruziyetinin erken yaşta olması ile ilişkili bulunmuştur (7). Çalışmamızda hastalarımızın genel yaş ortalaması 46.5 ± 15.8 yıldır, NSHL tanılı hastaların 20'li ve 40'lı yaşlarda görülme sıklığının arttığı ve 2 pik değer yaptığı çalışmamızda da gözlemlendi.

Ülkemizde yapılan önceki yıllara ait çalışmalarda Üsküdar Teke ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı 1.7 olarak bulunmuş ve en sık görülen alt tip MSHL olarak bulunmuştur (8). Altıntaş ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı 2.1 ve en sık görülen alt tip MSHL olduğu görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.6 olarak bulunmuş olup en sık görülen alt tip NSHL oldu. Ülkemizde

önceki yıllara ait çalışmalarda en sık MSHL görülürken çalışmamızın da dahil olduğu son yıllardaki yayınlarda en sık görülen alt tip NSHL olduğu dikkati çekmiştir. Bu durumun toplumumuzdaki aile yapısının kalabalık aileden çekirdek aile yapısına evrilmesiyle ve sosyoekonomik düzeyin artması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında hastaların sıklıkla tanı sırasında evre II oldukları görülmüştür. Memiş ve arkadaşlarının çalışmasında en fazla hasta sayısı evre II'de yer almaktaydı ve erken evre hasta sayıları, ileri evre hasta sayısından fazlaydı (6). Bizim çalışmamızda da en fazla hasta sayısı evre II'deydi ancak toplam ileri evre hasta sayısı (n=81), erken evre hasta sayısından (n=49) fazlaydı. Hastaların daha çok ileri evrede tanı alıyor olması hastaların başlangıç semptomlarının hastalar tarafından önemsenmemesi ve 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastaların tanı koyma sürecindeki gecikme ile ilgili olabileceği düşünüldü.

HL hastalarında B semptomları tanı sırasında her 3 vakadan 1'inde görülür. En sık bulgu ateştir, genellikle geceleri yükselir ve düzensizdir. B semptomları prognozu belirlemede önemlidir ve kötü prognoz göstergesidir (10). Bizim çalışmamızda da B semptom görülme sıklığı %67.7 olarak bulundu. B semptomlar içerisinde en sık ateş, ikinci olarak da terlemenin olduğu görüldü. B semptom oranının çalışmamızda yüksek

bulunmuş olmasının ateş, kilo kaybı ve gece terlemesinin subjektif olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

HL sıklıkla lenf nodlarını tutar ancak tutulu lenf nodu ile ilişkili ya da ilişkisiz ekstralenfatik organ tutulumu da görülebilir. Ekstralenfatik organ tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. En sık dalak, karaciğer, kemik iliği ve daha nadir olarak kemik, böbrek, akciğer tutulumları görülebilmektedir (11). Bizim çalışmamızda en sık dalak tutulumu olduğu görüldü (%30), bunu kemik iliği (%17.7) ve karaciğer (%15) tutulumu takip etmekteydi. Ekstranodal tutulumun, hastalığın evresi arttıkça görülme sıklığının arttığını ve mortaliteyi artıran prognostik bir faktör olduğunu saptadık ($p=0.007$).

Günümüzde HL güncel tedavisinde tüm evrelerde 1. basamak kemoterapi rejimi 2-6 kür ABVD' dir. Radyoterapinin standart tedavide 1. basamaktaki yeri erken evre non-bulky hastalıkta interim PET'de Deauville 3, erken evre bulky hastalıkta interim PET'de Deauville 1-3 varlığında ya da kemoterapi sonrası rezidü hastalık varlığındadır (12). Bizim çalışmamızda da hastaların %99.2'si 1. basamak tedavide ABVD aldı. RT kayıtlarına ulaşamadığından değerlendirilememiştir. HL hastalarında 2 kür ABVD sonrası ara değerlendirme amaçlı çekilen PET sonucunun hastalığın prognozunu tayin etme açısından önemi büyüktür. 2 kür kemoterapi sonrası çekilen PET bulgusu negatif olan hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %90 üzerindeyken, PET bulgusu pozitif olanlarda bu oranın %10'un altında olduğu görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda da 2 kür kemoterapi sonrası çekilen PET sonuçları %80.3 tam yanıt, %16.4 kısmi yanıt, %3.3 progrese hastalık şeklinde sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım (OS) %88.7, relapssız sağkalım (RFS) %83.9, 10 yıllık OS%82.2, RFS %82.4 olarak bulundu. Evrelere göre bakıldığında genel sağkalım ($p=0.044$) ve relapssız sağkalım

($p=0.004$) açısından evreler arasında anlamlı fark olduğu görüldü. 5 ve 10 yıllık sağkalımların da evre arttıkça azalmakta olduğu görüldü.

Erken evre HL risk değerlendirmesinde GSHG ve EORTC tarafından önerilen prognostik faktörler kullanılırken, ileri evre hastaları değerlendirmek için ise IPS kriterleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda ileri evre hastalarda IPS skorunun yüksek olmasının genel sağkalımı azalttığını gördük ($p<0.001$), bu skorlamada yer alan yaş, hemoglobin ve albümin düzeyinin de mortaliteyi artırdığını saptadık.

HL hastalarında erken ve ileri evre hastalar için çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Yaş, eritrosit sedimentasyon hızı, B semptom varlığı, bulky kitle varlığı, ekstralenfatik organ tutulumu, cinsiyet, evre, hemoglobin ve albümin düzeyleri bu faktörlerin en önemlileridir (14). HL üzerine prognostik faktörleri de araştırdığımız çalışmamızda tüm hastalar için yapılan tek değişkenli analizde yaş, B semptom varlığı, ekstralenfatik organ tutulumu, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, anemi, hipoalbüminemi ve alkalin fosfataz düzeyi sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Bu prognostik belirteçler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yaş, lökosit sayısı, albümin ve alkalin fosfataz sağkalım üzerine anlamlı etkileri olan kötü prognostik faktörler olarak önemini korudular. Tek değişkenli analiz sonuçları genel olarak literatür ile uyumlu bulunurken, çok değişkenli analiz sonuçlarında yaş ve albümin değerinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç olarak; çalışmamızda en sık nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfoma görülmüş olup, erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalar genellikle ileri evrede tanı almaktadırlar. Genel sağkalım üzerine etkili faktörlerin yaş, ekstranodal tutulum, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, B semptom varlığı, hipoalbüminemi, anemi ve alkalin fosfataz düzeyi olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Ansell SM, editor Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; Elsevier. 2015
2. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*. 2015;126:1990-5.
3. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324-32.
4. LaCasce AS, Ng AK. Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors.
5. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50:1257-60.
6. Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Aynacı Ö, Şahbaz A, Soydemir G, et al. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*. 2015;30.
7. Oliveira DED, Bacchi MM, Abreu ES, Niéro-Melo L, Bacchi CE. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;25-30.
8. TEKE HÜ. Hodgkin Lenfoma Tanısı Alan 103 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2008;30:25-31.
9. Altıntaş A, Çil T, Kaplan Ma, Atay Ae, Işıkdoğan A, Büyükbayram H, et al. Hodgkin Lenfoma Olgular› m› z: Klinik ve Patolojik Değ erlendirme.
10. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S, editors. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. Seminars in hematology; Elsevier. 2016
11. Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C, Herishanu Y, Lerman H, Metser U. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45:697-709.
12. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:755-81.
13. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-9.
14. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohauser S. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014053.

Prevalence and Atopy Association of Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Pneumoniae Infections in Infants with Recurrent Wheezing

Acil Serviste Akut Aort Diseksiyonlarının Değerlendirilmesi: Geriye Dönük Çalışma

¹Gulcin Bozan, ¹Gurkan Bozan, ¹Hulya Anil, ²Tercan Us, ³Koray Harmanci

¹Department of Child Health and Diseases, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

²Department of Microbiology, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

³Department of Pediatric Immunology and Allergy Diseases, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

Abstract

The most common cause in the etiology of wheezing is respiratory tract infections. Viruses (in especially RSV), Chlamydia Pneumoniae and Mycoplasma Pneumoniae bacteria can cause transient airway hypersensitivity and wheezing by causing tissue damage and inflammation when they reach the lower respiratory tract. The association has been demonstrated and discussed between these two atypical bacteria and asthma. By setting major and minor parameters for predicting asthma risk, the asthma predictive index (API) was developed in children with excessive wheezing. This study was planned to examine the relationship of atopy and atypical bacterial infections in infants with persistent wheezing. Thirty-two females and fifty-eight males children under 2 years of age were included in the study. Fifty-six cases (62.2%) were positive for API and thirty-four cases (37.8%) were negative. The presence of infection was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) method. It was found that both infections were substantially more serious in the second year than in the first year of life. However no statistically meaningful outcome was obtained, when comparing the presence of both pathogens and API positivity. Regardless of the API, the existence of bacterial agents was found to be statistically meaningful, especially in the range of 1-2 years, when subgroup analysis was performed in children with wheezing under the age of 2 years. It is appropriate to keep in mind the existence of these two bacteria in wheezy children. In the second year of life, both infection agents also showed a statistically significant increase and found that these patients could develop persistent wheezing.

Keywords: Wheezing, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, API (Asthma Predictive Index).

Özet

Hışiltılı çocuklarda; etyolojide en sık neden solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Solunum yolu virüsleri (özellikle RSV) ve Chlamydia Pneumoniae ve Mycoplasma Pneumoniae gibi bazı bakteriler insanlarda alt solunum yollarına ulaştıklarında doku hasarı ve inflamasyonu başlatarak geçici hava yolu aşırı duyarlılığına ve hışiltıya neden olabilmektedir. Bu iki atipik bakterinin astım ile ilişkisi olduğu gösterilmiş ve niteliği sıklıkla tartışma konusu olmuştur. Astım riskini tahmin etmek için majör ve minör parametreler belirlenerek, tekrarlayan hışiltılı çocuklarda astım prediktif indeksi (API) geliştirilmiş ve tekrarlayan hışiltılı infantlarda atopi ve atipik bakteriyel enfeksiyonların ilişkisini incelemek için bu çalışma planlanmıştır. Tekrarlayan hışiltısı olan süt çocuklarında atopi ile atipik bakteri enfeksiyonlarının ilişkisini araştırmak amacıyla; 2 yaş altı kriterlerimize uygun elli sekizi erkek otuzikişi kız hasta çalışmaya alındı. Yapılan değerlendirmelerin sonucunda elli altı hastada (%62.2) API pozitif, otuz dört hasta da (%37.8) negatif olarak değerlendirildi. Hastalardan alınan kan örneklerinde M. Pneumoniae ve C. Pneumoniae için ELISA ve PCR yöntemi ile enfeksiyon varlığı araştırıldı. Her iki enfeksiyonun incelenmesi sonucunda hayatın ilk yılına göre, 2. yılında (12-24 ay arası) anlamlı derecede daha fazla enfeksiyon saptandı. Ancak hastaların her iki enfeksiyonun varlığı ve API pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı sonuca ulaşamadı. API bağımsız olarak 0-2 yaş grubundaki hışiltılı çocuklarda grup analiz yapıldığında özellikle 1-2 yaş aralığında bu etkenlerin varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu gruptaki hışiltılı çocuklarda; bu iki mikroorganizmanın varlığı akıldaki tutulmalıdır. Her iki enfeksiyon ajanı için de hayatın 2. yılında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve bu hastaların tekrarlayan hışiltı atakları geliştirebileceğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Hışiltı, Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae, API (Astım Prediktif İndeks)

Correspondence:

Gürkan BOZAN
Department of Child Health and Diseases, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey
e-mail: drgurkanbozan@gmail.com

Received 02.02.2021 Accepted 06.07.2021 Online published 06.07.2021

1. Introduction

Wheezing is a nonspecific examination of the airflow through the narrowed airways, which is the result from turbulent flow in the bronchial walls and is heard at the breathing expiratory phase (1). More than 30% of children younger than one year of age and at least one 50% of children younger than six years of age experiencing at least one wheeze. It is important to be able to decide whether a wheezing child is a sign of respiratory tract infection or a symptom of asthma. (2). The Tucson Children's Respiratory Study first defines an index that predicts the risk of asthma in children with at least one wheeze or chronic wheeze. Then, due to new risk factors, Expert Panel Report 3 (EPR3) was updated in 2007 and the 'modified asthma prediction index' was created. (2,3). The asthma predictive index (API) was developed in children with at least one episode of wheezing or recurrent wheezing by adjusting major and minor parameters to determine the risk of asthma. Major criteria; history of mother and father asthma, presence of atopic dermatitis, presence of sensitization of the inhalant allergen and minor criteria; eosinophilia, wheezing without cold and food allergy. The predictive index of asthma is considered positive in the case of at least one wheeze with one of the major criteria, or two of the minor criteria with wheeze without the major criteria, (4,5). Infections are the main cause of recurrent wheezing episodes in patients without asthma. RSV and rhinovirus are at the forefront of infectious agents and *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* may be responsible for triggering the development of wheezing in atopic patients. (4,5). 5-10% of childhood pneumonia is responsible for by *Chlamydia Pneumoniae*. Upper respiratory tract symptoms can be self-limiting or can be transformed into prolonged cough with lower respiratory tract infection. (6). *M. Pneumoniae* infection is one of the potential causes, especially in young children and infants with first wheezing attack and persistent wheezing may be developed in atopic children with this infection. It is also known that this agent is an important infectious agent in asthmatic children at the start of an attack or in a circumstance in which the subsequent attacks

become severe and require hospital admission (7). Viruses, *Chlamydia Pneumoniae* and *Mycoplasma Pneumoniae*, as they reach the lower respiratory tract in humans, cause tissue damage and inflammation, inducing transient airway hyperresponsiveness for up to 6-7 weeks (8). Inflammation in bronchioles causes airway obstruction and airway hyperresponsiveness in many ways. Impairment of siliceous epithelial functions and alteration of mucus composition contributes to the development of airway obstruction associated with virus and *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* (9).

Objective

The relationship of these two atypical bacteria to the development of asthma has been investigated in several studies over the past few years. In pediatric patient population, we did not notice a clinical trial challenging the correlation of these infection factors with the Asthma Predictive Index. In our study; in 90 patients between 1-24 months who had recurrent wheezing we found asthma predictive index through history and laboratory tests. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were detected by PCR and ELISA methods. We aimed to determine whether atypical factors play a role in infants with wheezing.

2. Materials and Methods

Between January 2014 and January 2015, aged 1-24 months 90 infants with persistent wheeze were enrolled in the study at Eskisehir Osmangazi University. Exclusion criteria; metabolic disease, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease, and airway anomalies. Patients under the age of 2 years who had at least 3 wheezes were selected. Informed consent form was obtained by interviewing the families of the infants who met the research criteria and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University dated 09.06.2014 and numbered 80558721/156. *The appropriation for the study budget was obtained from the Scientific Research Project Commission of Eskişehir*

Osmangazi University with the application number 2014-294. A detailed history of acute disease was recorded from parents, physical findings of wheezy infants, laboratory tests, inhalants and food skin tests were analyzed. Participant was asked about the presence of typical rashes for atopic dermatitis and nasal signs for allergic rhinitis. The family history of asthma, wheezing episodes, coughing qualities and the association with effort has been questioned. Blood samples were collected for laboratory studies; Total blood count (% eosinophil), Total IgE level, phadiatop (allergy screening test) inhalant and phadiatop food were studied. Patients were scheduled to undergo skin testing with prick (puncture) method. Asthma Predictive Indexes (API) of patients were detected in all these data.

Patient blood samples for *Mycoplasma Pneumoniae* PCR and *Clamidia Pneumoniae* PCR analysis, Qiagen Biorobot M48 instrument and Euroclone PCR kit were used. The Serion brand Virion ELISA kit was then used with Mindray MR-96A by Diagen Company for the same blood samples as *Mycoplasma Pneumoniae* IgM and *Chlamidia Pneumoniae* IgM.

Statistical analysis of the data was performed using SPSS (version 18.0 for Windows, Chicago, IL) statistical program. For the definitions, frequency analysis test was used, Chi-square analysis test was used for comparison; A value of p below 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

There were ninety infants with recurrent wheeze between 1-24 months were enrolled in the study. Fifty-eight (58.6%) were males and thirty-two (35.6%) were females. Age distributions ranged from 1-6 months in five patients (5.6%) and in 7-12 months in thirty-four patients (37.8%), 13-18 months in twenty patients (22.2%) and 19-24 months in thirty-one patients (34.4%). Patients recorded that thirty-one (34.4 %) were associated with asthma, nine (10 %) with atopic dermatitis, forty-seven (52.2 %) with respiratory infections, and sixty-two (68.9 %) with allergic rhinitis (Table 1). In wheezing children; APIs were calculated and recorded by evaluating family history of asthma and atopic dermatitis, inhalant and food skin tests, total IgE and eosinophil levels. Fifty-six patients (62.2%) were positive for API and thirty-four patients (37.8%) were negative for API (Table 2). *M. Pneumoniae* IgM was detected in eight patients (8.9%), *C. Pneumoniae* IgM was positive in fourteen patients (15.6%), and no positive results were found for *M. Pneumoniae* PCR and *C. Pneumoniae* PCR. As a result of age-related analysis in patients with *M. Pneumoniae* IgM positivity, statistically significant ($p < 0.001$) was found in the second year (12-24 months) and not in the first year of life. Patients were also shown to be statistically significant ($p = 0.001$) in terms of *C. Pneumoniae* IgM positivity in the second year (12-24 months) (Table 3) Statistically significant results were not obtained as patients were compared with *M. Pneumoniae* PCR and *C. Pneumoniae* IgM positivity and Asthma Predictive Index positivity (Table 4).

Table 1. Demographic characteristics of patients

Demographic characteristics	Patients n=90
Sex	
Female	32 (%35.6)
Male	58 (%64.4)
Age	
1-6 months	5 (%5.6)
7-12 months	34 (%37.8)
13-18 months	20 (%22.2)
19-24 months	31 (%34.4)

Family asthma story	n= 90
Yes	31 (%34.4)
No	59 (%65.6)
Upper respiratory tract infection	n= 73
Yes	47 (%52.2)
No	26 (%28.8)
Atopic dermatitis	n= 68
Yes	9 (%10.1)
No	59 (%65.5)
Allergic rhinitis	n=90
Yes	62 (%68.9)
No	28 (%31.1)

Table 2. Demographic characteristics of patients and comparison with API (+) and API (-)

	API (+) n= 56	API (-) n= 34	P
Sex			
Female	23 (%41)	25 (%73)	>0.05
Men	33 (%59)	9 (%27)	
Age			
1- 6 months	3 (%5)	2 (%6)	>0.05
7-12 months	22 (%39)	12 (%35)	
13-18 months	13 (%23)	7 (%20)	
19-24 months	18 (%32)	13 (%39)	

Table 3. Comparison of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* IgM (+) and IgM (-) in patients compared to 6-month periods

	Mycoplasma Pneumoniae IgM +	Mycoplasma Pneumoniae IgM -	Chlamydia Pneumoniae IgM +	Chlamydia Pneumoniae IgM -	P
1-6 months	0	5 (%100)	0	5 (%100)	<0.001
7-12 months	0	34 (%100)	0	34 (%100)	
13-18 months	2 (%10)	18 (%90)	5 (%25)	15 (%75)	
19-24 months	6 (%19.3)	25 (%80.7)	9 (%29)	22 (%71)	

Table 4. Comparison of *Mycoplasma Pneumonia* and *Chlamydia Pneumoniae* IgM (+) and IgM (-) and Asthma Predictive Index (+) and (-) in Patients

	Chlamydia Pneumoniae IgM+	Chlamydia Pneumoniae IgM -	Mycoplasma Pneumoniae IgM +	Mycoplasma Pneumoniae IgM -	P
API Positive	8 (%14.2)	48 (%85.8)	3 (%5.4)	53 (%94.6)	>0.05
API negative	6 (%17.6)	28 (%82.4)	5 (%14.8)	29 (%85.2)	

4. Discussion

In our research, we tried to determine the prevalence of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* and the relationship to the predictive asthma index in children with recurrent wheezing. The presence of *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* infections did not statistically establish the significant effect which we expected to have on a good predictor of asthma development API in our study group. However, in 0-2 age group when subgroup analysis was performed on wheeze children independently of API, *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* prevalence were found to be statistically significant especially in 1-2 years range.

The most frequent cause of wheezing is respiratory infections. Respiratory viruses, *Chlamydia Pneumoniae* and *Mycoplasma Pneumoniae* can induce tissue damage and inflammation causing transient airway hypersensitivity and wheezing(8). The effect of infections on the pathogenesis of asthma is still unclear. Epidemiological and experimental animal studies have reported that viruses and two atypical bacteria, *Chlamydia Pneumoniae* and *Mycoplasma Pneumoniae*, may lead to possible persistent infections and may play a role in asthma pathogenesis (10,11).

Teoh et al.(12) in a PCR analysis performed by *M. and C. Pneumoniae* infections have been found to cause acute asthma in the presence of atopy, as well as viruses in small children. A important correlation between asthma and elevated *Chlamydia Pneumoniae* specific IgA titers has been reported in a study of patients diagnosed with persistent infection and asthma. This has been interpreted as a chronic infection that constitutes a sustained stimulus, which in turn affects inflammation through tissue damage and restructuring, leading to asthma severity(13).

In our work; we did not find statistically significant contribution of *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* infections, which are one of the aims of our study, to API positivity.

Emre et al.(14) in a study asthmatic children reported that *C. pneumoniae* infection may

cause asthma exacerbations. However, in a study conducted by Cunningham et al.(15) with PCR method in wheezy children; found no association between asthma exacerbation and *Chlamydia pneumoniae* infection. Several studies have reported a correlation between *C. pneumoniae* infection and childhood asthma exacerbation(16). However, no correlation was found in a controlled clinical trial in which serology was used between *C. pneumoniae* infection and acute asthma attack(17).

Smith-Norowitz et al. have shown that *Chlamydia Pneumoniae* infection, identified by ELISA, induces an allergic response in peripheral blood mononuclear cells, raising the IgE and Th2 cell response like asthma exacerbation (18). The same group showed that *Chlamydia Pneumoniae* identified by ELISA and PCR, plays a role in pathogenesis of asthma by increasing IFN- γ responses in peripheral mononuclear cells in allergic asthmatic children, even in the absence of active infection(19).

Esposito et al.(20) has reported that *M. Pneumoniae* was more prevalent in the patient group than controls and was strongly associated with recurrent wheeze episodes in a study using serology and PCR in children. Biscardi et al.(21); in asthmatic patients reported that acute *M. Pneumoniae* infection predisposes to the development of asthma and is a triggering factor for asthma attacks. However, Bebear et al.(22); in a study investigating the role of *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* in the pathogenesis of acute asthma; did not reach meaningful evidence that they played a direct role in the pathogenesis and exacerbations.

The differences between the results of the studies were tried to be explained by the diagnostic methods used. Serological tests have been used in most studies. The limitation to serological diagnosis is the antibodies to *M. Pneumoniae* can occur due to other infections with *Mycoplasma* and cross-reacting antigens such as *Streptococcus*. False positives may affect the outcome of the study. The

disadvantage of culture studies is the long time and strength of reproduction (23).

Hardy et al.(24) showed that *M. Pneumoniae* infection of asthma Predisposed individuals is accompanied by certain pathophysiological changes that reduce lung function in the same way as asthma, which in turn leads to the progression or exacerbation of asthma. Another fair point from the study is the evidence that treatment with successful antibiotics in asthmatic patients with *Mycoplasma Pneumoniae* infection has increased lung function, and these results mean that infection may play a role in chronic asthma.

Jeong et al.(25) found that the levels of vascular endothelial-derived growth factor (VEGF) and IL-5 cytokines increased in *M. Pneumoniae* infection identified by ELISA in atopic children and increased sensitivity of the airways by proinflammatory mechanisms, suggesting that the allergic disease was exacerbated. Kim et al.(26) observed that even after two months of *Mycoplasma Pneumoniae* infection, eosinophil-mediated hyperreactivity continued due to elevated levels of serum IL-5 and ECP in atopic infants.

However, Wood et al.(27) found that *M. Pneumoniae* persisted longer in clinically asthmatic children in their study using ELISA and PCR, but did not show statistical significance for asthma worsening and exacerbation frequency.

While there is evidence of correlation between *Mycoplasma Pneumoniae* infection and exacerbation of asthma, further molecular studies are required to establish the impact of *Mycoplasma Pneumoniae* on the onset and recurrence of asthma in different age groups.

Esposito et al.(20), klaritromycin treatment was given according to the PCR results in addition to standard treatment consisting of steroid and bronchodilator in a part of the wheezy patients. None of the patients in the group treated with clarithromycin during the 3 months follow-up period had a new wheeze. If clarithromycin treatment is not given in patients with acute *C. Pneumoniae* and / or *M.*

Pneumoniae infection, the wheezy cough is markedly overestimated.

Our research group consisted of infants and young children, and we assume that the API positivity rate is higher than the population. One explanation this may be because the unit we are working with is a 3rd stage health center in terms of our region, and that it is a center where patients are most recently referenced or directed.

M. Pneumoniae and *C. Pneumoniae* are atypical bacteria that have a very different life cycle and require T-helper 1 (Th-1) response to cleave both. The disease may appear subclinically in many of these infected patients, or both may cause acute infection of the respiratory tract. For this reason, the majority of the population has antibody against *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae*(28,29). Production of atypical bacteria in culture is difficult, so serological tests and PCR are more frequently used. In our study, we used both serologic tests (IgE and IgM antibody detection with micro ELISA) and PCR analysis to detect *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* infections and to achieve better results.

In recent years, many clinical trials have been performed in many adult and pediatric age ranges for both these atypical bacterial infections linked to the development of asthma or increased frequency of asthma attacks. However, there are similarities between the findings of these studies as well as in very conflicting results. The role of these atypical bacteria, which have an intracellular life cycle, in the pathogenesis of asthma is still unclear.

5. Conclusions

In our study, we could not statistically determine the effect of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* infections, which we expect to have on the API, a strong indicator of asthma development, in 0-2 year old infants with recurrent wheezing. However, when subgroup analysis was performed in wheeze children 0-2 years of age independently, the presence of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* was found to be statistically

significant especially in the 1-2 years age range. In children with wheezing in the first and second years of life; the presence of these two microorganisms should be taken into consideration. We found that there was a statistically significant increase in the second year of life in both infectious agents and that these patients would develop recurrent wheezing episodes. In addition to classical acute bronchiolitis care in children with recurrent wheezing in this age group, we believe that long prospective trials with antibiotic medication such as clarithromycin should also be performed. In our study group, we detected the presence of *C. Pneumoniae*

and *M. Pneumoniae* infections in patients at a lower rate than we expected. Possible reasons for this are the small age group of our study population and the technical insufficiency of the serology PCR methods we use. New studies using both larger populations and more systematic microbiological approaches are required to further understand the positive or negative impact of *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia Pneumoniae* infections on the Asthma Predictive Index, a significant predictor that has been accepted as guidelines for the identification of asthma in children.

REFERENCES

- Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 287-296
- Camargo CA Jr, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (2 suppl): 5-14
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma diagnosis and prevention (updated 2011) Available at: <http://www.ginaasthma.org>
- Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404
- Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health* 2006;939-47.
- Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th. Ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004: 994-5.
- The management of acute bronchitis in children. Douglas M F, Elliot A J. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007 ;84:415-26
- Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20
- Atypical Pneumonia: Updates on *Legionella*, *Chlamydia*, and *Mycoplasma Pneumoniae*. Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. *Clin Chest Med.* 2017 ;381:45-58
- Asner SA, Jaton K, Kyprianidou S, Nowak AM, Greub G. *Chlamydia pneumoniae*: possible association with asthma in children. *Clin Infect Dis.* 2014 ;58:8:1198-9
- Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, et al. Detection of *Mycoplasma Pneumoniae* in the airways of adult with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-100
- Teoh L, Mackay IM, Van Asperen PP, Acworth JP et al. Presence of atopy increases the risk of asthma relapse. *Arch Dis Child.* 2017; 11. pii: archdischild-2017-312982.
- von Hertzen L, Vasankari T, Liippo K, Wahlström E et al. 3 Pneumonia and severity of asthma. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 22-27
- Emre U, Roblin PM, Gelling M et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994; 148: 121-25
- Cunningham A.F, Johnston SL, Julious SA, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur J Respir*, 1998; 11: 345-49.
- Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur J Respir*, 2000; 15: 254-59.
- ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 449-54.
- Smith-Norowitz TA, K. Chotikanatis, D. P. Erstein, J. perlman, et al. *Chlamydia pneumoniae* enhances the Th2 profile of stimulated peripheral blood mononuclear cells from asthmatic patients. *Human Immunology* 2016;77: 382-88
- Smith-Norowitz TA, Weaver D, Chorny V, Norowitz YM, et al. *Chlamydia pneumoniae* Induces Interferon Gamma Responses in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Children with Allergic Asthma Scandinavian Journal of Immunology, 2017, 86, 59-64
- Esposito, S., Blasi, F., Arosio, C., Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur J Respir*, 2000; 16: 1142-1146.

21. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F et al. *Mycoplasma pneumoniae* and Asthma in Children *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1341–6
22. Béb  ar C, Raherison C, Nacka F, de Barbeyrac B. Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in asthmatic children versus asthmatic adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 ; 33: 71-78.
23. Ozturk R. Toplumda Edinilmiř Pnomoni: Tanı yontemleri. In : Eraksoy H, Yenen Oř, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2000. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri 2000: 61-4.
24. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun*, 2002; 70: 649-54
25. Jeong YC, Yeo MS, Kim JH, Lee HB et al. *Mycoplasma pneumoniae* Infection Affects the Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-5 in Atopic Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012 ; 4: 92-97.
26. Kim J, Cho T, Moon J, Kim C R et al. Oh Serial Changes in Serum Eosinophil- associated Mediators between Atopic and Non-atopic Children after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014 ; 6:428-33.
27. Wood PR, Kampschmidt JC, Dube PH, Cagle MP et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119:146-152.e2.
28. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9: 263-273.
29. Stephens, RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol*, 2003; 11: 44-51.

Retrospective Review of Anesthesia Methods in Total Knee Arthroplasty Surgeries

Total Diz Artroplastisi Ameliyatlarında Uygulanan Anestezi Yöntemlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

¹Musa Zengin,²Guvenc Dogan, ³Onur Karaca, ⁴Derya Gokcinar, ⁴Ozgur Aldemir,

⁵Necati Alper Erdogmus, ⁶Mustafa Baydar

¹Health Sciences University, Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Ankara, Turkey

²Hitit University, Clinic of Anesthesia and Reanimation, Çorum, Turkey

³Aksaray University, Clinic of Anesthesia and Reanimation, Aksaray, Turkey

⁴Health Sciences University, Ankara City Hospital, Clinic of Anesthesia and Reanimation, Ankara, Turkey

⁵Ankara University Faculty of Medicine Intensive Care Clinic, Ankara, Turkey

⁶Health Sciences University, Ankara Numune Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesia and Reanimation, Ankara, Turkey

Abstract

In Turkey, there are few studies conducted on the retrospective evaluation of the perioperative and postoperative effects of anesthesia methods applied in patients undergoing total knee arthroplasty surgery. In this study, our aim is to test the hypothesis that regional anesthesia techniques applied in patients undergoing total knee replacement surgery provide better results than general anesthesia. Ankara Numune Training and Research Hospital Scientific Research Evaluation Commission approved this study. Medical archives and anesthesia records of 247 patients who underwent total knee arthroplasty surgery between January 01, 2012 and December 31, 2012 were retrospectively analyzed. Preoperative, intraoperative and postoperative records were kept. In terms of gender, age, smoking status, ASA level, surgery type, accompanying diseases, mean arterial blood pressure, blood donation status, complications, postoperative intensive care need, operation and discharge times, perioperative morbidity and mortality, it was found that there is no statistically significant difference between the groups studied ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference between groups in terms of the amount of blood given, amount of fluid administered and heart rate ($p < 0.05$). In our study, 247 patients who underwent total knee arthroplasty were analyzed retrospectively. We concluded that there was no significant difference in terms of perioperative morbidity and mortality between regional anesthesia applications and general anesthesia applications in patients with similar age groups and concomitant diseases. We think that more comprehensive meta-analyses and studies are needed on this subject.

Keywords: Total knee prosthesis, Total knee arthroplasty, Regional anesthesia, General anesthesia

Özet

Total diz artroplastisi ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan anestezi metodlarının perioperatif ve postoperatif etkilerinin retrospektif değerlendirilmesi üzerine Türkiye’de yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada amacımız total diz protezi ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan reyonel anestezi tekniklerinin genel anesteziye göre daha iyi sonuçlar sağladığı hipotezini test etmektir. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu onayı alındı. 01 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında total diz artroplastisi ameliyatı geçiren 247 hastanın tıbbi arşivleri ve anestezi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kayıtlar tutuldu. Çalışılan gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, ASA düzeyi, ameliyat şekli, eşlik eden hastalıklar, ortalama arteriyel kan basıncı, kan verilme durumu, komplikasyonlar, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, ameliyat ve taburculuk süreleri, perioperatif morbidite ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p > 0.05$). Çalışılan gruplar arasında verilen kan miktarı, verilen sıvı miktarı ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Çalışmamızda total diz artroplastisi operasyonu geçiren 247 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Benzer yaş grupları ve yandaş hastalıklara sahip hastalarda reyonel anestezi uygulamaları ve genel anestezi uygulamaları arasında perioperatif morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Bu konuda daha kapsamlı meta analizlere ve çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Total diz protezi, Total diz artroplastisi, Reyonel anestezi, Genel anestezi

Correspondence:

Musa ZENGİN

Health Sciences University, Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Ankara, Turkey
e-mail: musazengin@gmail.com

Received 25.05.2021 Accepted 05.07.2021 Online published 05.07.2021

Zengin M, Dogan G, Karaca O, Gokcinar D, Aldemir O, Erdogmus NA, Baydar M, Retrospective Review of Anesthesia Methods in Total Knee Arthroplasty Surgeries, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 633-639 Doi: 10.20515/otd.942350

1. Introduction

The effects of the anesthesia method on the perioperative results have been a subject of curiosity. There are many studies on the results of regional or general anesthesia applications during and after surgery (1). Regional anesthesia and general anesthesia methods can be applied in total knee arthroplasty operations (2). An increasing number of total knee prosthesis surgeries are performed every year, as a result the number of studies on this subject is increasing. Especially the anesthesia method to be used for surgery and the complications of the anesthesia method have been a matter of curiosity. (3).

Total knee arthroplasty is one of the most frequently performed operations worldwide (2, 4). The purpose of total knee arthroplasty surgery application is providing movement, relieving pain and correcting deformity. Total knee arthroplasty can be performed under regional or general anesthesia. Based on the medical condition of the patient, one of these two methods is chosen. The superiority of regional or general anesthesia over cognitive functions, cardiovascular status, and mortality rates has not been fully demonstrated (5).

