

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

### SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.  
Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

#### Sahibi / Owner

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

#### Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Tolga ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Bölüm Editörleri / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Akdeniz Üniversitesi, Antalya, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Özel Meddem Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Tuba BAYKAL (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Sekreteryaya / Editorial Office

Dr. Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

#### Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

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





## **Uluslararası Danışma Kurulu / International Scientific Advisory Board**

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

---

Prof. Dr. Arjan KORTHOLT (University of Groningen, Groningen, HOLLANDA)

Prof. Dr. Dariusz PATKOWSKI (Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław, POLONYA)

Dr. Edin KABIL (University of Sarajevo, Sarajevo, BOSNA HERSEK)

Prof. Dr. Emin ERGEN (Haliç Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE)

Prof. Dr. Figen SEVGİCAN PEDERSEN (Estetika Tannklinikk, Bergen, NORVEÇ)

Prof. Dr. Füsün OZER (University of Pennsylvania, Philadelphia, ABD)

Doç. Dr. Işıl ARAS (Jacksonville University, Jacksonville, ABD)

Dr. Lavorgna LUCA (Giorgio Leo Servidio, Rome, İTALYA)

Dr. Sherief ELZAHAR (Future University, Cairo, MISİR)

---



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

## Hakkında

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır. Bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişimli (Open Access), çevrimiçi/basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde; sağlık bilimleri alanındaki özgün klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir.

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

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara veya üçüncü kişilere telif ücreti ödenmemektedir. Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelerine uyar ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

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

## Etik İlkeler

Deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ile bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurullar tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu "İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler"ine göre, [www.wma.net](http://www.wma.net)) gereklidir. İlgili etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı dergipark sistemine yüklenmelidir.

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

**• Bilgilendirilmiş onam ve etik kurul onayı (etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler) makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

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

**• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir. İlgili etik kurullardan alınan onaylar makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

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

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz

ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerekliğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

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

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>) ile birlikte dergi şablonuna (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>) uygun olarak gönderilmelidir. Gönderilmesi gereken zorunlu belgelere <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden ulaşılabilir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir. Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca çevrimiçi olarak <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez. Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, istenilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Tüm kısımlar eksiksiz ve detaylı olarak doldurulmalıdır)
- Ana belge (Şablona göre hazırlanmalıdır, bölümlendirilmiş türkçe ve ingilizce öz ile türkçe ve ingilizce başlıkları da içermelidir)
- Şekiller (JPEG formatında, en az 300 DPI, en fazla 6 adet)
- Tablolar (Microsoft word dosyası formatında, en fazla 6 tablo)
- Etik Kurul Kararları (Gerekliyse)
- Yazar Katkı Formu (CRediT sistemine göre, Bknz: Şablon)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. **Özgün makaleler bölümlendirilmiş bir Öz (abstract) içermelidir (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç, Anahtar Kelimeler).** Olgular sunmaları ve derlemeler için bölümlendirilmiş öz gerekmez. Öz bölümü 300 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılmaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen ve Türkçe bilmeyen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri parantez içinde verilmelidir.

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

Özgün araştırma yazıları **en fazla 4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Olgu sunumları **en fazla 2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Derleme yazıları **en fazla 5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Editöre Mektuplar **en fazla 1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Editöre Mektup
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

### Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekiller, basılı hali rahatça okunacak şekilde yüksek çözünürlükte olmalı ve en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalıdır.

- Şekillerin açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

- Tablolar Microsoft Word dosyası formatındaayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı en fazla 6 adet olmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

### Kaynaklar

**Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır.** Metin içinde ikiden fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (örn; 2-6). Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

*Dergi için;*

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

*Kitap için;*

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

*Kitap bölümü için;*

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

*Web sitesi için;*

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

*Bildiriler için;*

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

*Tez için;*

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

### Geri Çekme veya Reddetme

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

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

### Kabul Sonrası

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu dergipark sistemi üzerinden sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir. Yazarlar, yazılarının basılmasından önce makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlamamalıdır.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

## About Med J SDU

Medical Journal of Süleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Süleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December. Med J SDU is an international, scientific, open access, online/printed journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including original clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor. The journal's publication language is Turkish and English.

**Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) and national (TRDizin) indexes.**

There is no charges for publishing or publishing process. No copyright price are payable to the authors or other third parties for the articles published in the journal. Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication. Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

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

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

## Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Ethics committee approvals or an equivalent official documents must be uploaded into the [dergipark](https://dergipark.org.tr) system.

• For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.

• **Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

• It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

• For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

All submissions are screened by a **similarity detection software (iThenticate) and the similarity limitation is 25%**. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within

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

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript is considered to be assign back to the authors. Each submission must be submitted in accordance with the journal template (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>), together with a Copyright Transfer Form (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>). Mandatory documents to be sent can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>.

When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors. Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated. Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text. The editor reserves the right to reject the articles that do not meet the required conditions.

## Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, authors' name, title and institution, corresponding author's contact information, ORCID addresses, name of the organization supporting the research and ethical approvals)
- Main document (It should be prepared according to the template and should include a sectioned abstract.)
- Figures (Jpeg format, at least 300 DPI, up to 6 figures)
- Tables (Microsoft Word format, up to 6 table)
- Ethical Approvals (If applicable)
- Author Contributions (according to CRediT, please see Template)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations. **Original articles should have a structured abstract (Objective, Material and Methods, Results, Conclusion, Keywords).** For case reports and reviews, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the Non-Turkish authors, submission of Turkish

title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition. When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company, should be provided in parentheses.

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

Original Research Articles should be **maximum of 4000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Case Reports should be **maximum of 2000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Reviews should be **maximum of 5000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Main text
- Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Letters to Editor should be **maximum of 1000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Letter to Editor
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

#### Preparation of the Figures and Tables

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

- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figures should be in high resolution so that the printed version can be read easily and should be limited to a maximum of 6 figures.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.
- Tables should be submitted as separate Microsoft Word files and are limited with six pieces. All tables should be numbered consecutively. Table legends should be listed at the end of the main document.

#### References

All references should be numbered consecutively in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified (for example; 2-6). Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al." The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

##### *For journals;*

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

##### *For book section;*

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

##### *For website;*

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

##### *For conference proceeding;*

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

##### *For Thesis;*

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

#### Retraction or Reject

*Manuscript Retraction:* For any reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

*Manuscript Reject:* The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations.

#### After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter and the last version of manuscript are sent to corresponding author through submission system. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed. Authors may publish their articles on their personal or corporate websites with the appropriate cite and library rules after publication.



## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

Çocuk Cerrahisi Servisinde Travma Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Geriye Yönelik 5 Yıllık Çalışma Yeliz KART, Emine BİLALOĞLU, Levent DUMAN, Behçet İlker BÜYÜKYAVUZ, Mustafa Çağrı SAVAŞ	537
Fast Track Diz Artroplastisi: İki Farklı Multimodal Analjezi Yönteminin Karşılaştırılması İbrahim Alper YAVUZ, Özdamar Fuad ÖKEN, Semih BAŞKAN, Hakan TIRIN, Kevser DİLEK ANDIÇ, Oya KILCI, Ahmet Özgür YILDIRIM	543
Akciğerin Nadir Primer Malign Tümörlerinde Klinik ve Radyolojik Değerlendirme Gürhan ÖZ, Çiğdem ÖZDEMİR, Suphi AYDIN, Ahmet DUMANLI, Ersin GÜNAY, Şule ÇİLEKAR, Sibel GÜNAY, Adem GENCER, Duriye ÖZTÜRK, Funda DEMİRAĞ	551
Kronik Topuk Ağrısı Olan Hastalara Ultrasonografi Eşliğinde Uygulanan Posterior Tibial ve Sural Sinir Pulsed Radyofrekans İşleminin Etkinliği Fahrettin KIRÇIÇEK, Miraç ALASU, Pakize KIRDEMİR	559
Mukopolisakkaridoz Hastalarının Takip Sürecinde Oksidatif Stresi Taramada Yeni Biyobelirteçler, Propionilkarnitin ve Serbest Karnitin Aslı İNÇİ, Asburce OLGAC, Betül GENÇ DERİN, Gürsel BIBEROĞLU, İlyas OKUR, Fatih Süheyl EZGÜ, Leyla TÜMER	565
Polisitemia Vera Olgularında JAK2 V617F Mutasyon Sıklığı Ve Laboratuvar Bulguları İle İlişkisi Kuyuş HEKİMLER ÖZTÜRK, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Halil ÖZBAŞ, Pınar ASLAN KOŞAR	573
Benign Kemik Dışı Kaynaklı Kranyovertebral Bölge Lezyonları ve Yaklaşım Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Mustafa SADEF, Hakan Murat GÖKSEL	579
Kronik Otitis Media Hastalarında Carhart Notch'unun Tanısal Önemi Ergin BİLGİN, Aykut Erdem DİNÇ, Duygu ERDEM, Sultan ŞEVİK ELİÇORA, Semih ALATAŞ	585
Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Beden Kitle İndeksi Değişimi ve Obeziteye Bağlı Sağlık Komplikasyonları Muhammet Cüneyt BİLGİNER, Halil KAVGACI	591
Akut Travmatik İlk Kez Öne Omuz Çıkığının Güncel Tedavi Uygulamalarında Ortopedi ve Acil Tıp Uzmanlarının Yaklaşım Farklılıkları Ramadan ÖZMANEVRA, Nihat Demirhan DEMİRKIRAN, Sercan ÇAPKIN, Uğur ÖZKULA, Yağmur İŞİN, Ali İhsan KILIÇ	599
Kemik ve Eklem Ağrısı İle Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Zeliha GÜZELKÜÇÜK, Eymen YILMAZ, Melek İŞİK, Mesut SİVRİ, Hüsnüye Neşe YARALI	607
Covid-19 Pandemi Öncesi ve Pandemi Döneminde Çocuk Hastalarda İnfluenza Tanısı ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi Ömer OKUYAN, Suna KIZILYILDIRIM, Adnan BARUTÇU, Özlem ERKAN İŞİK	613
Cilt Rozaseasında Meibomian Bezlerin Değerlendirilmesi Ersin MUHAFAZ, Seray ASLAN BAYHAN, Hasan Ali BAYHAN, Emine ÇÖLGEÇEN, Canan GÜRDAL	621
Çocukluk Çağında Vertigo: Baş Dönmesi Olan Çocukları Nasıl Değerlendirelim? Müjgan ARSLAN	627
Migren Hastalarına Uygulanan Büyük Oksipital Sinir Pulsed Radyofrekans İşleminin Etkinliği Miraç ALASU, Fahrettin KIRÇIÇEK, Pakize KIRDEMİR	635
Göller Yöresindeki Popülasyonun Kribriform Plate Derinliği ve Asimetrisinin Bilgisayarlı Tomografi ve Keros Sınıflaması ile Birlikte Değerlendirilmesi Hüseyin Alper KIZILOĞLU, Veysel Atilla AYYILDIZ, Nazan OKUR	641
Odontoid Fraktür Yönetimi: Klinik Deneyim Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Mustafa SADEF, Alpkan DURAN, Hakan Murat GÖKSEL	649
Baş-Boyun Kanseri Yoğunluk Ayarlı Radyoterapisinde Parotis Bezi Hacmi ve Hedef Hacim İlişkilerinin Parotis Bezi Dozuna Etkisi Alper ÖZSEVEN, Zümrüt Arda KAYMAK, Emine Elif ÖZKAN, İbrahim ÇOBANBAŞ	655
İnsan Amniyotik Sıvısı ve Membranının Bir Tavşan Dizi Kıkırdak Defekti Modelinde Kondral İyileşme Üzerine Etkileri İsmail Safa SATOĞLU, Abdullah Meriç ÜNAL, İbrahim ÇOBAN, Duygu GÜREL, Alper GÜLTEKİN, Necmettin TURGUT, Osman KARAOĞLAN	663
Cerrahi Rezeksiyon Yapılan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Kadın Hastalarda Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörler Cemal AKER, Celal Buğra SEZEN, Mustafa Vedat DOĞRU, Ece Yasemin DEMİRKOL, Semih ERDUHAN, Melek ERK, Yaşar SÖNMEZOĞLU, Özkan SAYDAM, Levent CANSEVER, Muzaffer METİN	673
<b>Olgu Sunumu</b>	
Renal Hücreli Karsinomun Mideye Metastazı: Olgu Sunumu Gamze ERKİLİNÇ, Sema BİRCAN, Şirin BAŞPINAR, Şehnaz EVRİMLER, Altuğ ŞENOL, Onur ERTUNÇ, Bülent ÇETİN	681
<b>Derleme</b>	
Covid-19'u Anlamak: Sitokin Etkisinin İmmünopatojenik Mekanizmaları Elisha Apatewen AKANBONG, Alparslan Kadir DEVRİM, Ali ŞENOL, Tuba DEVRİM	687