It has been suggested that neuraxial anesthesia increases the survival in patients with hip fractures, regardless of the type of anesthesia and other factors (6). Although there are studies suggesting that neuraxial anesthesia in orthopedic interventions increases the risk of thromboembolism (7), studies suggesting that it reduces the risk of thromboembolism, decreases intraoperative blood loss, and shortens the duration of stay in the operating room (8). The number of patients included in randomized controlled trials is generally low. In order to obtain realistic results, retrospective cohort studies and examinations involving a large number of patients are ongoing.

Postoperative close follow-up is important for the first 24 hours. One out of every 30 patients who undergo total knee arthroplasty needs intensive care in the postoperative period (9-11). Adequate hydration and analgesia should be provided. Effective pain management is very important because postoperative pain has

a direct impact on the quality of life (4). Postoperative analgesia can be provided through an intraoperatively placed epidural catheter, patient-controlled intravenous anesthesia or orally. Knee exercises are performed in the early postoperative period under the control of a physiotherapist (10). Usually they are discharged in 5-14 days. After orthopedic surgeries, performed with neuraxial anesthesia, the length of stay in the hospital is very short and the hospital mortality is very low (12). Thromboembolism prophylaxis is continued at home.

Ankara Numune Training and Research Hospital is a multidisciplinary hospital with a history of more than 130 years, with advanced systems, experienced surgeons in surgical branches, 1150 beds and approximately 50,000 surgeries per year. Examining the results of applied anesthesia methods retrospectively in this hospital can contribute to evidence-based medicine as well as self-assessment of the anesthesia branch and determining future goals.

In Turkey, there are few studies conducted on the retrospective evaluation of the perioperative and postoperative effects of anesthesia methods applied in patients undergoing total knee arthroplasty surgery. In this study, our aim is to test the hypothesis that regional anesthesia techniques applied in patients undergoing total knee replacement surgery provide better results than general anesthesia.

2. Material ve Method

Ankara Numune Training and Research Hospital Scientific Research Evaluation Commission approved this study (ID Number: 2013-533, Date: 27.02.2013). Medical archives and anesthesia records of 247 patients who underwent knee arthroplasty surgery between January 01, 2012 and December 31, 2012 were retrospectively analyzed.

Patients who will have knee arthroplasty surgery were evaluated in the anesthesia polyclinic one day before the surgery. The patients were informed about the procedure

and their informed consent was obtained. Regional anesthesia was recommended primarily to suitable patients. General anesthesia was administered to patients who were unsuitable or did not accept regional anesthesia. In the preoperative period of the patients; demographic data (name, surname, age, smoking), ASA physical condition scores, accompanying systemic diseases, preoperative hemoglobin values were recorder. In the intraoperative period; the type of applied anesthesia, the type of applied surgery, the duration of the operation, the fluids and respective amounts, the amount of blood and blood products, blood pressures, heart rates, the presence of perioperative complications (hypotension, bleeding, embolism, arrest), the resulting morbidity and mortality were recorded. In the postoperative period, postoperative hemoglobin value, presence of postoperative intensive care need, duration of intensive care stay, duration of discharge from the hospital, postoperative morbidity and mortality reasons were recorded.

Statistical analysis of the data was performed in the SPSS 16.0 statistics package program. Descriptive statistics of continuous variables

were given as mean $\pm$ standard deviation, while categorical variables were expressed as number (n) and percentage (%). Pearson's chi-square test and Fisher's exact chi-square test were used in the analysis of categorical data. The level of significance was determined as $\alpha = 0.05$.

3. Results

There were 247 patients; 82.2% were women and 17.8% were men. The average age was 67.3 ± 8.3 and 60.3% of them was smoking. 3.6% was categorized in ASA-I, 64.8% in ASA-II, 31.6% in ASA-III risk groups. General anesthesia was applied to 37.2% of the patients and regional anesthesia method was applied to 62.8%. 93.1% had a total surgery and 6.9% had a revision surgery type. 61.9% of these patients needed blood transfusion. 2.0% of the patients required postoperative intensive care. The average length of stay in the intensive care unit was 2.2 ± 1.1 days. The mean of preoperative hemoglobin values were 13.0 ± 1.4 . The mean of postoperative hemoglobin values were 9.3 ± 4.5 . The mean operation time was 79.2 ± 13.3 minutes. Mean discharge time was 10.8 ± 3.6 days. There was no mortality (Table-1).

Table 1. Characteristics of Participants

		n	%
Gender	Female	203	82.2
	Male	44	17.8
		n	Ort. $\pm$ SS
Age		247	67.3 ± 8.3
		n	%
Smoking	No	98	39.7
	Yes	149	60.3
ASA	I	9	3.6
	II	160	64.8
	III	78	31.6
Anesthesia Method	Group I (General)	92	37.2
	Group II (Regional)	155	62.8
Type of Surgery	Total	230	93.1
	Revision	17	6.9
Blood Donation Status	No	94	38.1
	Yes	153	61.9
		n	Mean $\pm$ SD
Amount of Given Blood		153	1.9 ± 1.0
Amount of Liquid Given		247	$1,761.1 \pm 551.8$
		n	%
Postoperative IC Need	No	242	98.0
	Yes	5	2.0
		n	Mean $\pm$ SD
IC Stay Duration (day)		5	2.2 ± 1.1

HB Value Preoperative		247	13.0 ± 1.4
HB Value Postoperative		247	9.3 ± 4.5
Operation Duration (minutes)		247	79.2 ± 13.3
Discharge Time (day)		247	10.8 ± 3.6
		n	%
Mortality	No	247	100.0
	Yes	--	--

ASA: American Society of Anesthesiologists, HB: Hemoglobin, IC: Intensive care

Co-morbid diseases; hypertension in 72.9%, diabetes mellitus in 26.7%, chronic obstructive pulmonary disease in 32.0%, coronary artery disease in 16.6%, atrial fibrillation in 2.0%, chronic kidney failure in 4.0%, chronic heart failure in 4.5%, cerebrovascular accident in 1.6%, Parkinson in 0.4%, rheumatoid arthritis in 2.4% and obesity in 2.4% were also observed in the patients participating in the study. In terms of gender accompanying diseases, it was found that there is no statistically significant difference between the groups studied ($p > 0.05$).

In terms of gender, age, smoking status, ASA level, surgery type, perioperative hypotension, perioperative mean arterial blood pressure,

perioperative bleeding, embolism, cardiac arrest, blood donation status, postoperative intensive care need, intensive care stay times, operation and discharge times, it was found that there is no statistically significant difference between the groups studied ($p > 0.05$).

While there was no statistically significant difference in terms of blood donation status between the groups studied ($p > 0.05$), there was a statistically significant difference between groups in terms of the amount of blood given ($p < 0.05$). It was observed that the amount of blood given to Group I patients was higher than the amount of blood given to Group II patients (Table-2).

Table 2. Comparison of Blood Donation Status, Amount of Blood Given and Amount of Liquid Given Between Groups

		Group I (General) (n=92)		Group II (Regional) (n=155)		χ^2	P
		n	%	n	%		
Blood Donation Status	No	34	37.0	60	38.7	0,019	0,890
	Yes	58	63.0	95	61.3		
		Mean+SD (n=58)		Mean+SD (n=95)		t	P
Amount of Blood Given		2.1 ± 1.2		1.7 ± 0.8		2.519	0.013
		Group I (General) (n=92)		Group II (Regional) (n=155)		t	P
		Mean+SD		Mean+SD			
Amount of Liquid Given		1,657.6 ± 569.0		1,822.6 ± 533.7		-2.291	0.023

When a comparison was made between the groups in terms of the amount of fluid administered, a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). It was observed that the amount of fluid given to Group II patients was higher than the amount of fluid given to Group I patients (Table-2).

While there was no statistically significant difference in terms of postoperative Hemoglobin (Hb) values between the groups

studied ($p > 0.05$), the difference in terms of preoperative Hb values was statistically significant ($p < 0.05$). Preoperative HB values of Group II patients were found to be higher than Group I patients. In group comparisons; a statistically significant difference was found between preoperative HB values and postoperative HB values in both groups ($p < 0.05$). It was observed that postoperative HB values were lower than preoperative HB values in both groups (Table-3).

Table 3. Comparison of Preoperative and Postoperative Hb Values Between Groups and Within Groups

	Group I (General) (n=92)	Group II (Regional) (n=155)	t	P*
Hb Preoperative	12.8 ± 1.5	13.1 ± 1.3	-2.103	0.037
Hb Postoperative	8.9 ± 1.3	9.6 ± 5.6	-1.080	0.281
t	26.981	7.856		
p**	0,000	0,000		

Hb: Hemoglobin

* Comparison between groups.

** Intragroup comparison.

While there was no statistically significant difference in terms of heart rate (HR) from the 10th minute to the 75th minute between the groups studied ($p > 0.05$), it was found that there was a statistically significant difference

between the groups at the 5th minute ($p < 0.05$). It was found that the HR values of Group I patients were higher than those of Group II patients (Table-4).

Table 4. Comparison of the Amount of Liquid Given Between Groups

	Group I (General) (n=92)	Group II (Regional) (n=155)	t	P
Liquid	1,657.6 ± 569.0	1,822.6 ± 533.7	-2.291	0.023

4. Discussion

Studies have been published suggesting that the application of neuraxial anesthesia in orthopedic interventions reduces the risk of thromboembolism, reduces intraoperative blood loss, and shortens the duration of stay in the operating room (8). Neuroaxial regional anesthesia techniques have advantages over general anesthesia techniques such as avoiding complications due to airway requirement and maintaining communication with the patient (4).

In this study, the anesthesia methods applied in patients undergoing total knee arthroplasty surgery were examined and we concluded that there was no significant difference between general anesthesia and regional anesthesia groups in terms of perioperative complications.

For anesthetists, it is important to determine the most appropriate anesthesia method to be applied in total knee arthroplasty surgery.

There are existing studies comparing regional and general anesthesia techniques in different patient populations in the literature. In their meta-analysis, Rodgers et al. (11) concluded that regional anesthesia reduces major postoperative complications by comparing regional and general anesthesia in terms of postoperative mortality and morbidity. They reported that deep vein thrombosis, pulmonary embolism, need for blood transfusion, pneumonia and respiratory depression are observed less under regional anesthesia, especially in the patient population who underwent orthopedic surgery (11). In this study, we concluded that there was no significant difference in complications between patients undergoing general anesthesia and regional anesthesia.

Sharrock et al. (13) reported that in a hospital performing orthopedic surgery while the hospital mortality rate was 36% from 1981 to 1985, it decreased to 0.01% between 1987 and 1991, and this decrease was observed

simultaneously with changes in anesthesia practices. They claimed that mortality decreased with hypotensive epidural anesthesia instead of general anesthesia in orthopedic procedures (13). Waren et al. (8), in their study comparing spinal anesthesia with general anesthesia, suggested that there was no difference in postoperative 30-day mortality. In this study, we concluded that there was no significant difference in morbidity and mortality between patients undergoing general anesthesia and regional anesthesia.

It has been reported that the incidence of deep vein thrombosis decreases in patients who underwent total knee arthroplasty surgery and who received continuous epidural infusions for postoperative pain relief (14, 15).

There are studies suggesting that more thromboembolism is seen in the postoperative period of patients who underwent total knee arthroplasty surgery and were operated under regional anesthesia compared to patients who were operated under general anesthesia. However, there also exists studies suggesting that less thromboembolism is seen in patients operated under regional anesthesia (7, 8).

In total knee arthroplasty surgeries, it has been reported that there is a 20% reduction in mean arterial pressure within one minute after the tourniquet is opened (16). Adequate fluid supply, rapid treatment of hypotension and bradycardia may reduce hemodynamic instability after opening the tourniquet.

It has been shown that spinal and epidural anesthesia suppresses the increase in blood pressure during tourniquet inflation more than those under general anesthesia (17). This situation is interpreted as regional anesthesia relieves tourniquet pain better than general anesthesia. It has been suggested that the relief of tourniquet pain by regional anesthesia leads to a decrease in hypercoagulability after total knee arthroplasty (18). It has been shown that the incidence of proximal thrombosis significantly decreases in the period following the surgery in cases where epidural anesthesia was applied for knee arthroplasty surgery (15).

Some studies could not show the superiority of neuraxial anesthesia over general anesthesia during knee arthroplasty surgery. For example, Anderson et al. found that there was no difference between epidural and general anesthesia in terms of long-term cognitive functions and cardiovascular complications in 262 elderly patients who underwent knee arthroplasty (19). In our study, regional anesthesia and general anesthesia were found to be similar in terms of perioperative hypotension, perioperative mean arterial blood pressure, perioperative bleeding, embolism, cardiac arrest, blood donation status, postoperative intensive care need, intensive care stay times, operation and discharge times.

It has been shown that the hypotensive epidural anesthesia technique reduces the need for perioperative blood transfusion by reducing blood loss in orthopedic procedures (20, 21). Less bleeding in the operation area shortens the operation time and indirectly, the short operation time reduces the risk of developing deep vein thrombosis (22).

The aim of hypotensive epidural anesthesia technique is to keep the mean arterial pressure between 50-60 mmHg during the operation. Sympathetic blockade caused by epidural anesthesia and the block of cardiac accelerator fibers reduce systemic vascular resistance and, if uncontrolled, may cause severe hypotension, bradycardia and a decrease in cardiac output (23). Mean arterial pressure between 50-60 mmHg can be maintained with the infusion of vasopressors such as norepinephrine or phenylephrine.

5. Conclusion

In our study, 247 patients who underwent knee arthroplasty were analyzed retrospectively. We concluded that there was no significant difference in terms of perioperative operative morbidity and mortality between regional anesthesia applications and general anesthesia applications in patients with similar age groups and concomitant diseases. We think that more comprehensive meta-analyses and studies are needed on this subject.

Acknowledgment

In this article, thank you very much to our esteemed professors, Prof. Dr. Nermin GÖĞÜŞ

and Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN for their valuable comments.

REFERENCES

1. Greimel F, Maderbacher G, Zeman F, et al. No clinical difference comparing general, regional, and combination anesthesia in hip arthroplasty: A multicenter cohort-study regarding perioperative pain management and patient satisfaction. *J Arthroplasty*. 2017 ;32:3429-3433.
2. Kopp SL, Børglum J, Buvaendran A, et al. Anesthesia and analgesia practice pathway options for total knee arthroplasty: an evidence-based review by the american and european societies of regional anesthesia and pain medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:683-97.
3. Wilson JM, Farley KX, Erens GA, et al. General vs spinal anesthesia for revision total knee arthroplasty: do complication rates differ? *J Arthroplasty*. 2019 ;34:1417-22.
4. Donauer K, Bomberg H, Wagenpfeil S, et al. Regional vs. General anesthesia for total knee and hip replacement: An analysis of postoperative pain perception from the international pain out registry. *Pain Pract*. 2018;18:1036-47..
5. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology*. 2013 ;118:1046-58.
6. McIsaac DI, Wijesundera DN, Huang A, et al. Association of hospital-level neuraxial anesthesia use for hip fracture surgery with outcomes: A population-based cohort study. *Anesthesiology*. 2018 ;128:480-91.
7. Nakamura M, Kamei M, Bito S, et al. Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty: Secondary analysis of a J-PSVT cohort study on anesthesia. *Medicine (Baltimore)*. 2017 ;96:e6748.
8. Warren J, Sundaram K, Anis H, et al. Spinal anesthesia is associated with decreased complications after total knee and hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28:e213-e221.
9. Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, et al. Utilization of critical care services among patients undergoing total hip and knee arthroplasty: Epidemiology and risk factors. *Anesthesiology*. 2012;117:107-16.
10. Labraca NS, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarocha GA, et al. Benefits of starting rehabilitation within 24 hours of primary total knee arthroplasty: Randomized clinical trial. *Clin Rehabil*. 2011;25:557-66.
11. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321:1493.
12. Van Waesberghe J, Stevanovic A, Rossaint R, et al. General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:87.
13. Sharrock NE, Go G, Harpel PC, et al. The john charnley award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1995;;16-27.
14. Modig J, Borg T, Karlström G, et al. Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg*. 1983;62:174-80..
15. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, et al. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Apr;73(4):502-6. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:952.
16. Kahn RL, Marino V, Urquhart B, et al. Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth*. 1992;17:228-32..
17. Valli H, Rosenberg PH. Effects of three anaesthesia methods on haemodynamic responses connected with the use of thigh tourniquet in orthopaedic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29:142
18. Kohro S, Yamakage M, Arakawa J, et al. Surgical/tourniquet pain accelerates blood coagulability but not fibrinolysis. *Br J Anaesth*. 1998;80:460-3.
19. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA*. 1995;274:44-50..
20. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: A review. *Acta Orthop Scand*. 1996 ;67:91-107.
21. Planès A, Vochelle N, Fagola M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:418-22.
22. Sharrock NE, Ranawat CS, Urquhart B, et al. Factors influencing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;76:765-71.
23. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B. Hemodynamic response to low-dose epinephrine infusion during hypotensive epidural anesthesia for total hip replacement. *Reg Anesth*. 1990;15:295-9.

Strong and Direct Correlation in Heart Failure Between B-Lines and NT-proBNP Levels

Kalp Yetersizliğinde B-çizgileri ile NT-ProBNP Düzeyleri Arasında Güçlü ve Direkt Korelasyon

¹Hakan Dolgun, ²Nurdan Acar, ²Engin Ozakin, ²Filiz Baloglu Kaya, ²Mustafa Emin Canakci, ³Ebubekir Arslan, ³Turgay Caglayan

¹Sanliurfa Siverek State Hospital,
Emergency Service, Sanliurfa, Turkey

²Department of Emergency Medicine,
Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir,
Turkey

³Eskişehir City Hospital, Emergency
Service, Eskişehir, Turkey

Abstract

The aim of the study was to evaluate the compliance of the number of B-lines on focused lung ultrasound with the clinical heart failure classification of the New York Heart Association (NYHA) and NT-proBNP levels in the emergency department. This prospective study was conducted in a tertiary university hospital emergency department. Patients over 18 years of age complaining of shortness of breath or heart failure diagnosis between January 2016 and July 2016. The number of B-lines according to the BLUE point regions was measured. Correlations between the clinical heart failure stage, NT-proBNP level and number of B-lines on ultrasonography were analyzed. Of the 143 patients, 92 (64.3%) were male and 51 (35.7%) were female. The median age was 73.00 (66.00-79.00). There was a very strong correlation between the number of B-lines and NYHA stages for each region ($r > 0.85$ for all variables; $p < 0.001$ for all). There was also a strong and direct correlation between the number of B-lines and the NT-proBNP levels for each region ($r > 0.70$; $p < 0.001$). Regarding the shortness of breath numerical score ($r > 0.45$; $p < 0.001$), there was an inverse relationship with ejection fraction (EF). The relationship between the EF and BLUE points was moderate, but negative and significant ($p < 0.001$). NT-proBNP levels, the NYHA classification, and lung ultrasound can be used as a tool in the emergency department for a faster diagnosis and decision-making in lung congestion.

Keywords: Heart failure, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, B-lines, Emergency care, Ultrasonography

Özet

Çalışmanın amacı, odaklanmış akciğer ultrasonu üzerindeki B-çizgilerinin sayısının, New York Kalp Derneği'nin (NYHA) klinik kalp yetmezliği sınıflaması ve acil serviste NT-proBNP düzeyleriyle ilişkisini değerlendirmektir. Bu ileriye dönük çalışma, bir üçüncü basamak üniversite hastanesinin acil servisinde gerçekleştirildi. Ocak 2016 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında nefes darlığı yakınması veya kalp yetmezliği tanısı olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Hastaların BLUE protokolünde belirtilen bölgelere göre B çizgisi sayısı ölçüldü. Klinik kalp yetmezliği evresi, NT-proBNP düzeyi ve akciğer ultrasonografisindeki B-çizgisi sayısı arasındaki ilişkiler analiz edildi. Toplam 143 hastanın 92'si (% 64,3) erkek, 51'i (% 35,7) kadındı. Ortanca yaş 73,00 (66,00-79,00) idi. Her bölge için B çizgilerinin sayısı ve NYHA aşamaları arasında çok güçlü bir korelasyon vardı (tüm değişkenler için $r > 0.85$; tümü için $p < 0.001$). Ayrıca her bölge için B çizgilerinin sayısı ile NT-proBNP seviyeleri arasında güçlü ve doğrudan bir korelasyon vardı ($r > 0.70$; $p < 0.001$). Nefes darlığı sayısal skoru ($r > 0.45$; $p < 0.001$) ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında ters bir ilişki vardı. EF ve BLUE noktaları arasındaki ilişki orta düzeyde, ancak negatif ve anlamlıydı ($p < 0.001$). NT-proBNP seviyeleri, NYHA sınıflandırması ve akciğer ultrasonu, acil serviste akciğer konjesyonunda daha hızlı tanı ve karar verme için bir araç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: kalp yetersizliği, NT-proBNP, B-çizgileri, akciğer ultrasonu

Correspondence:

Nurdan ACAR
Department of Emergency Medicine,
Eskişehir Osmangazi University,
Eskişehir, Turkey
e-mail: nurdanergun@gmail.com

Received 30.03.2021 Accepted 03.06.2021 Online published 03.06.2021

1. Introduction

In patients with heart failure, abnormal distribution of fluids into the pulmonary vascular bed leads to respiratory failure (1). B-lines observed via sonography are compatible with radiological findings of intravenous fluid volume in the lungs and invasive measurements of pulmonary capillary wedge pressure (2-5).

According to the 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines, heart failure diagnosis is divided into three categories, based on the ejection fraction (EF), as follows: (1) reduced EF (HFrEF), (2) moderate-reduced EF (HFmrEF), and (3) preserved EF (HFpEF). Based on this classification and the signs and symptoms of heart failure, the use of natriuretic peptide in patients with an EF over 40% is recommended for class C diagnoses (level of evidence: IIa) (6).

Studies have shown that high levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are a valuable and consistent measurement when diagnosing heart failure and determining the prognosis (7-9). Therefore, measuring natriuretic peptide levels is recommended for ruling-out HF (<300 pg/mL), but not establishing the diagnosis (6-14).

Increased NT-proBNP levels are associated with poor patient outcomes (10). However, NT-proBNP levels are not completely accurate when diagnosing heart failure; this is because comorbidities, such as acute and chronic renal failure, hypertension, myocardial ischemia, dysrhythmia, heart valve diseases, and myocarditis, and other factors, such as age, sex, body weight, and renal function may cause an increase in NT-proBNP levels (14). Therefore, many guidelines recommend the use of natriuretic peptide levels for determining prognosis and indicating hemodynamic changes in the diagnosis of heart failure (15-17). Although there are studies in the literature that demonstrate the association between lung ultrasound and the prognosis and treatment of heart failure, there are few studies showing the correlation between NT-proBNP levels and lung ultrasound (18).

Therefore, the aim of the present study was to evaluate the compliance of the number of B-lines on focused lung ultrasound with the acute heart failure classification of the New York Heart Association (NYHA) and NT-proBNP levels in the emergency department.

2. Material & Methods

2.1 Setting, location and ethical considerations

Our study was conducted prospectively in a tertiary university hospital emergency department between January 2016 and July 2016. We included patients over 18 years of age who were admitted to the emergency department complaining of shortness of breath or heart failure diagnosis. We excluded patients who (1) were under 18 years of age, (2) were pregnant, (3) were unable to undergo lung ultrasound, or (4) did not provide informed consent. The local ethics committee approved the study and written informed consent was obtained from all patients prior to participation.

2.2 Measurement and outcome

NT-proBNP and cardiac enzyme measurements for all patients were obtained using the Roche Hitachi Cobas e411 electrochemiluminescence immunological test. The maximum value in the reference range for NT-proBNP was 35000 pg/mL.

Ultrasonography was performed by emergency physicians immediately after the examination of the patient and were performed with the "GE" - Vivid E portable ultrasound device [GE Medical Systems (China) CO. Ltd] and 3-5S convex probe. Ultrasonographic measurement points were made according to the BLUE Protocol (2). According to BLUE protocol more than 3 B-Lines in a segment strongly shows alveolar edema and this finding is specific for acute heart failure. Echocardiography was performed by a single cardiologist using the 3S sector probe of "GE" - Vivid E portable ultrasound device. Heart failure patients divided to three major groups according to Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)

[EF $\geq$ 50%; HF with preserved EF (HFpEF), EF <40%; HF with reduced EF (HFrEF); EF between 40–49% define as moderately reduced (HFmrEF)]. HFpEF and HFmrEF evaluated with tissue doppler for the diastolic dysfunction

The primary outcome was the correlation of number of B-lines, NYHA stage and NT-proBNP level.

2.3 Sample size calculation

For the sample size calculation, we considered the Pearson correlation with 0.95 power and a hypothetically low correlation between the clinical heart failure stage and ultrasonographic number of B-lines. The low correlation between them was calculated as 0.30. According to this calculation and a power of 0.95, a sample size of 138 patients who met the inclusion criteria was deemed appropriate.

2.4 Statistical analyses

IBM SPSS Statistics 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) was used for all statistical analyses. Continuous data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) and median (interquartile range [IQR]). Categorical data are expressed as n and percentages (%). The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution. The Kruskal-Wallis H test was used to compare B-lines and NYHA stage among the groups. Spearman correlation coefficients were calculated for variables that did not conform to the normal distribution and were used to determine the direction and magnitude of the correlation between variables. Odds ratios (OR) were used to determine risk factors. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Of the 143 patients included in the study, 92 (64.3%) were male and 51 (35.7%) were female. The vital signs and shortness of breath numerical score for all patients are shown in Table 1. The median age of all patients was 73.00 years (66.00-79.00 years).

Table 1. Patient demographics, vital signs, numeric shortness of breath scores and ejection fraction.

Parameters	Minimum	Maximum	Median (IQR)
Male	30	95	72.00 (66.00-77.75)
Female	51	92	74.00 (67.00-82.00)
Total	30	95	73.00 (66.00-79.00)
Systolic blood pressure (mmHg)	90	220	130.0 (110.0-150.0)
Diastolic blood pressure (mmHg)	50	120	80.0 (70.0-90.0)
Pulse rate (beats/min)	54	170	90.0 (80.0-108.0)
Respiratory rate (breaths/min)	16	44	28.0 (20.0-32.0)
Temperature (°C)	35.0	39.1	36.0 (36.0-36.6)
Oxygen Saturation (%)	58	99	91.0 (85.0-95.0)
Numeric Shortness of Breath Score	1	10	6.0 (3.0-7.0)
EF	14	60	40.0 (25.0-50.0)

IQR, interquartile range; EF, ejection fraction

We found that coronary artery disease (CAD, 85.3%) was the most common disease, according to the disease history of the patients; furthermore, 83.9% of the patients had hypertension, 51.7% had diabetes

mellitus, 23.1% had chronic kidney disease, and 19.6% had chronic obstructive pulmonary disease (COPD). When examining the habits of the patients, it was found that 84 (58.7%) were smokers. There was a significant

difference in the distribution of patients with CAD and COPD for both males and females ($p = 0.049$; $p < 0.001$, respectively). Seventy-four (60.65%) of 122 patients with CAD and 27 (96.42%) of 28 patients with COPD were male. Therefore, male sex was found to be an important risk factor for CAD and COPD (OR = 3.89 and 20.769, respectively).

The median NT-proBNP level was 10530.19 pg/mL (2285.00-15855.00 pg/mL).

The chest X-ray findings revealed mediastinal enlargement in 110 (76.9%) patients, cardiomegaly in 119 (83.2%) patients, and bilateral hilar edema in 72 (50.3%) patients. There was no consolidation in the lung in 141 (98.6%) patients; on the other hand, there was consolidation in the right lung in 1 patient (0.7%) and left lung in 1 patient (0.7%). While pleural fluid was not detected in 69

(48.3%) patients, it was observed only in the left side in 3 (2.1%) patients and bilaterally in 71 (49.7%) patients.

According to the echocardiographic findings, 140 patients had systolic insufficiency (97.9%) and 75 patients had diastolic insufficiency (52.4%).

There was no significant difference between the number of B-lines measured on lung ultrasound for all measured positions ($p = 0.998$). It was found that there was a homogenous distribution of the median number of lines for the regions (Table 2).

There was a significant difference between the NYHA stage and the number of B-lines, based on the BLUE point regions ($p < 0.001$ for all regions) (Table 2). As the NYHA stage increased, the number of B-lines increased significantly.

Table 2. Relationship between the NYHA stage and the number of B-lines.

Number of B-Lines	Median (IQR)				p*
	NYHA Stage				
	Stage 1 (n= 25)	Stage 2 (n=53)	Stage 3 (n=40)	Stage 4 (n=2)	
B-Line Upper Right	0.00 (0.00 – 1.00)	2.00(2.00 – 3.00)	4.00 (4.00 – 5.00)	7.00(6.00 – 8.00)	<0.001
B-Line Lower Right	1.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	4.50 (4.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 7.00)	<0.001
B-Line Lateral Right	1.00 (0.50 – 1.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	4.00 (4.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 8.00)	<0.001
B-Line Posterior Right	1.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (1.50 – 3.00)	4.00 (3.25 – 5.00)	7.00 (6.00 – 7.00)	<0.001
B-Line Upper Left	0.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	4.00 (3.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 7.00)	<0.001
B-Line Lower Left	1.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	4.00 (3.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 7.00)	<0.001
B-Line Lateral Left	1.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	4.00 (3.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 7.50)	<0.001
B-Line Posterior Left	1.00 (0.00 – 1.00)	2.00 (2.00 – 3.00)	4.00 (3.00 – 5.00)	7.00 (6.00 – 8.00)	<0.001

* determined using the Kruskal-Wallis H test

NYHA, New York Heart Association; IQR, interquartile range; SD, standard deviation. Bold p values indicate statistical significance ($p < 0.001$).

Furthermore, there was a very strong correlation between the number of B-lines and NYHA stages for each region ($r > 0.85$ for all

variables; $p < 0.001$). There was also a strong and direct correlation between the number of B-lines and the NT-proBNP levels for each region ($r > 0.70$; $p < 0.001$). Regarding the shortness of breath numerical score ($r > 0.45$; $p < 0.001$), there was an inverse relationship with the EF. The relationship between the EF and BLUE points was moderately negative and significant ($p < 0.001$) (Table 3).

Table 3. Correlations between B-lines and NYHA, Numeric Shortness of Breath Score, NT-proBNP levels, and EF.

Number of B-Lines	NYHA Stage	Numeric Shortness of Breath Score	NT-proBNP level	EF
B-Line Upper Right	0.910; <0.001	0.536; <0.001	0.798; <0.001	-0.514; <0.001
B-Line Lower Right	0.905; <0.001	0.511; <0.001	0.776; <0.001	-0.528; <0.001
B-Line Lateral Right	0.881; <0.001	0.492; <0.001	0.760; <0.001	-0.506; <0.001
B-Line Posterior Right	0.908; <0.001	0.497; <0.001	0.798; <0.001	-0.493; <0.001
B-Line Upper Left	0.882; <0.001	0.457; <0.001	0.740; <0.001	-0.523; <0.001
B-Line Lower Left	0.892; <0.001	0.478; <0.001	0.758; <0.001	-0.475; <0.001
B-Line Lateral Left	0.881; <0.001	0.511; <0.001	0.779; <0.001	-0.458; <0.001
B-Line Posterior Left	0.895; <0.001	0.492; <0.001	0.789; <0.001	-0.484; <0.001

NYHA, New York Heart Association; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; EF, ejection fraction. All correlations were analyzed with Spearman Correlation Test. Correlations are represented as *r* values and *p* values. Bold *p* values represent statistical significance ($p < 0.001$).

There were no significant differences between the presence of systolic insufficiency and the number of B-lines, based on the BLUE point regions ($p > 0.05$ for all). However, the number of B-lines was higher in patients with systolic insufficiency. There was a significant difference between diastolic insufficiency and the number of B-lines, based on the BLUE point regions ($p < 0.001$ for all). The number of B-lines was higher in patients with diastolic insufficiency than patients without diastolic insufficiency.

4. Discussion

The NYHA clinical heart failure classification assesses the functional status of patients. The prognostic importance and sensitivity of NT-proBNP levels in the early diagnosis of heart failure has previously been reported (19). In our study, we found that the NYHA clinical heart failure classification, NT-proBNP levels, and the number of B-lines on lung ultrasound were highly compatible in patients aged 18 years and older who presented to the emergency department complaining of shortness of breath.

There was a significant difference between the number of B-lines and the NYHA stage; the

NYHA stage increased as the number of B-lines increased ($p < 0.001$ for all regions). These data were similar to those reported in previous studies (20,21).

Furthermore, we found that there was a significant difference between the number of B-lines and the NT-proBNP level; that is, NT-proBNP levels increased as the number of B-lines increased ($p < 0.001$ for all regions). Murthy et al. reported a similar relationship between these parameters (22). There are different interpretations regarding the number of B-lines in the literature. Generally, the presence of ≥ 30 B-lines in all areas indicates an increase in mortality; we showed that NYHA stages 3 and 4 had more than 30 B-lines, on average (23). On the other hand, a lower number of B-lines is known to be associated with a lower mortality rate (23). Therefore, morbidity can be estimated using early ultrasonography (24). In a previous evaluation of NT-proBNP and lung ultrasound, the sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) increased in 1005 patients (25). The validity of ultrasound is significant in the diagnosis of acute decompensated heart failure in patients presenting with dyspnea. Similarly, Gallard et

al. investigated clinical findings, chest radiography, and cardiopulmonary ultrasonography, revealing that the sensitivity, specificity, NPV, and PPV for cardiopulmonary ultrasound were better than all other conditions (26). Furthermore, Liu et al. reported that the number of B-lines was significantly higher in heart failure patients with pulmonary infection (27).

The vital signs of the patients included in the study were the same as those previously evaluated by Sartini et al. in a study of 255 patients. They found a mean systolic blood pressure of 131.00 ± 22.00 mmHg, mean diastolic blood pressure of 72.00 ± 14.00 mmHg, mean pulse rate of 89.00 ± 20.00 beats/min, average breath number of 20.00 ± 9.00 breaths/min, and an average fingertip oxygen saturation of $93.00 \pm 10.00\%$ (28). These values were similar to those reported in the present study.

Regarding the laboratory values, the median NT-proBNP level was 10.530 pg/mL (2.285–15.855 pg/mL) in our study. According to a previous study, the median NT-proBNP level of patients with acute decompensation was 5.682 pg/mL (1.728–11.020 pg/mL) (29). Furthermore, Gallard et al. reported a median NT-proBNP level of 4.337 pg/mL (2.064–10.827 pg/mL) (26).