## Contents

---

### Clinical Investigations

Assessment of Patients Followed Up in Pediatric Surgery Service Due to Trauma: A Retrospective 5-Year Study Yeliz KART, Emine BİLALOĞLU, Levent DUMAN, Behçet İlker BÜYÜKYAVUZ, Mustafa Çağrı SAVAŞ	537
Fast Track Knee Arthroplasty: Comparison of Two Different Multimodal Analgesia Methods İbrahim Alper YAVUZ, Özdamar Fuad ÖKEN, Semih BAŞKAN, Hakan TIRIN, Kevser DİLEK ANDIÇ, Oya KILCI, Ahmet Özgür YILDIRIM	543
Clinical and Radiological Evaluation in Rare Primary Malignant Tumors of The Lung Gürhan ÖZ, Çiğdem ÖZDEMİR, Suphi AYDIN, Ahmet DUMANLI, Ersin GÜNAY, Şule ÇİLEKAR, Sibel GÜNAY, Adem GENCER, Duriye ÖZTÜRK, Funda DEMİRAĞ	551
Efficiency of Ultrasound Guided Pulsed Radiofrequency of Posterior Tibial and Sural Nerve in Patients with Chronic Heel Pain Fahrettin KIRÇIÇEK, Miraç ALASU, Pakize KIRDEMİR	559
Propionylcarnitine and Free Carnitine Are New Biomarkers in The Follow-Up Period of Mucopolysaccharidosis to Screen Oxidative Stress Aslı İNCİ, Asburce OLGAC, Betül GENÇ DERİN, Gürsel BİBEROĞLU, İlyas OKUR, Fatih Süheyl EZGÜ, Leyla TÜMER	565
JAK2 V617F Mutation Frequency in Polycythemia Vera Cases And its Relationship with Laboratory Findings Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI, Halil ÖZBAŞ, Pınar ASLAN KOŞAR	573
Benign Extra-Osseous Lesions in Craniovertebral Junction and Approach Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Mustafa SADEF, Hakan Murat GÖKSEL	579
Diagnostic Importance of The Carhart Notch In Patients with Chronic Otitis Media Ergin BİLGİN, Aykut Erdem DİNÇ, Duygu ERDEM, Sultan ŞEVİK ELİÇORA, Semih ALATAŞ	585
Changes in Body Mass Index And Obesity Related Health Complications Among Early-Stage Breast Cancer Muhammet Cüneyt BİLGİNER, Halil KAVGACI	591
Approach Differences of Orthopedics and Emergency Medicine Physicians in Current Treatment Practices of Acute Traumatic First Time Anterior Shoulder Dislocation Ramadan ÖZMANEVRA, Nihat Demirhan DEMİRKIRAN, Sercan ÇAPKIN, Uğur ÖZKULA, Yağmur IŞIN, Ali İhsan KILIÇ	599
Evaluation of Clinical, Laboratory and Radiological Features of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Presenting with Bone and Joint Pain Zeliha GÜZELKÜÇÜK, Eymen YILMAZ, Melek IŞIK, Mesut SİVRİ, Hüsnüye Neşe YARALI	607
Diagnosis of Influenza And Evaluation of Clinical Findings in Child Patients Before The Covid-19 Pandemic And During The Pandemic Period Ömer OKUYAN, Suna KIZILYILDIRIM, Adnan BARUTÇU, Özlem ERKAN IŞIK	613
Evaluation of Meibomian Glands In Cutaneous Rosacea Ersin MUHAFAZ, Seray ASLAN BAYHAN, Hasan Ali BAYHAN, Emine ÇÖLGEÇEN, Canan GÜRDAL	621
Vertigo in Childhood: How to Evaluate Vertiginous Children? Müjgan ARSLAN	627
Efficacy of Pulsed Radiofrequency Procedure of Greater Occipital Nerve Performed to Migraine Patients Miraç ALASU, Fahrettin KIRÇIÇEK, Pakize KIRDEMİR	635
Evaluation of Cribriform Plate Depth And Asymmetry of The Population In The Lakes District Together with Computed Tomography And Keros Classification Hüseyin Alper KIZILOĞLU, Veysel Atilla AYYILDIZ, Nazan OKUR	641
Odontoid Fracture Management: Clinical Experience Ali Serdar OĞUZOĞLU, Nilgün ŞENOL, Mustafa SADEF, Alpkaan DURAN, Hakan Murat GÖKSEL	649
The Effect of Parotid Gland Volume And Target Volume Relationships On Parotid Gland Dose In Intensity Modulated Radiotherapy Of Head And Neck Cancer Alper ÖZSEVEN, Zümrüt Arda KAYMAK, Emine Elif ÖZKAN, İbrahim ÇOBANBAŞ	655
The Effects of Human Amniotic Fluid And Membrane on Chondral Healing In A Rabbit Knee Cartilage Defect Model İsmail Safa SATOĞLU, Abdullah Meriç ÜNAL, İbrahim ÇOBAN, Duygu GÜREL, Alper GÜLTEKİN, Necmettin TURGUT, Osman KARAOĞLAN	663
Prognostic Factors For The Survival Of Surgically Treated Female Patients For Non-Small Cell Lung Cancer Cemal AKER, Celal Buğra SEZEN, Mustafa Vedat DOĞRU, Ece Yasemin DEMİRKOL, Semih ERDUHAN, Melek ERK, Yaşar SÖNMEZOĞLU, Özkan SAYDAM, Levent CANSEVER, Muzaffer METİN	673
<b>Case Report</b>	
Gastric Metastasis of Renal Cell Carcinoma: A Case Report Gamze ERKILINÇ, Sema BİRCAN, Şirin BAŞPINAR, Şehnaz EVRİMLER, Altuğ ŞENOL, Onur ERTUNÇ, Bülent ÇETİN	681
<b>Review</b>	
Comprehending Covid-19: Immunopathogenic Mechanisms of Cytokine Action Elisha Apatewen AKANBONG, Alparslan Kadir DEVRİM, Ali ŞENOL, Tuba DEVRİM	687

---



## ÇOCUK CERRAHİSİ SERVİSİNDE TRAVMA NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: GERİYE YÖNELİK 5 YILLIK ÇALIŞMA

### ASSESSMENT OF PATIENTS FOLLOWED UP IN PEDIATRIC SURGERY SERVICE DUE TO TRAUMA: A RETROSPECTIVE 5-YEAR STUDY

Yeliz KART<sup>1</sup>, Emine BİLALOĞLU<sup>1</sup>, Levent DUMAN<sup>1</sup>, Behçet İlker BÜYÜKYAVUZ<sup>1</sup>, Mustafa Çağrı SAVAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, ISPARTA

**Cite this article as:** Kart Y, Bilaloğlu E, Duman L, Büyükyavuz Bİ, Savaş MÇ. Çocuk Cerrahisi Servisinde Travma Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Geriye Yönelik 5 Yıllık Çalışma. Med J SDU 2021; 28(4): 537-541.

#### Öz

#### Amaç

Travma tüm dünyada çocuklardaki en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz çocuk cerrahisi kliniğinde travma nedeni ile tedavi edilen çocuk hastaları literatür eşliğinde tartışmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Ocak 2016-Mart 2020 arasında hastanemiz Çocuk Cerrahisi Kliniğinde tedavi edilen 0-17 yaş arası tüm travmalı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, travmanın mevsimsel dağılımı, yaralanma mekanizması, yaşlara göre yaralanma mekanizması, etkilenen organ sistemi, oluşan yaralanma, cerrahi işlem gereksinimi ve ölüm oranları araştırıldı.

#### Bulgular

Çalışmaya travma nedeni ile çocuk cerrahisi kliniğinde tedavi edilen 262 hasta dahil edildi. Hastaların %71,7'si erkek %28,3'ü kız idi. Hastaların yaş ortalaması 7,53 ± 5,17 yıl olarak bulundu. Hastaların %21'i 2 yaşın altında, %33'ü 2-7 yaş arasında, %46'sı 7 yaşının üzerindedir. Travma türlerinde en sık trafik kazası 125 hasta (%47,7), ve yaralanmalarda en sık akciğer yaralanması 104 hasta (%39) bunların içinde de en sık akciğer kontüzyonu görüldü. En sık yaz ayında

111 hasta (%42,4) travma olduğu izlendi. 19 hastaya cerrahi işlem uygulandı (%7,25). Ölüm oranı 4 hasta ile %1,5 olarak bulundu.

#### Sonuç

Çocukluk çağı travmalarının ilk iki nedeni trafik kazaları ve düşmedir. Özellikle 7 yaş öncesi çocukların oyun alanlarında ve günlük yaşamlarında daha dikkatli gözlenmesi, tüm çocukların araç içinde gerekli önlemler alınarak seyahat etmesi ve trafik kuralları hakkında eğitimlerin artırılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, Travma, Yüksekten düşme, Trafik kazası

#### Abstract

#### Objective

Trauma is the most important cause of mortality and morbidity in children worldwide. The aim of this study is to discuss pediatric patients treated for trauma in our hospital's pediatric surgery clinic in the light of the literature.

#### Materials and Methods

The files of all trauma patients aged 0-17 who were treated in our Pediatric Surgery Clinic between January 2016 and March 2020 were retrospectively reviewed. Age, gender, seasonal distribution of

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** Y.K. / yelizkart@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 16.10.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.01.2021

**ORCID IDs of the authors:** Y.K: 0000-0003-4282-6540; E.B: 0000-0003-0916-9534;

L.D: 0000-0001-5315-8192; B.İ.B: 0000-0001-6454-5323; M.Ç.S: 0000-0002-0244-2326

trauma, injury mechanism, injury mechanism according to age, affected organ system, injury occurred, need for surgical procedure and mortality rates were investigated.

### Results

This study included 262 patients who were treated in the pediatric surgery clinic due to trauma. 71.7% of the patients were male and 28.3% female. The mean age of the patients was  $7.53 \pm 5.17$  years. 21% of the patients were under 2 years old, 33% were between 2-7 years old, 46% were over 7 years old. The most common form of trauma was a traffic accident with 125 patients (47.7%), and the most common injury was lung injury in 104 patients (39%). Trauma was observed

most frequently in summer with 111 (42,4%) patients. Surgical procedure was performed in 19 patients (7.25%). Mortality rate was 1.5% with 4 patients.

### Conclusion

The first two causes of childhood trauma are traffic accidents and falls. In particular, children under the age of 7 should be observed more carefully in playgrounds and in their daily lives, all children should travel in the vehicle by taking the necessary precautions and increase the education on traffic rules.

**Keywords:** Child, Trauma, Falling from height, Traffic accident

## Giriş

Büyük kısmı önlenemez nedenlere bağlı olan travmalar gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde 1-4 yaş döneminde enfeksiyondan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. 4 yaş sonrasında ise ilk sırayı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise travmalar 1-14 yaş döneminde en sık ölüm nedenidir(1,2). Travmaya bağlı ölümler dışında daha fazla sıklıkta meydana gelen kalıcı sakatlıklar ve yaşam kalitesinde azalma da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalarda çocukluk çağı ölümlerinin travma sonucu oluştuğu, ölen her çocuğa karşılık 12 çocukta kalıcı bozukluk ortaya çıktığı saptanmıştır(2,3).

Çocukluk çağı travmaları, çocukların kendine özgü anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle erişkin travmalarından farklıdır. Ayrıca çocukların yaşları nedeniyle buldukları ortamlar ve günlük aktiviteleri erişkinlerden farklı olduğu için travma mekanizmaları da değişmektedir(3,4). Süt çocuğu ve yeni yürümeye başlamış çocuklarda düşme yaralanmalarının sık sebeplerinden biridir. Daha büyük çocuklarda ise bisiklet ve motorlu araçlara ait yaralanmalar daha sık sebep olmaktadır. Çocuklarda motorlu araç ile ilişkili yaralanmalar tüm yaşlarda en sık ölüm nedenidir(5,6).

Bu çalışmada hastanemiz çocuk cerrahisi kliniğinde travma nedeni ile tedavi edilen çocuk hastaların travma nedenleri, oluşan yaralanmaları ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2016-Mart 2020 arasında hastanemiz Çocuk Cerrahisi Kliniğinde tedavi edilen 0-17 yaş arası tüm travmalı hastalar dahil edildi. Hastaların

dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, travmanın mevsimsel dağılımı, yaralanma mekanizması, yaşlara göre yaralanma mekanizması, etkilenen organ sistemi, oluşan yaralanma, cerrahi işlem gereksinimi ve ölüm oranları incelendi. İstatiksel analizde veriler SPSS (version: 22.0) programına yüklenerek veriler tablolarda birey sayısı ve yüzdesi olarak tanımlandı. Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 27.07.2020 tarihi 14/201 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

## Bulgular

Çalışmaya travma nedeni ile çocuk cerrahisi kliniğinde tedavi edilen 262 hasta dahil edildi. Hastaların 188'i erkek (%71,7) 74'ü kız (%28,3) idi. Hastaların yaş ortalaması  $7,53 (\pm 5,17)$  yıl olarak bulundu. Hastaların 55'i (%21) 2 yaşın altında, 86'sı (%33) 2-7 yaş arasında, 121'i (%46) 7 yaşının üzerindeydi ve 2 yaş üzerinde kız/erkek oranı erkek hastalar lehine belirgin olarak yüksekti (Tablo 1). Travma türleri; en sık trafik kazası 125 hasta (%47,7) sonrasında yüksekten düşme 101 hasta (%38,5), bisikletten düşme 23 hasta (%8,8), kesici delici alet yaralanması 2 hasta (%0,8), ateşli silah yaralanması 2 hasta (%0,8) ve diğer yaralanmalar 9 hasta (%3,4) olarak bulundu (Tablo 2). Yaşlara göre travma türleri incelendiğinde 2 yaş altında en sık yüksekten düşme 31 hasta (%56,4), ikinci sıklıkta trafik kazası 20 hasta (%36,4) izlendi, 2-7 yaş arasında da benzer şekilde en sık yüksekten düşme 46 hasta (%53,5), ikinci sıklıkta trafik kazası 36 hasta (%41,9) izlenirken 7 yaş üzerindeki hastalarda en sık trafik kazası 69 hasta (%57), ikinci sıklıkta yüksekten düşme 24 hasta (%19,8) izlenirken bu grupta bisiklet kazası da 19 hasta (%15,7) ile belirgin olarak yüksekti (Tablo 3). Travma sonrası etkilenen organlara ba-

kacak olursak en sık akciğer yaralanması 104 hasta (%39) bunların içinde de en sık akciğer kontüzyosu görüldü. Bunu kafa travması takip etti 97 hasta (%37), sonrasında ekstremiteler 82 hasta (%31,3), karaciğer 67 hasta (%25,6), dalak 34 hasta (%13), genital 17 hasta (%6,5) renal 6 hasta (%2,3) pankreas 5 hasta (%1,9) yaralanmaları görüldü (Tablo 4). 19 hastaya cerrahi

işlem uygulandı (%7,25). Ölüm oranı 4 hasta ile %1,5 olarak bulundu. Travmanın mevsimlere göre dağılımında en sık yaz ayında 111 hasta (%42,4), sonra sırasıyla ilkbahar 68 hasta (%25,9), sonbahar 57 hasta (%21,8) ve kış 26 hasta (%9,9) aylarında görüldüğü tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 1** Yaşa göre cinsiyet dağılımı

Yaş	Kız	Erkek	Toplam
0-2 yaş	30 (%55)	25 (%45)	55 (%21)
2-7 yaş	24 (%28)	62 (%72)	86 (%33)
>7 yaş	20 (%17)	101 (%83)	121 (%46)
Toplam	74 (%28,2)	188 (%71,8)	262 (%100)

**Tablo 2** Travma türüne göre hasta sayısı

Travma Türü	n	%
Trafik kazası	125	47,7
Yüksekten düşme	101	38,5
Bisiklet yaralanması	23	8,8
Kesici alet yaralanması	2	0,8
Ateşli silah yaralanması	2	0,8
Diğer	9	3,4
Toplam	262	100

**Tablo 3** Yaşa göre travma türü dağılımı

Travma Türü	0-2 yaş n(%)	2-7 yaş n(%)	>7 yaş n(%)	Toplam n
Trafik Kazası	20 (%36,4)	36(%41,9)	69(%57)	125
Yüksekten Düşme	31(%56,4)	46(%53,5)	24(%19,8)	101
Bisiklet	0	4(%4,6)	19(%15,7)	23
Kesici alet yaralanması	0	0	2(%1,7)	2
Ateşli silah yaralanması	0	0	2(%1,7)	2
Diğer	4	0	5(%4,1)	9
Toplam	55(%100)	86(%100)	121(%100)	262

Tablo 4 Etkilenen organ dağılımı

Organ	n	%
Akciğer Travması	104	39
Kafa Travması	97	37
Extremite Yaralanması	82	31,3
Karaciğer Yaralanması	67	25,6
Dalak yaralanması	34	13
Genital Travma	17	6,5
Renal Yaralanma	6	2,3
Pankreas Yaralanması	5	1,9

Tablo 5 Mevsimlere göre travmanın dağılımı

Mevsim	n	%
İlkbahar	68	25,9
Yaz	111	42,4
Sonbahar	57	21,8
Kış	26	9,9
Toplam	262	100

## Tartışma

Travma; gelişmiş ülkelerde 1-14 yaş arası çocukların ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır, gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyonlardan sonra ikinci sırayı alır (1,2). Çocuk travmalarının büyük çoğunluğu gerekli önlemler alındığında engellenebilir özelliktedir. Çocukların yaşlarının getirdiği özelliklere bağlı olarak gün içinde buldukları ve oynadıkları yerler değişmektedir. 0-2 yaş grubu çocuklar daha çok evde, 2-7 yaş grubu oyun parklarında ve 7 yaş üzeri çocuklar okulda bulunur ve oynarlar. Ayrıca çocuklarda yaşa bağlı olarak anatomik yapı, fizyolojik özellikler ve fiziksel etkinlik düzeyleri değiştiğinden kazaya uğrama tarzları ve oluşan yaralanmalar da değişmektedir(3,4). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 7,53 ( $\pm$  5,17) yıldır ve İ. Bostancı ve ark ve İ. Büyükyavuz ve ark yaptığı çalışmalar ile uyumlu olarak bulunmuştur. 7 yaş altı çocukların daha çok evlerde ve oyun alanlarında bulunması tırmanma ve kontrolsüz hareket etme eğilimlerinin yüksek olmasına bağlı olarak

yüksekten düşme travma nedeni olarak daha çok görülmektedir. 7 yaş üzeri çocuklarda ise hem okul çağı başladığından hem de bisiklete binme, kaykay, paten kayma gibi aktiviteler daha çok yapıldığından trafik kazası, bisiklet kazası gibi travmalar daha sık görülmektedir. Tüm yaş grupları ortak olarak değerlendirildiğinde literatür verileri ile uyumlu olarak en sık trafik kazası (%47,7), ikinci sırada yüksekten düşme (%38,5) çocuklarda travma nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır(2,3,5).

Çalışmamızda travmaya uğrayan çocuklarda erkek cinsiyeti belirgin olarak yüksek bulunmuştur (%71,8), bu sonuç İ. Büyükyavuz ve ark. yaptığı çalışma (%67 erkek) ile ve M. Akay ve ark. ve Z. Doğan ve ark. daha önce yapmış olduğu çalışmalardaki sonuçlar ile uyumludur. Hastaları yaş gruplarına göre incelediğimizde 0-2 yaş arası kız ve erkek çocuklarda travma oranları eşit olarak bulduk, 2 yaş üzeri çocuklarda ise erkek cinsiyet belirgin olarak yüksekti. İki grup arasındaki bu farkın; iki yaş altındaki çocukların daha çok



ev içinde ve aile gözetiminde olması ve hareket etme özelliklerinin her iki cinsiyette aynı olması, iki yaşın üzerinde ise erkek çocukların daha hareketli olmaları ve oynadıkları oyunların farklı olması sonucunda meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda travmanın en sık ilkbahar ve yaz aylarında görüldüğü izlendi. Bu da çocukların bu mevsimde daha aktif olarak dış mekanlarda oynaması ve seyahatlerin artması ile açıklanabilir(1,4,5).

Çocuklarda başın oranı vücuda göre erişkinlerden yüksek olduğundan özellikle düşme sonucu meydana gelen travmalarda kafa travması sık görülür. Multitrammalı çocuk olgularda en yaygın ölüm sebebi ağır kafa travmasıdır. Kafa travmaları çocuklarda morbidite ve mortalite nedenleri arasında 3. sıradadır(7,8). Çalışmamızda çocuk cerrahisi kliniğinde yatırılarak tedavi edilen hastalar araştırıldığı için izole kafa travması olan çocuklar dahil edilmemiştir. Ancak diğer travmalar nedeni ile takip ettiğimiz 97 çocukta kafa travması eşlik etmekteydi.

Abdominal travmalar kafa ve ekstremitelerden sonra en sık görülen travma şeklidir ve bunların yaklaşık % 95'i künt travma şeklindedir(7,9,10). Çalışmamızda 112 (%42,8) hasta künt abdominal travma nedeni ile yatırılmış ve tedavi edilmiş olduğunu saptadık. Hastaların 19'u (%7,25) haricinde diğerlerine konservatif tedavi uygulanmıştır. Çocuklarda künt abdominal travmaların yaklaşık %95'inin konservatif tedavi ile iyileştiği A. Kiragu ve ark ve N. Kisson ve ark. yaptığı çalışmalarda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuş ve hastaların %92,5'i konservatif tedavi ile düzelmiştir.

Toplam 104 hastada akciğer hasarı meydana geldi. Bunların arasında 98 hasta ile en sık akciğer de kontüzyon görüldü, bu sonuç Karkiner ve ark. yaptığı çalışmadaki %71 akciğer kontüzyonu sonucu ile uyumludur. Akciğer kontüzyonu ve laserasyonlar esnek kolay kırılmayan kaburgalardan kaynaklanmaktadır. Kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen hastalarda mortalite oranı 4 hasta ile 1,5% olarak bulunmuş olup literatürdeki 1,6%-3% oranları ile uyumludur(1-6).