Echocardiographic findings revealed that 140 (97.9%) patients had systolic insufficiency, while 75 (52.4%) patients had diastolic insufficiency. Similar frequencies of systolic and diastolic insufficiency have been reported in the literature (30). Our study may have yielded differences due to the small sample size ($n = 143$). Furthermore, the median EF was 40.0% (25.0–50.0), and this value aligned with that found in a previous study (18). Increasing the number of patients in the study group will confirm the relationships between the number of B-lines and systolic insufficiency, mitral insufficiency, and tricuspid insufficiency on echocardiography. In addition, there are studies on the use of lung ultrasound not only in heart failure but also in other conditions that cause congestion, especially in kidney failure. It is thought that its use in different situations will increase in

terms of determining the patient's volume status and showing lung congestion (31,32).

According to the results of our study, the number of B-lines on lung ultrasound was highly correlated with the NYHA clinical stage and blood NT-proBNP level. In our study, the number of B-lines was similar to the direct X-ray findings associated with pulmonary congestion.

It should be remembered that ultrasonography is a noninvasive, practical, and fast method that can be used safely in the emergency department.

4.1 Limitations

This study has some limitations that should be addressed. First, the study was a single-center study with a sample size of 143 patients. We included patients complaining of shortness of breath, regardless of other signs of pulmonary edema. Shortness of breath is a subjective finding and difficulties in defining the diagnosis of heart failure may have led to bias in patient selection. However, since the main aim of our study was to evaluate the consistency of NYHA stages and blood NT-proBNP levels with the number of B-lines on lung ultrasound, the determination of the inclusion criteria, as such, ensured that NYHA stage 1 and 2 patients were not skipped. The patients with clinical features of heart failure were analyzed and patients with clinical conditions, other than heart failure on lung ultrasound, were excluded. Due to the difficulty in making the diagnosis of heart failure, high sensitivity to patient selection may have caused this group to be excluded from the study. The follow-up values of the patients were not examined in the study and their evaluations at the time of admission were analyzed. Future studies should include more patients and investigate the effectiveness of different combinations of NT-proBNP levels, NYHA class, and lung ultrasound on the clinical decision-making process, which are evaluated with acute heart failure in emergency conditions.

4.2 Conclusions

In this study, we revealed that there is a correlation between the blood NT-proBNP

levels, the NYHA clinical heart failure classification stages and the number of B-lines in patients with heart failure. Therefore, when patients with heart failure report to the emergency department complaining of shortness of breath or other heart failure-related complications, ultrasonography can

evaluate the severity of heart failure during the early period. It is recommended that physicians working in emergency departments use lung ultrasound to evaluate patient complaints related to heart failure.

- 5th Eurasian Congress on Emergency Medicine & 12th Turkish Emergency Medicine Congress, November 10 – 13, 2016, Antalya /Turkey

REFERENCES

1. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119:S3-10.
2. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008;134:117-25.
3. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol* 2004;93:1265-70.
4. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005;127:1690-5.
5. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Fragasso G, et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:457-63.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2933-2989.
7. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158:422-30.
8. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:607-13.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al.; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
10. Sachdeva A, Horwich TB, Fonarow GC. Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:830-5.
11. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
12. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11:832-9.
13. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide: a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:884-90.
14. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:S29-38.
15. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ; National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008–2009. *Heart* 2011;97:876-86.
16. Zoghi M, Cavusoglu Y, Yilmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms [Article in Turkish]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:436-46.
17. Lam CS, Burnett JC, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1193-202.
18. Glöckner E, Christ M, Geier F, Otte P, Thiem U, Neubauer S, et al. Accuracy of Point-of-Care B-Line Lung Ultrasound in Comparison to NT-ProBNP for Screening Acute Heart Failure. *Ultrasound Int Open* 2016;2:E90-2.

19. Peacock WF 4th. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002;69:243-51.
20. Aggarwal M, Gupta M, Vijan V, Vupputuri A, Chintamani S, Rajendran B, et al. Use of Lung Ultrasound For Diagnosing Acute Heart Failure in Emergency Department of Southern India. *J Clin Diagn Res* 2016;10:TC05-8.
21. Coiro S, Porot G, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Tritto I, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. *Sci Rep* 2017;7:43972.
22. Sudharshana Murthy KA, Ashoka HG, Aparna AN. Evaluation and comparison of biomarkers in heart failure. *Indian Heart J* 2016;68:S22-8.
23. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1172-81.
24. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:40.
25. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al.; SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest* 2015;148:202-10.
26. Gallard E, Redonnet JP, Bourcier JE, Deshaies D, Largeteau N, Amalric JM, et al. Diagnostic performance of cardiopulmonary ultrasound performed by the emergency physician in the management of acute dyspnea. *Am J Emerg Med* 2015;33:352-8.
27. Liu ZP, Zhang Y, Bian H, He XR, Zhou YJ, Wang LJ, et al. Clinical application of rapid B-line score with lung ultrasonography in differentiating between pulmonary infection and pulmonary infection with acute left ventricular heart failure. *Am J Emerg Med* 2016;34:278-81.
28. Sartini S, Frizzi J, Borselli M, Sarcoli E, Granai C, Gialli V, et al. Which method is best for an early accurate diagnosis of acute heart failure? Comparison between lung ultrasound, chest X-ray and NT pro-BNP performance: a prospective study. *Intern Emerg Med* 2017;12:861-9.
29. Vodovar N, Séronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Boukef R, et al.; GREAT Network. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:3434-41.
30. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.
31. Giannese D, Puntoni A, Cupisti A, Morganti R, Varrichio E, D'Alessandro C, et al. Lung ultrasound and BNP to detect hidden pulmonary congestion in euvoletic hemodialysis patients: a single centre experience. *BMC Nephrol* 22, 36 (2021).
32. Ngoh CLY, Teng HL, Chua YT, Leo CCH, Wong WK. Comparison between lung ultrasonography and current methods for volume assessment in Asian chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2020;24:516-527.

Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome: A Single-Center Experience with 47 Patients

Postkardiyak Arrest Sendromunda Hedeflenen Sıcaklık Yönetimi: Tek Merkez Deneyimi

¹Havva Kocayigit, ²Gurkan Demir, ³Kezban Ozmen Suner, ²Ali Fuat Erdem

¹Sakarya University Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya, Turkey

² Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya, Turkey

³ Sakarya University Education and Research Hospital, Department of Intensive Care, Sakarya, Turkey

Abstract

Our aim in this study is to retrospectively analyze the results of Targeted Temperature Management (TTM) treatment in our intensive care unit. Following the ethics committee's approval, the demographic data, cardiac arrest history, the follow-up process, and the final status of patients who were applied TTM in Sakarya University Training and Research Hospital Anesthesia Intensive Care Unit between January 2017 and December 2019 were recorded. Then, the effect of these parameters on mortality was evaluated using regression analysis. Data of 47 patients who met the study criteria were analyzed. The mean age of the patients was 50 ± 16 and 14 (29.8%) patients were female. The duration of cardiopulmonary resuscitation (CPR) was 22.35 ± 16.08 minutes, 35 (74.5%) patients had a witness to arrest, 25 (53.2%) patients were arrested in the hospital, and 13 (27.7%) patients had shockable rhythm. It was determined that 60% of the patients died, 20% of them were care patients with poor neurological outcomes and 20% of them were discharged outpatient with good neurological outcomes. Age, development of acute renal failure, requiring vasopressor, high APACHE scores, and length of hospital stay were found to be independent risk factors for mortality.

Keywords: Cardiac arrest, intensive care, targeted temperature management, mortality.

Özet

Çalışmamızdaki amacımız yoğun bakım ünitemizde uygulanmış olan Hedeflenen Sıcaklık Yönetimi (HSY) tedavisinin sonuçlarını retrospektif olarak analiz etmektir. Bu amaçla etik kurul onayının ardından, Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde HSY uygulanan hastaların demografik verileri, kardiyopulmoner resusitasyon öyküsü, yoğun bakım takip süreci ve yoğun bakım sonuçlarını incelenmiştir. Daha sonra bu parametrelerin mortalite üzerindeki etkisi regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 47 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların yaş ortalaması 50 ± 16 olduğu ve 14 (% 29,8) hastanın kadın olduğu saptandı. CPR süresi ortalama 22.35 ± 16.08 dakika idi ve 35 (% 74.5) hastada arreste tanıklık eden birinin olduğu, 25 (% 53.2) hastanın hastane içinde arrest olduğu ve 13 (% 27.7) hastada ilk muayenede şok verilebilir ritim olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak hastaların % 60'ının ex olduğu, % 20'sinin bakım hastası olarak, %20'sinin de ayaktan taburcu edildiği belirlendi. Yaş, akut böbrek yetmezliği gelişimi, gerekli vazopressör, yüksek APACHE skorları ve hastanede kalış süresi mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak arrest, yoğun bakım, hedeflenen sıcaklık yönetimi, mortalite.

Correspondence:

Havva KOCAYİĞİT
Sakarya University Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Sakarya, Turkey
e-mail: havvakocayigit@gmail.com

Received 23.12.2020 Accepted 05.07.2021 Online published 05.07.2021

Kocayigit H, Demir G, Ozmen Suner K, Erdem AF, Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome: A Single-Center Experience with 47 Patients, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 648-653, Doi: 10.20515/otd.846041

1. Introduction

Cardiac arrest is the cessation of blood circulation in the whole body with the cessation of heartbeats at the last moment of life. With the cessation of blood circulation, the oxygen supply to the tissues stops. With CPR, blood circulation and oxygen delivery to tissues are attempted. Inadequate oxygen delivery results in damage and cell death in all tissues such as neurons in the cerebral tissue and nephrons in the kidney. The higher the cell death, the higher the morbidity and mortality (1).

The European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine published a post-resuscitation guideline in March 2021. In this guide, post-resuscitation care is explained in three steps: “immediate treatment”, “diagnosis” and “optimizing recovery”. In the immediate treatment step, which is the first step of post resuscitation, temperature control is recommended when airway and circulation are provided and vital signs are stabilized. It's recommended that targeted temperature management (TTM) for adults after either OHCA or in-hospital cardiac arrest (IHCA) (with any initial rhythm) who remain unresponsive after ROSC; Maintaining a target temperature at a constant value between 32 and 36 °C for at least 24 h. and avoiding fever (>37.7 °C) for at least 72 h after ROSC in patients who remain in a coma (2).

TTM treatment is routinely applied in our clinic. Our aim in this study is to retrospectively analyze the results of TTM treatment in the last two years in our intensive care unit.

2. Materials and Method

Following the approval of the ethics committee, the data of patients who were applied TTM in the Anesthesia Intensive Care Unit of Sakarya University Training and Research Hospital between January 2017 and December 2019 were retrospectively analyzed. Inclusion criteria were defined as patients aged 18-80 years, whose spontaneous circulation returned after cardiac arrest. Patients who developed cardiac arrest after TTM treatment, who had incomplete

information, and who died before TTM treatment was completed were excluded from the study.

Age, gender, disease etiology, comorbidities, and Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score during admission to intensive care were recorded for each patient. The duration of CPR for the history of cardiac arrest, whether there was a witness during the arrest, whether the arrest was in the hospital or at home, the presence of shockable rhythm (VF, VT) when the patient was first monitored, and requiring vasopressors were analyzed in detail. During the follow-up period, developing kidney failure, the duration of hospitalization was recorded. The intensive care outcome of the patient was evaluated by dividing it into three categories: discharge, need for palliative care (as a care patient with a home ventilator), and death. Finally, the effects of these parameters on mortality were evaluated using regression analysis.

The Arctic Sun® (Medivance Corp, Louisville, Co.) device is used in our clinic for TTM treatment, and deep sedation and neuromuscular blocker drugs are applied to patients during TTM treatment. TTM treatment was applied in 3 phases as follows; 1st phase, rapid cooling within 1-3 hours with the target temperature being 33-35 °C; 2nd phase, maintaining the target temperature for the next 24 hours; 3rd phase, 0.2-0.33°C per hour until body temperature reaches 36.5-37.5 °C heating phase to be.

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS Statistics 22 program. The distribution of numerical variables was evaluated by Kolmogorov Smirnov. Data for categorical variables were expressed as numbers and percentages, while continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Chi-square and Fisher's exact tests were used for categorical variables. A binary logistic regression test was used to evaluate the effects of independent variables on mortality. $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

It was found that TTM was applied to 55 patients. It was determined that 4 patients died before completing TTM treatment, 2 patients were applied TTM to protect cerebral functions without a cardiac arrest, and 2 patients under the age of 18 (8 years) were applied TTM. Eight patients were excluded from the study, and the data of 47 patients who met the inclusion criteria were analyzed.

The mean age of the patients was 50 ± 16 and 14 (29.8%) patients were female and 33 (70.2%) patients were male. Cardiac arrests due to myocardial infarction (53.2%) were the most common etiologies that caused cardiac arrest. When the etiology of cardiac arrest was

examined, it was found that 8 patients (16.1%) due to chronic obstructive pulmonary disease, 6 patients (12.8%) due to congestive heart failure, 3 patients (6.4%) in the postoperative period, and 2 patients (4.3%) due to pulmonary embolism developed. The most common comorbidities were coronary artery disease 8 (17%), hypertension 7 (14.9%), congestive heart failure 6 (12.8%), and chronic obstructive pulmonary disease 5 (10.6%). The APACHE II mean score was 28.11 ± 7.92 . The duration of CPR was 22.35 ± 16.08 minutes, 35 (74.5%) patients had a witness to arrest, 25 (53.2%) patients were arrested in the hospital, and 13 (27.7%) patients had a rhythm that could be shocked (Table 1).

Table 1. Demographic data of the patients

	n=47
Age (year)	50 ± 16
Gender, n(%)	
Female	14 (29.8)
Male	33 (70.2)
Etiology, n (%)	
Myocardial infarction	25 (53.2)
COPD	8 (16.1)
Congestive heart failure	6 (12.8)
Postoperative	3 (6.4)
Pulmonary embolism	2 (4.3)
Status epilepticus	1 (2.1)
Pacemaker inactivation	1 (2.1)
Stroke	1 (2.1)
Comorbidity, n (%)	
CAD	8 (17.0)
HT	7 (14.9)
CHF	6 (12.8)
COPD	5 (10.6)
DM	4 (8.5)
Stroke	4 (8.5)
Malignancy	2 (4.3)
CRF	2 (4.3)
APACHE II	28.11 ± 7.92
Duration of CPR (min)	22.35 ± 16.08
Witness of Arrestet, n (%)	
yes	35 (74.5)
no	12 (25.5)
OHCA, n(%)	22 (46.8)
In Hospital, n(%)	25 (53.2)
shockable rhythm, n(%)	
yes	13 (27.7)
no	34 (72.3)

CAD: Coronary artery disease, HT: hypertension, CHF: Congestive heart failure, COPD: Chronic Obstructive pulmonary disease, DM: Diabetes Mellitus, CRF: chronic renal failure, APACHE Score: Acute Physiology, Assessment and Chronic Health Evaluation score.

While antiedema treatment (mannitol) was applied to all patients and amantadine treatment was applied to 9 (19.1%) patients, it was observed that 37 (78.7%) patients required vasopressor. During the intensive care follow-up period, acute renal failure

developed in 13 (27.7%) patients, and the average hospital stay was recorded as 25 (8-67) days. It was found that 9 (19.1%) patients were discharged from intensive care, 9 (19.1%) patients needed palliative care, and 29 (61.6%) patients died (Table 2).

Table 2. Treatments and outcomes of the patients

	n=47
Antiedema treatment, n(%)	47 (%100)
vasopressor, n(%)	37 (%78,7)
Amantadin , n(%)	9 (%19,1)
Acute renal failure, n(%)	13 (%27,7)
Lenght of stay in ICU (day)	
Mean $\pm$ SD	40 $\pm$ 43
Median (IQR)	25 (8-67)
Outcome, n(%)	
Discharge	9 (%19,1)
Palliative service	9 (%19,1)
Exitus	29 (%61,6)

Risk factors for mortality was age [odds ratio = 1.049, 95% confidence interval = 1.061--1.228, p = 0.025], acute renal failure [odds ratio = 1.163, 95% confidence interval = 1.010--2.613, p = 0.026], requiring vasopressor [odds ratio = 0.099, 95%

confidence interval = 0.012--1.797, p = 0.030], length of hospital stay [odds ratio = 0.981, 95% confidence interval = 0.959-1.003, p = 0.019] and APACHE II score [odds ratio = 1.029, 95% confidence interval = 0.048-1.166, p = 0.050] (Table 3).

Table 3. Binary logistic regression analysis of independent risk factors associated with mortality

	Odds ratio	95% confidence interval	p
Age	1.049	0.989-1.112	0.025*
Gender	0.771	0.086-6.949	0.817
Witness to arrest	2.707	0.248-29.523	0.414
OHCA	0.412	0.053-3.232	0.399
Shockable rhythm	1.994	0.265-15-02	0.503
Acute renal failure	0.163	0.010-2.613	0.026*
Lactate	0.962	0.790-1.172	0.703
Vasopressor	0.099	0.012-0.797	0.030*
Lenght of ICU stay	0.981	0.959-1.003	0.019*
APACHE II	1.029	0.048-1.166	0.050*

OHCA: out of hospital cardiac arrest, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. p<0.05 was considered statistically significant.

4. Discussion

In this study, patients who underwent TTM after cardiac arrest were analyzed retrospectively in terms of demographic characteristics, CPR characteristics, and clinical outcomes. It was found that the cause of cardiac arrest was often caused by myocardial infarction, most patients needed inotropic support and mortality was approximately 60%. In addition, the age of the patient, requiring vasopressors, the arrival APACHE II score, the development of renal failure during the intensive care period, and the prolonged hospital stay were determined as risk factors for mortality.

In patients whose spontaneous circulation returns after cardiac arrest, the time that the cerebral tissue is exposed to hypoxia is important in terms of neurological damage and mortality (1,3). This hypoxia process of the cerebral tissue is followed by the waiting time for CPR, the duration of CPR administration, whether there is a witness of the arrest, and the clinical findings such as the patient's lactate level, development of acute kidney injury or requiring vasopressors. Neurological damage and mortality are tried to be decreased with TTM treatment.

TTM is first applied to the target temperature, staying at the target temperature and then warming up, and many studies in the literature have reported that TTM reduces mortality (4,5). In the FINNRESUSCI study, out-of-hospital cardiac arrests were examined and TTM was shown to reduce mortality. Similar results were reported in a review on out-of-hospital cardiac arrests [OR 0.51; 95% CI 0.40-0.64] (5).

APACHE II score is a scoring system calculated in patients admitted to intensive care. Gündeniz et al. found that the APACHE II score being 17.5 and above (the threshold value determined by ROC analysis) in determining mortality has 81.4% sensitivity and 51% specificity (6). In our study, the average APACHE score is 28, these patients have a poor general condition, more additional diseases, and high mortality rates

are expected. Mortality rate was found to be 60%, and it was found to be compatible with the literature (7).

In our study, age was determined as an independent risk factor for mortality. Although there is no age limit for the application of TTM in the guidelines, similar to our findings, it has been reported that TTM does not positively affect mortality and neurological outcomes in elderly patients (8,9).

In the management of patients after cardiac arrest, it is also important to protect tissues and organs exposed to hypoxia during the arrest. Anaerobic respiration develops due to insufficient oxygen supply to tissues exposed to hypoxia and blood lactate levels increase. In the ongoing hypoxia process, organs lose their functions (10). In this respect, lactate increase, acute renal failure, and development of liver failure are indirect indicators that the hypoxia period of the patient is long. In the risk factor analysis for mortality, acute renal failure was found to be an independent risk factor.

Regarding “targeted temperature management”, Çiçekçi et al. Found that there was no relationship between CPR duration and the first monitored rhythm in terms of neurological outcome (11). Although we determined the CPR time as a risk factor for mortality in our study, we think that the duration of hypoxia affects mortality. In a study published by Karcıoğlu et al. On TTM, they reported that TTM has a protective effect on glucose metabolism (12)

Although publications are reporting that the target temperature for TTM was reached with isotonic saline infusion, TTM was applied with The Arctic Sun® (Medivance Corp, Louisville, Co.) device in our study in order not to increase the fluid load (13).

This retrospective study has all limitations of retrospective studies. Due to the study design, we could not obtain the data of the door to cool time and the time to reach the targeted temperature value of patients who were

applied TTM. Another limitation is that a small number of patients were included in the study.

5. Conclusion

As a result, TTM treatment was applied to 47 patients in our clinic in the last 2 years. These patients had very high APACHE scores, needed inotropes, and had poor general conditions. While 60% of the patients died, 20% of them were care patients with poor neurological outcomes and 20% of them were

discharged outpatient with good neurological outcomes. Age, development of acute renal failure, need for inotropes, high APACHE scores, and length of hospital stay were found to be independent risk factors for mortality.

Ethical approval

Written permission was obtained from Sakarya University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (E.107426, Approval date: 26.06.2020) to conduct the study.

REFERENCES

1. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, et al. Post Cardiac Arrest Syndrome: A Review Of Therapeutic Strategies. *Circulation*. 2011;123:1428-35.
2. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021;47, 369–421
3. İnal MA, Ural SG, Çakmak HŞ, et al. Approach to Perioperative Hypothermia by Anaesthesiology and Reanimation Specialist in Turkey: A Survey Investigation. *Türk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 ;45:139-145.
4. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, et al. Therapeutic Hypothermia After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest In Finnish Intensive Care Units: The Finnresusci Study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39, 826–37.
5. Schenone AL, Cohen A, Patarroyo G, et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: A Systematic Review/Meta-Analysis Exploring The Impact Of Expanded Criteria And Targeted Temperature. *Resuscitation*. 2016;108:102-10.
6. Gündeniz A, Tabakoğlu E, Özdemir L, et al. Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Oranları ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Toraks Dergisi* 2007;8:79-84.
7. Polderman KH. Induced Hypothermia And Fever Control For Prevention And Treatment Of Neurological Injuries. *Lancet* 2008;371:1955-1969.
8. Granberg B , McGillis E, Solbiati M. Gruppo Di Autoformazione Metodologica (Gram), Therapeutic Induced Hypothermia Does Not Improve The Prognosis Of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Patients. *Intern Emerg Med*. 2014;9:677-9.
9. Hakim SM, Ammar MA, Reyad MS. (2018). Effect Of Therapeutic Hypothermia On Survival And Neurological Outcome In Adults Suffering Cardiac Arrest: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Minerva Anesthesiol*. 84, 720–730.
10. Wagner SR 4th, Lanier WL. Metabolism Of Glucose, Glycogen, And High Energy Phosphates During Complete Cerebral Ischemia. A Comparison Of Normoglycemic, Chronically Hyperglycemic Diabetic, And Acutely Hyperglycemic Nondiabetic Rats. *Anesthesiology*. 1994;81:1516-26.
11. F Cicekci, AU Uca, I Kara. Study of Cerebral Performance Categories Based on Initial Rhythm and Resuscitation Time Following In-Hospital Cardiac Arrest in a State Hospital in Turkey- *Hosp Pract Res*. 2018;3:44-49
12. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O. A systematic review of safety and adverse effects in the practice of therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med*. 2018 ;36:1886-94.
13. Kızılaslan D, Erdoğan C, Çiftçi B, et al. Detailed Therapeutic Hypothermia Protocol After Cardiac Arrest. *J Turk Soc Intens Care* 2019;17:231-233.

Türk Erkekleri Kozmetik Cerrahi Konusunda Ne Düşünüyor?

What Do Turkish Men Think About Cosmetic Surgery?

Aliye Okgün Alcan, Nilay Canpolat

İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü,
İzmir, Türkiye

Özet

Bu çalışmanın amacı, Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi konusundaki düşüncelerinin belirlenmesidir. Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmanın verileri Mart-Nisan 2021 tarihleri arasında Kozmetik Cerrahiye Kabul Ölçeği ile internet üzerinden toplanmıştır. Çalışmanın örneklemini, internet kullanabilen, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 18 yaş ve üzeri 228 erkek oluşturmuştur. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Testi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Bu çalışmada erkeklerin Kozmetik Cerrahi Kabul Ölçeği toplam puanı, kişisel, sosyal ve düşünceler alt boyut puan ortalamalarının sırasıyla 50.88 ± 21.64 (min:15 maks:105), 20.08 ± 8.81 (min:5 maks:35), 13.49 ± 7.63 (min:5 maks:35), 17.31 ± 31 (min:5 maks:35) olduğu belirlenmiştir. Türk erkeklerinin yaşları ($r: -0.141$ $p: 0.033$) ve kendi görüşlerinden memnuniyet düzeyleri ($r: -0.150$ $p: 0.023$) ile Kozmetik Cerrahi Kabul Ölçeği toplam puanı arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır. Kozmetik cerrahi geçirmek isteyen erkeklerin kozmetik cerrahiye yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu saptanmıştır ($U: 2381.00$ $p: 0.0001$). Sonuç olarak, Türk erkeklerinin kozmetik cerrahiye ilişkin tutumlarının yaş, kendi görüşlerinden memnuniyet düzeyleri ve gelecekte kozmetik cerrahi geçirmek isteme durumlarından etkilendiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kozmetik cerrahi, erkek, düşünce

Abstract

The aim of this study is to determine Turkish men's opinions on cosmetic surgery. The data of this descriptive study were collected over the internet using the Cosmetic Surgery Acceptance Scale between March-April 2021. The sample of the study consisted of 228 men aged 18 and over who can use the internet and voluntarily agree to participate in the study. Descriptive statistics, Mann Whitney U Test, Kruskal Wallis Test and Spearman correlation analysis were used to analyze the data. In this study, men's Cosmetic Surgery Acceptance Scale total score, personal, social, and thoughts sub-dimension mean scores were respectively 50.88 ± 21.64 (min: 15 max: 105), 20.08 ± 8.81 (min: 5 max: 35), 13.49 ± 7.63 (min: 5 max: 35), 17.31 ± 31 (min: 5 max: 35). A weak negative correlation was found between the ages of Turkish men ($r: -0.141$ $p: 0.033$) and their level of satisfaction with their appearance ($r: -0.150$ $p: 0.023$) and the total score of the Cosmetic Surgery Acceptance Scale. In conclusion, it was determined that Turkish men's attitudes towards cosmetic surgery are affected by age, level of satisfaction with their appearance, and their willingness to undergo cosmetic surgery in the future.

Keywords: Cosmetic surgery, man, opinion

Correspondence:

Aliye OKGÜN ALCAN
İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Hemşirelik
Bölümü, İzmir, Türkiye
e-mail: aliyeokgun@gmail.com

Received 26.04.2021 Accepted 10.06.2021 Online published 10.06.2021

Alcan Okgün A, Canpolat N, What Do Turkish Men Think About Cosmetic Surgery?, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 654-661,
Doi: 10.20515/otd.928280

1. Giriş

Son yıllarda teknoloji ve kozmetik cerrahide meydana gelen gelişmelere paralel olarak ameliyat sonrası sürecin daha az ağrılı, acısız ve komplikasyonsuz olması mümkün kılınmıştır. Bununla birlikte geçmişte çok maliyetli olan kozmetik cerrahi ameliyatları günümüzde farklı sosyoekonomik düzeydeki bireylerin rahatlıkla başvurabildiği müdahaleler haline gelmiştir (1,2). Modern insanın kendisini sürekli güzelleştirmeye çalışması ve güzelliği elde etmek için her yola başvurması kozmetik cerrahiye gün geçtikçe daha çekici bir seçeneğe dönüştürmektedir. Tüm bu nedenlerle kozmetik cerrahiye başvuran bireylerin sayısı çarpıcı bir şekilde artarak kozmetik cerrahi artık bir “yaşam tarzı” haline gelmiştir (3). Uluslararası Estetik Plastik Cerrahi Derneği’nin (International Society of Aesthetic Plastic Surgery) verilerine göre 2019 yılında estetik amaçlı 11,363,569 cerrahi ve 13,618,735 cerrahi olmayan işlem gerçekleştirilmiştir. Aynı raporda ülkemizde 2019 yılında 351,930 cerrahi ve 402,462 cerrahi olmayan olmak üzere toplam 754,392 estetik amaçlı işlem gerçekleştirildiği belirtilmektedir (2).

Beden imajına ilişkin olumsuz düşüncelere sahip olan kişiler bu durumla baş edebilmek için bazı yöntemler arayışı içine girmektedirler. Bu yöntemlerden bir tanesi kozmetik cerrahidir (3). İnsanları kozmetik cerrahi konusunda motive eden en önemli faktörün “bir bireyin bedenine atfettiği bir dizi algı, duygulanım ve fikir olarak tanımlanan beden imajından duyulan memnuniyetsizlik” olduğu bilinmektedir (4,5). Kadınların ideal fiziksel görünüme ulaşmak için daha fazla sosyokültürel baskı yaşadıklarından kozmetik cerrahiye düşünmeye daha yatkın olduklarına inanılmaktadır (3,6). Buna karşın günümüzde erkeklerin de beden imajlarından duydukları memnuniyetsizlik nedeniyle kozmetik cerrahiye başvuru oranlarının arttığı bilinmektedir (3,7). Erkeklerin en çok tercih ettiği yöntemler arasında rinoplasti, redüksiyon mamoplasti, liposuction, otoplasti gibi işlemler yer almaktadır (2).

Kozmetik cerrahi ile kişilerin beden imajını düzelterek memnuniyet ve psikolojik durumunda iyileşme sağlamak amaçlansa da

kozmetik cerrahi kronik ağrı, anksiyete, depresyon, düşük benlik saygısı ve cerrahi sonrası psikolojik rahatsızlık gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (7,8). Bununla birlikte erkeklerin kadınlara göre kozmetik cerrahi sonrası olumsuz psikososyal problemler yaşadıkları bilinmektedir (7). Bu nedenle erkekleri kozmetik cerrahi olmaya karar verme konusunda motive eden faktörlerin belirlenmesi, ameliyata yüklenen anlamın tanınması daha iyi estetik ve psikolojik sonuçlar için son derece önemlidir (6,7,9). Erkeklerde kozmetik prosedürlerin sayısı kadınlara göre daha az olmasına rağmen, mevcut eğilim popülaritesinin artmaya devam edeceği yönündedir (10). Kozmetik cerrahi konusunda kadınlarla yapılmış birçok çalışma bulursa da erkeklerin kozmetik cerrahiye yönelik düşüncelerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (7). Bu nedenle bu çalışma Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi konusundaki düşüncelerinin belirlenmesi amacıyla yürütülmüştür.

2. Gereç ve Yöntemler

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmanın örneklemini 3 Şubat – 14 Nisan 2021 tarihleri arasında aktif olarak internet kullanabilen, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, 18 yaş ve üzeri 228 erkek oluşturmuştur. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye’deki erkek nüfus 41 milyon 721 bin 136 kişidir. Bu doğrultuda

<http://sampsiz.sourceforge.net/iface/> adresinde yer alan evreni bilenen grubun örneklem hesabı uygulaması ile %5 hata payı ve erkeklerde estetik cerrahi uygulanma oranı %13 olarak ele alındığında çalışmanın örneklem sayısı 174 olarak belirlenmiştir (11).

Bu çalışmanın verileri 3 Şubat – 16 Nisan 2021 tarihleri arasında internet üzerinden toplanmıştır. Çalışmanın yürütülebilmesi için etik izin alındıktan sonra veri toplama araçları elektronik ortamda yayımlanmıştır. Çalışmanın bağlantısını içeren davet mektubu katılımcılara sosyal paylaşım siteleri üzerinden gönderilmiştir.

Bu araştırmanın verileri “Veri Toplama Formu” ve “Kozmetik Cerrahiye Kabul

Ölçeği” kullanılarak toplanmıştır. Veri Toplama Formu’nda araştırma kapsamına alınan bireylerin sosyo-demografik özellikleri ve kozmetik cerrahi konusundaki deneyimlerini belirlemeyi amaçlayan sorular yer almaktadır. Henderson-King (2005) tarafından geliştirilen Kozmetik Cerrahi Kabul Ölçeği (KCKÖ); bireylerin kozmetik cerrahiye ilişkin tutumlarını belirlemeyi amaçlayan 7’li likert tipte 15 maddelik bir ölçektir. Ölçeğin kişisel, sosyal ve düşünceler olmak üzere üç alt boyutu bulunmaktadır. KCKÖ’nden en az 15, en fazla 105 puan alınabilmektedir. Alt boyutlar ve ölçek toplam puanının yükselmesi kozmetik cerrahiye ilişkin tutumların olumlu olduğunu gösterir. Ölçeğin orijinal versiyonunun Cronbach alfa katsayısı 0.91-0.93 arasında olduğu bildirilmiştir. Ölçeğin Türkçe versiyonunun Cronbach alfa 0.92 olduğu belirtilmiştir (12). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach Alpha katsayısı 0.93 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmanın yürütülebilmesi için İzmir ilinde yer alan bir üniversitenin girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan yazılı izin alınmıştır (Karar no: 154 Tarih: 29.01.2021). Veri toplama formlarının giriş bölümünde çalışmanın amacı ve uygulaması ile ilgili gerekli açıklamalara yer verilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda veri toplama formunun giriş bölümünde “Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum” ve “Çalışmaya katılmayı kabul etmiyorum” seçenekleri yer almıştır. Bu doğrultuda çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar veri toplama formunu doldurmaya geçebilmiştir. Araştırmada kullanılan KCKÖ’nin uygulanabilmesi için ölçeğin

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapan yazarlardan e-posta yoluyla yazılı olarak izin alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov Smirnov Testi uygulanmıştır. Parametrik olmayan veriler için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Testi ve Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm sonuçlarda 0.05’ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0.05$).

3. Bulgular

Bu çalışmada katılımcıların yaş ortalamasının 24.55 ± 7.91 (min: 18 maks:60) yaş; beden kitle indeksi ortalamasının 24.33 ± 4.09 kg/m² (min:17.36 maks:41.51) olduğu belirlenmiştir. Araştırma kapsamına alınan katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Bu çalışmada erkeklerin kendi görüşlerinden memnuniyet düzeyi puan ortalamalarının 10 üzerinden 6.84 ± 2.16 (min:0 maks:10) olduğu görülmüştür. Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi konusundaki düşüncelerine göre dağılımı Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımları

Sosyo-Demografik Özellikler	Sayı	Yüzde
Medeni durum		
Evli	37	16.2
Bekar	191	83.8
Eğitim durumu		
Lise	151	66.2
Üniversite	65	28.5
Lisansüstü	12	5.3
Yaşadığı bölge		
Doğu Anadolu	14	6.1
Karadeniz	16	7.0
Akdeniz	19	8.3
Güneydoğu Anadolu	25	11.0
İç Anadolu	28	12.3

Marmara	28	12.3
Ege	98	43.0
Çalışma durumu		
Çalışan	96	42.1
Çalışmayan	132	57.9
Son beş yıl içinde kilo kaybı		
Olan	72	31.6
Olmayan	156	68.4

Tablo 2. Erkeklerin kozmetik cerrahi konusundaki düşüncelerine göre dağılımı

Değişken	Sayı	Yüzde
Kozmetik amaçlı işlem geçirme durumu		
Geçiren	11	4.8
Geçirmeyen	217	95.2
Kozmetik amaçlı işlem geçirmeme nedeni*		
Kozmetik cerrahinin sadece kadınlar için olduğunu düşünen	2	0.9
Aile/partneri istemeyen	4	1.8
Günah olduğunu düşünen	9	3.9
Türk toplumunun kültürel yapısı	11	4.8
Ameliyat korkusu	18	7.9
Maddi yetersizlik	39	17.1
Görünüşünden memnun olan	170	74.6
Kozmetik cerrahi/işlem geçirmek isteme durumu		
İsteyen	112	49.1
İstemeyen	116	50.9
Kozmetik cerrahi/işlem geçirmek istediği bölge*		
Saç ekimi	2	0.9
Yara izi	3	1.3
Bacak	3	1.3
Göz kapağı	3	1.3
Dudak	3	1.3
Kulak	4	1.8
Meme küçültme	5	2.2
Kalça	5	2.2
Kaş	7	3.1
Çene	7	3.1
Karın	15	6.6
Burun	78	34.2

* Birden fazla cevap verilmiştir.