## Sonuç

Çocukluk çağı travmalarının ilk iki nedeni trafik kazaları ve düşmedir. Özellikle 7 yaş öncesi çocukların oyun alanlarında ve günlük yaşamlarında daha dikkatli gözlenmesi, tüm çocukların araç içinde gerekli önlemler alınarak seyahat etmesi ve trafik kuralları hakkında eğitimlerin artırılması gerekmektedir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 27.07.2020 tarihi 14/201 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Gürses D, Sarıoğlu-Büke A, Başkan M, Herek Ö, Kılıç İ. Travma Nedeniyle Çocuk Acil Servise Başvuran Hastaların Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Ulusal Travma Dergisi, 2002, 8: 156-159.
2. Akay M. A, Gürbüz N, Yayla D, Elemen E. L, Yıldız G.E, Esen H.K, et.al. Acil servise başvuran pediatrik travma olgularının değerlendirilmesi. Kocaeli Tıp Dergisi,2013; 2(3), 1-5.
3. Doğan Z, Güven FMK, Cankorkmaz L, Korkmaz İ, Coşkun A, Döleş KA. Üniversite hastanemiz acil servisine travma nedeniyle başvuran çocuk olguların değerlendirilmesi. Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi, 2011; 46(2).
4. Büyükyavuz Bİ, Yavuz S, Savaş Ç, Özgüner İF, Çubukçu SE. Travmalı çocuk hastalara çocuk cerrahisi kliniğinden bakış. Adli Tıp Der, 2006; 20, 12-7.
5. Sharma M, Lahoti BK, Khandelwal G, Mathur RK, Sharma SS, Laddha A. Epidemiological trends of pediatric trauma: A single-center study of 791 patients. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2011 Jul;16(3):88-92.
6. Segui-Gomez, M, Chang, D. C, Paidas, C. N, Jurkovich, G. J., MacKenzie, E. J., & Rivara, F. P. Pediatric trauma care: an overview of pediatric trauma systems and their practices in 18 US states. Journal of pediatric surgery, 2003; 38(8), 1162-1169.
7. Kisson, N, Dreyer, J., & Walia, M. Pediatric trauma: differences in pathophysiology, injury patterns and treatment compared with adult trauma. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 1190; 142(1), 27.
8. Ducrocq, S. C., Meyer, P. G., Orliaguet, G. A., Blanot, S., Laurent-Vannier, A., Renier, D., & Carli, P. A. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. Pediatric Critical Care Medicine, 2006; 7(5), 461-467.
9. Kiragu AW, Dunlop SJ, Wachira BW, Saruni SI, Mwachiro M, Slusher T. Pediatric Trauma Care in Low- and Middle-Income Countries: A Brief Review of the Current State and Recommendations for Management and a Way Forward. J Pediatr Intensive Care. 2017 Mar;6(1):52-59
10. Potoka, D. A., Schall, L. C., Ford, H. R. Improved functional outcome for severely injured children treated at pediatric trauma centers. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2001; 51(5), 824-834.



## FAST TRACK KNEE ARTHROPLASTY: COMPARISON OF TWO DIFFERENT MULTIMODAL ANALGESIA METHODS

### FAST TRACK DİZ ARTROPLASTİSİ: İKİ FARKLI MULTİMODAL ANALJEZİ YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İbrahim Alper YAVUZ<sup>1</sup>, Özdamar Fuad ÖKEN<sup>1</sup>, Semih BAŞKAN<sup>2</sup>, Hakan TIRIN<sup>3</sup>, Kevser DİLEK ANDIÇ<sup>2</sup>, Oya KILCI<sup>2</sup>, Ahmet Özgür YILDIRIM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Health Science, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup> University of Health Science, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, TURKEY

<sup>3</sup> Bilecik State Hospital, Department of Orthopedics & Traumatology, Bilecik, TURKEY

**Cite this article as:** Yavuz İA, Öken ÖF, Başkan S, Tırın H, Dilek Andiç K, Kılıç O, Yıldırım AÖ. Fast Track Knee Arthroplasty: Comparison of Two Different Multimodal Analgesia Methods. Med J SDU 2021; 28(4): 543-549.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, Fast track Total Diz Artroplastisi (TDA) ameliyatlarında multimodal protokolün, femoral sinir blokajı (FSB) ile lokal infiltrasyon analjezi (LIA) yöntemleri kullanarak pre-emptif analjezideki etkilerini hızlı bir şekilde değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma tek merkezli, randomize, tek kör kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya, birincil veya ikincil osteoartrit nedeniyle TDA uygulanan, her iki cinsiyetten 40-80 yaş arası toplam 72 gönüllü hasta dahil edildi. Hastalar bir bilgisayar randomizasyon programı kullanılarak iki gruba ayrıldı. Grup I: FSB yöntemi uygulanan hastalar ve Grup II: LIA yöntemi uygulanan hastalar. Gruplar fonksiyonel puanlar açısından karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ASA, ameliyat edilen taraf, protez tipi ve ameliyat süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Her iki grupta da ölçüm zamanları arasında fonksiyon skor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi ( $p < 0,05$ ). Hangi zamanda veya zamanlarda bir fark olduğunu belirlemek için çoklu karşılaştırma testleri (post-hoc) uygulandı. Her iki grupta da fonksiyon skor değerleri tüm ölçüm zamanlarında farklıydı, preoperatif ölçüm en düşük, postoperatif 3 aylık değerler en yüksek bulundu.

#### Sonuç

Çalışmamız femoral sinir bloğu veya lokal infiltrasyon analjezisi ile multimodal analjezinin kullanılmasının Fast-track TDA ameliyatlarında etkili analjezi yöntemleri olarak uygulanabileceğini ve birbirlerine alternatif olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fast-Track cerrahi, Total diz artroplastisi, Lokal infiltrasyon analjezi, Femoral sinir bloğu, Multimodal analjezi

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study was to evaluate the effects of a multimodal protocol in pre-emptive analgesia

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** İ.A.Y. / dribrahimyavuz@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** İ.A.Y: 0000-0002-5287-7934; Ö.F.Ö: 0000-0002-3091-9697;

S.B: 0000-0003-0096-7097; H.T: 0000-0003-2940-268X; K.D.A: 0000-0002-2384-4201;

O.K: 0000-0003-2082-2127; A.Ö.Y: 0000-0002-4107-4853

following Total Knee Arthroplasty (TKA), using epidural anesthesia with femoral nerve blockage (FNB) or local infiltration analgesia (LIA) methods in fast-track TKA.

### Material and Methods

This study was planned as a single-centre, randomized, single-blind, controlled study. The study included 72 voluntary patients, aged 40-80 years, of both genders, who underwent TKA for primary or secondary osteoarthritis. The patients were divided into two groups using a computer randomization program. Group I: FNB application and Group II: LIA methods. Groups were compared in terms of functional scores.

### Results

No statistically significant difference was determined between the groups in respect of age, gender, height, weight, BMI, ASA, operated side, prosthesis type,

and operating time ( $p>0.05$ ). A statistically significant difference was determined in the function score values between the measurement times in both groups ( $p<0.05$ ). Multiple comparison tests (post-hoc) were applied to determine at which time or times there was a difference. In both groups, the function score values were different at all the measurement times, with the preoperative measurement found to be the lowest and the postoperative 3-month values the highest.

### Conclusions

Our study show that used multimodal analgesia with femoral nerve block or local infiltration analgesia can be applied as effective analgesia methods in fast-track TKA and can be considered as alternatives for each other.

**Keywords:** Arthroplasty; Analgesia; Local infiltration analgesia; Femoral nerve block; Multi-modal analgesia

## Introduction

Total knee arthroplasty (TKA) is one of the major orthopaedic surgical procedures. Almost all patients describe severe postoperative pain. Therefore, it can be associated with a difficult recovery process (1). Fast track surgery is a method that occurs in the last decade and reduces the length of hospital stay after joint arthroplasty. Fast-track surgery aims to reduce the physiological and psychological stress associated with surgery in order to increase early mobilization and rapid recovery. The greatest contribution to this process is the effective management of pain and the effectiveness of rehabilitation (2). Multi-modal analgesia techniques are used in TKA because of severe postoperative pain. However, in the last decade, powerful intravenous analgesics such as opioids, which have been the foundation of analgesia, have been used less often because of side-effects. There is now more frequent use of peripheral nerve blocks, regional blocks, and epidural pathway patient-controlled analgesia methods (1-3).

Studies in recent years have shown that peripheral nerve block (PNB) and local infiltration analgesia (LIA) are effective in postoperative analgesia following TKA operations (4, 5). It has been shown that by applying femoral nerve block (FNB) after TKA operations, continuous epidural anesthesia and patient-controlled epidural analgesia (PCEA) of similar effectiveness are provided and the side-effect profile is lower (6). Similar effects have been obtained with LIA (7-10).

However, because of the single injection method, the disadvantage of both techniques is that the duration of the effect is limited. The analgesia cannot be increased on demand. There is a need for continuous local anesthesia with a catheter placed or bolus application. However, it is a risk of infection and this application requires higher drug doses to provide neuraxial blocks. Therefore, when the use of this method is desired with a single injection, the provision of neuraxial pathway analgesia can be considered in patient control with low-dose local anesthetic with an opioid solution. At the same time, by reducing the amount of local anesthetic solution used with the epidural pathway with the application of FNB or LIA, side-effects associated with pain in the central pathway are avoided and pain is reduced by obtaining a synergistic effect. To the best of our knowledge, there is no prospective, randomized, controlled study in the literature that has evaluated this effect in fast-track TKA.

The aim of this prospective, randomized, single-blind study was to evaluate the effects of multimodal analgesia methods in fast-track TKA surgery. At the same time, to evaluate whether femoral nerve blockage and LIA method are superior to each other in the multimodal analgesia protocol.

### Material And Methods

This study was planned as a single-centre, randomized, single-blind, controlled study. Informed consent

was obtained from all the patients who participated in the study. All the researchers participating in the study signed the Helsinki Declaration. Local Ethics Committee approval granted from Ankara Numune Research and Training Hospital (04.12.2014 / E-14-353) for the study. In the fast-track THA surgery program applied in our clinic, patients are mobilized on the first postoperative day. Active Range of Motion (ROM) exercises are taught to the patients by a physiotherapist on the first postoperative day and they are followed up daily. In patients, the epidural catheter remains for 2 days for continuous analgesia. Patients are discharged on the 3rd day postoperatively.

The study included voluntary patients, aged 40-80 years, of both genders, in the ASA I-II-III physical risk group, who underwent TKA for primary or secondary osteoarthritis. Exclusion criteria were previous TKA surgery on the same side, infection in the application area, neuropathy, ASA IV-V physical risk group, patient non-compliance, local anesthesia allergy, cerebrovascular disease, bleeding diathesis, neuromuscular disease, renal implant, heart failure (American Heart Association grade 3), liver failure, mental disorder with difficulty in comprehension of numerical scales, or long-term use of analgesics such as NSAID and opioids. The patients were randomly separated into two groups using a computer randomization program.

#### Anaesthesia Technique

After the application of 0.03 mg/kg midazolam IV and 1 µg/kg fentanyl IV to both groups, 15mg of 0.5% bupivacaine heavy was applied with the combined spinal-epidural anaesthesia technique by entering the spinal gap from the L3-4, L4-5 gap. A 5cm catheter was left in the epidural gap. The start and finish times of the anaesthesia were recorded.