Bu araştırmada erkeklerin KCKÖ toplam puan ortalamasının 50.88 ± 21.64 (min:15 maks:105) olduğu saptanmıştır. Ölçeğin alt boyutları olan kişisel, sosyal ve düşünceler puan ortalamalarının sırasıyla 20.08 ± 8.81 (min:5 maks:35), 13.49 ± 7.63 (min:5

maks:35), 17.31 ± 31 (min:5 maks:35) olduğu belirlenmiştir.

Türk erkeklerinin yaşları ile KCKÖ toplam puanı ($r:-0.141$ $p:0.033$) ve düşünceler alt boyutu ($r:-0.162$ $p:0.014$) arasında negatif

yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır. Katılımcıların yaşları ile KCKÖ kişisel (r:-0.119 p:0.073) ve sosyal (r:-0.079 p:0.235) alt boyutları arasında negatif yönde ilişki olduğu ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Katılımcıların beden kitle indeksi ile KCKÖ toplam puanı (r:-0.082 p:0.219), kişisel alt boyut (r:-0.089 p:0.182), sosyal alt boyut (r:-0.019 p:0.780) ve düşünceler alt boyutu (r:-0.086 p:0.196) arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Türk erkeklerinin kendi görünüşlerinden memnuniyet düzeyleri

ile KCKÖ toplam puanı (r:-0.150 p:0.023), sosyal alt boyut (r:-0.166 p:0.012) ve düşünceler alt boyutu (r:-0.185 p:0.005) arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Katılımcıların kendi görünüşlerinden memnuniyet düzeyleri ile KCKÖ sosyal alt boyutu arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı belirlenmiştir (r:-0.082 p:0.219). Araştırma kapsamına dahil edilen erkeklerin değişkenlere göre kozmetik cerrahi kabul ölçeği puan ortalamalarının dağılımı Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Değişkenlere göre kozmetik cerrahi kabul ölçeği puan ortalamalarının dağılımı

Değişken	KCKÖ Ort ±SS	Kişisel Ort ±SS	Sosyal Ort ±SS	Düşünceler Ort ±SS
Medeni durum				
Evli	50.14±21.58	20.46±9.08	13.46±7.37	16.22±8.04
Bekar	51.02±21.70	20.01±8.77	13.49±7.69	17.52±8.40
	U:3434.50	U:3472.50	U:3429.50	U:3235.00
	p:0.787	p:0.868	p:0.776	p:0.416
Eğitim durumu				
Lise	52.20±21.70	20.46±8.63	13.82±7.81	17.92±8.45
Üniversite	48.05±21.77	19.37±9.47	12.65±7.29	16.03±8.17
Lisansüstü	49.58±20.25	19.25±7.58	13.83±7.35	16.50±7.60
	X ² :1.80 p:0.407	X ² :0.96 p:0.619	X ² :1.14 p:0.564	X ² :2.51 p:0.284
Yaşadığı bölge				
Doğu Anadolu	51.93±20.96	19.86±8.22	13.64±8.27	18.43±7.78
Karadeniz	58.81±25.40	22.81±9.20	15.50±7.64	20.50±10.18
Akdeniz	51.16±23.82	18.63±8.72	13.63±9.73	18.89±8.60
Güneydoğu Anadolu	55.44±18.30	21.48±7.15	14.76±6.55	19.20±8.99
İç Anadolu	51.57±20.99	20.39±8.60	13.39±7.13	17.79±8.69
Marmara	45.50±19.00	18.36±9.22	11.14±6.70	16.00±7.33
Ege	49.55±22.35	20.00±9.23	13.48±7.77	16.07±7.97
	X ² :5.53 p:0.478	X ² :3.82 p:0.702	X ² :6.15 p:0.407	X ² :6.30 p:0.390
Çalışma durumu				
Çalışan	48.49±21.93	19.02±9.23	13.16±7.80	16.31±8.00
Çalışmayan	52.61±21.33	20.86±8.43	13.73±7.52	18.03±8.54
	U:5609.00	U:5547.50	U:5961.00	U:5581.50
	p:0.139	p:0.109	p:0.444	p:0.125
Son beş yıl içinde kilo kaybı				
Olan	52.31±22.66	19.83±8.54	14.56±8.51	17.92±8.79
Olmayan	50.22±21.19	20.20±8.95	12.99±7.16	17.03±8.14
	U:5374.00	U:5510.50	U:5130.50	U:5273.00
	p:0.601	p:0.820	p:0.293	p:0.458
Kozmetik amaçlı işlem geçirme durumu				
Geçiren	62.09±19.71	23.00±7.27	16.82±8.23	22.27±7.72
Geçirmeyen	50.31±21.62	19.94±8.87	13.32±7.58	17.06±8.31
	U:803.00	U:978.00	U:890.50	U:745.00
	p:0.067	p:0.312	p:0.154	p:0.035
Kozmetik cerrahi/işlem geçirmek isteme durumu				
İsteyen	62.84±19.98	23.29±8.04	16.80±7.50	22.75±7.31
İstemeyen	39.33±16.27	16.99±8.43	10.28±6.28	12.05±5.38
	U:2381.00	U:3889.00	U:3053.00	U:1604.50
	p:0.0001	p:0.0001	p:0.0001	p:0.0001

KCKÖ: Kozmetik Cerrahi Kabul Ölçeği, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, U: Mann Whithney U Testi, X²: Kruskal Wallis Test

4. Tartışma ve Sonuç

Kozmetik cerrahi kadınlar arasında daha çok tercih edilmesinin yanında günümüzde erkekler arasında da hızla popülerlik kazanan işlemler arasında yer almaktadır (3,10,13). Amerikan Plastik Cerrahlar Derneği (American Society of Plastic Surgeons) 2019 yılında gerçekleştirilen kozmetik cerrahi işlemlerinin %13'ünün erkekler üzerine uygulandığını belirtmiştir (11). Park ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada erkeklerin %14.8'i geçmişte kozmetik işlem geçirdiği; kozmetik cerrahi deneyimi olmayan erkeklerin yaklaşık %40'ının ileride işlem yaptırmayı planladıkları belirtilmiştir (14). Koreli üniversite öğrencileri ile yürütülen bir çalışmada erkek öğrencilerin %15.7'sinin kozmetik cerrahi deneyimi olduğu ve %36.9'unun kozmetik cerrahi geçirmeyi istedikleri belirtilmiştir (15). Bu çalışmada erkeklerin %4.8'i geçmişte kozmetik cerrahi geçirdiğini belirtmiştir. Bunun yanında ilginç bir şekilde, katılımcıların neredeyse yarısı kozmetik amaçlı işlem yaptırmayı istediklerini belirtmiştir. Çalışmamızda Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi geçirme oranları literatürde belirtilen oranlardan düşük bulunmuştur. Bununla birlikte Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi geçirme isteğinin benzer çalışmalardan yüksek olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda Türk erkeklerinin kozmetik cerrahi geçirme oranları düşük olsa da gelecekte ameliyat olmayı düşünenlerin oranları göz önünde bulundurulduğunda kozmetik cerrahinin erkekler arasında daha çok tercih edileceği ve popüleritesinin artacağı söylenebilir.

Kim ve arkadaşları erkek üniversite öğrencilerinin KCKÖ toplam puan ortalamasının 52.27 ± 16.78 olduğunu belirtmişlerdir (16). Seo ve Kim tarafından yürütülen bir çalışmada erkek katılımcıların KCKÖ toplam puan ortalamasının 62.47 ± 18.52 olduğu belirtilmiştir (15). Bu araştırmada erkeklerin KCKÖ toplam puan ortalamasının 50.88 ± 21.64 olduğu saptanmıştır. Bulgularımızın benzer çalışmaların sonuçlarından düşük olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın Türk toplumunun kültürel yapısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda kozmetik cerrahiye kabule kültürel faktörlerin etkisinin

incelendiği çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada kozmetik cerrahi geçirmek istediğini belirten erkeklerin çoğunun rinoplasti başta olmak üzere yüz görünümünü değiştirecek işlemler üzerine odaklandığı saptanmıştır. Uluslararası Estetik Plastik Cerrahi Derneği'nin (International Society of Aesthetic Plastic Surgery) verilerine göre rinoplastinin 2019 yılında erkekler tarafından en çok tercih edilen kozmetik cerrahi yöntemlerinden biri olduğu rapor edilmiştir (2). Brown ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada erkeklerin kozmetik cerrahi işlemler arasında en çok rinoplastiyi tercih ettikleri belirtilmiştir (6). İngiliz ve Çinli erkekler arasında en popüler olan kozmetik cerrahi işlemlerinin rinoplasti, blefaroplasti ve bişektomi gibi yüz görünümüne odaklanan ameliyatlara olduğu belirtilmektedir (3,10). Bulgularımız literatüre benzerlik göstermektedir.

Amerika, İngiltere ve Güney Kore'de yürütülen çalışmalarda yaşın kozmetik cerrahiye kabul etme üzerinde etkili olan bir faktör olduğu belirtilmiştir (6,15,17). Çin'de yapılan kozmetik cerrahi işlemlerinin büyük bölümünün lise ve üniversite öğrencilerine uygulandığı belirtilmektedir (3). Wu ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada erkeklerde yaşla kozmetik cerrahiye kabul arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (8). Swami ve arkadaşları yaş ile kozmetik cerrahiye kabul arasında negatif yönde ilişki olduğunu belirtmiştir (13). Bu çalışmada da Türk erkeklerinin yaşları ile KCKÖ toplam puanı ($r: -0.141$ $p: 0.033$) ve düşünceler alt boyutu ($r: -0.162$ $p: 0.014$) arasında negatif yönde zayıf ilişki olduğu saptanmıştır. Bir başka ifadeyle Türk erkeklerinin yaşları ilerledikçe kozmetik cerrahiye kabul etmeye ilişkin tutumları olumsuz etkilenmektedir. Bu sonuçların daha genç yaşlarda dış görünüme daha çok önem verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada beklenenin aksine beden kitle indeksi arttıkça kozmetik cerrahiye karar verme tutumlarının azaldığı ancak bu ilişkinin

anlamli olmadığı belirlenmiştir. Matera ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da vücut yağından duyulan memnuniyetsizliğin kozmetik cerrahiye daha az ilgi duyulmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (7). Bu durumun BKİ yüksek olan kişilerin dış görünüşlerine önem vermiyor olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatürde dış görünüşlerinden memnun olmayan bireylerin kozmetik cerrahiye daha sık başvurdukları belirtilmektedir (3,7,17). Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dış görünüşten memnuniyetsizliğin kozmetik cerrahiye başvurmada en önemli etken olduğu belirtilmiştir (14). Bu durum sadece kadınlar için geçerli olmamaktadır. Dış görünüşünden memnuniyetsizliğin erkeklerin kozmetik cerrahi geçirme isteği ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmektedir (6,7,18). İngiliz erkeklerle yürütülen bir çalışmada kendini çekici görme puanının düşük olmasının ameliyat olma olasılığını arttırdığı belirtilmiştir (6). Amerikalı erkeklerle yürütülen benzer bir çalışmada da erkeklerin vücut memnuniyetsizliğinin kozmetik cerrahiye karşı daha olumlu tutumlarla önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (18). Bu çalışmada da Türk erkeklerinin dış görünüşünden memnun olma düzeyi azaldıkça kozmetik cerrahiye ilişkin tutumlarının daha olumlu olduğu belirlenmiştir. Bu sonucun

kendini toplumsal çekicilik idealleri seviyesinin altında hisseden kişilerin dış görünüşlerinden memnuniyetsizlik duymalarına ve muhtemelen kozmetik cerrahiye başvurmayı düşünmeye yol açtığını göstermektedir.

Seo ve Kim tarafından yürütülen bir çalışmada kozmetik cerrahi geçirmeyi planlayanların KCKÖ toplam puan ortalamasının kozmetik cerrahi geçirmeyi planlamayanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15). Bu çalışmada da Seo ve Kim'in çalışmasına benzer şekilde kozmetik cerrahi geçirmek isteyenlerin kozmetik cerrahiye yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu saptanmıştır. Bu beklenen bir sonuçtur.

Bu çalışma sonucunda Türk erkeklerinin yaklaşık olarak yarısının gelecekte kozmetik cerrahi geçirmeyi planladığı belirlenmiştir. Erkeklerin kozmetik cerrahiye ilişkin tutumlarının yaş, kendi görünüşlerinden memnuniyet düzeyleri ve gelecekte kozmetik cerrahi geçirmek isteme durumlarından etkilendiği belirlenmiştir. Genç erkeklerin estetik cerrahiye ilişkin tutumlarını etkileyen sosyokültürel faktörlerin incelendiği çalışmaların planlanması ayrıca genç erkeklere yönelik pozitif beden algısının geliştirilmesine yönelik eğitim programlarının artırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dean NR, Foley K, Ward P. Defining cosmetic surgery. *Australas J Plast Surg.* 2018;1:95–103.
2. ISAPS. ISAPS International Survey on Aesthetic / Cosmetic Procedures Performed in 2019 [Internet]. [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf>
3. Wang Y, Chu X, Nie J, Gu X, Lei L. Selfie-editing, facial dissatisfaction, and cosmetic surgery consideration among Chinese adolescents: A longitudinal study. *Curr Psychol.* 2021;
4. Mattei V, Bagliacca E, Ambrosi A, Lanfranchi L, Preis F, Sarno L. The Impact of Cosmetic Plastic Surgery on Body Image and Psychological Well-Being: A Preliminary Study. *Int J Psychol Behav Anal.* 2015;1:103.
5. Mattei VE Di, Bagliacca EP, Lavezzari L, Pierro R Di, Carnelli L, Zucchi P, et al. Body Image and Personality in Aesthetic Plastic Surgery: A Case-Control Study. *Open J Med Psychol.* 2015;04:35–44.
6. Brown A, Furnham A, Glanville L, Swami V. Factors that affect the likelihood of undergoing cosmetic surgery. *Aesthetic Surg J.* 2007;27:501–8.
7. Matera C, Nerini A, Stefanile C. Why are men interested in cosmetic surgery procedures? Examining the role of different forms of peer influence, social comparison, internalization, and body dissatisfaction. *Body Image* [Internet]. 2018;26:74–7.
8. Wu Y, Alleva JM, Mulken S. Factor Analysis and Psychometric Properties of the Chinese Translation of the Acceptance of Cosmetic Surgery Scale. *Body Image.* 2020;33:244–56.
9. Alotaibi AS. Demographic and cultural differences in the acceptance and pursuit of cosmetic surgery: a systematic literature review.

- PRS Glob Open*. 2021;9:e3501.
10. Kain N, Amar O. Cosmetic surgery in men. *Trends Urol Men's Heal*. 2020;11:22–6.
 11. American Society of Plastic Surgeons. 2019 Plastic Surgery Statistics [Internet]. 2019. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/cosmetic-procedures-men-2019.pdf>
 12. Karaca S, Karakoc A, Onan N, Kadioğlu H. Validity and reliability of the Turkish version of the acceptance of cosmetic surgery scale (ACSS). *J Psychiatr Nurs*. 2017;8:17–22.
 13. Swami V, Chamorro-Premuzic T, Bridges S, Furnham A. Acceptance of cosmetic surgery: Personality and individual difference predictors. *Body Image*. 2009;6:7–13.
 14. Park RH, Myers PL, Langstein HN. Beliefs and trends of aesthetic surgery in south korean young adults. *Arch Plast Surg*. 2019;46:612–6.
 15. Seo YA, Kim YA. Factors Affecting Acceptance of Cosmetic Surgery in Adults in Their 20s–30s. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020;44:1881–8.
 16. Kim Y, Chae D, Kim H. Factors affecting acceptance of cosmetic surgery among undergraduate students. *J Korea Contents Assoc*. 2017;17:455–64.
 17. Henderson-King D H-KE. Acceptance of cosmetic surgery: scale development and validation. *Body Image*. 2005;2:137–49.
 18. Menzel JE, Sperry SL, Small B, Thompson JK, Sarwer DB, Cash TF. Internalization of Appearance Ideals and Cosmetic Surgery Attitudes: A Test of the Tripartite Influence Model of Body Image. *Sex Roles*. 2011;65:469–77.

Prognostic Value of De Ritis Ratio (aspartate aminotransaminase/ alanine aminotransaminase) and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Non-Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Non-Metastatik Berrak Hücreli Renal Karsinomalı Hastalarda De Ritis Oranı (aspartat aminotransaminaz/alanin aminotransaminaz) ve Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Prognostik Değeri

¹Ali Furkan Batur, ¹Muhammed Furkan Aydoğan, ²Muslu Kazım Korez, ¹Murat Gul, ¹Mehmet Kaynar, ³Murat Akand, ¹Ozcan Kilic, ¹Serdar Goktas

¹Selçuk University School of Medicine
, Department of Urology, Konya, Turkey

²Selçuk University School of Medicine
, Department of Biostatistics, Konya,
Turkey

³University Hospitals Leuven, Department
of Urology, Leuven, Belgium

Abstract

This study evaluates whether the preoperative aspartate aminotransaminase/ alanine aminotransaminase (De Ritis Ratio - DRR) value affects the prognosis and has a relationship with histopathological variables of non-metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) cases surgically treated. The second aim was to assess the association between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte monocyte ratio (LMR) values with prognosis, and progression-free survival (PFS) in the same group of patients. We reviewed the medical records of 118 non-metastatic ccRCC cases that underwent partial or radical nephrectomy (2009-2019). Kaplan-Meier analysis with log-rank tests was performed to evaluate the difference in progression between DRR, NLR, PLR, and LMR and groups. Moreover, univariate and multiple Cox proportional hazard analyses were performed to identify the predictors of progression. Metastases and local recurrence were detected in 22.9% and 6% of the patients, respectively. Our median follow-up period was 26 months. The univariate Cox regression analysis was showed that the tumor size, invasion (presence), pathological stage (3+4), and NLR level (≥ 1.98) were statistically significant predictors for PFS. However, DRR was no statistically significant predictor for PFS ($p>.05$). We did not find any significant value for the DRR value as a predictive parameter in ccRCC prognosis. The increase in NLR is associated with a poor prognosis. Therefore, the use of NLR in predictive nomograms may contribute positively to the determination of prognosis.

Keywords: De Ritis ratio; clear cell; renal cell cancer; kidney cancer; prognosis

Özet

Bu çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen nonmetastatik berrak hücreli renal hücreli karsinom (bhRHK) olgularının preoperatif aspartat aminotransaminaz/alanin aminotransaminaz (De Ritis Oranı - DRO) değerinin prognozu etkileyip etkilemediği ve histopatolojik değişkenlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. İkinci amaç da, aynı grup hastalarda nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (PLO) ve lenfosit monosit oranı (LMO) değerleri ile prognoz ve progresyonsuz sağkalım (PS) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanan 118 metastatik olmayan bhRHK vakasının tıbbi kayıtları incelenerek çalışmaya alındı. DRO, NLO, PLO ve LMO ve gruplar arasındaki progresyon farkını değerlendirmek için log-rank testleri ile Kaplan-Meier analizi yapıldı. Ayrıca, progresyon öngörücülerini belirlemek için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri yapıldı. Hastaların %22,9'unda metastaz ve %6'sında lokal nüks saptandı. Ortanca takip süresi 26 aydı. Tek değişkenli Cox regresyon analizi, tümör boyutunun, invazyon (varlığı), patolojik evre (3+4) ve NLO seviyesinin ($\geq 1,98$) PS için istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler olduğunu gösterdi. Ancak DRO, PS için istatistiksel olarak anlamlı bir öngörücü değildi ($p>.05$). bhRHK prognozunda prediktif parametre olarak DRR değeri için anlamlı bir değer bulamadık. Ancak, NLO'deki artış kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Bu nedenle prediktif nomogramlarda NLO kullanımı prognozun belirlenmesine olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: De Ritis oranı; berrak hücreli; renal hücreli kanser; böbrek kanseri; prognoz

Correspondence:

Ali Furkan BATUR
Selçuk University School of Medicine ,
Department of Urology, Konya, Turkey,
e-mail: alifurkanbatur@gmail.com

Received 13.06.2021 Accepted 23.06.2021 Online published 24.06.2021

Batur AF, Aydoğan MF, Korez MK, Gul M, Kaynar M, Akand M, Kilic O, Goktas S. Prognostic Value of De Ritis Ratio (aspartate aminotransaminase/ alanine aminotransaminase) and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Non-Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 662-672, Doi: 10.20515/otd.951708

1. Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 2-3% of all malignancies, with the highest incidence in western countries. Clear cell RCC(ccRCC) constitutes 70-80% of all RCCs. Roughly 70% of ccRCCs are localized at the time of diagnosis. However, 20% to 40% of patients who underwent nephrectomy due to localized RCC show recurrence, and this rate is also valid for ccRCC (1).

Several factors, including anatomical, histological, clinical, and molecular, and nomograms to predict localized RCC prognosis, have been identified and are currently used (1). Even though most of these prognostic factors and models have predictive accuracy, there is an urgent need to identify new prognostic factors to determine the patients under the risk of disease recurrence and progression more precisely.

Disease progression in malignancies depends on the complicated relationship between the tumor and the patient's inflammatory response. However, the synthesis of inflammatory cytokines triggered by the tumor microenvironment has been shown to alter hematological components, such as serum neutrophil and lymphocyte counts (2). Platelets have also been associated with tumor angiogenesis and metastasis (3). Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte monocyte ratio (LMR) are the most investigated ratios for this purpose. Mainly, NLR has been extensively studied in colorectal, stomach, ovarian, kidney, and bladder cancers. Many studies have shown that its elevation is associated with a poor prognosis (4-6). Publications exist to demonstrate that the increase in PLR value and decreased LMR value are related to poor RCC prognosis. However, most of these publications evaluating systemic inflammatory markers in RCC have focused on metastatic patients. The number of publications that primarily evaluate localized RCC is limited (7-11).

Aspartate aminotransaminase(AST) and alanine aminotransaminase(ALT) are used in many clinical branches to evaluate liver function. These aminotransferases are

expressed in various compartments of malignant or non-malignant cells. While ALT is only found in the hepatocellular cytoplasm and mitochondria, AST can be expressed in many organs such as the heart, kidney, brain skeletal muscle, and liver. The ratio of these two liver function enzymes is known as the De Ritis Ratio (DRR)(12). The DRR increases in direct proportion to the increase in anaerobic glycolysis with the hypothesis called the Warburg effect and indicated a deterioration in the prognosis of the disease. DRR has been studied previously in testicular cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, bladder cancer, and RCC. Although an actual cut-off value was not found in these studies, it was stated that prognosis and overall survival worsen with the increase of DRR(13,14). Considering the studies that specifically evaluated the relationship between DRR and RCC, it was seen that there were 9 studies in the literature (15-23). Five of these studies assess the relationship between localized RCC and DRR. In all of these, the relationship between increased DRR and poor prognosis has been demonstrated at different rates (15,17-19,23). Only 1 of these studies specifically evaluated cases of ccRCC. In this study, Lee et al. determined the DRR cut-off value as 1.5. In histopathological subgroup analysis, it was shown that the increase in DRR was associated with an unfavorable prognosis in patients with ccRCC (19).

Based on this literature information, we primarily aimed to evaluate whether the preoperative DRR value affects the prognosis and has a relationship with histopathological variables of our non-metastatic ccRCC cases surgically treated. In addition, our second goal was to assess the association between NLR, PMR, and LMR values with histopathological factors and prognosis in the same group of patients. Finally, we aimed to evaluate the correlation of these rates among themselves. In this sense, our study was the first study to assess all these ratios' relations with non-metastatic ccRCC patients' prognosis.

2. Material and Methods

Patient population

The files of 225 patients diagnosed with kidney cancer at the Selcuk University Medical Faculty hospital between 01.10.2009 and 20.05.2019 were retrospectively reviewed. Primary RCC patients who underwent partial or radical nephrectomy and whose pathology had ccRCC were included in our study. Exclusion criteria were as follows: being younger than 18 years of age(n=3), pregnancy status(n=2), patients with non-clear cell RCC(n=51), history of metastatic disease at the time of diagnosis(n=22), hematological disease or second malignancy at the time of diagnosis(n=10), history of liver diseases(n=7) or lack of data(n=12). Finally, a total of 118 patients were included in the analyses.

As is routine practice in the clinic, Tumor-Node-Metastasis classification(1) is used, and abdominal computed tomography or magnetic resonance imagination are routinely performed in the preoperative period for patients suspected of having a kidney mass at ultrasonography.

Complete blood count and liver function tests were routinely performed during preoperative anesthesia preparation. The tests were evaluated at the earliest 30 days before surgery. During this period, if the patient had more than one blood test, the test closest to the operation was evaluated. Patients with incomplete data were excluded. DRR was calculated by dividing the AST value by the ALT value. NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count. PLR and LMR were calculated by dividing the platelet count and lymphocyte count by the lymphocyte count and monocyte count, respectively.

Radical or partial nephrectomy was performed either by an open or laparoscopic technique by four different experienced urologists with standard surgical methodology. Open surgeries were performed transperitoneally or retroperitoneally, depending on the surgeon's preference. The laparoscopic method was

always performed in a transperitoneal way per the clinical routine.

The demographic data, preoperative blood chemistry and complete blood count results, tumor size according to the preoperative radiologic investigation, and the patients' pathology results were recorded. Pathological features included tumor size and presence of renal vein and pelvic invasion, renal capsule invasion, lymph node invasion, and adrenal gland involvement. The grading was made according to the Fuhrmann nuclear grading system(24). The pathological evaluation was carried out by pathologists experienced in the uro-oncology field in our university's pathology department as required by routine practice.

Follow-up schedule and the definition of progression

In the post-operative period, patients were followed up every 6 months for the first 2 years and annually thereafter. Physical examination, laboratory tests (complete blood count, serum blood chemistry, erythrocyte sedimentation rate, and urinalysis), and thoracic, abdominal, and pelvic tomography were performed as required by routine practice. Distant metastasis detection and/or local recurrence were defined as progression. Mortality data of the patients were taken from the national population directorate system. Progression-free survival (PFS) was accepted as the time from the moment of surgery to progression at the last follow-up visit.

Outcomes

The primary outcome is comparing prognostic factors, progression status, metastasis status, and life status of the disease with values below and above DRR 1.24. The secondary outcomes are to evaluate the relation of NLR, PLR, and LMR values with histopathological factors and prognosis in the same group of patients. Tertiary outcomes are the evaluation of the correlations of these ratios (DRR, NLR, PLR, and LMR) among themselves.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed using the IBM Statistical Package for the Social Sciences version 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk and Q-Q plots were used to check the normality of the variables. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation (range: min-max), or median (interquartile range) for continuous variables, and also described as counts (n) and percentages (%) for categorical variables. Independent t-test, Mann-Whitney U test, and chi-square test were used to evaluate the groups' differences in parameters. According to the studies performed, the 1.24 value determined for DRR was chosen as the cut-off value (16). Similarly, 1.98, 189, and 3 values were determined as cut-off values for NLR (25), PLR (9), and LMR (10), respectively, according to the performed studies. The correlations between stage, Fuhrman grade, invasion status metastases, progression, DRR, NLR, PLR, and LMR parameters were investigated by the Spearman correlation coefficient. Kaplan-Meier analysis with log-rank tests was performed to evaluate the difference in progression between DRR, NLR,

PLR, and LMR and groups. Moreover, univariate and multiple Cox proportional hazard analyses were performed to identify the predictors of progression. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

The average age of 118 patients included in the study was 63.44 years. The mean tumor size was 5.1 cm. A total of 78% of the patients were stage 1, 4.2% stage 2, 13.6% stage 3, and 16.1% stage 4 without metastases. Pathological characteristics of the patients were 8.5%, 45.8%, 38.1%, and 9% of the Fuhrmann grade 1, 2, 3, 4 ccRCC, respectively. Metastases and local recurrence were detected in 22.9% and 6% of the patients, respectively. Our median follow-up period was 26 months, and 8 patients died during this period. The median PFS was 23 months.

For DRR, a value of ≥ 1.24 was taken as the cut-off point. According to this value, no statistically significant difference was found in tumor stage, invasion status, Fuhrmann grade, metastasis, and progression parameters (Table 1).

Table 1. The demographic and clinicopathological characteristics according to the De Ritis ratio (>1.24 vs ≥ 1.24) groups

Variables	Total (n=118)	DRR < 1.24	DRR ≥ 1.24	p-value
Age (years)	63.44 $\pm$ 11.46 (29 – 86)	62.96 $\pm$ 12.56	63.86 $\pm$ 10.49	.674
Gender				.381
Male	69 (58.5%)	35 (63.6%)	34 (54%)	
Female	49 (41.5%)	20 (36.4%)	29 (46%)	
Stage				.533
Stage 1	78 (66.1%)	7 (67.3%)	41 (65.1%)	
Stage 2	5 (4.2%)	1 (1.8%)	4 (6.3%)	
Stage 3	16 (13.6%)	9 (16.4%)	7 (11.1%)	
Stage 4	19 (16.1%)	8 (14.5%)	11 (17.5%)	
Surgical TreatmentChoice				.783
Radical Nephrectomy	92 (78%)	44 (80%)	48 (76.2%)	
Partial Nephrectomy	26 (22%)	11 (20%)	15 (23.8%)	
Size (mm)	5.160 $\pm$ 2.55	5.297	5.028	.571
Fuhrmann grade				.768
Fuhrmann 1	10 (8.5%)	6 (10.9%)	4 (6.3%)	
Fuhrmann 2	54 (45.8%)	26 (47.3%)	28 (44.4%)	
Fuhrmann 3	45 (38.1%)	19 (34.5%)	26 (41.3%)	
Fuhrmann 4	9 (7.6%)	4 (7.3%)	5 (7.9%)	
Invasion Status				.469

None	85 (72%)	42 (72.4%)	43 (71.7%)	
Renal vein and pelvic	15 (12.7%)	7 (12.1%)	8 (13.3%)	
Renal capsule	10 (8.5%)	7 (12.1%)	3 (5.0%)	
Lymph node	5 (4.2%)	4 (1.7%)	1 (6.7%)	
Adrenal gland	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1 (6.7%)	
ECOG				.797
ECOG 1	87 (73.7%)	41 (74.5%)	46 (73%)	
ECOG 2	25 (21.2%)	12 (21.8%)	13 (20.6%)	
ECOG 3	6 (5.1%)	2 (3.6%)	4 (6.3%)	
Metastasis				.516
None	98 (83.1%)	47 (85.5%)	51 (81%)	
Lungs	6 (5.1%)	2 (3.6%)	4 (6.3%)	
Bone	7 (5.9%)	2 (3.6%)	5 (7.9%)	
Liver	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
Multipl	6 (5.1%)	4 (7.3%)	2 (3.2%)	
Progression				.688
Negative	98 (83.1%)	47 (85.5%)	51 (81%)	
Positive	20 (16.9%)	8 (14.5%)	12 (19%)	
Survival status				.999
Alive	110 (93.2%)	51 (92.7%)	59 (93.7%)	
Ex	8 (6.8%)	4 (7.3%)	4 (6.3%)	
Follow-up duration	26 (12 – 49) (n=118)	26 (15.50 – 59.50)	27 (10 – 37.75)	.098
Overall Survival	26.50 (12 – 48.75)	26 (16 – 59.50)	27 (9.50 – 36.50)	.077
Progression Free Survival	23.50 (6 – 38.75)	24 (12 – 43.50)	23 (5 – 33)	.278

a Values are presented as mean±standard deviation, or number(%)

b DRR De Ritis Ratio, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

For NLR, statistically significant differences were found regarding the gender, stage, tumor size, Fuhrmann grade, invasion status, metastases, and progression parameters between the groups (<1.98 vs. ≥1.98) (Table 2).

Table 2. The demographic and clinicopathological characteristics according to the Neutrophil lymphocyte ratio (<1.98 vs ≥ 1.98) groups

Variables	NLR < 1.98	NLR ≥ 1.98	p-value
Age (years)	62.2 ±9.7	64.8 ±12.7	.228
Gender			.021
Male	21 (44.7)	47 (66.2)	
Female	26 (55.3)	24 (33.8)	
Stage			.043
Stage 1	41 (87.2%)	47 (66.2%)	
Stage 2	3 (6.4%)	5 (7.0%)	
Stage 3	1 (2.1%)	7 (9.9%)	
Stage 4	2 (4.3%)	12 (16.9%)	
Size	4.1 (1.5-8.5)	5 (1.5-14)	.030
Fuhrmann grade			.040
Fuhrmann 1	6 (12.8%)	4 (5.6%)	
Fuhrmann 2	20 (42.6%)	34 (47.9%)	
Fuhrmann 3	21 (44.7%)	25 (35.2%)	
Fuhrmann 4	0 (0.0%)	8 (11.3%)	
Invasion Status			.025
None	41 (87.2%)	46 (64.8%)	

Renal vein and pelvic	5 (10.6%)	10 (14.1%)	
Renal capsule	0 (0.0%)	8 (11.3%)	
Lymph node	1 (2.1%)	4 (5.6%)	
Adrenal gland	0 (0%)	3 (4.2%)	
Metastasis			.097
Negative	43 (91.5%)	57 (80.3%)	
Positive	4 (8.5%)	14 (19.7%)	
Progression			.007
Negative	41 (87.2%)	46 (64.8%)	
Positive	6 (12.8%)	25 (35.2%)	
Follow-up duration	26 (11-113)	26 (6-116)	.897
Progression Free Survival	22 (8-113)	24 (6-116)	.854

a Values are presented as mean±standard deviation, median(min-max) or number(%)

b NLR Neutrophil lymphocyte ratio

For PLR, statistically significant differences were found regarding the stage, Fuhrmann grade, and invasion status parameters between the groups (<189 vs. ≥189) (Table 3).

For LMR, according to the cut-off value statistically significant difference was only found regarding the stage parameter between the groups (>3 vs. ≤3) (Table 4).