#### Femoral Nerve Block Application (Group I)

All the nerve blocks were applied by the same anaesthesia specialist. Under ultrasound guidance,

20ml 0.25% bupivacaine was applied to the femoral nerve for femoral nerve block in patients in Group I. With the patient in the anterior position, after visualization under ultrasonography of the femoral nerve lateral to the femoral artery from the medial third of the assumed line passing between the spina iliaca anterior superior and the symphysis pubis. The femoral block was applied by administering local anaesthetic solution around the nerve with a 5cm peripheral nerve block needle (Stimuplex D, B Braun, Melsungen, Germany).

#### Local Infiltration Anesthesia (Group II)

In Group II, the surgical team injected 60 ml 0.375% bupivacaine local anaesthetic solution during the surgical procedure. The injection was injected into 50 to 100 sites with small volumes through a small needle (22 gauge or similar), covering the entire field at multiple depths and superficially focusing on the medial aspect of the incision because of the orientation of the nerve fibres. The periarticular area, capsule, collateral ligaments, synovium, extensor mechanism, iliotibial band, posterolateral and posteromedial structures, subcutaneous tissue and pes anserinus should all be targeted. All the solution was applied to the targeted areas to be as equal as possible. The local anaesthetic solution comprised 200mg 0.5% bupivacaine, 8mg Dexamethasone, 0.15 mg Adrenalin, and 750 mg Cefazolin (Table 1).

#### Surgical Technique

All surgical procedures were performed by the same orthopedic surgeon. Half an hour before the operation, 2 gr cefazolin antibiotic prophylaxis was administered. A tourniquet was applied to each patient routinely. The medial parapatellar approach was applied to all patients. After the bone cuts, the solution was applied to all surrounding ligaments, capsules, subcutaneous tissue, and incision site in the LIA group. In each patient, a total of 3 liters of saline was washed before and after the prosthesis was applied. The same cemented total knee prosthesis (Vanguard, Biomet

**Table 1** Local anesthetic solution content

Drug	MI	mg
Bupivacaine % 0.5	40	200
Dexamethasone	2	8
Adrenalin	0.3	0.15
Cefazolin	7.5	750

Inc. USA) was used for each patient. The patellar component was not applied to any patients. After the tourniquet was opened in each patient, bleeding was controlled and a hemovac drain was placed. Afterward, tendinous, subcutaneous and skin tissues were sutured routinely, and Jones bandage was applied, respectively. Hemovac drain was removed on postoperative 1st day in all patients.

### Postoperative Follow-up

PCEA was applied to all patients postoperatively. The PCEA solution was prepared containing 450 µg fentanyl and 75 mg 0.5% bupivacaine. The epidural bolus PCEA mode was programmed to give a 4 ml bolus with a 20-minute locked period. A record was made for each patient of the total PCEA drug demand and the amount used.

In the first 48 hours postoperatively, at regular intervals (0, 1, 2, 8, 12 and 24 hours postoperatively), the patients were questioned about pain with a Visual Analog Scale (VAS) of 10 cm where 0 = no pain and 10 = intolerable pain. For patients with a VAS score >4, 100 mg Tramadol IV infusion was started as an additional analgesic method. The time of administration was recorded as the time of requirement for first analgesic.

During follow-up, the patients were monitored for nausea, vomiting, hypotension, bleeding, bradycardia and signs of local anesthetic toxicity (dizziness, ringing in the ears, numbness of the tongue, spasm, arrhythmia).

From postoperative day 1, joint movements (maximum passive knee flexion) were started and pain during movement was evaluated with VAS. The monitoring was applied by the same person on postoperative days 1-3, 45 and 90. The knee and function scores of patients were also evaluated with the Knee Society Score (KSS) preoperatively (PR) and on postoperative (PO) days 45 and 90.

### Statistical Analysis

#### Data Evaluation

Data analysis was applied using IBM SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) statistics software. In the study data evaluation, descriptive statistical methods (frequency, percentage, mean, standard deviation) were used and in the comparison of qualitative data, the Chi-square test was used. The conformity of data to normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. In the comparison between groups, the Independent Samples t-test was used and in the comparison of

values between measured time points within a group, the Repeated Measures Anova test was applied. To determine at which time or times a difference originated, the Tukey HSD test was used. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

*Power Analysis:* Power analysis was made using G\*Power 3.1.9.2 statistics software. Values of  $n_1=35$ ,  $n_2=37$ ,  $\alpha=0.05$ , Effect size  $d=0.8$  and power  $(1-\beta)=0.92$  were determined.

### Results

The study was planned to be conducted on the first 80 patients to present at our clinic. Spinal anesthesia could not be applied to 1 patient, the specified exclusion criteria applied to 6 patients and spinal nerve blockage failed in 1 patient, respectively. As a result, a total 8 patients were excluded. Thus, a total of 72 patients were included in the study for evaluation, comprising 35 in Group I and 37 in Group II. No statistically significant difference was determined between the groups in terms of age, gender, height, weight, BMI, ASA, operated side, prosthesis type, and operating time ( $p > 0.05$ ).

The results showed that in the FNB group where femoral nerve block was applied additionally to PCEA, mean  $115.1 \pm 20.5$  ml local anesthetic solution was used and there was a need for additional analgesia at mean  $9.4 \pm 6.0$  hours in 20 (57.1%) cases. In the LIA group, where local anesthetic infiltration was applied via the epidural route additional to PCEA, mean  $111.6 \pm 25.2$  ml local anesthetic was used and there was a need for additional analgesia at mean  $13.5 \pm 7.3$  hours in 21 (56.8%). Nausea as a response to treatment was seen in 2 patients in each group. In the VAS evaluations of the first 24 hours, a score of >4 was seen in a maximum of 4 patients in the FNB group and a maximum of 6 patients in the LIA group (Figure 1). There was no statistically significant difference between the groups in respect of PCEA dose, use of additional analgesia, the time of first analgesia use, and side-effects ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

Also, there was no statistical significance between the groups in respect of flexion values at the measured times PR, 1-3 days PO and at 1.5 and 3 months PO ( $p > 0.05$ ). On PO day 1, the flexion values of group I patients were found to be higher than those of group II patients ( $65.7 \pm 13.8$  vs.  $58.2 \pm 13.6$ ), (Figure 2).

In terms of functional knee scores, there was no statistically significant difference between the groups in the knee score values at all the measurement

times ( $p>0.05$ ). When groups were evaluated within themselves, knee scores increased with time in both groups and this change was statistically significant ( $p<0.05$ ). Multiple comparison tests (post-hoc) were applied to determine at which time or times there was

a difference. In both groups, the knee score values were different at all the measurement times, with the PR measurement found to be the lowest and the PO 3-month values the highest (Table 3).

**Table 2** Analgesia and side effects monitored parameters.

Parameters		Group I (n=35)	Group II (n=37)	P*
PCEA <sup>1</sup> Dose total	dose $\pm$ SD	115,1 $\pm$ 20,5	111,6 $\pm$ 25,2	0,512
Additional Analgesic Requirement	n (%)	20 (%57,1)	21 (%56,8)	1,000
Time of First Analgesia Use	hour $\pm$ SD	9,4 $\pm$ 6,0	13,5 $\pm$ 7,3	0,056
Side-effects (nausea, vomiting)	n (%)	2 (%5,7)	2 (%5,4)	1,000

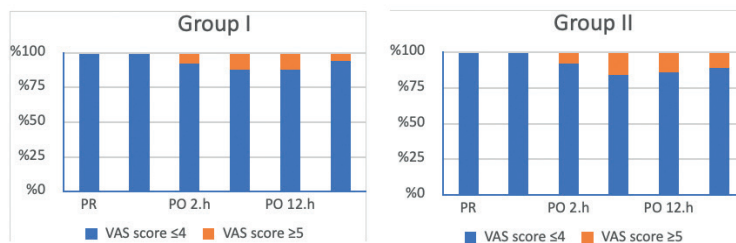
\*Comparison between groups (Independent Samples t test), <sup>1</sup> Patient controlled epidural analgesia, SD: Standard Deviation

**Table 3** Patients' degrees of knee flexion

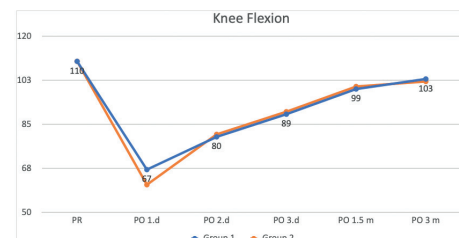
Knee Score	Group I (n=35)	Group II (n=37)	p*
PR <sup>1</sup>	36,7 $\pm$ 9,6	37,9 $\pm$ 11,1	0,616
PO <sup>2</sup> 1.5. month	87,6 $\pm$ 4,4	85,2 $\pm$ 6,8	0,091
PO <sup>2</sup> 3. month	89,7 $\pm$ 3,0	90,1 $\pm$ 4,8	0,661
p**	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	

\*Comparison between groups (Independent Samples t test), \*\* Intra-group comparison (Repeated Measures ANOVA),

<sup>1</sup> Preoperative, <sup>2</sup> Postoperative



**Figure 1**  
Comparison of Visual Analog Scale (VAS) scores  
(PR: Preoperative, PO: Postoperative)



**Figure 2**  
Comparison of knee flexion between groups  
(PR: Preoperative, PO: Postoperative)  
(PR: Preoperative, PO: Postoperative)

## Discussion

The most important finding of this study was that both analgesia methods are seen to provide effective analgesia without causing serious complications in the early postoperative period. Considering the current orthopaedic literature, this study presents one of the largest, randomized, prospective studies investigating the efficacy and comparison of two different multimodal analgesia methods in fast-track TKA surgery.

Busch et al. reported that PCEA use was reduced, and patient satisfaction was increased with local infiltration (11). In a review of 14 studies, Kehlet and Anderson reported that a sufficient analgesic effect was not obtained with single injection LIA, which did not satisfy the practitioners and patient satisfaction was low (12). In patients applied with FNB, early postoperative mobilization may be hindered due to motor block in the quadriceps muscle, and it has therefore been reported that there could be a risk of falling for these patients (13). Fischer et al. considered LIA to be superior to FNB in postoperative analgesia after TKA as it does not create a motor block (4). Affas et al. examined four studies and reported that LIA and FNB had similar effects in postoperative analgesia after TKA, with no significant difference in pain scores or analgesia used in the first 24 hours (14). Carli et al found the analgesia quality to be better in patients applied with LIA compared to FNB, but the hospitalization period was prolonged (15). In another study by Tofdahl et al, the quadriceps function and the analgesia quality of the LIA group were found to be better than that of the FNB group, but in respect of the hospitalization period and the requirement for additional analgesia, the two groups were reported to be the same (16). According to the studies in a review by McCartney and McLeod, more effective analgesia was provided by LIA and FNB with PCEA. The pain scores and patient satisfaction were found to be similar for analgesia provided with PCEA+LIA and PCEA + FNB (17). In the current study, we found that there was no difference in both groups in terms of postoperative pain scores. LIA patients could be mobilized faster postoperative, but this did not change the hospitalization time and VAS scores.

When knee flexion values have been evaluated at postoperative follow-up examinations, there are studies that have reported no difference (18, 19) in the comparison of block and periarticular infiltration analgesia and some which have found a difference (16, 20). In the current study, while there was no difference determined between the groups in the

follow-up examinations from the second postoperative day onwards ( $p>0.05$ ), there was found to be a statistically significant difference in the degree of knee flexion in the first day evaluations ( $p<0.05$ ). The flexion values of the patients in group I were found to be higher than those of group II on PO day 1. No statistically significant difference was determined between the groups in respect of extension values at any of the measured times ( $p>0.05$ ).