Table 3. The demographic and clinicopathological characteristics according to the platelet lymphocyte ratio (<189 vs ≥ 189) groups

Variables	PLR < 189	PLR ≥ 189	<i>p</i> -value
Age (years)	63±11.4	66.10±12.8	.342
Gender			.219
Male	54 (55.1%)	14 (70.0%)	
Female	44 (44.9%)	6 (30.0%)	
Stage			.006
Stage 1	77 (78.6%)	11 (55.0%)	
Stage 2	8 (8.2%)	0 (0.0%)	
Stage 3	4 (4.1%)	4 (20.0%)	
Stage 4	9 (9.2%)	5 (25.0%)	
Size (mm)	4.7 (1.5-14)	4.7 (1.8-9.5)	.849
Fuhrmann grade			.059
Fuhrmann 1	10 (10.2%)	0 (0.0%)	
Fuhrmann 2	45 (45.9%)	9 (45.0%)	
Fuhrmann 3	39 (39.8%)	7 (35.0%)	
Fuhrmann 4	4 (4.1%)	4 (20.0%)	
Invasion Status			.053
None	76 (77.6%)	11 (55.0%)	
Renal vein and pelvic	12 (12.2%)	3 (15.0%)	
Renal capsule	4 (4.1%)	4 (20.0%)	
Lymph node	4 (4.1%)	1 (5.0%)	
Adrenal gland	2 (2.0%)	1 (5.0%)	
Metastasis			.972
Negative	83 (84.7%)	17 (85.0%)	
Positive	15 (15.2%)	3 (15.3%)	
Progression			.126
Negative	75 (76.5%)	12 (60.0%)	
Positive	23 (23.5%)	8 (40.0%)	
Follow-up duration	28 (6-116)	21 (6-105)	.948
Progression Free Survival	23.50 (6-116)	18 (6-105)	.951

a Values are presented as mean±standard deviation, median(min-max) or number(%)

b PLR platelet lymphocyte ratio

Table 4. The demographic and clinicopathological characteristics according to the lymphocyte monocyte ratio (> 3 vs ≤ 3) groups

Variables	LMR > 3	LMR ≤ 3	<i>p</i> -value
Age (years)	63 (39-86)	69 (29-83)	.221
Gender			.004
Male	37 (48.1%)	31 (75.6%)	
Female	40 (51.9%)	10 (24.4%)	
Stage			.035
Stage 1	62 (80.5%)	26 (63.4%)	
Stage 2	6 (7.8%)	2 (4.9%)	
Stage 3	2 (2.6%)	6 (14.6%)	
Stage 4	7 (9.1%)	7 (17.1%)	
Size (mm)	4.7 (1.5-11)	4.9 (1.5-14)	.154
Fuhrmann grade			.840
Fuhrmann 1	7 (9.1%)	3 (7.3%)	
Fuhrmann 2	33 (42.9%)	21 (51.2%)	
Fuhrmann 3	32 (41.6%)	14 (34.1%)	
Fuhrmann 4	5 (6.5%)	3 (7.3%)	
Invasion Status			.131
None	62 (80.5%)	25 (61.0%)	
Renal vein and pelvic	7 (9.1%)	8 (19.5%)	
Renal capsule	5 (6.5%)	3 (7.3%)	
Lymph node	2 (2.6%)	3 (7.3%)	
Adrenal gland	1 (1.3%)	2 (4.9%)	
Metastasis			.140
Negative	68 (88.3%)	32 (78.0%)	
Positive	9 (11.7%)	9 (22.0%)	
Progression			.156
Negative	60 (77.9%)	27 (65.9%)	
Positive	17 (22.1%)	14 (34.1%)	
Follow-up duration	29 (6-116)	26 (11-108)	.684
Progression Free Survival	23 (6-116)	24 (6-108)	.876

a Values are presented as mean±standard deviation, median(min-max) or number(%)

b LMR lymphocyte monocyte ratio

When we evaluated the correlation of stage, presence of invasion, Fuhrmann grade, metastasis, progression, DRR, NLR, PLR, and LMR parameters, a significant correlation was not found with DRR. However, NLR was statistically significantly correlated with stage, invasion status, progression, PLR, and LMR parameters. Similarly, PLR and LMR parameters were statistically significantly associated with the stage and presence of invasion parameters.

Kaplan-Meier analysis showed no significant difference between high (≥ 1.24) and low (< 1.24) DRR for PFS (Log-rank=0.836, $p=.361$). There was a statistically significant difference between high (≥ 1.98) and low (< 1.98) NLR for PFS (Log-rank=5.738, $p=.017$) (Figure 1). Kaplan-Meier analysis performed according to cut-off values for PLR(≥ 198 vs. < 198) and LMR(> 3 vs. ≤ 3) values did not find any statistically significant difference between the groups for PFS ($p=.214$ and $p=.208$).

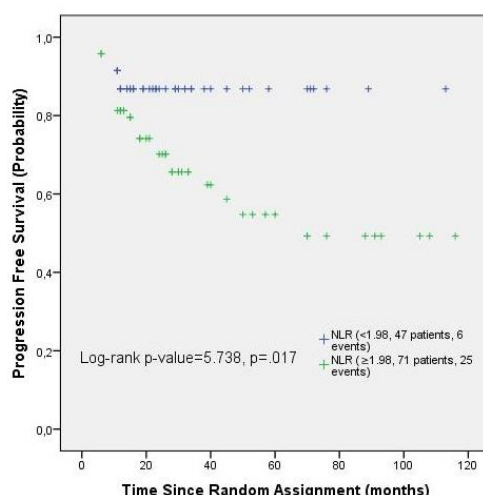


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of the patients between high (≥ 1.98) and low (< 1.98) neutrophil lymphocyte ratio (NLR) for Progression Free Survival

The univariate Cox regression analysis showed that the tumor size, invasion (presence), pathological stage (3+4), and NLR level (≥ 1.24) were statistically significant predictors for PFS (Table 5).

However, DRR was no statistically significant predictor for PFS ($p > .05$). Besides, only the pathological stage (3+4) was a statistically significant predictor for PFS in multiple analyses (Table 5).

Table 5. Cox proportional hazard analysis of prognostic factors for progression free survival in patients undergoing surgery for non-metastatic clear cell renal cell carcinoma

	Univariate		Multiple	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Tumor size	1.22 (1.07 - 1.39)	.002	.997 (.84 - 1.17)	.975
Invasion* (vs none)	4.00 (1.97 - 8.14)	.000	1.47 (.52 - 4.09)	.462
Pathological stage ≥ 3 (vs ≤ 2)	.153 (0.75 - 0.31)	.000	5.95 (1.97 - 17.9)	.002
Fuhrman grade ≥ 3 (vs ≤ 2)	1.83 (0.89 - 3.74)	.098	1.14 (.50 - 2.63)	.745
DRR ≥ 1.24 (vs < 1.24)	.719 (0.35 - 1.47)	.367	.894 (.41 - 1.90)	.771
NLR ≥ 1.98 (vs < 1.98)	.356 (0.14 - 0.86)	.023	1.94 (.71 - 5.33)	.194
PLR ≥ 189 (vs < 189)	1.65 (0.73 - 3.69)	.223	.402 (.12 - 1.26)	.118
LMR ≤ 3 (vs > 3)	1.56 (0.77 - 3.17)	.216	.916 (.39 - 2.14)	.840

a Invasion indicates renal vein and pelvic, renal capsule, lymph node, or adrenal gland invasion

b DRR De Ritis Ratio, NLR Neutrophil Lymphocyte Ratio, PLR Platelet Lymphocyte Ratio, LMR Lymphocyte Monocyte Ratio

4. Discussion and Conclusion

We did not find a significant effect of DRR in predicting the progression and prognosis of patients operated for ccRCC in this study. On the other hand, we found statistically significant differences between the risk groups according to the accepted cut-off limits of NLR and PLR in terms of metastases and progression.

In one of the 9 studies evaluating the DRR relationship in RCC patients, Canat et al. retrospectively assessed 298 patients who underwent nephrectomy for non-metastatic

RCC. Although a relation was found between DRR and renal vein invasion, capsule invasion, and pelvis infiltration, no association with prognosis has been determined in this study (17). On the contrary, Hakmin Lee et al. found a significant relationship between post-operative survival and DRR values in patients who underwent nephrectomy due to non-metastatic clear cell RCC (19). In the study conducted by Bezan et al, preoperative DRR was an independent prognostic factor in patients with non-metastatic RCC (15). A recent study

examining the dynamics of DRR showed that non-metastatic RCC patients with low DRR before the operation who had higher DRR rates postoperatively were associated with worse cancer-specific survival (18).

From another point of view, Laukhtina et al. was concluded that DRR would not be applicable in predicting the prognosis of patients in the metastatic RCC group who underwent cytoreductive surgery (21). However, Ishihara et al. stated that DRR may be useful without determining the prognosis of patients undergoing cytoreductive surgery (16). The relationship between RCC in patients with end-stage renal disease and DRR has also been investigated. It has been stated that DRR has a prognostic value in these patients (26). In our study, no statistically significant difference was found with DRR regarding histopathological changes that could affect progression and prognosis. Also, when evaluated in terms of PFS, no statistically significant difference was found in terms of the accepted cut-off limit of 1.24 in Kaplan-Meier analysis. Also, in the Cox regression analysis, it was seen that there was no significant relationship between the DRR value.

The systemic inflammatory response is associated with survival in cancer patients. This inflammatory response can be measured by looking at the concentration of specific serum proteins (albumin, C-reactive protein) and the number of blood cells (neutrophils, lymphocytes, and platelets). The ratios of cell numbers, lymphocyte count, and serum albumin have been evaluated and compared in cancer studies many times (27).

Mainly, increasing NLR was associated with histopathological parameters that may lead to poor prognosis, metastasis, and progression in our study. These findings were consistent with the literature. Besides, there was a statistically significant difference between high (≥ 1.98) and low (< 1.98) NLR for PFS according to the Kaplan-Meier analysis. Lastly, NLR was a statistically significant predictor for PFS according to the univariate cox regression analysis results but not for the multivariate analysis.

In our study, statistically significant differences were found regarding the stage, Fuhrmann grade, and invasion status parameters between PLR groups (< 189 vs. ≥ 189). However, we did not find any statistically significant results regarding PLR value according to the univariate and multivariate cox regression analyses.

Few studies specifically evaluate the effects of NLR and PLR on recurrence in non-metastatic ccRCC in the literature. The study of Kim et al. evaluated 309 patients with a relatively long average follow-up period of 93 months. This study stated that post-operative evaluation of NLR is also effective in showing recurrences after 5 years. Similar to our research, when Kim et al. used 1.9 as the cut-off value in their study, the results were significant in univariate analysis but not in multivariate analysis (25). Also, Ohno et al. evaluated the effects of dynamic changes in NLR on non-metastatic ccRCC patients. They showed that lower NLR had better recurrence-free survival rates (27). In another study evaluating the effect of NLR on prognosis in non-metastatic ccRCC cases, Pichler et al. found no effect for cancer-specific survival and metastasis-free survival (28). Viers et al. found that higher NLR is associated with larger tumor size, higher nuclear grade, histologic tumor necrosis, and sarcomatoid differentiation. An $NLR \geq 4.0$ was found to be significantly associated with worse 5-year cancer-specific and overall survival in this study (29). Albissini et al. found that increased PLR was significantly associated with reduced recurrence-free survival in their non-metastatic RCC patients (9). Besides, $PLR > 160$ value was an independent risk factor for recurrence in Kim et al.'s study (25).

In our study, only the stage parameter was statistically meaningful between groups according to LMR values (> 3 vs. ≤ 3). Besides, decreasing LMR was not significant in terms of PFS, according to Kaplan-Meier and cox regression analyses. In a meta-analysis conducted by Li et al., low LMR was statistically significant with poor overall survival, recurrence-free survival, and cancer-specific survival in RCC patients (30). Hutterer et al. stated that lower LMR was statistically significant with were statistically

significantly associated with older patients (≥ 65 y), high tumor grade (G3+G4), advanced pathologic T category (pT3+pT4), the presence of histologic tumor necrosis, and male gender ($P < 0.05$). Besides, they found that low LMR as an independent prognostic factor for patients' cancer-specific survival according to the multivariate analysis results (10).

Our study's limitations include the relatively small size of our patient group, the lack of patient data, the evaluation of only ccRCC patients, and the retrospective evaluation of the data. However, we think that it is our study's strength to evaluate all the ratios including the DRR, NLR, PLR, and LMR in the same specific group of non-metastatic ccRCC patients and the relationships among. Mainly, there are many studies in the literature showing the relationship between the increase of NLR with the negative prognosis and the factors affecting it. Our research in this direction has provided a natural control of our data group.

When studies examining the effect of DRR on the prognosis and metastasis of RCC are evaluated, it is impossible to give a definite cut-off value regarding this ratio and say that

its increase is definitely related to poor prognosis. In this present study, DRR was not associated with prognosis and histopathological features related to prognosis in our non-metastatic ccRCC patient group. On the other hand, statistically significant results were found in our study regarding NLR, PLR, and LMR parameters, which have been studied much more in the literature and have more evidence. However, we could not prove that any of these ratios could affect the prognosis independently. When we evaluate all these together, we think that much more robust evidence is needed to include such ratios in the prognostic nomograms of RCC.

Ethics approval and consent to participate: *This retrospective chart review study involving human participants followed the institutional and national research committee's ethical standards and the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical approval was obtained by the local ethics committee (approval number: 2019/158). All the procedures being performed were part of the routine care.*

- This article was presented in 5th Urological Surgery Congress(7-15.11.2020, Online) as oral presentation (SS-107).

REFERENCES

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019;75:799–810.
2. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*. 2010;6:149–63.
3. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883–99.
4. Wang H, Fang K, Zhang J, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49:1391–8.
5. Gu L, Ma X, Xie Y, et al. Pretreatment lymphocyte to monocyte ratio is an independent prognostic factor in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e369–77.
6. Son S, Hwang E-C, Jung S-I, et al. Prognostic value of preoperative systemic inflammation markers in localized upper tract urothelial cell carcinoma: a large, multicenter cohort analysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70:300–9.
7. Semeniuk-Wojtaś A, Lubas A, Stec R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and c-reactive protein as new and simple prognostic factors in patients with metastatic renal cell cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a systemic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e685–93.
8. Barua SK, Singh Y, Baruah SJ, et al. Predictors of progression-free survival and overall survival in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: a single-center experience. *World J Oncol*. 2019;10:101–11.
9. Albisinni S, Pretot D, Al Hajj Obeid W, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes. *Prog en Urol J l'Association Fr d'urologie la Soc Fr d'urologie*. 2019;29:423–31.
10. Hutterer GC, Stoeckigt C, Stojakovic T, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32:1041–8.
11. Park JY, Tae BS, Jeong CW, et al. Development of the

- clinical calculator for mortality of patients with metastatic clear cell type renal cell carcinoma: An analysis of patients from Korean Renal Cancer Study Group database. *Investig Clin Urol*. 2020;61:260–8.
12. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: The test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34:117–30.
 13. Ha H, Chung J-W, Ha Y-S, et al. Clinical significance of the De Ritis ratio for detecting prostate cancer in a repeat prostate biopsy. *Investig Clin Urol*. 2019;60:447–53.
 14. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther*. 2019;12:5201–13.
 15. Bezan A, Msrac E, Krieger D, et al. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2015;194:30–5.
 16. Ishihara H, Kondo T, Yoshida K, et al. Evaluation of preoperative aspartate transaminase/alanine transaminase ratio as an independent predictive biomarker in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cytoreductive nephrectomy: a propensity score matching study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:598–604.
 17. Canat L, Ataly HA, Agalarov S, Alkan I, Altunrende F. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol*. 2018;44:288–95.
 18. Kang M, Shin SJ, Sung HH, et al. Clinical significance of pre-to-postoperative dynamics of aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in predicting the prognosis of renal cell carcinoma after surgical treatment. *Dis Markers*. 2020;2020:8887605.
 19. Lee H, Lee SE, Byun S-S, et al. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int*. 2017;119:261–7.
 20. Kim SH, Park EY, Joo J, Chung J. The de Ritis and neutrophil-to-lymphocyte ratios may aid in the risk assessment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oncol*. 2018;2018:1953571.
 21. Laukhtina E, Pradere B, D Andrea D, et al. Association of preoperative serum De Ritis ratio with oncological outcomes in patients treated with cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2020;38:936.e7-936.e14.
 22. Gu L, Wang Z, Chen L, et al. A proposal of post-operative nomogram for overall survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *J Surg Oncol*. 2017;115:905–12.
 23. Kim SH, Joung JY, Seo HK, Lee KH, Chung J. Baseline chronic kidney disease and ischemic method of partial nephrectomy are important factors for the short- and long-term deterioration in renal function for renal cell carcinoma staged t1-t2: a retrospective single center study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5398381.
 24. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:655–63.
 25. Kim TW, Lee JH, Shim KH, et al. Prognostic significance of preoperative and follow-up neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Investig Clin Urol*. 2019;60:14–20.
 26. Ikeda T, Ishihara H, Takagi T, et al. The De Ritis (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) ratio as a prognosticator in patients with end-stage renal disease-associated renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18:236-240.e1.
 27. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol*. 2019;26:31–47.
 28. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108:901–7.
 29. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol*. 2014;32:1277–84.
 30. Li J, Cheng Y, Ji Z. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with urologic tumors: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14091.

Evaluation of Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics and Long-Term Follow up of Adult Patients with Non-Neuronopathic Gaucher's Disease

Nöronopatik Olmayan Gaucher Hastalığı olan Erişkin Hastaların Klinik, Biyokimyasal ve Genetik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Uzun Süreli Takibi

¹Gonca Kılıç Yıldırım, ²Neslihan Andıç

¹Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Paediatrics, Division of Child Nutrition and Metabolism, Eskişehir, Turkey

²Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology-Oncology, Eskişehir, Turkey

Abstract

Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder caused by deficiencies of the β -glucocerebrosidase enzyme due to mutations in the GBA (glucosidase beta acid) gene, and that leads to the abnormal accumulation of glucocerebroside in lysosomal macrophages. The aim of the present study is to increase awareness of GD by discussing findings related to adults. Here, we report on the clinical features, laboratory parameters, and molecular characteristics of 18 adult patients with non-neuronopathic GD, as well as the hematologic, skeletal, and visceral responses of 15 patients who underwent enzyme replacement therapy (ERT). The age of symptom onset was between 1.6 and 63 years, and there was a delay of mean 3.56 years (0–21 years) from the time of symptom onset to confirmation of diagnosis. Despite the fact that three of our patients had a pathology report supporting GD, they were unaware of their diagnosis, and their care was delayed for years as they were not recommended to see a specialist, or were unable to find one. Hepatosplenomegaly, anemia, and thrombocytopenia were present in most of the patients, and in nine of the 15 patients (60%) with thrombocytopenia, the condition was moderate. Osteopenia was present in 75% and avascular necrosis in 16.6%. The most common mutant allele detected in this cohort was N409S (previously N370S), followed by L483P (previously L444P), and S405T mutations were reported. Of the total, 15 patients were able to undergo ERT, which significantly improved their hematologic parameters, especially in the first year, and decreased the sizes of the liver and spleen. Physicians, particularly those working in hematology and internal medicine, should suspect GD in any adult patient with bone pain and unexplained hematologic dysfunction, especially if organomegaly is present. A multidisciplinary team approach is needed for the management of multisystemic symptoms.

Keywords: Adult, hepatosplenomegaly, hemoglobin concentration, non-neuronopathic Gaucher disease, platelet count, ferritin

Özet

Gaucher hastalığı (GH), GBA (glukozidaz beta asit) genindeki mutasyonlar sonucu β -glukoserebrosidaz enzim eksikliğinin neden olduğu ve makrofajlarda anormal glukoserebrosid birikimine yol açan bir lizozomal depolama bozukluğudur. Bu çalışmanın amacı, erişkin hastalar ile ilgili bulguları tartışarak GH'nin farkındalığını artırmaktır. Çalışmamızda, nöronopatik olmayan Gaucher hastalığı olan 18 erişkin hastanın klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve moleküler özelliklerinin yanı sıra enzim replasman tedavisi (ERT) gören 15 hastanın hematolojik, iskelet ve visceral organ yanıtlarını bildiriyoruz. Semptomların başlangıç yaşı 1,6 ile 63 yıl arasındaydı ve semptom başlangıcından tanının doğrulanmasına kadar ortalama 3,56 yıl (0–21 yıl) gecikme saptandı. Üç hastamız GH'yi destekleyen bir patoloji raporları olmasına rağmen tanıların farkında değillerdi ve bir uzmana görünmeleri önerilmediği veya bulamadıkları için bakımları yıllarca ertelendiği görüldü. Hastaların çoğunda hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni mevcuttu ve trombositopenili 15 hastanın dokuzunda (%60) orta düzeydeydi. Osteopeni %75 ve avasküler nekroz % 16,6 oranında mevcuttu. Bu kohortta saptanan en yaygın mutant allel, N409S (önceden N370S) idi, ardından L483P (önceden L444P) ve S405T mutasyonları rapor edildi. Toplam 15 hastaya ERT uygulanabildi, özellikle ilk yılda hematolojik parametrelerini önemli ölçüde iyileştirirken, karaciğer ve dalak boyutlarını anlamlı olarak düşürdüğü saptandı. Hekimler, özellikle hematoloji ve dahili tıp alanında çalışanlar, kemik ağrısı ve açıklanamayan hematolojik disfonksiyonu olan herhangi bir erişkin hastada, özellikle organomegali varsa GH'den şüphelenmelidir. Multisistemik semptomların yönetimi için multidisipliner bir ekip yaklaşımına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin, hepatosplenomegali, hemoglobin konsantrasyonu, nöronopatik olmayan Gaucher hastalığı, trombosit sayısı, ferritin

Correspondence:

Gonca KILIÇ YILDIRIM
Eskişehir Osmangazi University
Faculty of Medicine, Department of
Paediatrics, Division of Child
Nutrition and Metabolism, Eskişehir,
Turkey
e-mail: gyildirim@ogu.edu.tr

Received 31.05.2021 Accepted 27.07.2021 Online published 30.07.2021

Yıldırım GK, Andıç N, Evaluation of Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics and Long-Term Follow up of Adult Patients with Non-Neuronopathic Gaucher's Disease, Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6): 673-683
Doi: 10.20515/otd.945383

1. Introduction

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of the β -glucocerebrosidase enzyme due to mutations in the GBA (OMIM: 606463) gene (1). Clinically, three major forms of GD have been identified, based on their characteristic features, age of onset and central nervous system involvement (2). Among these, non-neuronopathic (Type 1) GD is the most common form, and can occur at any age, but is often diagnosed in adulthood, and the central nervous system is usually unaffected. The incidence is 1/40,000–60,000 births in the general population, but can reach 1/850 births in the Ashkenazi Jewish population (3). The main clinical signs and symptoms include painless splenomegaly, hepatomegaly, anemia, thrombocytopenia and chronic fatigue due to the accumulation of glucosylceramide in the monocyte-macrophage system (4). In peripheral blood leukocytes, a finding of less than 15% in the mean β -glucocerebrosidase activity measurement is diagnostic, and diagnoses can be confirmed through a GBA gene analysis. More than 350 different mutant GBA alleles have been identified (5).

In this report, we describe the clinical features, laboratory parameters and molecular characteristics of 18 non-neuronopathic adult Gaucher patients, as well as the hematological, skeletal and visceral responses of 15 patients who underwent ERT.

2. Material and Methods

An analysis was made of adult non-neuronopathic Gaucher patients who were diagnosed and followed by the Eskişehir Osmangazi University Pediatric Metabolism and Adult Hematology Units from January 2000 to January 2020.

Laboratory, visceral and skeletal findings

The hematological parameters, visceral findings and biochemical parameters at the start of treatment, in the 1st year, in the 2nd year and at the final visit were recorded. The criteria for anemia, thrombocytopenia and neutropenia are presented in Table-1 (6). Enlargements of the liver and spleen were assessed through a physical examination and ultrasound. The mean within-patient changes from baseline to pre-defined time points were calculated for Hb concentrations, platelet (PLT) and white blood cell (WBC) counts, liver and spleen sizes, and bone mineral density (BMD) records [evaluated using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (lumbar spine, femur)]. A BMD T-score of -2.5 or less classified as osteoporosis, and between -1.0 and -2.5 was classified as osteopenia.

Table 1. The criteria for anemia, thrombocytopenia and neutropenia (6)

Definition	Values
Anemia	Hb concentration <9.5 gr/dL for infants (6 months-2 years) <10.5 gr/dL for children (2-12 years) <11 g/dL for pregnant women <12 g/dL for females <13 g/dL for males
Thrombocytopenia	PLT count was <150X10 ⁹ /L
Mild	100X10 ⁹ /L-150X10 ⁹ /L
Moderate	50X10 ⁹ /L-99X10 ⁹ /L
Severe	<50X10 ⁹ /L
Neutropenia	WBC count was <4500/mm ³

Hb: hemoglobin, PLT: platelet, WBC: leukocyte

Enzymatic analysis and genetic mutation studies

All patients were diagnosed with low β -glucocerebrosidase enzyme activity in dried-blood spot samples. Genetic analyses were conducted to confirm the diagnosis, and also to determine the specific type of mutation in the GBA gene.

Statistical analysis

The statistical evaluation of the data was conducted using IBM SPSS Statistics (Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (Q1–Q3), while qualitative variables were expressed as frequency and percentages. The compatibility to the normal distribution of the differences between quantitative variables was evaluated with a Kolmogorov-Smirnov test. In treated patients, the changes in the variables compatible with a normal distribution between the results at the outset, and at the 1st year, 1st–2nd year, 2nd year–final visit were investigated with a Paired samples T-test, and those that didn't fit the normal distribution were assessed with a Wilcoxon test. A Mann-Whitney U test was used to compare the splenectomized and non-splenectomized patients. $p < 0.05$ was deemed to indicate statistical significance.

3. Results

There were 18 patients (six males, 12 females) with two sibling pairs from consanguineous pedigrees, aged at the time of the study from 21–68 years. The median age at the onset of clinical manifestations was 21 years (1.6–63) and the confirmation of diagnosis was 25 years (2–65). There was a delay of a mean 3.56 years (0–21 years) from the time of symptom onset to diagnosis.

The baseline demographic characteristics of 18 patients are summarized in Table-2. One patient was referred to the hematology clinic

due to postpartum hemorrhage and thrombocytopenia, and another patient due to pancytopenia after contracting flu. In a patient presenting with itching without hepatosplenomegaly, randomly detected thrombocytopenia led to a diagnosis of GD based on a bone marrow smear (BMS). Another patient with a history of splenectomy was investigated for leukocytosis and GD was diagnosed from the appearance of Gaucher cells in the BMS. A woman with a massive splenomegaly passed away due to renal insufficiency, one month after diagnosis. Four patients were diagnosed following family screening, and one of these was excluded from the study as she was under the age of 18. Two cases were the mothers of the index cases, and one of these patients refused treatment, while the other patient couldn't be treated as she had no health insurance, and left the follow-up. The fourth patient detected during screening had hepatosplenomegaly. The most common complaint of the five patients diagnosed in childhood was abdominal distension, with hepatosplenomegaly and pancytopenia being common findings. Three patients had pathology results indicating GD, but were unaware of the diagnosis and consulted different doctors for many years, among which, one was diagnosed while being investigated for the etiology of cirrhosis and esophageal varicose bleeding, having a history of splenectomy 14 years prior to diagnosis. The other 35-year-old woman was diagnosed with hepatosplenomegaly and pancytopenia during pregnancy, and had undergone a bone marrow biopsy five years before that indicating GD. The last one was a 65-year-old male patient who was diagnosed during an etiological search for hyperferritinemia and mild splenomegaly, and who had undergone a hepatic biopsy three years earlier indicating GD. The remaining two female patients were diagnosed while being investigated for the etiology of organomegaly.

Table-2. Baseline demographic characteristics of 18 patients

	Number (percentage) of patients (n:18)
Sex	
Male	6 (33.3%)
Female	12 (66.7%)
Presenting clinical signs/symptoms	
Bone pain	8 (44.44%)
Abdominal distension	7 (38.8%)
Fatigue	4 (22.22%)
Pallor	3 (16.66%)
Fever	1 (5.55%)
Splenectomy	6 (33.33%)
Hematologic findings	
Anemia	13 (72.22%)
Thrombocytopenia	15 (83.33%)
Neutropenia	10 (55.55%)
Visceral findings	
Hepatomegaly	16 (88.88%)
Splenomegaly	9 (50%) [☆]
Radiologic Bone Abnormalities[†]	
Osteopenia	9 (75%)
Erlenmeyer flask deformity	5 (41.6%)
Lytic changes	2 (16.6%)
Fracture	2 (16.6%)
Avascular necrosis	2 (16.6%)
ERT dose (every other week)*	
60 U/kg	10 (66.66%)
30 U/kg	5 (33.33%)

[†] A skeletal survey has done on 12 patients.

ERT: Enzyme replacement therapy

*15 patients undergone ERT[^]

[☆] Splenomegaly was found in nine patients. Six patients (33.33%) underwent total splenectomy. Therefore, 15 patients out of 18 had splenomegaly (83.33%).

The initial median hematological and biochemical parameter values are summarized in Table-3. Anemia was found in 13 patients; three patients had Hb concentrations of less than 8 g/dL, two had concentrations of between 8 and 10 g/dL. Severe thrombocytopenia was detected in one, moderate thrombocytopenia in nine and mild thrombocytopenia in five patients. Pancytopenia was detected in 12 patients. Aspartate aminotransferase was elevated in two patients, and alanine aminotransferase

was slightly elevated in one patient. Of the total, 10 patients had initial ferritin data, and 12 of the treated patients had ferritin values from the final visit. The median ferritin value at diagnosis was 575.35 ng/mL and 124.00 ng/mL at the final control ($p=0.036$). The baseline ferritin values were significantly higher in the patients with hepatomegaly ($p=0.005$). There was no significant difference in the ferritin levels of the patients with and without splenectomy ($p>0.05$).

Table-3. The initial median values of hematological and biochemical parameters of 18 patients

	Hb (g/dL)	PLT ($\times 10^9/L$)	WBC (mm^3)	ALT (IU)	AST (IU)	Ferritin (ng/mL)
Median (Q1-Q3)	11.65 (8.92-12.45)	89.5 (66.0-135.25)	4400 (2597.5-8600)	25 (14.5-31.75)	32.5 (25.5-43.25)	575.35 (170.42-1578.75)

Hb: Hemoglobin, PLT: Platelets, WBC: Leucocytes, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase

In the first year of treatment, the increase in Hb concentrations was more dramatic ($p=0.005$). Median serum Hb levels were significantly higher after ERT when compared to the baseline levels ($p<0.05$) (Table-4). There was no statistically significant difference between those with and without splenectomy in the recovery rates of anemia ($p>0.05$) (Table-5). The increase in PLT count

was more pronounced in the first year of therapy ($p=0.002$), but there was no significant difference between 1st-2nd year. There was a statistically significant difference between the splenectomized and non-splenectomized patients in terms of thrombocytopenia and neutropenia recovery rates ($p<0.05$) (Table-5).

Table-4. Summary of hematologic parameters of treated 15 patients at baseline and on follow-up

		Mean±SD	Median	(Q1-Q3)	p* ^W
Hemoglobin (g/dL)	At start of ERT	10.76±2.15	11.50	8.40-12.40	
	After 1 year	12.30±2.68	12.0	10.50-14.50	0.005
	After 2 years	13.35±1.87	13.20	11.90-14.80	0.006
	At last visit	14.33±1.53	14.30	13.0-15.50	0.019
Platelets (x10 ⁹ /L)	At start of ERT	123.133±74.895	95.0	67.0-148.0	
	After 1 year	182.06±157.73	140.0	84.0-248.0	0.002
	After 2 years	189.40±106.79	156.0	105.0-360.0	0.211
	At last visit	219.86±88.58	219.0	124.0-303.0	0.036
Leucocytes (mm ³)	At start of ERT	6673.33±5025.43	4400.0	3600.0-9800.0	
	After 1 year	6261.33±2860.79	5300.0	4200.0-7500.0	0.730
	After 2 years	6810.00±2706.88	6250.0	5100.0-7180.0	0.112
	At last visit	6793.07±2255.75	6380.0	5400.0-7640.0	0.875

SD: Standart deviation; ERT: Enzyme replacement therapy; *: $p<0.05$: Statistically significant; ^W: Wilcoxon test

Table-5. Summary of hematologic parameters of splenectomized and non-splenectomized treated

		Non-splenectomized (n:7)		Splenectomized (n:6)		p* ^M
		Median	Q1-Q3	Median	Q1-Q3	
Baseline	Hb (g/dL)	11.10	8.10-11.90	12.30	10.20-12.70	0.216
	PLT (x10 ⁹ /L)	81.00	62.50-115.50	190.50	87.00-259.25	0.045
	WBC (mm ³)	4300	2550-4700	10400	4800-17100	0.013
1st year	Hb (g/dL)	12.00	9.45-13.45	13.10	10.55-16.42	0.316
	PLT (x10 ⁹ /L)	90.00	63.50-149.00	277.0	129.5-423.00	0.018
	WBC (mm ³)	4750	3850-6530	8250	4925-11675	0.059
2nd year	Hb (g/dL)	12.80	11.50-13.65	14.40	12.87-16.275	0.059
	PLT (x10 ⁹ /L)	119.00	88.50-169.00	265.50	204.47-379.50	0.005
	WBC (mm ³)	5200	4550-6860	7050	6225-12450	0.034
Last visit	Hb (g/dL)	13.80	12.40-15.20	14.90	14.02-16.46	0.126
	PLT (x10 ⁹ /L)	187.00	114.00-226.00	298.00	243.25-336.75	0.013
	WBC (mm ³)	5430	4540-6590	8638	6635-10650	0.005

patients

*: $p<0.05$: Statistically significant; ^M: Mann-Whitney U test, Hb: Hemoglobin, PLT: Platelets, WBC: Leucocytes

Hepatomegaly was identified as an initial finding in 16 patients (88.8%) and splenomegaly was found in nine while six patients (33.33%) underwent a total splenectomy, indicating that 15 patients of the

18 had splenomegaly (83.33%). Four patients diagnosed in childhood had a history of splenectomy within the first decade. On ultrasound, the mean liver span had an average of 174.44±27.80 mm at the mid-

clavicular line (range 116–215 mm). The mean spleen size was 187.50 ± 61.09 mm (range 100–300 mm) in the 12 non-splenectomized patients.

Table-2 provides a summary of the radiologic bone anomalies of 12 patients. Four patients had osteopenia, and five had osteoporosis, as determined by BMD.

All patients recorded low activity of the β -glucocerebrosidase enzyme. The median

enzyme activity was 0.36 nmol/hour/mg protein (0–2.70). Twelve patients had bone marrow aspiration, all of whom displayed the characteristic “Gaucher cells”. The most common mutant allele detected was N409S; and L483P and S405T mutations were also reported. Ten of the non-splenectomized patients had the homozygous N409S mutation (Table-6). Lyso GL-1 which is a key biomarker of GD, was identified in eight patients at the outset, and was found to be elevated in all (mean 113 ± 28.9 ng/ml).

Table-6. Genetic status and enzyme levels of the patients

<i>Non-splenectomized patients</i>				<i>Splenectomized patients</i>			
	GC in bone marrow smear	Enzyme level*	Genetic status		GC in bone marrow smear	Enzyme level*	Genetic status
1	+	0.2	N409S/N409S	13	+	1.24	N409S/L483P
2	+	0.3	N409S/N409S	14	-	2.70 ^γ	N409S/?
3	-	0.23	N409S/N409S	15	-	0.30	N409S/?
4	+	0.36	N409S/N409S	16	+	0.30	N409S/N409S
5	+	0.73	N409S/N409S	17	+	1.5	L483P/L483P
6	+	0.0	N409S/N409S	18	+	1.86	N409S/L483P
7	+	0.10	S405T/S405T				
8	-	0.6	N409S/N409S				
9	+	0.4	N409S/N409S				
10	+	2.5 ^γ	N409S/N409S				
11	-		N409S/?				
12	-		N409S/N409S				

GC: Gaucher cells; * nmol/hour/mg protein (normal range: 0–2.7); ^γ nmol/mL/hour (normal range > 7.2)

Of the total, 15 patients underwent ERT (10 patients with 60 U/kg doses, five patients with 30 U/kg doses every other week) with imiglucerase (Cerezyme®; Genzyme, a Sanofi company) (Table-2). The median age at treatment onset was 27.75 years (2.5–65). Overall, it took an average of 5.82 years (0–33) from the confirmation of diagnosis to the initiation of treatment. ERT was unavailable in Turkey prior to 2007, and so four patients were able to start therapy only years after their diagnosis, two of which underwent a splenectomy for hypersplenism in this period.

The median follow-up period of the 15 patients was five years (2.5–20) and the mean duration of ERT was 6.33 years (2.5–13).

The results revealed significant decreases in liver size in the first year of ERT ($p < 0.05$) (Table-7), with no statistically significant difference recorded in the reduction of liver size between the splenectomized and non-splenectomized patients ($p > 0.05$) (Table-8). The reduction in spleen size was more prominent from the second year onward ($p < 0.018$) (Table-7).

Table-7. Summary of visceral findings and BMD at baseline and on follow-up of treated patients

		Mean±SD	Median	(Q1-Q3)	p* ^W
Liver size (mm)	At start of ERT	175.33±29.84	180.00	165.00-196.00	
	After 1 year	163.13±26.02	165.00	148.00-182.00	0.006
	After 2 years	158.53±22.48	155.00	145.00-181.00	0.051
	At last visit	153.73±20.89	153.00	145.00-160.00	0.255
Spleen size (mm) ^a (non-splenectomized patients)	At start of ERT	201.11±60.53	185.00	153.00-256.00	
	After 1 year	183±42.02	176.00	146.50-207.50	0.51
	After 2 years	170.44±34.95	155.00	144.00-201.00	0.018
	At last visit	144.55±28.18	144.00	127.50-157.50	0.020
BMD T-score (Lomber spine)	At start of ERT	-1.73±1.24	-1.65	(-2.65)-(-0.97)	
	After 1 year	-1.62±1.15	-1.55	(-2.72)-(-0.95)	0.141
	After 2 years	-1.39±1.08	-1.15	(-2.32)-(-0.80)	0.019
	At last visit	-1.05±1.57	-1.00	(-2.27)-(-0.35)	0.195
BMD T-score (Femur neck)	At start of ERT	-1.37±1.04	-1.45	(-2.27)-(-0.95)	
	After 1 year	-1,35±	-1.45	(-2.02)-(-0.75)	0.526
	After 2 years	-1,14±	-1.25	(-1.9)-(-0.30)	0.021
	At last visit	-1,04±	-1.1	(-2.05)-(-0.75)	0.476

BMD: Bone Mineral Density; *p<0.05: Statistically significant, ^a Nine non-splenectomized patients

BMD improved slowly with ERT, and significant improvement was achieved in both the lumbar spine and femoral neck T-scores between the first and second years of treatment (p<0.05) (Table-7). There was no

statistically significant difference in the osteopenia recovery rates of the splenectomized and non-splenectomized patients (p>0.05) (Table-8).

Table-8: Summary of ultrasound and BMD results of splenectomized and non-splenectomized treated patients

		Non-splenectomized (n:7)		Splenectomized (n:6)		p* ^M
		Median	Q1-Q3	Median	Q1-Q3	
Baseline	Liver size (mm)	190.00	170.00-206.25	175.00	152.75-197.00	0.636
	BMD T-score (Femur neck)	-1.60	(-2.12)-(-1.29)	-1.15	(-2.5)-(-0.25)	0.438
	BMD T-score (Lomber spine)	-1.60	(-2.49)-(-0.96)	-2.10	(-3.35)-(-0.67)	0.438
1st year	Liver size (mm)	178.50	157.50-188.75	156.50	126.25-176.50	0.175
	BMD T-score (Femur neck)	-1.45	(-2.00)-(-1.00)	-1.45	(-2.15)-(-0.15)	0.897
	BMD T-score (Lomber spine)	-1.50	(-2.10)-(-0.85)	-2.15	(-3.05)-(-0.70)	0.366
2nd year	Liver size (mm)	162.50	151.25-185.00	152.50	132.50-169.00	0.375
	BMD T-score (Femur neck)	-1.25	(-2.10)-(-0.50)	-1.15	(-1.90)-(-0.60)	0.604
	BMD T-score (Lomber spine)	-1.05	(-1.97)-(-0.80)	-1.80	(-2.87)-(-0.53)	0.332
Liver size (mm)		150.00	145.75-176.50	154.00	125.75-160.00	0.636

Last visit	BMD T-score (Femur neck)	-1.20	(-2.42)-(-0.22)	-0.80	(-2.00)-(-0.25)	0.650
	BMD T-score (Lomber spine)	-1.00	(-2.32)-(-0.25)	-1.30	(-2.35)-(-0.50)	0.846

*: $p < 0.05$: Statistically significant; ^M: Mann-Whitney U test, BMD: Bone mineral density

During follow-up, complications such as pulmonary hypertension (PH), avascular necrosis and gaucheroma were observed. Two patients had healthy pregnancies with ERT and had healthy babies. No malignancy has yet been detected in any patient.

4. Discussion

It is known that there can be several years between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment of GD. Most of the patients in the present study had severe symptoms at the outset, and the delay in diagnosis was most likely associated with a lack of knowledge of the need to include GD in a differential diagnosis. Despite the fact that three of our patients had a pathology report supporting GD, they were unaware of their diagnosis, and their care was delayed for years as they were not recommended to see a specialist, or were unable to find one.

In the present study, only five patients (33.25%) were diagnosed before 10 years of age, with the mean age of diagnosis of the remaining 13 patients being 28.7 years. Despite early manifestations, there was a delay of a mean 3.56 years (0–21) from the time of symptom onset to diagnosis, with the delay being more pronounced in adult patients. The International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry found that the majority of non-neuronopathic GD cases were symptomatic during childhood and adolescence, with 49% of cases diagnosed before 10 years of age, and 17% between the ages of 11 and 20 years (7). A further study reported a mean age of symptom onset of 15 (0–77) years, and a mean age of diagnosis of 22 (0–84) years (8). In our cohort, the median age at diagnosis was 27 years (20–40.5) in non-splenectomized patients, and 3.8 years (3–24.25) in splenectomized patients. In Weinreb's (9) study of 757 Gaucher patients, the median age at diagnosis was 11 years in non-splenectomized patients and 10 years in splenectomized patients.

In Turkey, where consanguineous marriage is common, the family screening of index patients is critical. In this study, four of the 18

patients were diagnosed in this manner, with two being the mothers of index cases.

The patients saw significant improvement in their Hb concentrations during the first year of treatment, continuing into the following period. At the last visit, the mean Hb level was no different to the normal population. As the therapeutic goal, PLT counts are expected to rise 1.5 times by year 1, and to continue for the next 2–5 years (10). In our cohort, baseline thrombocytopenia was present in 83.33% of the patients, and the increases in PLT count were more pronounced in the first year. One patient who did not achieve a normal PLT count by the second year had a massive splenomegaly at baseline. There was a statistically significant difference between the splenectomized and non-splenectomized patients in terms of thrombocytopenia and neutropenia recovery rates from the baseline to the defined time points. While splenectomy improves cytopenias, it is not advised, as ERT also improves hematological parameters quickly. Splenectomy can cause serious bone complications. The presence of bone symptoms is one of the leading indicators of morbidity. This rare metabolic disease, which can be easily diagnosed and treated, should be kept in mind in patients considering invasive procedures such as splenectomy. Hepatomegaly was found in 88.8% of our patients, and splenomegaly in 50%, and when the six splenectomized patients were included, 15 of the 18 patients had splenomegaly. As with the hematologic response, the examination of cross-sectional visceral findings showed continued improvement over the follow-up periods.

Significant improvements were identified in the T-scores only between the first and second years. In fact, the patients with splenectomy recorded worse T-scores and had a lower response to therapy. While the small number of patients may be a factor, no statistically significant difference was noted between the splenectomized and non-splenectomized patients in terms of osteopenia recovery rates. Charrow (11) reported that BMD slowly improves with ERT.

In our study, eight patients reported bone crisis before starting ERT, and three patients while receiving treatment. After four years of ERT, new bone crises were experienced in these patients. Generalized or localized chronic bone pain has been reported in 49–82% of GD patients prior to the initiation of therapy (7, 12). In the ICGG Gaucher Registry cohort, 49% of patients reported bone pain before beginning ERT, and only 30% after one-year of treatment (7). Avascular necrosis, especially of the femoral head, is a well-known but unpredictable complication. In two splenectomized patients with heterozygous N409S, avascular necrosis was discovered and a hip replacement was made.

GD should be ruled out in cases of hyperferritinemia with an unknown cause, as first reported by Morgan et al. (13). Mekinian (14) reported the frequency of hyperferritinemia in untreated patients to be 87%, with a median of 739 µg/L. The ferritin levels in the patients in the present study reduced significantly as a result of therapy. Basal ferritin values increased as the liver size increased. Chitotriosidase, CCL18, serum angiotensin-converting enzyme and tartrate-resistant isoenzyme may be used as activated macrophages biomarkers (1), and for monitorization in treated patients. It should be kept in mind that 6% of the population has no chitotriosidase activity. We were unable to study these biomarkers in our center. Plasma glucosylsphingosine (Lyso GL-1) is a valuable biomarker for the diagnosis and tracking of GD. Dekker (15) reported Lyso GL-1 to be increased in 100% of GD patients with high specificity. Lyso GL-1 has no gender-dependent level and has superior characteristics over the other two biomarkers, CCL18 and chitotriosidase, in terms of diagnostic utility (16). Lyso GL-1 levels were significantly high in eight of the patients who were able to be tested, but decreased with ERT.

Similar to literature, N409 allele was found more frequently in the present study (61.11% patients were homozygous for N409S). A heterozygous N409S mutation was detected in three patients with a low enzyme activity. L483P and S405T mutations were also found. Cabrera (17) reported N409S to be the most

frequent allele (26.9%), followed by L483P (13.4%). In a patient with splenectomy at the age of two who was diagnosed with GD at the age of 23, a L483P/L483P mutation was detected, while no neurological findings were identified in this patient, either at the time of diagnosis or during the 4-year follow-up. Goker-Alpan first described the susceptibility of carriers of GBA mutations to Parkinson's disease (18). In heterozygosity, the variants p.R159W, p.N227S, p.G416S and p.L483P have been linked to familial Parkinson's disease among Asian populations (19). Since there is a pseudogene (GBAP) next to the GBA main gene, there are frequent segment changes between these two genes, and three or four mutations may be observed simultaneously in the same patient, known also as recombinant alleles. We detected N409S/L483P in allele one and L483P/D448H in the other allele in a female patient whose mother was found to be a carrier of N409S, and her father to be a carrier of L483P. A neurological examination of this interesting patient was completely normal. Since the patient carries N409S, it is probably neurologically preserved, although it does raise a curiosity of how the clinical course will be in the presence of these different mutations.

In the present study, 15 patients underwent imiglucerase (Cerezyme®) treatment. Recombinant human acid β -glucosidase ERT has been the first-line treatment for non-neuronopathic GD (10). It has been available since 1991 and is well-established, with known efficacy and minimal toxicity. Although the response to treatment varies from patient to patient, and depends upon organ involvement, improvement is reported in all clinical and laboratory parameters with ERT. The age at treatment initiation and ERT dosage affect the occurrence of permanent complications such as osteonecrosis (20). Imiglucerase, taliglucerase alfa and velaglucerase alfa are all currently available in Turkey. There is no risk in administering ERT during pregnancy. Two of the patients in the present study became pregnant during treatment, and neither experienced complications during pregnancy or delivery. Substrate reduction therapy (SRT) is an alternative treatment that seeks to regulate the development of glucosylceramide by partially

inhibiting glucosylceramide synthase, as the glycosphingolipid biosynthesis rate-limiting step (21).

A patient with the heterozygous N409S mutation developed PH in the fourth year of therapy. A previous review of 98 Gaucher patients found PH to be present in 30% of those who did not undergo ERT and in 7.4% of those who did (22). Gaucheroma was detected in the ovary of a female patient and in the liver of a male patient. No malignancy developed in the patients in this study during follow-up. The risk of multiple myeloma, non-Hodgkin lymphoma, liver cancer, kidney cancer and melanoma in patients increases in all age groups when compared to the general population. During follow-up, cancer screening is important, and it should be emphasized that the impact on carcinogenesis and cancer immunology of sphingolipid substrates and metabolites should be examined.

In conclusion, quality of life can be improved and lifelong complications can be eliminated

with the early diagnosis and treatment of GD. Physicians, particularly those engaged in hematology and internal medicine, should suspect GD in any adult patient with bone pain and unexplained hematologic dysfunction, especially in the presence of organomegaly. A multidisciplinary team approach that involves disease-specific therapies, as well as supportive care, is needed for the management of multisystemic symptoms.

Acknowledgment

We would like to thank Professor Sultan D. Aydoğdu, who we remember with respect.

Ethics Committee Approval

Ethics committee approval was obtained from the Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Ethics Committee with decision number 25403353-050.99-E.76070, decision no: 40. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000).

REFERENCES

1. Gary, S.E, Ryan, E, Steward, A.M, Sidransky, E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2018; 13; 107–118.
2. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J. Disorders of Sphingolipid Synthesis, Sphingolipidoses, Niemann Pick Disease Type-C and Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. Gaucher Disease: In Sphingolipidoses. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 6th Edition. Springer Berlin, Heidelberg 2016;38: 556-59.
3. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017; 22: 65-73.
4. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372: 1263-1271.
5. Carla E.M. Hollak. Gaucher Disease. In: Carla E.M. Hollak, Lachmann R.H (eds). *Inherited Metabolic Disease in Adults*. New York, Oxford University Press, 2016
6. Donald M Arnold, Adam Cuker, Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia. UpToDate 2020
7. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2835–43
8. Stirneman J, Vigan M, Hamroun D et al. The French Gaucher's disease Registry: Clinical characteristics complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 77
9. Neal J. Weinreb & Jack Goldblatt & Jacobo Villalobos & Joel Charrow & J. Alexander Cole & Marcelo Kerstenetzky & Stephan vom Dahl & Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 543–53
10. Pastores G.M, Weinreb N.J, Aerts H, Andria G, Cox T.M, Giralt M, Grabowski G.A, Mistry P.K, Tylki-Szymańska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease, *Semin. Hematol.* 2004; 41: 4–14.
11. Charrow J, Scott C.R. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 19–24.
12. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205–211.
13. Morgan M.A, Hoffbrand A.V, Laulicht M, Luck W, Knowles S. Serum ferritin concentration in Gaucher's disease, *BMJ* 1983; 286: 1864.
14. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, Heraoui D, Fantin B, Fain O, Charpentier A, Rose C. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2010; 49: 53-57.
15. Dekker N, van Dussen L, Hollak C.E, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, van Breemen M.J, Ferraz M.J, Groener J.E, Maas M, Wijburg F.A, Speijer D, Tylki-Szymanska A, Mistry P.K, Boot R.G, Aerts J.M. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation

- to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response, *Blood* 2011; 118: e118–e127.
16. Rolfs A, Giese A.K, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, Bottcher T, Lukas J, Hubner R, Golnitz U, Rohle A, Dudesek A, Meyer W, Wittstock M, Mascher H. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients, *PLoS One* 2013; 8: e79732.
 17. Ortiz-Cabrera N.V, Gallego-Merlo J, Vélez-Monsalve C, de Nicolas R, Fontao Mas S, Ayuso C, Trujillo-Tiebas M.J. Nine-year experience in Gaucher disease diagnosis at the Spanish reference center Fundación Jiménez Díaz. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 1026; 9: 79–85.
 18. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca M.E, Nussbaum R.L, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers, *J. Med. Genet.* 2004; 41: 937–940.
 19. Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N. Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging* 2014; 35: 935 e3-8.
 20. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 543–553.
 21. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 259–67.
 22. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 91–98.

Pediyatrik Olguda EDTA'ya Bağlı Psödotrombositopeni

EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Pediatric Case

Muharrem Çiçek, Merve Aktaş, Neval Topal

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

Özet

Etilen-diamine-tetra-asetik asit (EDTA) laboratuvarında antikoagülan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. EDTA'nın neden olduğu psödotrombositopeni, çocuklarda nadir görülen bir fenomendir. Bu vakaların tespiti, yanlış tedavi ve uygulamaların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Bu pediyatrik olgu sunumunun amacı, EDTA'ya bağlı psödotrombositopeniye dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: EDTA, psödotrombositopeni, pediyatri

Abstract

Ethylene-diamine-tetra-acetic acid (EDTA) is widely used as anticoagulant in laboratory. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is a rare phenomenon in children. The detection of these cases is extremely important for prevention of the wrong treatments and practices. The aim of this pediatric case report was to draw attention to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia.

Keywords: EDTA, pseudothrombocytopenia, pediatrics

Correspondence:

Muharrem ÇİÇEK,
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
e-mail: dr_mcicek@hotmail.com

Received 24.11.2020 Accepted 07.12.2020 Online published 07.12.2020

Cite this article as:
Cicek M, Aktas M, Topal N, EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Pediatric Case,
Osmangazi Journal of Medicine, 2020 684-686 Doi: 10.20515/otd.830994

1. Giriş

Trombosit üretim bozukluğu yada trombosit yıkımına bağlı olarak oluşabilen gerçek trombositopeniye ek olarak etilen-diamine-tetra-asetik asit (EDTA) veya sodyum sitrat içeren tüplerde antitrombosit antikörler nedeniyle gelişen trombosit agregasyonuna bağlı olarak otomatize kan sayım cihazlarında yanlışlıkla düşük sayılması nedeniyle kanama riskini artırmayan ve trombosit transfüzyonuna gerek olmayan in vitro psödotrombositopeni ile nadiren de olsa karşılaşılabilir (1, 2). Transfüzyonlar ve splenektomiye kadar giden gereksiz girişimler olabileceğinden kanama, peteşi ve ekimozları olmayan, klinik ile uyumsuz trombositopeni vakalarında ayırıcı tanıda psödotrombositopeni de düşünülmelidir (1, 3). Bu pediatrik olgu sunumu, düşük trombosit sayımının olası nedenlerinden biri olan EDTA'ya bağlı psödotrombositopeniye (EDTA-PT) dikkat çekilmesi amacıyla sunuldu.

2. Olgu Sunumu

İki hafta önce baş ağrısı sebebi ile gittiği dış merkez acil servisinde yapılan tetkiklerinde trombosit düşüklüğü (3000/ μ L) saptanması üzerine kontrol önerilen 16 yaşında kız hasta, kurumumuz çocuk acil servisine hemogram kontrolü için başvurdu. Farklı merkezlerde farklı zamanlarda çalışılan üç hemogram testinde (EDTA içerikli) trombosit sayısının 10000/ μ L altında saptandığı geçmiş tetkik raporlarında görüldü. Genel durumu iyi olan aktif şikayeti olmayan olguda, sistem muayeneleri doğal olup, aktif kanama, ekimoz, peteşi, purpura izlenmedi. Düşük trombosit sayısına bağlı olarak gastrointestinal, üriner ve beyin kanaması gibi olası klinik tablolarla karşılaşma ihtimaline karşı olgumuzda anksiyete ve irritabilite mevcuttu. Ailesinde kanama bozukluğu olmayan hastanın özgeçmişinde epistaksis, menoraji, gastrointestinal, üriner kanama ve geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu.

EDTA'lı tüpe alınan hemogram tetkiklerinde trombosit sayısı 2000/ μ L, lökosit 6120/ μ L, hemoglobin 12,8 mg/dL, hematokrit %36.5 olarak sonuçlandı. Biyokimya ve

koagülasyon parametreleri normal aralıklarda saptandı. Laboratuvarca muhtemelen pıhtılı notu düşülen ve trombosit değeri düşük olan hastanın hemogram testi (EDTA içerikli) tekrarlandı ve kontrolünde trombosit değeri 7000/ μ L olarak saptandı. Trombosit düzeyi, klinik durumuyla uyumlu olmadığı için parmak ucu kandan periferik yayma yapıldı; trombositler yeterli olup, her alanda 15-20'li kümeli ve normal boyutta trombositler görüldü. EDTA-PT öntanısıyla hastadan sitrat ve lityum heparin içerikli iki ayrı tüpte çalışılan hemogram testinde, trombosit değerleri sırasıyla 241000/ μ L ve 112000/ μ L saptandı. Hastaya mevcut bulgular ışığında EDTA-PT tanısı konuldu ve önerilerle taburcu edildi.

3. Tartışma

Psödotrombositopeni, kandaki antitrombosit antikörler nedeniyle gelişen in vitro trombosit kümelenmesine bağlı olarak otomatize sistemlerde sayıldığında yalancı düşük trombosit sayılarıyla sonuçlanan bir laboratuvar bulgusudur (3). Kanama riskini artırmadığı gibi trombosit transfüzyonu yapılmasına gerek olmayan psödotrombositopeni olgularında transfüzyonlar ve splenektomiye kadar giden gereksiz girişimler olabilmektedir (1, 2). Trombosit satellitozu, trombosit soğuk aglütininlerinin veya dev trombositlerin varlığı, eritrosit sayısının 6.5 milyon/mm³'ün üzerinde olması, büyük trombositler, küçük pıhtılar, uygun olmayan kan numunesi alım tekniği ve hemogram tüplerinde bulunan EDTA'ya bağlı kümelenme gibi sebeplere bağlı olarak psödotrombositopeni görülebilmektedir (3, 4). EDTA, laboratuvarlarda tam kan sayımı için yaygın olarak kullanılan bir kalsiyum şelatör antikoagülandır. İlk olarak Gowland ve ark. tarafından 1969'da tanımlanan EDTA-PT, çoğunlukla 0°C ile 4°C arasında optimum şekilde reaksiyona giren, sitoadezif reseptörleri gpIIb-IIIa'yı tanıyan, aktivasyon antijenlerinin ekspresyonunu uyaran, tirozin kinaz aktivasyonunu tetikleyen, trombosit aglütinasyonu ve kümelenmeyi tetikleyen EDTA'ya bağlı antiplatelet antikörlerinin

varlığından kaynaklanan ve sonunda yalancı bir şekilde azalmış trombosit sayımına yol açmasıyla, genel popülasyonda yaklaşık %0,1 olarak görülen nadir bir fenomendir (4-6). Nadir olarak karşılaşılmaması nedeniyle, tanımlanması ve önlenmesi, yanlış tanı veya gereksiz tedaviden kaçınmak çok önemlidir. Olgumuz herhangi bir klinik bulgu ve semptom göstermemesine rağmen farklı günlerde, üç farklı merkezde EDTA'lı tüpte çalışılan üç hemogram testinde trombosit sayısının 10000/μL altında saptanmış ve tekrarlayan kontrollere çağırılmıştır. Son 2 haftada test verdiği sağlık kuruluşlarındaki sağlık personellerinin düşük trombosit sayısına bağlı olarak gastrointestinal, üriner ve beyin kanaması gibi olası klinik tablolarla karşılaşma ihtimaline karşı uyarıları doğrultusunda olgumuzda anksiyete ve irritabiliteye sebep olduğu görülmüştür. Başvurulan farklı merkezlerde, gerçek ve yalancı trombositopeni ayırımı yapılamadığı için olgumuzda zaman, iş gücü, ekonomik kayıplara ve en önemlisi psikolojik rahat-sızlığa neden olmuştur.

EDTA-PT'den şüphelenildiği durumlarda, sodyum sitrat veya heparin gibi diğer antikoagülanlarla tam kan sayımının tekrarı ve ayrıca trombosit sayılarının ve kümelerinin varlığının değerlendirilmesi için periferik kan yaymasının mikroskopik incelenmesi ile doğrulanması gerekmektedir (7). Rutin olarak her merkezde kan numunelerinin mikroskopik incelemesinin yapılmadığı için EDTA-PT

saptanamamakta ve gerçek trombositopeni ile kolayca karışmaktadır (1). Olgumuza farklı merkezlerde sadece EDTA içerikli üç hemogram testi yapılmış olup, deneyimli personel ve ekipman gereksinimi olan periferik kan yayması incelemesi yapılmadığı gibi psödotrombositopeni ayırıcı tanısı için çoğu laboratuvarla kolaylıkla yapılabilecek olan diğer antikoagülanlarla tam kan sayımı testleri çalışılmamıştır. Olgumuzun kurumumuza başvurusunda yapılan rutin kan tetkiklerinde EDTA içerikli hemogram testinde trombosit değerleri düşük saptanmıştır. Olgumuzun trombosit düzeyi, klinik durumuyla uyumlu olmadığı için sitrat ve lityum heparin içerikli iki ayrı tüpte trombosit değerleri sırasıyla 241000/μL ve 112000/μL saptanıp, parmak ucu kandan periferik yayması ile EDTA-PT tanısı konuldu. Sitrat, oksalat, heparin ve asit-sitrat dekstroz gibi diğer antikoagülanlarla da psödotrombositopeni meydana gelişebileceği literatürde bildirilmiş olup (1), olgumuzda sitrat ve lityum heparin içerikli iki ayrı tüpteki trombosit değerlerindeki farkı açıklamaktadır. Periferik yayma değerlendirmesine göre olgumuzda, sitrat içerikli hemogram sonucunun daha gerçekçi olduğunu düşündük.

4. Sonuç

Klinik durumuyla uyumsuz olarak trombosit düzeyi düşük saptanan olgularda psödotrombositopeniden şüphelenilmeli, gereksiz tedavi, zaman ve maliyet kayıplarına karşı dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Börekçi E, Özdemir ZT, Şahin S, Yıldırım T. Yalancı trombositopeni saptanan bir olgu. *Bozok Tıp Dergisi*. 2016;6:64-7.
2. Büyükaş M, E C, . Koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası oluşan psödotrombositopeni ve literatürün gözden geçirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2014;24:17-9.
3. Canpolat G, Koçak-Tufan Z, Bulut C, Alioğlu B, Kınıklı S, Demiröz AP. EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni sonucu gereksiz transfüzyon yapılan bir kırım-kongo kanamalı ateşi olgusu. *Klinik Dergisi*. 2011;24:184-6.
4. Lin J, Luo Y, Yao S, Yan M, Li J, Ouyang W, et al. Discovery and correction of spurious low platelet counts due to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *J Clin Lab Anal*. 2015;29:419-26.
5. Gowland E, Kay H, Spillman JC, Williamson J. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol*. 1969;22:460-4.
6. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:1281-5.
7. Abal CC, Calviño LR, Manso LR, Domínguez MF, Lorenzo ML, Balboa CR, et al. Pseudothrombocytopenia by ethylenediaminetetraacetic acid can jeopardize patient safety—a case report. *EJIFCC*. 2020;31:65.

Delay In Diagnosis of Subungual Melanoma: A Case Report

Subungual Melanom Tanısında Gecikme: Bir Olgu Sunumu

¹Arzu Karatas, ²Cihan Fidan

¹Baskent University Faculty of Medicine,
Department of Dermatology, Ankara,
Turkey

²Baskent University Faculty of Medicine,
Department of Family Medicine, Ankara,
Turkey

Abstract

Subungual melanoma is a rare subtype of melanoma. Subungual melanoma usually presents as a discoloration of the nail, nail splitting, or nail bed bleeding and may easily be misdiagnosed as onychomycosis or bacterial infection. Furthermore, secondary infections are possible, which could lead to late diagnosis. For this reason, most subungual melanomas are diagnosed in advanced stages and are associated with a poor prognosis. We present the case of a 90-year-old man with a 6-year history of black discoloration in the left big toe and a 1-year history of coexisting purulent discharge, with a delayed diagnosis of subungual melanoma.

Keywords: Subungual melanoma, geriatric, misdiagnosis, onychomycosis

Özet

Subungual melanom, melanomun nadir bir alt tipidir. Subungual melanom genellikle tırnakta renk değişikliği, tırnak yarılması veya tırnak yatağı kanaması olarak ortaya çıkar ve kolayca onikomikoz veya bakteriyel enfeksiyon olarak yanlış teşhis edilebilir. Ayrıca, geç tanıya yol açabilecek sekonder enfeksiyonlar da mümkündür. Bu nedenle, subungual melanomların çoğu ileri aşamalarda teşhis edilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Sol ayak başparmağında 6 yıldır siyah renk değişikliği ve 1 yıldır eşlik eden pürülan akıntı öyküsü olan 90 yaşında erkek hasta, gecikmiş subungual melanom tanısı ile sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Subungual melanom, geriatrik, yanlış tanı, onikomikoz

Correspondence:

Cihan FİDAN
Baskent University Faculty of
Medicine, Department of Family
Medicine, Ankara, Turkey.
e-mail: fidancihan@gmail.com

Received 23.11.2020 Accepted 24.02.2021 Online published 24.02.2021

Cite this article as:
Karatas A, Fidan C, Delay In Diagnosis of Subungual Melanoma: A Case Report,
Osmangazi Journal of Medicine, 2021;43(6):687-691 Doi: 10.20515/otd.829730

1. Introduction

Subungual melanoma (SUM) is a subtype of melanoma that arises from the nail matrix and commonly affects other areas of the nail unit (1, 2). The disease may clinically mimic more common and benign health conditions, such as infections and haematoma. Since SUM presents with nonspecific symptoms, diagnosis delays, lead to a more advanced stage at diagnosis and cause worse prognoses (3).

We present the case of a 90-year-old man with SUM that was misdiagnosed as onychomycosis and bacterial infection and treated accordingly.

2. Case

A 90-year-old man presented with a 1-year history of drainage from the left big toe, which led to the spotting of his socks (Figure 1). He reported a 6-year history of color change and thickening of the first nail, which was treated unsuccessfully with systemic terbinafine and ciclopirox nail lacquer several

times, given the prediagnosis of onychomycosis. In the last year, he had been repeatedly treated with antibiotics for the drainage. He was otherwise healthy. On examination, the left toenail was covered with serous and haemorrhagic crust with a small serous draining area (Fig. 1a), and a black discoloration of the nail plate (Fig. 1b) were noted. After cleaning the crusts, we observed a central longitudinal defect in the nail plate and a change in the black color of the underlying nail bed (Fig. 1c). The color change was broader proximally and extending to the distal nail fold with a positive Hutchinson's sign (HS) (Fig. 1c). Dermoscopic examination of the patient is shown in figure 2. Histologic examination revealed an ulcerated invasive SUM with a Breslow thickness exceeding 2.0 mm (Figure 3). Systemic examination was normal, and no lymphadenopathy was detected. The patient was informed about the disease, treatment choices, and prognosis. The patient remained in denial and was lost to follow-up.

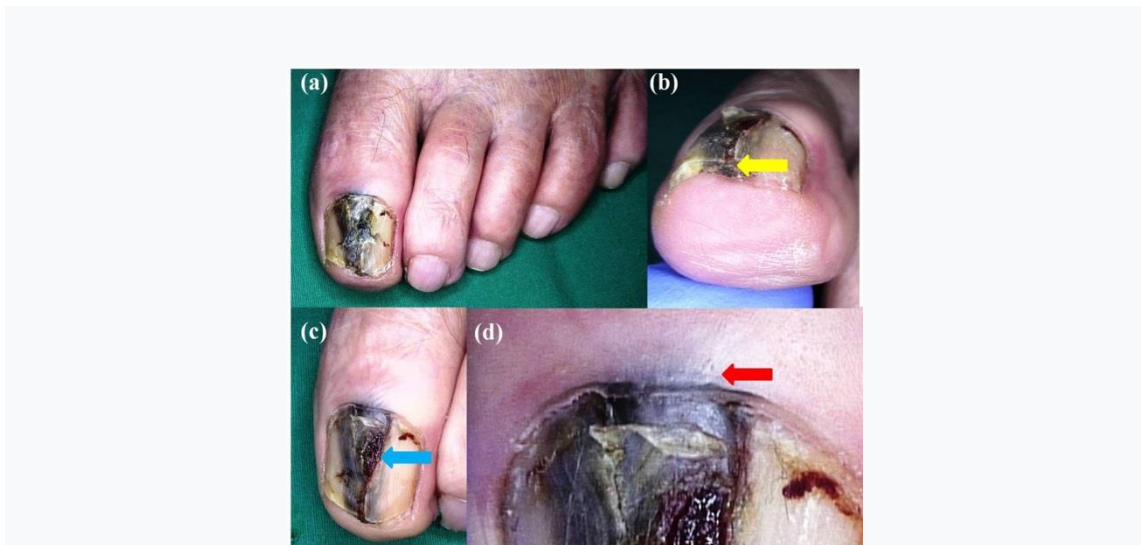


Figure 1. Subungual melanoma of a 90-year-old male: (a) The left toenail is covered with serous and haemorrhagic crust along with a small serous draining area; (b) black discoloration of the nail plate (yellow arrow); (c) cleaning the crusts revealed a central longitudinal defect in the nail plate, and change to black color and ulceration (blue arrow) of the underlying nail bed; (d) the color change was broader proximally and extended to the distal nail fold with a positive Hutchinson's sign (red arrow).