No statistically significant difference was determined between the groups in respect of the knee and function scores at any of the measurement times ( $p>0.05$ ). The higher joint range of movement values on the postoperative first day in the group applied with the block were considered to be associated with the prolonged inhibition of postoperative pain of the block compared to the periarticular infiltration analgesia. As low-dose local anesthetic is used in PCEA applied with LIA, there is no motor weakness in the lower extremity, allowing earlier rehabilitation compared to FNB+PCEA, patient comfort is increased, and fewer complications are seen such as deep vein thrombosis caused by immobility.

The study has some limitations. Although this study is one of the largest and prospective studies performed in fast-track THA surgery, the number of patients is still low. Although the patients were evaluated in terms of fast-track surgery, the short-term results were evaluated, but the lack of long-term results is a limitation.

## Conclusion

As a result of this study, the effects of LIA and FNB methods used in addition to epidural PCEA in fast track THA surgery on analgesia and functional results were positive and similar. These two methods can be used safely in Fast track TKA surgery.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

All the researchers participating in the study signed the Helsinki Declaration. Local Ethics Committee approval granted from Ankara Numune Research and Training Hospital (04.12.2014 / E-14-353) for the study.

## Consent to Participate and Publish

Informed consent was obtained from all the patients who participated in the study.



## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Raeder JC. Local infiltration analgesia for pain after total knee replacement surgery: a winner or just a strong runner-up? *Anesth Analg*. 2011;113(4), 684–686.
2. Berg U, Berg M, Rolfson O, Erichsen-Andersson A. Fast-track program of elective joint replacement in hip and knee-patients' experiences of the clinical pathway and care process. *J Orthop Surg Res*. 2019;21;14(1):186.
3. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl J. (2006) Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg*. 14(3), 126–135
4. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, Bonnet F., Camu F, Neugebauer EAM, et al. (2008) A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia* 63(10), 1105–23.
5. Parvizi J, Miller AG, Gandhi K (2011) Multimodal pain management after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 93(11), 1075–84.
6. Sites BD, Beach M, Gallagher JD, Jarrett RA, Sparks MB, Lundberg CJF (2004) A single injection ultrasound-assisted femoral nerve block provides side effect-sparing analgesia when compared with intrathecal morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 99(5), 1539–43.
7. Vendittoli PA, Makinen P, Drolet P, Lavigne M, Fallaha M, Guertin MC, et al. (2006) A multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty. A randomized, controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 88(2), 282–9.
8. Dillon JP, Brennan L, Mitchell D. (2012) Local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: an emerging technique. *Acta Orthop Belg* 78(2), 158–63.
9. Parvataneni HK, Ranawat AS, Ranawat CS. (2007) The use of local periarticular injections in the management of postoperative pain after total hip and knee replacement: a multimodal approach. *Instr Course Lect*. 56:125–131.
10. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS. (2007) Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 22(6), 33–266 38.
11. Busch CA, Shore BJ, Bhandari R, Ganapathy S, MacDonald SJ, Bourne RB, et al. (2006) Efficacy of periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty: a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 88(5), 959–963.
12. Kehlet H, Andersen LO. (2011) Local infiltration analgesia in joint replacement: the evidence and recommendations for clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 55(7), 272 778–784.
13. Ilfeld BM, Duke KB, Donohue MC. (2010) The association between lower extremity continuous peripheral nerve blocks and patient falls after knee and hip arthroplasty. *Anesth Analg*. 111(6), 1552–4
14. Affas F, Nygards EB, Stiller CO, Wretenberg P, Olofsson C. (2011) Pain control after total knee arthroplasty: a randomized trial comparing local infiltration anesthesia and continuous femoral block. *Acta Orthopaedica* 82(4), 441–7.
15. Carli F, Clemente A, Asenjo JF, Kim DJ, Mistraretti G, Gomarasca M, et al. (2010) Analgesia and functional outcome after total knee arthroplasty: periarticular infiltration vs continuous femoral nerve block. *Br J Anaesth* 105(2), 185–95
16. Toftdahl K, Kikolajsen L, Haraldsted V, Madsen F, Tønnesen EK, Søballe K (2007) Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty. A randomized clinical trial. *Acta Orthopaedica* 78(2), 172–9.
17. McCartney CJ, McLeod GA (2011) Local infiltration analgesia for total knee arthroplasty, *British Journal of Anaesthesia* 107(4), 487–9
18. Tanikawa H, Sato T, Nagafuchi M, Takeda K, Oshida J, Okuma K (2014) Comparison of local infiltration of analgesia and sciatic nerve block in addition to femoral nerve block for total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 29(12), 2462-2467.
19. Kurosaka K, Tsukada S, Seino D, Morooka T, Nakayama H, Yoshiya S (2016) Local infiltration analgesia versus continuous femoral nerve block in pain relief after total knee 92 arthroplasty: a randomized controlled trial. *The Journal of arthroplasty* 31(4), 913-917.
20. Tsukada S., Wakui M., Hoshino A. (2014) Postoperative Epidural Analgesia Compared with Intraoperative Periarticular Injection for Pain Control Following Total Knee Arthroplasty Under Spinal Anesthesia. *J Bone Joint Surg Am*. 96(17), 1433-1438.



## CLINICAL AND RADIOLOGICAL EVALUATION IN RARE PRIMARY MALIGNANT TUMORS OF THE LUNG

### AKCİĞERİN NADİR PRİMER MALİGN TÜMÖRLERİNDE KLİNİK VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Gurhan ÖZ<sup>1</sup>, Cigdem ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Suphi AYDIN<sup>1</sup>, Ahmet DUMANLI<sup>1</sup>, Ersin GÜNAY<sup>3</sup>, Şule ÇİLEKAR<sup>3</sup>, Sibel GÜNAY<sup>4</sup>, Adem GENCER<sup>5</sup>, Duriye ÖZTÜRK<sup>6</sup>, Funda DEMİRAG<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery, Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>2</sup> Department of Pathology, School of Medicine, Afyonkarahisar Health Science Uni., Afyonkarahisar, Turkey

<sup>3</sup> Department of Chest Disease, Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>4</sup> Department of Chest Disease, Ministry Of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

<sup>5</sup> Department of Thoracic Surgery, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>6</sup> Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Afyonkarahisar Health Science University, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>7</sup> Department of Pathology, Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

**Cite this article as:** Öz G, Özdemir Ç, Aydın S, Dumanlı A, Günay E, Çilekar Ş, Günay S, Gencer A, Öztürk D, Demirağ F. Clinical and Radiological Evaluation in Rare Primary Malignant Tumors of the Lung. Med J SDU 2021; 28(4): 551-558.

#### Öz

##### Amaç

Akciğerin en sık görülen primer malign tümörlerini yassı hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom oluşturur. Ancak, nadir görülen bazı malign primer akciğer tümörleri de akciğeri etkileyebilir, tanı ve tedavide zorluklara neden olabilir. Gelecekteki görüntüleme yöntemleri olguların birçoğunda tanıya yeterince yardımcı olmaz hatta preoperatif alınan doku örnekleri tanı koymada yetersiz kalabilir. Endobronşial lezyonu olan vakalarda örneklerin küçük olması veya endobronşial lezyon olmayan santral tümörlerde transtorasik biyopsi yapılamaması tanıyı zorlaştırabilir. Kesin tanı ancak operasyon sonrası alınan daha büyük doku örnekleri ile ayrıntılı incelemeler sonunda konabilir. Ayrıca frozen incelemesinde benign-malign ayrımı yapılamaması cerrahın yapacağı rezeksiyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Eksik ya da gereksiz rezeksiyona neden olabilir. Çalışmamızın amacı literatürde çok az bildirilen bu tümörlerin klinik radyolojik ve histopatolojik görünümünü değerlendirerek tanı ve tedavilerine katkıda bulunmaktır.

##### Gereç ve Yöntem

2010-2019 yılları arasında kliniğimizde opere edilen oldukça nadir 10 malign primer akciğer tümörü hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar, yaş, cinsiyet, semptomlar, preoperatif görüntüleme yöntemleri ve invazif tanı yöntemleri ile retrospektif olarak incelendi. Tümör lokalizasyonu, tümör boyutları, yapılan cerrahi operasyon tipi ve yaşam süreleri kaydedildi.

##### Bulgular

Çalışmamıza 10 hasta dahil edildi. Hastaların 6 tanesi erkek, 4 tanesi kadındı. Yaş ortalamaları 53.4 idi. 3 hastaya sol alt lobektomi, 2 hastaya sol pnömonektomi, 3 hastaya wedge rezeksiyon, 1 hastaya sol üst lobektomi, 1 hastaya orta lobektomi yapıldı. Hastaların postoperatif histopatolojik tanıları 2 hastada karsinosarkom, 2 hastada büyük hücreli nöroendokrin karsinom, 2 hastada epitelioid hemanjiyodotelyoma, 1 hastada glomanjiyosarkom, 1 hastada primer pulmoner leiomyosarkom, 1 hastada mukoidermoid karsinom, 1 hastada sinovyal sarkom olarak raporlandı.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Responsible author and contact address:** G.Ö. / gurhanoz06@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 17.06.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.08.2020

**ORCID IDs of the authors:** G.Ö. 0000-0003-1976-9488; Ç. Ö. 0000-0001-8500-0444;

S. A. 0000-0003-2102-0484; A. D. 0000-0002-5768-7830; E.G. 0000-0002-2671-4584;

Ş. Ç. 0000-0001-8659-955X; S.G. 0000-0001-6085-417X; A. G. 0000-0003-1305-6524;

D. Ö. 0000-00023265-2797; F. D. 0000-0003-4790-8369

## Sonuç

Akciğerin nadir görülen primer malign tümörlerine preoperatif görüntüleme ve invaziv yöntemler ile tanı koymak zor olabilir. Ameliyat öncesi yapılan tomografi eşliğinde ince iğne biyopsi, tru-cut biyopsi, bronkoskopik biyopsi örnekleri ve frozen incelemeleri tanı koymakta yetersiz kalabilir. Bu durum, operasyonu yapacak cerrahı yapılacak akciğer rezeksiyonu konusunda yanlış yönlendirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nadir Primer Akciğer Tümörleri, Malign, Glomangiosarkom, Epiteloid Hemanjiyoendotelyoma

## Abstract

### Objective

The most common primary malignant tumors of the lung are squamous cell carcinoma, small cell carcinoma and adenocarcinoma. However, some rare malignant primary lung tumors can also affect the lung and cause difficulties in diagnosis and treatment. Conventional imaging methods do not help the diagnosis in most cases, and moreover, preoperative tissue samples may fail to establish a diagnosis. In cases with endobronchial lesions, small samples or lack of transthoracic biopsy in central tumors without endobronchial lesions can make diagnosis difficult. The definitive diagnosis can only be made after larger examinations with larger tissue samples taken after the operation. In addition, failure to differentiate benign-malignant in frozen examination may negatively affect the resection of the surgeon. It can cause incomplete or unnecessary resection.

The aim of this study was to evaluate the clinical radiological and histopathological features of these tumors, which have been rarely reported in the literature, and to contribute to the diagnosis and treatment of these tumors.

### Material and Methods

The study included 10 patients with rare malignant primary lung tumor who were operated on in our clinic between 2010 and 2019. All patients were retrospectively evaluated in respect of age, gender, symptoms, preoperative imaging methods and invasive diagnostic methods. Tumor localization, tumor size, type of surgical operation and survival were recorded.

### Results

The 10 patients included in the study comprised 6 males and 4 females. Postoperative histopathological diagnoses of the patients were reported as 2 carcinosarcomas, 2 large cell carcinomas, 2 epithelioid hemangioendothelioma, 1 glomangiosarcoma, 1 primary pulmonary leiomyosarcoma, 1 mucoepidermoid carcinoma, and 1 synovial sarcoma.