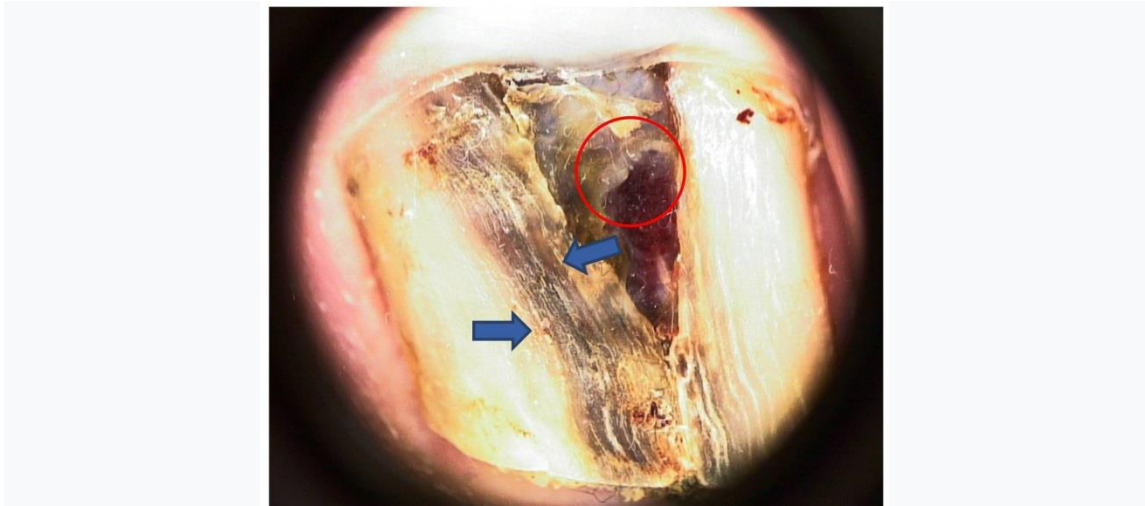


Figure 2. Dermoscopy examination view: It is revealed longitudinal black lines with irregular thickness and spacing (blue arrows). The pigmentation increases in width proximally with pigmentation at proximal nail fold. Partial nail plate destruction is observed (red circle) (FotoFinder Dermoscope; TeachScreen Software GmbH, Bad Birnbach, Germany).

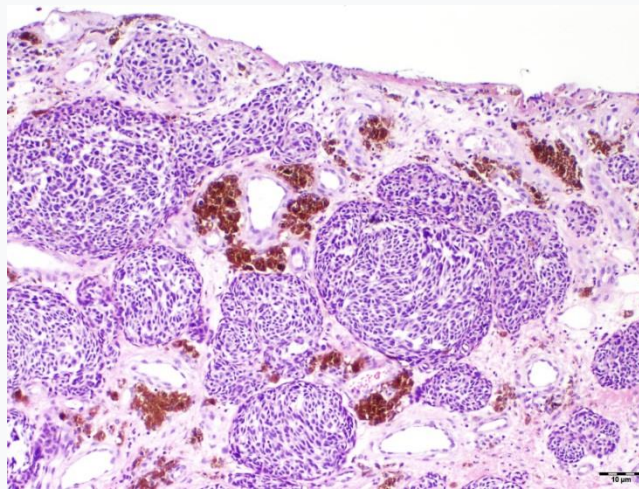


Figure 3. Histopathological examination of incisional biopsy: An ulcerated tumor infiltrating the dermis and clusters of melanocytes occupying the dermis. Extensive proliferation of sheets of atypical melanocytes and spindle-shaped tumor cells with occasional cell showing atypical mitoses (Hand E, $\times 100$).

3. Discussion

SUM accounts for 0.7-3.5% of all cutaneous melanomas. It was demonstrated that the big toe was generally affected in SUM (4). Average tumor thickness has been estimated to be between 3.1 mm and 6 mm in the literature (3-6), and the tumor thickness was approximately 2.0 mm in this case. Often, it first appears as longitudinal melanonychia, which may progressively extend or progress to thickening, splitting, or destruction of the nail plate with pain and inflammation (1, 2).

The clinical appearance may mimic benign and more common diseases, such as subungual hematoma, pyogenic granuloma, bacterial infections, and onychomycosis. Furthermore, bacteria and fungi may superinfect and mask the underlying SUM. As in this case, it is observed that the patients were followed up and treated for a long time with the diagnosis of onychomycosis. SUM presents with nonspecific symptoms and delayed diagnosis, it is more advanced at

diagnosis, leading to a worse prognosis (3). Also, in studies conducted with a large number of patients, it was determined that there is a high risk of lymph node metastasis with increased tumor thickness (4, 6). There was no LN metastasis in this case.

The nail-specific ABCDE rule (7) was designed to facilitate physicians in the early detection of nail unit melanoma.

A – Age: SUM peaks between the fifth and seventh decades.

B – Band of the nail plate with brown-black pigmentation: The breadth of the band is usually ≥ 3 mm and presents an irregular/blurred border.

C – Change: Rapid increase in size and/or growth rate or failed improvement in nail dystrophy despite adequate treatment of the alternative cause is observed.

D – Digit(s) involved: Thumb, hallux, and/or index finger, and single digit or multiple digits may be involved.

E – Extension of discolouration: HS (extending of the pigment beyond the nail to adjacent skin) or involvement of the free edge of the nail plate is observed.

F – Family or personal history of previous melanoma or dysplastic nevus.

When we applied the ABCDE rule to our patient, his age, width of the band, treatment failures, involved digit, and the presence of HS all pointed to the diagnosis of SUM. Other suspicious signs in our patient included lifting off the nail from the nail bed and ulcerating lesions that did not heal.

In the literature, the delay between the patient's awareness of the tumor and the time of diagnosis varies between 1 month and 10 years. The vast majority of patients wait more than 1 year after noticing the skin lesion before seeking medical help (3, 4). Also, it has been observed that the lesions on the feet are difficult to diagnose, especially by primary care specialists. Factors contributing to the delay may include patients' age and/or cognitive state, latent location, unusual clinical presentation, and low public awareness (3, 4). In addition, misdiagnosis and treatment by healthcare professionals is the most important contributor. It has been determined that the most crucial factor determining poor survival in these patients is due to diagnostic delay. In studies with a large number of patients, 5-year survival for SUM ranges from 25% to 91% (1, 4, 6); It is emphasized that the most important factor in survival is early diagnosis.

In conclusion, since SUM may present in a disguised manner, increased vigilance and awareness with regard to evaluation are required. The only way to reduce high mortality is to perform an early biopsy. In cases of presumed infection of the nail unit, especially in geriatric patients, it may be appropriate to obtain a biopsy if the condition fails to respond to treatment. Follow-up visits should be adhered to for assessment of possible treatment unresponsiveness.

The key to diagnosis and early treatment is awareness. Therefore, it is necessary to emphasize the importance of early diagnosis of SUM by increasing disease awareness through education and prevention programs for both physicians and citizen.

REFERENCES

1. Littleton TW, Murray PM, Baratz ME. Subungual Melanoma. *Orthop Clin North Am.* 2019;50:357-66.
2. Mole RJ, MacKenzie DN. Cancer, Melanoma, Subungual. StatPearls. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC.; 2020.
3. Talavera-Belmonte A, Bonfill-Orti M, Martinez-Molina L, et al. Subungual Melanoma: A Descriptive Study of 34 Patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:801-6.
4. Wollina U, Tempel S, Hansel G. Subungual melanoma: A single center series from Dresden. *Dermatol Ther.* 2019;32:e13032.
5. Csányi I, Houshmand N, Szűcs M, et al. Acral lentiginous melanoma: a single-centre retrospective review of four decades in East-

- Central Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2004-10.
6. Nunes LF, Mendes GLQ, Koifman RJ. Subungual melanoma: A retrospective cohort of 157 cases from Brazilian National Cancer Institute. *J Surg Oncol*. 2018;118:1142-9.
 7. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, et al. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:269-74.

Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Pediatrik Nekrobiyozis Lipoidika Olgusu

A Case of Pediatric Necrobiosis Lipoidica Diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus

¹Dilara Güler, ¹Gülhan Gürel, ²Çiğdem Özdemir

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Nekrobiyozis lipoidika, etyolojisi ve patogenezi henüz net olarak bilinmeyen granüloamatöz bir deri hastalığıdır. Diyabetes mellitus ve nekrobiyozis lipoidika komorbiditesi literatürde sıkça tartışılmakta olup mikroanjiyopatinin bu komorbiditede önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Nekrobiyozis lipoidika, diyabetes mellitus ile eş zamanlı ortaya çıkabilmekle beraber diyabetes mellitus tanısından önce veya sonra da ortaya çıkabilmektedir. Nekrobiyozis lipoidikanın kanıtlanmış etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Köbnerizasyon nedeniyle cerrahi tedavi önerilmemektedir. Burada yaklaşık 2 yıldır her iki alt ekstremitede multiple lezyonları olan ve yapılan punch biyopsi ile histopatolojik olarak nekrobiyozis lipoidika tanısı konulan 15 yaşında kız hasta sunuldu. Olgumuz ile nekrobiyozis lipoidika etyolojisi, kliniği ve tedavisi literatür ışığında değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Nekrobiyozis lipoidika; Diyabetes mellitus; Pediatrik; Deri

Abstract

Necrobiosis lipoidica is a granulomatous skin disease of unknown etiology and pathogenesis. The comorbidity of diabetes mellitus and necrobiosis lipoidica is frequently discussed in the literature and it is thought that microangiopathy has an important role in this comorbidity. Although necrobiosis lipoidica may occur at the same time as diabetes mellitus, it may occur before or after the diagnosis of diabetes mellitus. There is no proven effective treatment for necrobiosis lipoidica. Surgical treatment is not recommended due to koebnerization. Here, we present a 15-year-old female patient who had multiple lesions in both lower extremities for about 2 years and was diagnosed histopathologically with necrobiosis lipoidica by punch biopsy. In this case report, the etiology, clinic and treatment of necrobiosis lipoidica were evaluated in the light of the literature.

Keywords: Necrobiosis lipoidica; Diabetes mellitus; Pediatric; Skin

Correspondence:
Dilara GÜLER - Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
e-mail: drturgay@comu.edu.tr

Received 17.02.2021 Accepted 14.04.2021 Online published 14.04.2021

Guler D, Gurel G, Ozdemir C, A Case of Pediatric Necrobiosis Lipoidica Diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus, Osmangazi Journal of Medicine, 2021; 43(6):692-695 Doi: 10.20515/otd.881433

1. Giriş

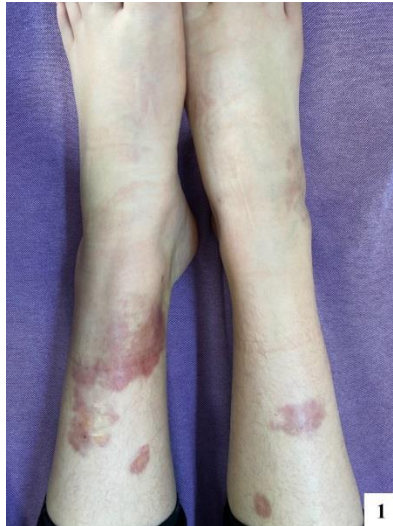
Nekrobiyozis lipoidika (NL), klasik olarak diyabetik kişilerde ortaya çıkan, ülserasyon riski taşıyan, nadir görülen, kronik, idiyopatik, kollajen dejenerasyonu ile karakterize bir granümatöz hastalıktır. NL'nin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Kollajen dejenerasyonunun immun kompleks birikimi ve mikroanjiopatik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

Diyabetli bireylerde artan bir prevalansına rağmen, bu hastalarda NL görülme sıklığı sadece % 0,3 - % 1,2'dir (2). NL, % 14 hastada diyabetes mellitus (DM) tanısından önce ortaya çıkarken, % 24 hastada DM ile eşzamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Vakaların % 62'sinde ise DM teşhisi konulduktan sonra ortaya çıkmaktadır. Glisemik kontrol seviyesi ile NL geliştirme olasılığı arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde görülebilse de, yaygın olarak eşlik ettiği diğer durumlar; tiroid bozuklukları ve Crohn hastalığı, ülseratif kolit, romatoid artrit ve sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklardır. Kadınlarda daha sık görülmektedir (2).

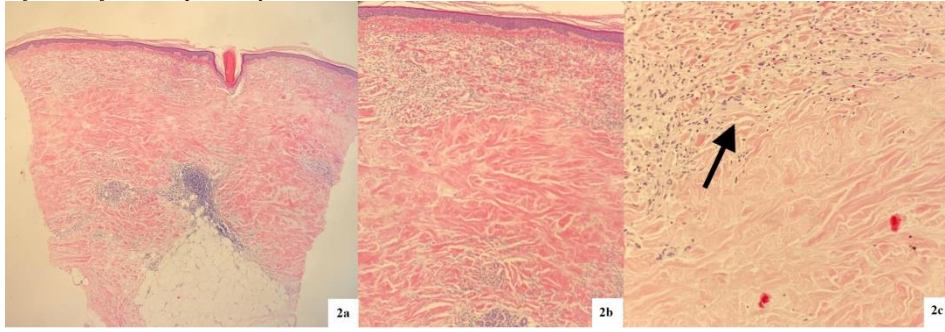
Klasik lezyonlar, alt bacakların ön yüzünde ortaya çıkan, merkezi atrofik, oval veya düzensiz sert plaklardır. Kadınlarda daha yaygındır ve genellikle genç veya orta yetişkinlikte ortaya çıkmaktadır (3). Burada tibiada bilateral yerleşimli NL lezyonu olan pediatrik bir olgu sunulmaktadır.

2. Olgu

15 yaşında kız hasta 2 yıldır olan her iki bacak ön yüzdeki lezyonları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinden Tip 1 DM tanısıyla insülin pompası tedavisi almakta olduğu öğrenildi. Hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın dermatolojik muayenesinde her iki tibia ön yüzde ve sağ ayak dorsolateralinde kenarları viyolese renkte belirgin, ortası sarı kahverengi atrofik telenjektatik 6 adet plak lezyon izlendi (Resim 1). Hastanın sistemik muayenesi doğaldı. Hastanın tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi, Borrelia antikorları negatif ve tokluk kan şekeri 436 mg/dl idi. Hastanın mevcut lezyonlarından nekrobiyozis lipoidika, morfea, likenskleroatrofikus, sarkoidoz ve granuloma anulare ön tanılarıyla punch biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede epidermis düzenli yapıda, üst dermiste histiositten zengin bir inflamasyon, orta dermiste nekroz ve çevresinde multinukleer dev hücreler izlendi (Resim 2). Mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla NL tanısı konularak topikal klobetazol propionat merhem haftada 3 gün kullanılması önerildi. 3 ay sonraki kontrol muayenesinde lezyonlarda kısmi gerileme izlendi. Kısmi gerileme olan lezyonlar için hastaya diğer tedavi seçenekleri sunuldu ancak hasta diğer tedavileri reddetti. Hasta halen takibimiz altındadır.



Resim 1. Her iki tibia ön yüzde ve sağ ayak dorsolateralinde izlenen kenarları viyolese renkte, belirgin, ortası sarı kahverengi atrofik telenjektatik plak lezyonlar



Resim 2. 2a: Orta dermişteki nekrozu çevreleyen üst dermişte histiositlerden oluşan inflamasyon, derin dermişte yer yer yoğunlaşan lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu (x40 HE). 2b: Orta dermişte geniş nekroz alanı ve çevresinde histiositlerden oluşan reaktif inflamasyon (x100 HE). 2c: Nekroz çevresinde multinukleer dev hücre reaksiyonu (ok) (x200 HE).

3. Tartışma ve Sonuç

NL, tipik olarak pretibial bölgede yerleşen, viyolese keskin sınırlı, sarı-kahverengi, merkezi mumsu atrofik görünümde, telenjektatik plaklarla karakterizedir. Daha az sıklıkta, üst ekstremiteler, yüz ve skalpta yerleşebilmektedir. Lezyonlar genellikle küçük, sert, kırmızı-kahverengi papüller şeklinde başlayıp yavaş yavaş genişler ve ardından merkezi epidermal atrofi gelişir. Ülserasyon lezyonların yaklaşık üçte birinde, genellikle minör travmayı takiben ortaya çıkar. Plaklar genellikle çok sayıda ve çift taraflıdır. Bu lezyonlar travmatize edilirse köbnerize olabilir. Bu nedenle, cerrahi tedaviler önerilmez (2, 4). Ülserleşme erkeklerin % 58' inde, kadınların % 15' inde bildirilmiştir (2). Erkek hastalarda NL lezyonlarında ülserleşme olasılığı daha yüksek olduğu için hastalık erkeklerde daha şiddetli seyretme eğilimindedir. NL plaklarında iğne batması ve ince dokunma hissinde azalma, hipohidroz ve parsiyel alopesi görülebilir. NL lezyonları üzerinden gelişen skuamöz hücreli karsinomlu vaka bildirimleri mevcuttur (2, 4).

Tanı genellikle klinik muayeneye dayanmasına rağmen, NL'yi granuloma anulare ve necrobiyotik ksantogranuloma dahil benzer klinik görünümlere sahip durumlardan ayırmak için biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojide, subkutan doku ve dermişte interstisyel alanda palizadlanmış nekrobiyotik granülomlar izlenmektedir. Uzun süreli lezyonlarda, kollajen dejenerasyonu belirgin hale gelmekte, dermis ve subkutan yağ dokusu tabakalı granümatöz bir görünüm almaktadır. Multinükleer dev hücreler ve lipid damlacıklarının varlığıyla elastik doku

kaybı izlenmektedir. Klinik olarak NL lezyonlarının görünümü diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda aynı olmakla birlikte, histolojik bulgular değişkenlik gösterebilir. Palizadlaşan patern diyabetik hastalarda daha sık görülmektedir (1, 5, 6).

Venöz hastalık veya periferik arter hastalığı şüphesi olan hastalarda, ileri değerlendirmeler yapılmalıdır. Temel laboratuvar tetkikler, DM'yi taramak veya DM tanılı hastalarda kan şekeri kontrolünü değerlendirmek için açlık kan şekeri veya glikozile edilmiş hemoglobini içermelidir. Bunlar tanısal değilse, NL diyabetin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabildiğinden tetkikler her yıl tekrarlanmalıdır (2). Olgumuzun 5 yıldır tip 1 DM tanısı mevcuttu ve yaklaşık 2 yıl önce NL lezyonları ortaya çıkmaya başlamıştı.

NL'nin kanıtlanmış etkin bir tedavisi yoktur. DM'li hastalarda, kan şekerinin kontrolünün hastalık seyri üzerinde önemli bir etkisi gösterilmemiştir. Asemptomatik vakalarda ve ülserasyon izlenmeyen vakalarda, lezyonların yaklaşık %17'sinin kendiliğinden düzelebileceği göz önüne alındığında, NL tedavisiz bırakılabilir. Kompresyon tedavileri ödemi kontrol etmekte ve ilişkili venöz hastalığı veya lenfödem olan hastalarda iyileşmeyi desteklemektedir (7, 8). Ülser oluştuğunda, uygun yara bakımı önemlidir. Birinci basamak tedavi, erken lezyonlar için güçlü topikal kortikosteroidlerin kullanımı ve yerleşmiş lezyonların aktif kenarlarına intralezyonel kortikosteroid uygulamalarıdır. İnaktif, atrofik lezyonlarda, atrofiyi şiddetlendirip yeni ülserasyon riskini artırabileceğinden topikal

steroidlerden kaçınılmalıdır. PUVA, aktif inflamatuvar sınırları azaltmaktadır ancak atrofik skarlar üzerinde klinik etkisi bulunmamaktadır. Topikal takrolimusun, NL ile ilişkili ülserlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (9-11).

Etanersept ve infliksimab da ülserle NL'da monoterapide kullanılan diğer ajanlardır (2). Biz de hastamıza 1. basamakta önerilen tedavi seçeneklerinden olan güçlü topikal steroid tedavisi verdik ve kısmi yanıt aldık.

KAYNAKLAR

1. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Clin*. 2015;33:343-60.
2. Lepe K, Salazar FJ. Necrobiosis lipoidica. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Islands. 2020
3. Muller SA, Winkelmann R. Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol*. 1966;93:272-81.
4. McBriar D, Costley M, Houghton J, et al. Images of the month: A painful nodule arising within chronic necrobiosis lipoidica. *Clin Med*. 2020;20:e269.
5. Hawryluk EB, Izikson L, English JC. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:171-81.
6. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:735-48.
7. Fertitta L, Vignon-Pennamen M-D, Frazier A, et al. Necrobiosis lipoidica with bone involvement successfully treated with infliximab. *Rheumatology*. 2019.
8. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, et al. Clinical features and comorbidities of patients with necrobiosis lipoidica with or without diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019;155:455-9.
9. Imadojemu S, Rosenbach M. Advances in inflammatory granulomatous skin diseases. *Dermatol Clin*. 2019;37:49-64.
10. Dissemond J, Erfurt-Berge C, Goerge T, et al. Systemic therapies for leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:873-90.
11. Lause M, Kamboj A, Faith EF. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6:300.

Nörodejeneratif Hastalıklarda Oksidatif Stresin Rolü

The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases

¹Güllü Kaymak, ²Hasan Aydın

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Simav Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Kütahya, Türkiye.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Eskişehir, Türkiye

Özet

Son dönemde oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklarda önemli rolü olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Oksidatif stres ve etkilerinin, kritik beyin bölgelerinde hasara neden olduğu; böylece nöronal sinyal iletişimini düzenleyen mekanizmalarda bozulma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda, çeşitli nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip hastalarda anti-oksidan enzim, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeylerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Mitokondri kompleksinde elektron akışı sırasında bazı elektronların zincirden kaçması ile reaktif oksijen radikalleri oluşmakta ve elektron transport zincir inhibisyonu ile mitokondrial işlev bozukluğu gelişmektedir. Mitokondrial işlev bozukluğu ve oksidatif hasar, hücre içi sinyal sisteminde, hücre içi kalsiyum dengesinde ve DNA yapısında değişiklikler oluşturarak sinir sisteminde kalıcı olumsuzluklara neden olabilir. Bu makalede, mevcut bilgiler gözden geçirilerek, klinik, hayvan ve hücre kültürü çalışmaları ile nörodejeneratif hastalıkların oksidatif denge ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres; Parkinson; Alzheimer; ALS

Abstract

Recently, there is increasing evidence that oxidative stress has an important role in neurodegenerative diseases. Oxidative stress and its effects cause damage to critical brain regions; thus, it is thought to occur with the disruption in the mechanisms regulating neuronal signal communication. Clinical studies have found significant changes in antioxidant enzyme, lipid peroxidation, and nitric oxide levels in patients suffering from various neurodegenerative diseases. In the mitochondrial complex, reactive oxygen radicals are formed by the escape of some electrons from the chain during electron flow and mitochondrial dysfunction develops with electron transport chain inhibition. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage may cause permanent adverse effects in the nervous system by creating changes in the intracellular signaling system, intracellular calcium balance and DNA structure. In this article, the current information is reviewed and the relationship of neurodegenerative diseases with oxidative balance is analyzed through clinical, animal and cell culture studies.

Keywords: Oxidative stress, Parkinson's disease; Alzheimer disease; ALS

Correspondence:

Güllü KAYMAK
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Simav Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Kütahya, Türkiye
e-mail: gullu.kaymak@ksbu.edu.tr

Received 22.12.2020 Accepted 18.05.2021 Online published 21.05.2021

Cite this article as:
Kaymak G Aydın H, The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases, Osmangazi Journal of Medicine 2021;43(6): 696-704
Doi: 10.20515/otd.845217

1. Giriş

Reaktif oksijen ve azot türlerinin (ROT/RAT) üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki dengesizliğin neden olduğu oksidatif stres, beyin yaşlanmasında, nörodejeneratif hastalıklarda ve iskemi gibi diğer ilgili olumsuz koşullarda önemli bir rol oynar. Beyin oksidatif hasara karşı çeşitli nedenlerden dolayı çok hassas bir organdır. Bu nedenler; (i) diğer hücrelerle karşılaştırıldığında nöronların yüksek aerobik enerji döngüsü için oksidatif fosforilasyona olan bağımlılıkları; (ii) beyin vücut ağırlığının sadece %5'ini temsil etmesine rağmen, solunan oksijenin yaklaşık %20'sini kullanarak yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalması (fizyolojik koşullar altında, tüketilen oksijenin %1-2'si ROT'a dönüştürülerek oksidatif strese yol açar ve bu yüzde yaşlı bireylerde dramatik olarak artar); (iii) beyinde yaşa bağlı olarak birikebilen ve oksidan oluşumu için güçlü bir katalizör olabilen demir gibi bazı metal iyonlarının fazlalığı; (iv) nöron zarlarının lipid peroksidasyonuna eğilimli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından zenginliği; (v) hücrel süperoksitin ana üretim merkezi olan mitokondrilerin diğer organlara göre beyinde daha fazla bulunması; (vi) nöronların membran/stoplazmik hacim oranının yüksek olması ve akson morfolojisinin periferik hasara yatkınlığı; (vii) nöronların glutatyon üretme yeteneğinin olmaması ve nispeten zayıf konsantrasyonlarda antioksidan içermesi, örneğin; karaciğerin yaklaşık %10'u kadar; beyin detoksifikasyon kapasitesini sınırlandırır ve böylece oksidatif strese duyarlılığını artırır (1-2).

Normal koşullarda serbest oksijen radikalleri enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Beyindeki major hücrel antioksidan ve redoks düzenleyicisi glutatyondur (GSH). Enzimatik mekanizmalar içerisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini hidrojen peroksit (H_2O_2); katalaz ve glutatyon peroksidaz ise H_2O_2 'yi su ve oksijene dönüştürür (3). Serbest oksijen radikalleri yeterince elimine edilemezse membran ve organellerde yer alan lipid yapılarında, reseptör ve enzimlerde bulunan

proteinlerde ve DNA'da oksidatif hücre hasarı meydana gelir. Böylece hücrelerin işlevleri olumsuz etkilenir ve nekrotik veya apoptotik hücre ölümüne neden olur. Malondialdehid başta olmak üzere lipid peroksidasyonunun son ürünleri tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS) yoluyla saptanırlar. TBARS ve protein karboniller, sırasıyla hücre lipid ve protein peroksidasyonunun doğrudan göstergesi olarak kabul edilirler (4). Oksidatif stres genel olarak, lipid peroksidasyonu, protein ve DNA hasarına ek olarak; iyon homeostazının bozulması, poli adenzin difosfat riboz polimeraz (PARP) aktivasyonu, ATP deplesyonu, reseptör inaktivasyonu, tamir edilemeyen fizyolojik hasarlar, mitokondriyal hasar veya kaspaz aktivasyonu yaparak hücrelerin hasarına/ölümüne yol açarak nörodejeneratif hastalıkların görülmesine neden olur (5).

Nörodejeneratif hastalıklar klinik olarak sinisi başlangıcı ve kronik ilerlemesi ile karakterize edilir ve patolojik olarak ilerleyici işlev bozukluğu ve sıklıkla spesifik sinir sistemini etkileyen hücrelerin ölümü ile karakterizedir. Morfolojik olarak, nöronal kayıp, gliosis ile ve sıklıkla birçok nörodejeneratif bozukluğun temel özelliklerini (ayrıt edici özelliklerini) temsil eden anormal hücre dışı ve hücre içi filamentöz birikiminin spesifik hücre tiplerinde acımasızca birikmesine yol açan proteinlerin yanlış katlanması ve birikmesi ile ilişkilidir. Birçok beyin nöronu oksidatif stres ile başa çıkabilirken, beyinde savunmasız olan belirli nöron popülasyonları vardır. Nöronal popülasyonlar arasındaki bu büyük çeşitlilik, tüm nöronların genomlarında aynı genetik kodu içermesine rağmen, her nöronal popülasyonun, genomun hangi bölümlerinin aktif ve hangi düzeylerde kendi benzersiz gen ekspresyon profiline sahip olduğunun güçlü bir göstergesidir. Nöronal yapıların ve fonksiyonların çeşitliliği nöro bilim topluluğu tarafından iyi belgelenirken, beyin nöronlarının yaşlanma sırasında veya nörodejeneratif hastalıkların bir sonucu olarak streslere ve olumsuz faktörlere farklı tepkiler vermesi üzerine çalışılması gereken bir konudur (6). Farklı nöronal popülasyonların stresli nörodejeneratif koşullara cevabında

belirgin ama az çalışılmış bir fenomen olarak, Seçici Nöronal Kırılganlık (SNK) ortaya çıkar. SNK, merkezi sinir sistemindeki nöronal popülasyonların hücre hasarına veya ölüme neden olan ve nörodejenerasyona yol açan streslere karşı diferansiyel duyarlılığını ifade eder (7). Örneğin, entorhinal korteks, hipokampus CA1 bölgesi, frontal korteks ve amigdala'daki nöronlar, Alzheimer hastalığı (AH) ile ilişkili nörodejenerasyona en duyarlı nöron popülasyonlarıdır. Parkinson hastalığında (PH), substantia nigra'nın dopaminerjik nöronları, hücre ölümüne uğrayan birincil nöronlardır. Amyotrofik lateral skleroz (ALS), öncelikle spinal motor nöronların dejenerasyonunun yanı sıra kortikal ve beyin sapı nöronlarının dejenerasyonu ile karakterizedir. Spesifik beyin bölgelerinin çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif strese karşı farklı kırılganlıklar göstermesi, her hastalığın etiolojisindeki özgülüğün bir yansımasıdır (8).

2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer, eşzamanlı davranışsal, duygusal, kişiler arası ve sosyal bozulma ile birlikte bellek, dil ve diğer bilişsel işlevlerde düşüş ile karakterizedir. AH, en zorlu nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon, Türkiye'de ise 300 bin kişiyi etkilemektedir ve görülme sıklığı 65 yaş ve üzerinde %8'e yükselmiştir. AH'nin birincil nedeni bilinmemekle birlikte, hiperfosforile edilmiş Tau düğümleri gibi bazı genetik mutasyonlar tanımlanmıştır (9). AH oluşumunda bazal apoptotik aktivite ve kalsiyuma bağlı potasyum kanallarındaki bozulmalara ek olarak, hastalığın patofizyolojisinde serbest radikaller de dahil olmak üzere ROT'un rolüne artan ilgi vardır. Lipit peroksidasyonu, AH'de nöronal dejenerasyonun baskın bir yoludur (10). Bu mekanizmada, hidroksil radikalleri, hidrojen atomlarını, membran fosfolipitlerinin çoklu doymamış yağ asidi yan zincirinden ayırır. Membran fosfolipitleri peroksi radikaline dönüştürülür ve adımları tekrar tekrar çoğaltabilir, böylece membran fosfolipitin iki tabakalı bileşimini tahrip edebilir ve özelliklerini değiştirebilir. Bu işlem, membran fonksiyonunun bozulmasıyla sonuçlanır,

akışkanlığını azaltır ve kalsiyum gibi iyonların hücreye ve hücreden düzensiz geçişine izin vererek lizis potansiyeli yaratır. Tüm bu olaylar nihayetinde nörotransmitter sisteminin etkinliğini ve işlevini azaltır, böylece hastalığı başlatır (11). Çalışmalar, beyin frontal korteksinde yüksek lipit peroksidasyonu ile AH arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Postmortem çalışmalarda beyin belirli bölgelerinde artmış lipit peroksidasyonu kaydedilmiştir. Demir, ferritin, alüminyum, cıva ve bakır gibi eser elementler, AH'nin nörodejenerasyonunda lipit peroksidasyonunu uyarır. Dopamin katabolizması aynı zamanda AH'de önemli bir serbest radikal üretimi kaynağıdır (12). AH için diğer olası mekanizmalar arasında glutamat hidroksi radikalının üretimi ve birikmesi; ve hidrojen peroksidin dönüştürülmesinden elde edilen hidroksil radikalının birikmesine yol açan süperoksit dismutaz (SOD) 'ın aşırı üretimi yer alabilir. Hücre içi serbest radikallerin birikmesinden ayrı olarak, süperoksit dismutaz ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerindeki veya ekspresyonlarındaki değişiklikler, Alzheimer hastalarının hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularında tespit edilmiştir (13). H2O2, Alzheimer bozukluğunun ilerlemesinde nöritik plaktaki amiloid- β -proteinin birikmesine yanıt olarak üretilir. AH, nöronal çökme ve oksidatif stres ile ilişkili neokorteks içinde amiloid- β -peptit ($A\beta$) birikimi ile karakterizedir. Bu amiloidojenik yolda, Amiloid öncü protein (APP), presenilin-1 (PS1) ve presenilin-2 (PS2)'nin ailesel AH bağlantılı mutasyonları, hem serebral $A\beta$ yükünü hem de $A\beta$ 1-42 üretimini artırır, böylece oksidatif stres tetiklenir (14). Ji ve ark. (2019), insan nöroblastoma (SH-SY5Y) hücrelerinin $A\beta$ ile muamelesi sonrasında hücre içi ROT miktarının ve MDA seviyesinin arttığını ve SOD ile GSH-Px antioksidan enzim düzeyinin azaldığını bildirmiştir (15). Yine SH-SY5Y hücrelerinde $A\beta$ 1-42 kaynaklı sitotoksitenin araştırıldığı bir çalışmada, $A\beta$ ile oluşturulan Alzheimer grubundaki ROS miktarının kontrol grubuna göre on kat artış gösterdiği tespit edilmiştir (16). Zhang ve ark. (2019) tarafından yapılan başka bir çalışmada, $A\beta$ 1-42'nin intrahipokampal enjeksiyonuyla sıçanlarda oluşturulmuş olan AH modelinde

sıçan beyinlerinden elde edilen dokularda Aβ'nın SOD aktivitesini azalttığı ve MDA seviyesini ise artırdığı belirlenmiştir (17). Kantar Gök ve ark. (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise, Aβ1-42 uygulanan hayvanlarda oksidatif stres belirteçleri olan 4-HNE ve TBARS seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (18).

3. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PH), Alzheimer'dan sonraki en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalığın görülme sıklığı 65 yaşın üzerindeki bireylerde %3-4 olarak ortaya çıkmakta ve yaklaşık olarak dünya genelinde 10 milyon, Türkiye'de ise 150 bin insan bu hastalık ile yaşamaktadır. Geri dönüşü olmayan striatal nöron kayıpları ve bununla birlikte gelişen dopamin eksikliği sonucunda klinik semptomlar açığa çıkmaktadır (19). Günümüze kadar yapılmış olan çalışmaların ışığında hastalığın ortaya çıkmasına hem çevresel ve hem de genetik faktörlerin etki ettiği görülmektedir. Her geçen gün bu nörodejeneratif hastalıkla yaşamak zorunda olan insanların sayılarındaki artış hastalığa neden olan risk faktörlerinin daha yoğun olarak araştırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Beynin substantia nigra'sındaki serbest radikal aracılı hasar ve ardından programlanmış hücre ölümü, PH'nın patogenezinin temelini oluşturabilir. Parkinson hastalarında serbest radikallerin oluşumunun kolay ancak uzaklaştırılmasının zor olduğu belirtilen çeşitli çalışmalar serbest radikallerin PH patogenezinin dahil olmasını önermiştir (20). Ölüm sonrası parkinson hastalarının beyin dokularında yapılan biyokimyasal ölçümler, artmış serbest radikal oluşumunu göstermiştir. Serbest radikal hipotezi, dopamin nöronlarının nörokimyası ve beyin savunmasız bölgesi içindeki yerel ortamına dayanmaktadır. Dopaminin monoamin oksidaz A ve B ile oksidatif deaminasyonu, H₂O₂'nin enzimatik üretimine yol açar. Dopamin ve oksijen arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonlar; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretimi ile sonuçlanabilir. Ayrıca dopaminin otomatik oksidasyonundan

oluşan nöromelaninin ve onun oto-oksidasyonu toksik kinonlar ve ROT üretir (21).