### Conclusion

It can be difficult to diagnose in rare primary malignant lung tumors by preoperative imaging and preoperative invasive diagnostic methods. CT-guided fine needle biopsy and tru-cut biopsy, endobronchial biopsy and frozen samples performed before surgery may be insufficient in diagnosis, which may mislead the surgeon about lung resection.

**Keywords:** Rare Primary Lung Tumors, Malignant, Glomangiosarcoma, Epiteloid Hemangioendothelioma

## Introduction

Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell carcinoma account for approximately 90% of all lung tumors. Other tumors can be classified as rare and very rare tumors. They may originate from many other cell types which include epithelial, salivary gland, hemotopoietic system or mesenchymal cells (1). Preoperative radiological examinations are not usually helpful in the diagnosis of very rare malignant primary lung tumors. Bronchoscopic examination may not be sufficient for differential diagnosis even in cases where localization is appropriate. During frozen examinations, the pathologist may have difficulty in distinguishing benign or malignant. In this study, a group of malignant primary lung tumors, which are rarely reported in the lung and were treated with surgery, are presented in the light of the literature.

## Material and Methods

Our study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of University (05.06.2020/Approval no: 220). A retrospective analysis was made of 10 rare malignant primary lung tumors operated on in our clinic, between 2010 and 2019. All patients were evaluated in terms of age, gender, symptoms, tumor size and localization, diagnostic radiological examinations, preoperative pathology, type of operation, postoperative pathological results and survival and follow-up period. All patients underwent routine laboratory tests, electrocardiography, pulmonary function tests, and thorax tomography.

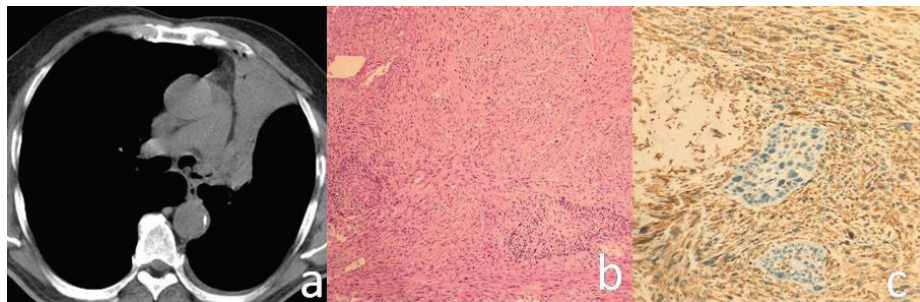
Cranial computed tomography (CCT) or MRI was performed on patients preoperatively diagnosed with malignancy. Fiberoptic bronchoscopy was performed in

all patients, and in 5 patients, PET-CT was performed preoperatively. One patient underwent CT-guided fine needle biopsy but result were not diagnostic (Figure 7a). 1 patient did not accept this procedure.

CT-guided needle biopsy could not be performed in 1 patient due to the small size of the lesion (Figure 5a) and in 1 patient it was not performed because of the lesion localization was suitable for total excision with videothoracoscopy (Figure 4 a).

Results: The 10 patients included in the study comprised 6 males and 4 females with a mean age of 54.3 years (range, 17-72 years). Complaints on admission to hospital were hemoptysis in 4 patients (40%), cough in 4 patients (40%) and dyspnea in 2 patients (20%). Four patients (40%) had a history of smoking. The postoperative pathological diagnoses of the 10 patients operated on were carcinosarcoma

in 2 patients (20%) (Figure 1 b-c), glomangiosarcoma in 1 patient (10%) (Figure 2b-c), primary pulmonary leiomyosarcoma (10%) (Figure 3b-c), epithelioid hemangioendothelioma in 2 patients (20%) (Figure 4b-c), large cell neuroendocrine carcinoma in 2 patients (20%) (Figure 5b-c), mucoepidermoid carcinoma in 1 patient (10%) (Figure 6b-c) and synovial sarcoma (10%) in 1 patient (Figure 7b-c). Glomangiosarcoma, one case of carcinosarcoma, primary pulmonary leiomyosarcoma, mucoepidermoid carcinoma and 1 large cell neuroendocrine carcinoma were observed to have central localization on thorax tomography (Figures 1a, 2a, 3a, 5a, 6a). One carcinosarcoma, 2 pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, and 1 large cell neuroendocrine carcinoma were seen to have peripheral localisation (Figures 1b, 4a, 5b, 7a). The largest tumor size was 8x8 cm in diameter. The SUVmax value on PET-CT was highest in mucoepidermoid carcinoma (SUVmax:9.9) and lowest in

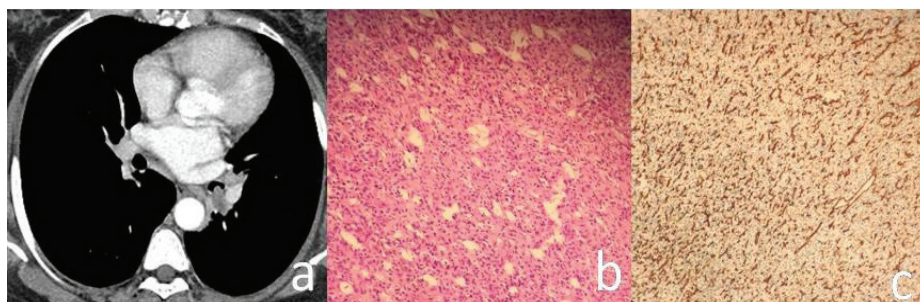


**Figure 1**

Figure 1a :Tumor invading the left main bronchus.

Figure 1b :The mitotic-rich mesenchymal component with spindle-nucleated cytoplasm and the other second component (x100 HE) consisting of malignant epithelial cells intertwined with this component .

Figure 1c :The tumor had a positive reaction with vimentin in the mesenchymal component and a negative reaction in the epithelial component.



**Figure 2**

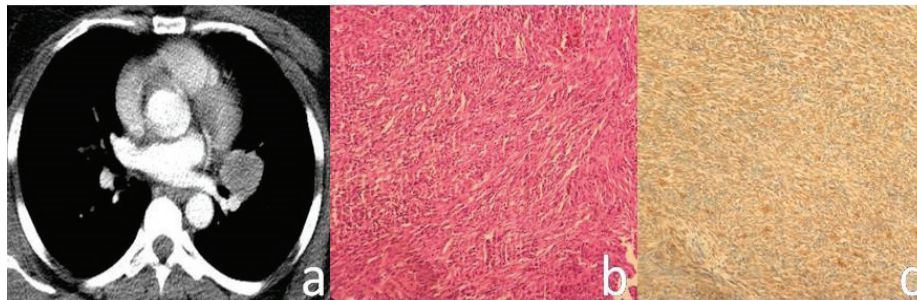
Figure 2 a :Tumor seen to have caused atelectasis in the left lower lobe.

Figure 2 b :Tumor (x100 HE) composed of clear cytoplasmic cells with atypical nuclei, partially aligned around the vascular structures and partially not forming a pattern.

Figure 2 c: Strong CD34 immune reactivity seen in the vascular structures within the tumor, but no reaction in the tumor cells.

epithelioid hemangioendothelioma (SUV max: 1.4). Endobronchial lesion was detected in 7 patients who underwent preoperative bronchoscopy. Bronchoscopic biopsy revealed hemangioma in 2 patients, squamous cell carcinoma in 1 patient, non-small cell lung cancer (NSCLC) in 1 patient, and mesenchymal tumor in 1 patient (Table 1). The types of operation performed are outlined in Table 2. The stages of the operated patients ranged from stage 1A to stage 4A. Mediastinoscopy was performed in 5 patients. In a carcinosarcoma with left pneumonectomy and synovial sarcoma with wedge resection, the tumor was at the

resection margin. Of the total 10 patients, 10 received only adjuvant chemotherapy and 3 received adjuvant chemotherapy and radiotherapy. The mean follow-up period of the operated patients was 20.3 months. A patient with large cell neuroendocrine carcinoma who underwent left pneumonectomy died 6 months after the operation due to acute myocardial infarction. The patient with glomangiosarcoma died 14 months after the operation and the patient with synovial sarcoma died 3 months later due to disease progression. Of the 10 patients, 7 are still alive (Table 2).

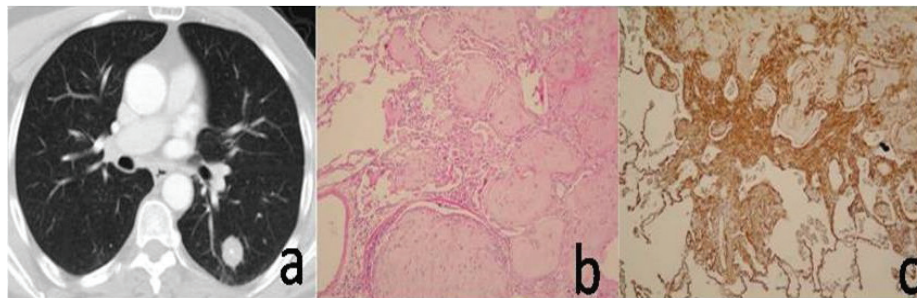


**Figure 3**

Figure 3 a : Tumor has a smooth edge but has invaded the lingular artery.

Figure 3 b : Tumor consisting of spindle nucleus cells with spindle cytoplasm (x100 HE), which are parallel to each other in cellular nature, forming vertically intersecting bundles.

Figure 3 c : Reactivity of diffuse cytoplasmic vimentin in the tumor .

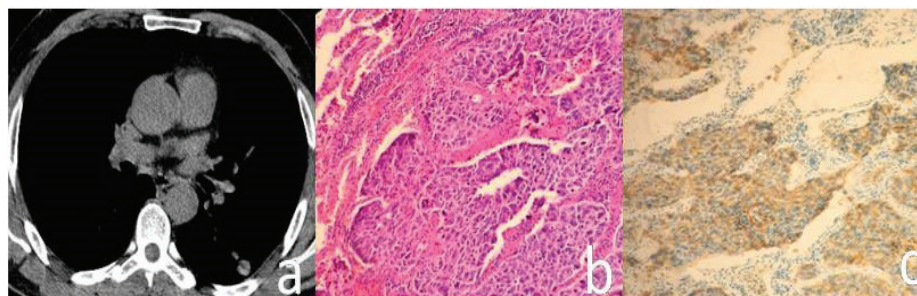


**Figure 4**

Figure 4 a: Central calcified tumor mimicking a benign tumor.

Figure 4 b: Myxoid stroma filling alveolar lumens settled atypical cells (HEX100)

Figure 4 c: CD31 positivity in tumor cells (CD31X40).



**Figure 5**

Figure 5 a: Peripheral tumor with satellite nodule.

Figure 5 b :Tumor islands (x200 HE), composed of nucleated prominent syncytial cells with numerous mitosis, showing necrotic, peripheral palisades.

Figure 5 c :Membrane-stoplasmic CD56 immunoreactivity in tumor cells.

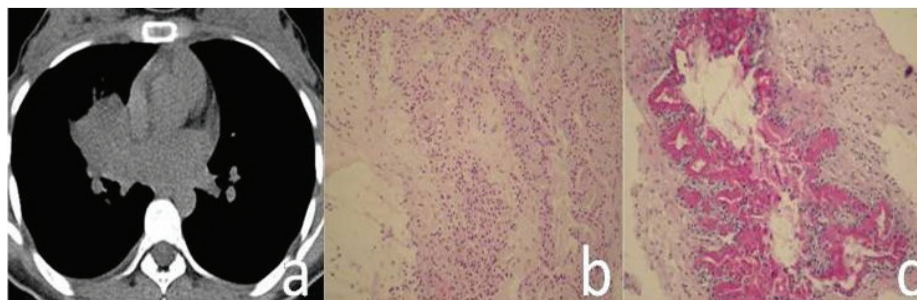
**Figure 6**

Figure 6a :Middle lobe atelectasis induced tumor.