PH aynı zamanda substantia nigra'daki seçici GSH kaybıyla da karakterizedir. Beynin diğer bölgelerinde bu kayıp gözlenmemektedir. GSH, hem bir redoks modülatör, hem de bir antioksidan olarak sinir sisteminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulgulardan yola çıkılarak bozulmuş GSH metabolizmasının PH'nın ortaya çıkış nedeni olduğu düşünülmektedir. Normal bireyler ile PH'sı olan bireylerde postmortem GSH/GSSG oranı analizleri sonucunda PH olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla bu oranın daha az olduğu ve azalmış GSH seviyesi saptanmıştır (22). Lipit peroksidasyonun olumsuz etkileri ve glutatyon miktarının beyinde azalmasının zamanla açığa çıkan PH'nin etiolojisinde önemli rol teşkil ettiği düşünülmektedir (23).

Beynin substantia nigra bölgesi, H₂O₂'den hidroksil radikallerinin oluşumunu katalize eden demir iyonu bakımından zengindir. Demir birikiminin artması, serbest radikallerin üretimini artırır ve glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi serbest radikal süpürücü enzimlerin seviyelerini azaltır (24). Dexter ve ark., (1989) artan demir bağımlı lipit peroksidasyonunun Parkinson hastalarında hücre yıkımına katkıda bulunabileceğini bildirmiştir. Bu gözlemler, zararlı oksidatif olayların göstergesi olan spesifik bir kimyasal parmak izi önerisine yol açmıştır. Bunlar arasında yüksek seviyelerde kolesterol hidroperoksit, malondialdehit ve 4-HNE ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin protein eklentileri bulunmaktadır (25). Bazı ailesel Parkinsonizm vakalarında α-synüklein genindeki bir mutasyonun tanımlanması, bu vakalarda seçici dopaminerjik hücre ölümünün biyokimyasal mekanizmalarının anlaşılmasına yol açabilir (26). Nitrik oksit (NO) oluşumu da seçici dopaminerjik hücrelerin ölümüyle ilişkilendirilmiştir. NO oluşumu, bir formu belirli nöronlarda konsantre olan NO sentetaz (NOS) tarafından katalize edilir. Hidroksil radikale ayrışan ve lipit peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA hasarına yol açan peroksinitrit anyonunu vermek üzere süperoksit anyon radikali ile hızla reaksiyona girer. Nöronları çevreleyen nörogliyal

hücrelerden NO üretimi nörodejeneratif hastalıkların patogeneze önemli ölçüde katkıda bulunur (27).

Oksidatif stres, nigral nöronal hücre ölümü için önemli bir faktördür.

Antioksidan mekanizmalardaki metabolik yetmezlik, teorik olarak lipit

peroksidasyonuna yol açan kimyasal süreçleri kolaylaştırabilir. Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda kontrol grubuna oranla plazma MDA düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (28). Yükselen lipit peroksidasyon oranlarının Parkinson hastalığı gelişme riskini artırabileceğini açıklamak için yapılan bu çalışmalarda en iyi PH belirtecini MDA olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, MDA'nın PH süresi ile negatif, yaşlanma ile pozitif ilişki içinde olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, oksidatif stresin PH gelişimine katkı sağlayabileceği değerlendirilmiştir (29).

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS, beyin sapında, korteksin üst motor nöronları ve omuriliğin alt motor nöronlarının ölümüyle karakterize ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın nihai etkisi, genellikle semptom başlangıcından itibaren 3-5 yıl içinde ilerleyen kas güçsüzlüğü, atrofi ve solunum felci nedeniyle ölümdür. Her ne kadar ALS için insidans oranı 100.000'de 4-6 olsa da, altta yatan neden nispeten bilinmemektedir (24). Bununla birlikte, ALS'de motor nöronların dejenerasyonunun çeşitli nedenleri vardır. Bunlar: SOD1 mutasyonları, perikarya'da nörofilamentlerin anormal birikimi ve motor nöronların proksimal aksonları, protein, DNA ve fosfolipitlerin hasarı, glutamat eksitotoksitesi, bakır, apoptoz ve motor nöronların oldukça seçici hücre ölümü (30). Ek olarak, ALS'nin nedenleri olarak; oto bağışıklık, büyüme faktörleri, kronik viral enfeksiyon, alüminyum ve gıda toksinleri gibi çevresel toksinlere maruz kalma da araştırılmıştır. ALS'deki oksidatif stres teorisi, kümülatif hasarı ve hastalığın ilerlemesi nedeniyle özellikle önemlidir. ALS hastalığı olan kişilerde şimdiye kadar insan SOD geninde 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Transgenik fare çalışmaları

yoluyla, bu mutasyonların SOD tarafından toksik bir fonksiyon kazancına yol açtığı gösterilmiştir. Bu işlev kazanımının doğası geniş ölçüde tartışılmaktadır ve iki ana teori vardır: biri toksisitenin yanlış katlanmış birleştirilmiş SOD formlarından kaynaklandığını gösterirken, diğeri SOD'un pro-oksidan protein üreten bir ROT olmasını öneriyor. ROT süperoksitini detoksifiye eden bir enzim olan SOD, mutasyonlarla proteini bir antioksidandan oksidatif strese neden olabilecek bir pro-oksidana dönüştürebilir. Anormal özelliklere sahip mutant SOD1'in peroksinitrit ve Fenton benzeri reaksiyonlar ürettiği gösterilmiştir (31). Bir G93A Sod1 transgenik fare modeli kullanan Liu ve ark. (2002) omuriliklerde serbest oksijen radikallerinin artan üretiminin ALS benzeri hastalık başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Protein karbonilleri ve protein nitrasyonu gibi oksidasyon belirteçlerinin hem insan ALS hastalarında hem de ALS benzeri transgenik farelerde yüksek olduğu bulunmuştur. Oksidan ve antioksidan mekanizmaları arasındaki dengesizliğin nöronal hasarı desteklediği ileri sürülmüştür (32). Antioksidanların ALS'deki yararı, transgenik SOD1 mutant farelerin ve hücre kültürlerinde E vitamini tedavisi ile gösterilmiştir. Andreassen ve ark., (2000) artmış mitokondriyal antioksidan aktivitenin, mutant SOD1 aracılı motor nöron dejenerasyonunu önleyebileceğini önermektedir. Bu, ALS hastalığının başlamasını ve ilerlemesini önlemek için etkili bir yaklaşım sağlayabilir (33).

4. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı (HH) beyinde striatum'un yavaş yavaş atrofiye uğradığı kalıtsal bir hastalıktır. Yıllar sonra HH olan birisi kontrol edilemeyen hareketler, davranışsal bozukluklar ve zihinsel yıkım yaşayabilir. HH, her iki cinsiyeti eşit etkileyen otozomal dominant bir bozukluktur. Bu kusurlu gene sahip herkeste hastalık belirtileri gelişir. Dünya çapında 100.000 de 5-10 kişide HH olduğu tahmin edilmektedir. HH, tipik olarak orta yaşta başlayan nörodejeneratif bir hastalıktır ve genetik kusuru, huntingtin proteinini (HTT) kodlayan IT-15 geninin ilk ekzonu içinde kararsız bir CAG trinükleotit

tekrarı olarak tanımlanmıştır (20). Mutant HTT'nin konformasyonel değişikliklerinin diğer proteinlerle etkileşime yol açtığı, dolayısıyla transdüksiyon ve hücre içi iletişimin katılımını değiştirdiği varsayılmaktadır. Bu anormal protein, ubiquitin ile konjüge edilmiş parçalara ayrılır; bu da nöron içi nükleer inklüzyonlar oluşturur. Bu intranükleer agregatlar; transkripsiyonel düzensizlik, proteazom bozukluğu, mitokondriyal bozukluk, serbest radikal hasarı ve eksitotoksisiteye varan toksik etkiler gösterir. Enerji metabolizmalarındaki hataların, serbest radikal kaynaklı oksidatif stresin ve eksitotoksitenin etkileşimleri HH patogenezinin ve diğer nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (34). Eksitotoksiste yoluyla, ister birincil ister ikincil olarak, kusurlu bir mitokondriyal enerji üretim sistemi, ilerleyici nöron ölümüne yol açar. Mitokondriyal toksinleri kullanan hayvan çalışmalarında oksidatif stres ve eksitotoksiste arasındaki etkileşimler vurgulanmıştır (35). HH, glutamat veya kinolinik asit gibi uyarıcı amino asitlerin toksik etkilerinden dolayı beyin belirli bölgelerindeki nöronların kaybı ile karakterizedir. HH'de yağ asitlerinin artmış peroksidasyonu ilk kez Tellez-Nagel ve arkadaşları (1973) tarafından rapor edilmiştir. Genel olarak, beyin hücreleri artan glutamik asit veya diğer uyarıcı vericilere yanıt olarak nitrik oksit salgılar. Sonunda nitrik oksit lipid peroksidasyonu ve hücresel hasara girer (36).

5. Tardif Diskinezi

Tardif Diskinezi (TD), hareketle ilişkili nörolojik bozukluklardan biridir. Bu hastalık, monoamin oksidazların aktivitesi yoluyla oluşan hidrojen peroksitin yanı sıra dopamin kininlerin artan oluşumundan kaynaklanır. Horrobin ve ark., (1989) serbest radikallerin TD hastalarında yağ asitlerine zarar verebileceğini düşünmüşlerdir (37). Lohr ve ark., (2003) TD'li hastalarda, kontrol hastalarına kıyasla artmış lipid peroksidasyonunu bildirmişlerdir. Artan serbest radikaller, TD ile sonuçlanabilecek motor yollarla ve bazal ganglionlarda hasara neden olur (38). Beyin türevi nörotrofik faktörü (BDNF), beyinde ve periferde bulunan bir büyüme faktörüdür.

Nöron gelişimi, canlılığı ve işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Haloperidol kullanılarak TD geliştirilen fare deneylerinde, farelerin prefrontal korteks, striatum, substantia nigra ve globus pallidusunda BDNF düzeylerinde azalma olduğu gözlemlenmiş, mevcut azalmanın serbest radikallerde artışa ve oksidatif strese yol açtığı düşünülmüştür (39). Haloperidol kullanımı sonrası artmış lipid peroksidasyonu ve nitrit seviyelerindeki yükselmenin, oksidatif strese neden olduğu, antioksidan ajan kullanımı ile bu stresin azalmasına bağlı TD belirtilerinde azalma olduğu gösterilmiştir (40).

6. Spinal Musküler Atrofi

Spinal musküler atrofi (SMA), ikinci motor nöronların kalıtsal bir hastalığıdır. Otozomal resesif nöromusküler hastalıklar arasında en sık görülen SMA'nın canlı doğumlarda ortaya çıkma olasılığı kabaca 10,000'de bir, taşıyıcılık sıklığı ise 50'de birdir. Kollarda ve bacaklarda güçsüzlük ve atrofiyle seyreden bu hastalığın en ağır şeklinde solunum da etkilenir. SMA'ya benzer patolojik özellikleri olan ALS hastalarının ailesel alt grubunda süperoksit dismutaz (SOD1) mutasyonlarının saptanması, SMA patogenezinde oksidatif stres hipotezini doğrulamıştır (41). Motor sinir hücrelerinin bir mutasyon nedeniyle SMN (Survival of Motor Neuron) proteinini yeterli miktarda üretmemesi sonucunda SMA ortaya çıkar. Ayrıca antioksidan savunmada kilit enzimlerden olan SOD1 mutasyonu taşıyan farelerle yapılan bir araştırmada; normalde yaşayamayan bu farelerin SMN proteini fazla miktarda ifade ettirildiğinde yaşayabilir hale gelmeleri, SMA'nın altta yatan bir oksidatif stresle ilintili olabileceğini düşündürmüştür. 2004 yılında yapılan bir çalışmada SMA hastalarının beyin kesitlerinde glutamatın eksitotoksitesine bağlı nöronal hasar izlenmiştir (42). Ayrıca yakın dönemde gerçekleştirilen bir başka araştırmada da immünohistokimya tekniğiyle SMA hastalarının otopsi materyalleri incelenmiş; sonuçta oksidatif hasarla uyumlu bulgular gözlenmiştir (43). Bunların dışında SMN proteininin hücre içinde antioksidan savunma mekanizmasında rolü olabileceğine dair

yayınlar da mevcuttur. Sağlıklı bireylerde hücre strese girdiğinde, sitoplazmada strese karşı koruyucu stres granülleri oluşmaktadır. Stres durumunda yeni protein sentezi durdurulur, sitoplazmadaki serbest mRNA'lar ise bu granül yapılarında toplanır. RNA metabolizmasında görevli olan SMN'nin bu

granüllerin oluşumunda ana rolü oynadığı gösterilmiştir (44). Bütün bu bulguların ışığında hücrede SMN yokluğunun bir oksidatif stres yanıtını tetikleyebileceği, sağlıklı ve hasta hücreler karşılaştırılarak bu yanıtın araştırılabileceği düşünülmüştür (45)..

KAYNAKLAR

1. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J Clin Biochem and Nutrition* 2014; 54:151–60.
2. Lan AP, Chen J, Chai ZF, et al. The neurotoxicity of iron, copper and cobalt in Parkinson's disease through ROS-mediated mechanisms. *Biometals* 2016; 29:665–678.
3. Kavas GÖ. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9:1-8.
4. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 482:419–25.
5. Pong K. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for superoxide dismutase mimetics. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2003; 3: 127-39.
6. Speciale SG. MPTP: Insights into parkinsonian neurodegeneration. *Neurotoxicology and Teratology* 2002; 24:607–20.
7. Poh Loh K, Hong Huang S, De Silva R, et al. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Current Alzheimer Research* 2006; 3, 327-37.
8. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2010; 2:12-18.
9. Lin L, Huang QX, Yang SS, et al. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2013; 14:14575-593.
10. Ma T, Tan M-S, Yu J-T, et al. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2014; 3505-3516.
11. Erdem M, Akarsu S, Pan E, et al. Bipolar disorder and oxidative stress. *Psychiatry and Behavioral Sci* 2014; 4:70-77.
12. Kraus RL, Pasieczny R, Lariosa-Willingham K, et al. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *Journal of Neurochemistry* 2005; 94:819-27.
13. Kumar NS, Nisha N. Phytomedicines as potential inhibitors of β amyloid aggregation: significance to Alzheimer's disease. *Chin J Nat Med* 2014; 12:801-18.
14. Xiong Z, Hongmei Z, Lu S, et al. Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce betaamyloid production in a model of Alzheimer's Disease. *Pharmacol Rep* 2011; 63:1101-1108.
15. Ji S, Li S, Zhao X, et al. Protective role of phenylethanoid glycosides, Torenoside B and Savatiside A, in Alzheimer's disease. *Exp Ther Med* 2019; 17:3755-67.
16. Hur J, Pak SC, Koo BS, et al. Borneol alleviates oxidative stress via upregulation of Nrf2 and Bcl-2 in SH-SY5Y cells. *Pharm Biol* 2013; 51:30-5.
17. Zhang X, Wang X, Hu X, et al. Neuroprotective effects of a Rhodiola crenulata extract on amyloid- β peptides (A β (1-42)) -induced cognitive deficits in rat models of Alzheimer's disease. *Phytomedicine* 2019; 57:331-38.
18. Kantar Gok D, Hidisoglu E, Ocak GA, et al. Protective role of rosmarinic acid on amyloid beta 42-induced echoic memory decline: Implication of oxidative stress and cholinergic impairment. *Neurochem Int*, 2018; 118: 1-13.
19. Khodadadian A, Hemmati-Dinarvand M, Kalantarycharvadeh A, et al. Candidate biomarkers for Parkinson's disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2018; 104:699–704.
20. Rao AV, Balachandran B. Role of oxidative stress and antioxidants in

- neurodegenerative diseases. *Nutritional neuroscience* 2002; 5:291-309.
21. Hwang O. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology* 2013; 22:11-19.
 22. Johnson WM, Wilson-Delfosse AL, Mieyal JJ. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients* 2012; 4:1399-40.
 23. Aoyama K, Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2013; 14:21021-21044.
 24. Baillet A, Chantepedrix V, Trocmé C, et al. The role of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease. *Neurochem Research* 2010; 35:1530-37.
 25. Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52:381-389.
 26. Sayre LM, Perry G, Harris PLR, et al. *In situ* oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem* 2000; 74:270-279.
 27. Lewis SJG, Caldwell MA, Barker RA. Modern therapeutic approaches in Parkinson's disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2003; 5:1-20.
 28. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, et al. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13:129-132.
 29. De Farias CC, Maes M, Bonifácio KL, et al. Highly specific changes in antioxidant levels and lipid peroxidation in Parkinson's disease and its progression: Disease and staging biomarkers and new drug targets. *Neuroscience Letters* 2016; 617:66-71.
 30. Barber SC, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radical Biology and Medicine* 2010; 48:629-41.
 31. Barber SC, Mead RJ, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: a mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2006; 1762:1051-1067.
 32. Liu R, Li B, Flanagan SW, et al. Increased mitochondrial antioxidative activity or decreased oxygen free radical propagation prevent mutant SOD1-mediated motor neuron cell death and increase amyotrophic lateral sclerosis-like transgenic mouse survival. *J Neurochem* 2002; 80:488-500.
 33. Andreassen OA, Ferrante R, Klivenyi P, et al. Partial deficiency of manganese superoxide dismutase exacerbates a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 2000; 47:447-455.
 34. Sorolla MA, Reverter-Branchat G, Tamarit J, et al. Proteomic and oxidative stress analysis in human brain samples of Huntington disease. *Free Radical Biology and Medicine* 2008; 45:667-678.
 35. Browne SE, Ferrante RJ, Beal MF. Oxidative stress in Huntington's disease. *Brain pathology* 1999; 9:147-163.
 36. Tellez-Nagel I, Johnson AB, Terry RD. Ultrastructural and histochemical study of cerebral biopsies in Huntington's chorea. In: Barbeau A, Chase TN, Paulson GW, editors. *Advances in Neurology*, Raven Press, New York, 1973. p. 387-98.
 37. Horrobin DF, Manku MS, Morse-Fisher N, et al. Essential fatty acids in plasma phospholipids in schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1989; 25:562-68.
 38. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS drugs* 2003; 17:47-62.
 39. Cho CH, Lee HJ. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 46:207-213.
 40. De Araújo DP, Camboim TGM, Silva APM, et al. Behavioral and neurochemical effects of alpha lipoic acid associated with omega-3 in tardive dyskinesia induced by chronic haloperidol in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2017; 95:837-843.
 41. Zou T, Ilangovan R, Yu F, et al. SMN protects cells against mutant SOD1 toxicity by increasing chaperone activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364:850-55.
 42. Hayashi M, Araki S, Arai N, et al. Oxidative stress and disturbed glutamate

- transport in spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2002; 24:770-775.
43. Hayashi M. Oxidative stress in developmental brain disorders. *Neuropathology* 2009, 29:1-8.
44. Hua Y, Zhou J. Rpp20 interacts with SMN and is re-distributed into SMN granules in response to stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:268-76.
45. Hua Y, Zhou J. Survival motor neuron protein facilitates assembly of stress granules. *FEBS Lett* 2004; 572:69-74.

Türkiye’de Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortasının Geleceği, Teminat Adeti ve Hekim Sayısı Karşılaştırması

Future of Professional Liability Insurance Related to Medical Malpractice in Turkey, Comparison of Coverage Belonging to Professional Insurance and Physician Numbers

¹Cemil Çelik, ²Uğur Ata, ¹Murat Kamalak

¹Kahramanmaraş Adli Tıp Şube
Müdürlüğü, Kahramanmaraş, Türkiye

²Hakkari Adli Tıp Şube Müdürlüğü,
Hakkari, Türkiye

Özet

Günümüzde, tıbbi uygulama hatası varlığında ödenecek tazminatın ciddi boyutlara ulaştığı göz önüne alındığında, hekimlerin mesleki sorumluluk sigortası yaptırmaları ön plana çıkmaktadır. Türkiye’deki tüm hekim sayısı ve tıbbi kötü uygulamaya ilişkin mesleki sigortaya ait teminat sayıları karşılaştırılarak oluşturulan tablo, ülkedeki sigorta teminat adedinin, hekim sayılarının çok altında kaldığını göstermektedir. Çift uzmanlık gibi bazı durumlarda bir poliçenin birden fazla teminat adeti bulunduğu da dikkate alınırsa, ciddi sayıda hekimin 2010 yılından itibaren zorunlu hale gelen mesleki sorumluluk sigortasını yaptırmadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Yaptırılması zorunlu olan hekim mesleki sorumluluk sigortası hakkında hekimlerin daha çok bilgi sahibi olmaları, tıbbi uygulama hatası iddiasında ve varlığında meydana gelecek mağduriyetleri ve sağlık ekonomisine zararı olan defansif tıba yönelmeyi bir nebze de olsa azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: hekim kusuru; tıbbi uygulama hatası; sigorta; poliçe; defansif tıp

Abstract

Nowadays considering that the compensation to be paid in the presence of medical malpractice is serious, it is prominent for physicians to have professional liability insurance. The table created by comparing the number of all physicians in Turkey and the number of coverage belonging to professional insurance for medical malpractice, It shows that the number of coverage belonging to professional insurance is far below the number of physicians. Considering that a policy has more than one coverage in some cases such as dual specialization, it is concluded that a significant number of physicians do not have professional liability insurance, which has become compulsory since 2010. The fact that physicians have more information about the physician professional liability insurance, which is mandatory to be made, will reduce the victimization of medical malpractice and the presence of medical malpractice and the tendency to defensive medicine which is harmful to the health economy.

Keywords: Physician Fault, malpractice; insurance; policy; defensive medicine

Correspondence:

Cemil ÇELİK
Kahramanmaraş Adli Tıp Şube
Müdürlüğü,
Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: cemilcelik89@hotmail.com

Received 10.06.2021 Accepted 30.06.2021 Online published 30.06.2021

Cite this article as:
Celik C, Ata U, Kamalak M, Future of Professional Liability Insurance Related to Medical Malpractice in Turkey, Comparison of Coverage Belonging to Professional Insurance and Physician Numbers, Osmangazi Journal of Medicine 2021;43(6):705-708
Doi: 10.20515/otd.950369

1. Giriş

Hekimler ve diğer sağlık çalışanları, mesleki hayatı boyunca tıbbi uygulama hatası iddiası nedeniyle dava açılma riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle hekimin tıbbi uygulama hatası iddiası varlığında hukuken ödemek zorunda kalacağı zarardan (yargılama masrafları, tazminat vs.) kendini nasıl koruyacağını farkında olması üzerinde durulması gereken bir husustur. Oluşturduğumuz tablo ile ülkemizde zorunlu olmasına rağmen hekimlerin ne kadarının mesleki sorumluluk sigortasına sahip olduğunu göstermek ve bu konuda farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

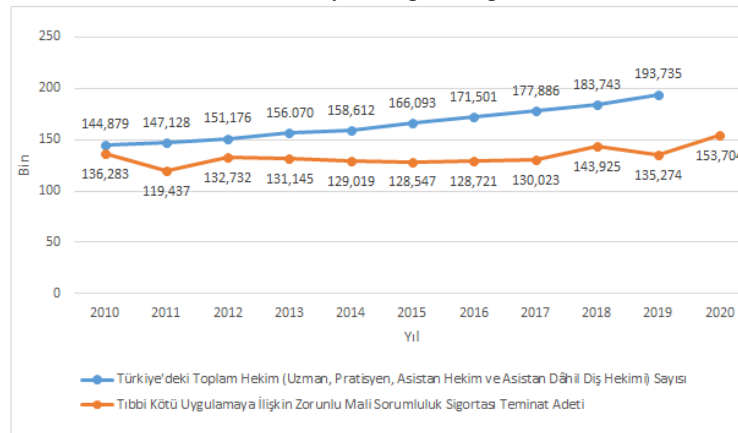
Tıbbi uygulama hatası varlığında ödenecek tazminatın ciddi boyutlarda olduğu göz önüne alındığında hekimlerin mesleki sorumluluk sigortası yaptırmaları günümüzde ön plana çıkmaktadır. Bu sigorta, poliçeye bağlı olarak mesleki faaliyeti icra ederken, hekimin neden olduğu zarardan dolayı ödemek zorunda kalacağı tazminat tutarlarını, yargılama masraflarını ve bunlara yönelik faizleri, sigorta şirketi tarafından poliçede belirtilen limitler dahilinde ödenmesini teminat altına almaktadır (1, 2).

30 Ocak 2010 tarihli 27478 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan 5947 sayılı “Üniversite ve Sağlık Personelinin Tam Gün Çalışmasına ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun” ile üniversiteler dâhil kamu ve özel sağlık kuruluşları ile özel

muayenahanelerinde çalışan tabiplere, dış tabiplerine ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olan tabiplere, tıbbi uygulama hatası ile ilgili talep edilecek zararlara karşı mesleki sorumluluk sigortası yaptırmaya zorunluluğu getirilmiştir. Bu kanun sonrasında yürürlüğe giren çok sayıda mevzuat ile revizyona gidilmiştir. Kanunda sigorta yaptırmayanlara beş bin türk lirası para cezası verileceği belirtilmesine karşın, cezai yaptırımla karşı karşıya kalan bir hekim olup olmadığı bilinmemekle birlikte, ceza miktarının ise zamanla nasıl artacağı hususunda herhangi bir kriter de bulunmamaktadır (2).

Türkiye’de hekim mesleki sorumluluk sigortasına sahip hekim sayısının saptanması hekimlerin bu konudaki farkındalığını göstermesi açısından önemlidir. Bunun için Sağlık Bakanlığının resmi internet sitesindeki 2010-2020 yılları arasında ayrı ayrı her yılın sağlık istatistikleri raporları içerisinde bulunan tüm sektörlerde çalışan "Hekim (Uzman, pratisyen, asistan), asistan dâhil dış hekimi" sayıları ile ülkedeki tüm sigorta şirketlerinden gelen verilerin işlendiği Türkiye Sigortalar Birliği’nin resmi sitesindeki istatistik raporları arasında bulunan "Alt Branş Teminat Adetleri" içerisindeki Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mesleki Sorumluluk Sigortası (TKUİZMSS) teminat adeti bulundu. Türkiye’de hekim ve TKUİZMSS teminat sayılarının karşılaştırmalı tablosu oluşturuldu (Tablo 1).

Tablo 1. Türkiye’de tüm sektörlerdeki hekim sayısı ve zorunlu mesleki sorumluluk sigortası teminat adetlerinin yıllara göre dağılımı



*2020 yılına ait hekim sayısına ulaşılamadığından değerlendirmeye alınamadı.

Ortaya çıkan tabloda Türkiye'deki hekim sayılarının, teminat sayılarından fazla olduğu ve aradaki farkın zamanla artış seyrinde olduğu izlenmektedir. Hekimlerin sahip olduğu çift uzmanlık gibi durumlarda hekimin yaptırdığı bir adet poliçenin birden fazla teminat adetine sahip olduğu da dikkate alınırsa, bu tablo ciddi sayıda hekimin 2010 yılından itibaren zorunlu olan mesleki sigortasını yaptırmadığı sonucunu göstermektedir (Tablo 1). Hekim poliçe sayısı ile ilgili bir veri bulunamadığından bu konuda yol gösterici olduğunu düşündüğümüz teminat sayıları kullanılmıştır.

Ülkemizde ödenen sigorta primlerinin hekimlerin gelirlerine ve günümüz ekonomik koşullarına göre orantılı olduğu söylenebilirse de önümüzdeki süreçte farklı uygulamalara gidileceğini gösteren işaretler de vardır. Türkiye Sigortalar Birliğinin resmi internet sitesinde yayınlanan 2018 ve 2019 yılına ait Sektör Raporları ve Genel Kurul Faaliyet Raporlarında; genel sorumluluk branşındaki sorumluluk sigortalarının prim üretimindeki artışa karşın branşın teknik zarar etmesinde TKUİZMSS'dan kaynaklı teknik zararın etkisinin olduğu belirtilmektedir. TKUİZMSS'daki teknik zararın başlıca iki sebebinin, bu sigortaya ilişkin tarife primlerinin 2010 yılından beri kamu otoritesi tarafından artırılmaması ve bu sigortanın niteliği gereği dosyaların çok büyük bir bölümünün dava konusu olmasından kaynaklanan teknik karşılıklar (faiz yükü vb.) olduğu değerlendirilmektedir. Ayrıca, diğer zorunlu sigortalarda teminat kapsamına alınmamış olan manevi tazminat taleplerinin TKUİZMSS'de teminat kapsamında olması ve söz konusu branşta dava süreçlerinin geçen 9 yıllık süreye rağmen tamamlanmamış olması sigorta şirketleri açısından öngörülebilirliği ortadan kaldırmaktadır. Bu kapsamda primlerin artırılması, hasar adedine bağlı sürprim uygulanması yerine hasara uğranılan poliçelerde tazminat tutarlarını esas alan sürprim uygulanması ve manevi tazminat limitinin poliçe teminat limitinin % 15'i ile sınırlandırılmasına yönelik mevzuat değişikliği taleplerinin Hazine ve Maliye Bakanlığına iletildiği belirtilmektedir. 2019 yılı sektör raporunda Sigorta Bilgi ve Gözetim

Merkezi ile T.C. Sağlık Bakanlığı arasında kurulacak entegrasyon ile sigorta poliçesi olmayan hekimlerin de tespit edilebilmesinin hedeflendiği belirtilmektedir.

Ülkemizdeki sisteme benzer şekilde tıbbi uygulama hatası sonucu meydana gelen zararların tazmininde kusura dayalı tazminat sisteminin işlediği Amerika'da tıbbi uygulama hatasına yönelik sigorta sistemi, son 30 yılda büyük prim artışları ve azalan teminat tutarları ile karşı kaşıya kalmıştır. Mesleki sorumluluk sigortasına yönelik şirketlerin piyasadan çekilmesi, bazı şirketlerinin sigortaları yenilemeyi reddetmesi ve bu alanda piyasanın en büyük şirketinin 2002 yılında iflas etmesi ortada bir sorun olduğunun göstergelerindendir (3).

Amerika'da 2000-2005 yılları arasında sigorta primlerinin % 90 arttığını, teminat tutarlarının ise % 429 oranında arttığı bildirilmektedir. Primlerdeki artışın en önemli nedeninin sigorta şirketlerinin karşıladığı tazminat ve yargılama giderlerini içeren maliyetlerinin artması olarak gösterilmektedir. Amerika'daki 30 yıllık gözlemde ortaya çıkan sonuç, özel sigorta piyasalarının sigortalıların ve talep sahiplerinin ihtiyaçlarını etkin bir şekilde karşılayamadığıdır (3). Hekimler, mesleki sigorta yoluyla tazminat maliyetlerine karşı kendilerini koruyabilirler, ancak dava süreci, stres, ek iş yükü ve itibar kaybı gibi dolaylı maliyetlere karşı sigorta ile kendilerini koruyamazlar (4). ABD, Avustralya, İngilterede uygulanan tıbbi sorumluluk sisteminin, çoğu doktoru hastaların yararına olmayan, dava korkusuna dayalı tedbir amacıyla yapılan test ve tedavi ile ilgili tıbbi uygulamaya yani defansif tıba yönlendirdiği belirtilmektedir (5). Amerika'nın uzun süredir uyguladığı bu sistemin ülkemizde de benzer sorunlara yol açmaya başladığı dikkate alınmalıdır. Uygulanan bu sistem sonucunda hekimlerin yönelmek durumunda kaldığı defansif tıp ülkenin sağlık ekonomisinde büyük zararlar yaratabilir (2). Tazminat maliyetlerine karşı kendini korumaya alan mesleki sigortaya sahip bir hekimin bile davanın dolaylı etkilerinden korkusu nedeniyle defansif tıba yönlendiği dikkate alındığında, mesleki sigortaya sahip olmayan

bir hekim hem tazminat hem davanın dolaylı etkilerine karşı tedbir amacıyla daha fazla defansif tıbbi yönlenebilecektir.

Ülkemizde hekim mesleki sorumluluk sigortası ile ilgili zamanla önemli değişikliklere gidileceği öngörülmekle birlikte, zorunlu olmasına ve prim ücretlerinin uygun olmasına rağmen halen ciddi sayıda hekimin sigortasını yaptırmadığını görmekteyiz (Tablo 1). Bu durum, hekimlerin tıbbi uygulama hatasının sonuçlarına ve bundan korunmak için ne gibi önlemlerin alınabileceğine yönelik farkındalıklarının az olmasının göstergesi olabilir. Yaptırılacak sigortanın karşılaşılan risklere karşı ne ölçüde koruyucu olduğu ile ilgili şüphelerin olması da bu etkenlerden birisi olabilir. Ancak sigorta yaptırılmaması durumunda idari para cezası

ve tıbbi uygulama hatası ile ilgili doğan zarar dolayısıyla hekimin maddi zarara uğrayacağı söz konusudur (2). Meslek odaları ve sigortacıların hekimlerle yönelik olarak sigorta teminatının kapsamı ve herhangi bir zarar durumunda sağlanan yardımlar hekimlere anlatılmalıdır. Özellikle tıp öğrencilerine yönelik eğitim müfredatı içerisinde hekim mesleki sorumluluk sigortası ile ilgili konunun yer alması hekimlerde farkındalık bilinci oluşturmada açısından önemli olabilir. Yaptırılması zorunlu olan hekim mesleki sorumluluk sigortası hakkında hekimlerin daha çok bilgi sahibi olmaları, tıbbi uygulama hatası iddiasında ve varlığında meydana gelecek mağduriyetleri ve sağlık ekonomisine zararı olan defansif tıbbi yönelmeyi bir nebze de olsa azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ersoy L.V. Tıbbi Malpraktis. *Türk Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2014;5:29-32.
2. Kaya A, Çelik C. Zorunlu mesleki sorumluluk sigortası. Aktaş EÖ, Kaya A, editörler. *Tıpta Uzmanlık Eğitimi ve Uzmanlık Öğrencilerinin Hak ve Sorumlulukları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri*; 2021. p.59-64.)
3. Costello M. Can private markets provide professional liability insurance coverage? *Health Care Manag*. 2007;26: 218-220.
4. Baicker K, Fisher ES, Chandra A. Malpractice liability costs and the practice of medicine in the Medicare program. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:841-852.
5. Kessler D. P. Summerton N, Graham J. R. Effects of the medical liability system in Australia, the UK, and the USA. *The Lancet*. 2006;368:240-246.