Figure 6 b :Glandular structures and squamoid cells lined with mucinous cells (HE X 200).

Figure 6 c :Mucin positivity in glandular structures (mucin carminX100)

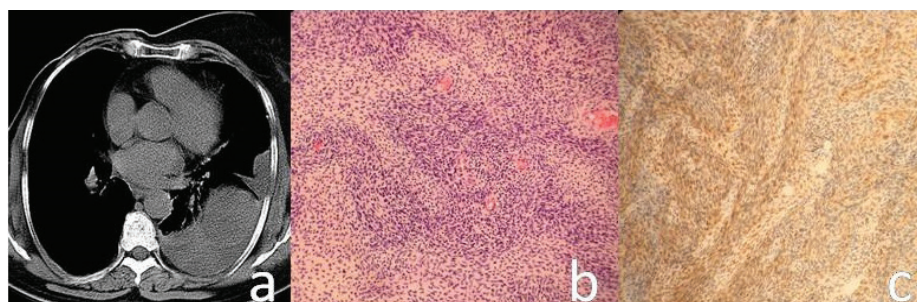
**Figure 7**

Figure 7a: Tumor causing left lower lobe consolidation .

Figure 7b: Monophasic tumor (x 100 HE) consisting of spindle nuclei forming a storiform pattern in some hypocellular and cellular areas).

Figure 7c :Diffuse cytoplasmic Bcl-2 immunoreactivity in tumor cells.

**Table 1**

Demographic Futures Of Patient's And Tumor Characteristics

Tumor Type	Age	Gender	Symptom	Smoking	Tumor Size	Localization	Preoperative Diagnosis	Pet Ct(Suv-Max)	Ebl
CS	67	M	Hemoptysis	(-)	3*3	Central	Squamous cell ca insutu	14.1	(+)
CS	66	M	Cough	(+)	8*8	Peripheral	(-)	(-)	(+)
GLS	53	F	Hemoptysis	(+)	4*3	Central	Hemangioma	5.4	(+)
LMS	48	F	Hemoptysis	(+)	4*4	Central	Hemangioma	(-)	(+)
PEH	72	M	Hemoptysis	(-)	4*3	Peripheral	(-)	1.4	(-)
PEH	27	M	Cough	(-)	Multiple nodules	Peripheral	(-)	(-)	(-)
LCNEC	58	M	Cough	(-)	2*2	Peripheral	(-)	3.8	(+)
LCNEC	66	M	Cough	(+)	3*3	Central	Non-small cell ca	(-)	(+)
MEC	17	F	Dyspnea	(+)	4*4	Central	Mesenchymal tumor	9.9	(+)
SS	60	F	Dyspnea	(-)	3*3	Peripheral	(-)	(-)	(-)

TABLE 1 ABBREVIATIONS : CS: Carcinosarcoma ; GLS: Glomangiosarcoma LMS: Leiomyosarcoma ;

PEH: Pulmonary Epitelioid Hemangioendotelioma ; LCNEC: Large cell neuroendocrin carcinoma

MEC: Mucoepidermoid carcinoma SS: Snovyval sarcoma EBL:Endobronchial Lesion

Table 2 Operations, Stages And Follow Up

Tumor Type	Age	Gender	Symptom	Smoking	Tumor Size	Localization	Preoperative Diagnosis	Pet Ct(Suv-Max)	Ebl
CS	67	M	Hemoptysis	(-)	3*3	Central	Squamous cell ca insutu	14.1	(+)
CS	66	M	Cough	(+)	8*8	Peripheral	(-)	(-)	(+)
GLS	53	F	Hemoptysis	(+)	4*3	Central	Hemangioma	5.4	(+)
LMS	48	F	Hemoptysis	(+)	4*4	Central	Hemangioma	(-)	(+)
PEH	72	M	Hemoptysis	(-)	4*3	Peripheral	(-)	1.4	(-)
PEH	27	M	Cough	(-)	Multiple nodules	Peripheral	(-)	(-)	(-)
LCNEC	58	M	Cough	(-)	2*2	Peripheral	(-)	3.8	(+)
LCNEC	66	M	Cough	(+)	3*3	Central	Non-small cell ca	(-)	(+)
MEC	17	F	Dyspnea	(+)	4*4	Central	Mesenchymal tumor	9.9	(+)
SS	60	F	Dyspnea	(-)	3*3	Peripheral	(-)	(-)	(-)

TABLE 2 ABBREVIATIONS : CS: Carcinosarcoma ; GLS: Glomangiosarcoma LMS: Leiomyosarcoma ; PEH: Pulmonary Epitelioid Hemangioendotelioma ; LCNEC: Large cell neuroendocrin carcinoma MEC: Mucoepidermoid carcinoma SS: Snovyval sarcoma ADJ KT: Adjuvant chemotherapy ADJ.RT: Adjuvant radiotherapy M.copy: Mediastinoscopy L.N Met: Lymph nod metastasing

## Discussion

Almost all primary lung tumors are composed of carcinomas and <1% are other histological types. Of all lung cancers, 28-42% are adenocarcinoma, 25-44% are squamous cell carcinoma, 20% are small cell carcinoma and 1-2% are carcinoid tumors. Rare tumors of the lung comprise <2% (2).

The incidence of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) varies between 2.1-3.5% and is thought to be actually higher because it is difficult to diagnose (3-7). There is no specific image on radiographic examinations. Most lesions are a peripheral mass. Immunohistochemically they release chromogranin, neuron-specific enolase, synaptophysin, and somatostatin (3).

Carcinosarcomas constitutes 0.3-1.3% of all lung tumors. Although the lesions are both central and peripheral, centrally located lesions are more frequently

observed (8). The most common epithelioid component is squamous cell carcinoma, while the sarcomatoid component is rhabdomyosarcoma (9, 10). In contrast to the literature, the predominant component was leiomyosarcoma in the current study patients. Calcification in metastasis is not found in NSCLC, but it is more common in carcinosarcomas (8) In the absence of fibroblasts in the mesenchymal component, it is distinguished from the spindle cell carcinoma group (11,12).

Pulmonary epithelioid hemangioendotheliomas (PEHs) of the lung are extremely rare vascular mesenchymal tumors. PEHs follow a low to moderate course between the hemangioma and the angiosarcoma cell types (13). Liver and lung metastases are the most common, with a lower rate than angiosarcoma (14). There was no metastasis at the time of diagnosis in both of the current cases. The prognosis of the tumor ranges from 1 year to 30 years and spontaneous regression of asymptomatic cases is



quite interesting (15,16). Differential diagnosis of PEH should be made with granulomatous and metastatic lung diseases, especially those with bilateral multiple nodular form (17,18). Histologically, they appear as a hyalinizing center surrounded by a cellular margin extending to the alveoli and vessels, and contain sealed ring-shaped fibromyxoid epithelioid cells with abundant cytoplasm. Although this appearance is found in adenocarcinoma and mesothelioma, immunohistochemical analysis allows differentiation (19,20).

Mucoepidermoid carcinomas (MECs) are slowly-growing malignant tumors from the submucosal glands. MECs of the tracheobronchial tree constitute 0.3% of primary lung tumors (21). These tumors are usually central tumors and originate from the main bronchus, lobes and segment bronchi. Therefore, radiological consolidation and pneumonic infiltration findings are quite common and the diagnosis may be confused with asthma (22). In the current patient diagnosed with MEC, the tumor completely occluded the middle lobe and was treated with a preliminary diagnosis of middle lobe pneumonia.

In a study performed by Li et al., 21 of 24 patients operated on for MEC had centrally located lesions and the majority were <3 cm in diameter (23). Calcification rates in lesions vary between 9-50% (24, 25). In the current study case, no significant calcification was observed on thorax CT. A definitive diagnosis is made from mucin carmine staining positivity in glandular structures, keratin 5/6 positivity in tumor cells and P40 positivity in squamous cells (26,27).

Glomus tumors are benign neoplasms originating from glomus bodies in extremities. Very few reports of glomangiosarcoma have been reported that originated from visceral organs such as the stomach, kidney, and lungs. It is most commonly seen in the trachea within the respiratory system (28). Surgical treatment is the treatment of choice in patients who do not have metastasized tumors (29,30).

Primary pulmonary leiomyosarcoma (PPL) is a very rare tumor of primary lung malignancy with an incidence of <0.5% (31). PPL originates from smooth muscle cells in the lung parenchyma, bronchus, and pulmonary artery, respectively. The current case had bronchial origin and invaded the lingular artery. Radiologically, the tumor appears as oval lesions with smooth borders (32). Immunohistochemical staining excludes other tumors. Despite the negativity of Desmin and Calponin, strong staining with Vimentin, H-Caldesmon,  $\alpha$ -SMA, and HHF35 indicates that the tumor is of smooth muscle origin (33).

Synovial sarcomas constitute approximately 2% of soft tissue tumors seen in people over 50 years of age. It is a highly aggressive tumor (34). It is usually located in the central region causing hemoptysis, while those in the peripheral regions are less invasive to the surrounding tissues (35,36). Although adjuvant chemotherapy is effective in prolonging survival, the prognosis is poor in synovial sarcoma (37). Since the current study patient had advanced disease, this treatment option was applied.

This study has some limitations, primarily the small number of the population. Other limitations were that CT and PET-CT were not performed in a single center, and that not all patients received PET-CT. Another limitation is that CT-guided fine needle biopsy or trucut biopsy could not be performed on all peripheral lesions.

In our study, all patients underwent fiberoptic bronchoscopy. All of the pathology results obtained after bronchoscopy were different from the postoperative pathology results. CT-guided fine needle biopsy result was also not diagnostic. In addition, the pathology of the frozen specimen in the patient with glomangiosarcoma was interpreted as benign (hemangioma).

In conclusion, primary malign rare tumors of the lung are difficult to diagnose with preoperative diagnostic methods and biopsy specimens. Although some of these tumors are malignant, they mimic benign lesions with their smooth shape on tomography and low FDG uptake on PET-CT. As the distinction between benign and malignant is difficult in frozen examinations, this may cause difficulties in resection selection. Diagnosis can only be made with gross material and very detailed histopathological examinations. As the number of cases in the literature increases, diagnosis and treatment will become easier.

#### **Conflict of interests**

The authors have no conflict of interests to declare in association with the present study.

#### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

#### **Ethical Approval**

Our study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Afyonkarahisar Health Science University (05.06.2020/Approval no: 220).

## References

- Fraser RS, Muller NL, Coleman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 4th edn. Philadelphia, PA: W B Saunders, 1999
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health science Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Pres, Lyon, 2004:12
- Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015 Aug;10(8):1133-41. doi: 10.1097/JTO.
- Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive neuroendocrine lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:206–210.
- Sánchezde Cos Escuin J. Diagnosis and treatment of neuroendocrinelung tumors. *Arch Bronconeumol* 2014;50:392–396.
- Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD et al. Large cell neuroendocrinecarcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J ThoracCardiovasc Surg* 2005;130:166–172.
- Odate S, Nakamura K, Onishi H, Kojima M, Uchiyama A, Nakano K et al. TrkB/BDNF signaling pathway is a potential therapeutic target for pulmonary large cell neuroendocrinecarcinoma. *Lung Cancer* 2013;79:205–214.
- Doğan C, Cömert SŞ, Çağlayan B, Salepçi B, Sağmen SB, Fidan A et al. A Rare Tumor of the Lung: Sarcomatoid Carcinoma. *South. Clin. Ist. Euras*. 2017;28(2):135-138
- Kim K, Flint JDA, Müller NL. Pulmonary carcinosarcoma: Radiologic and pathologic findings in three patients. *AJR* 1997; 169: 691 – 694
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HC, Harris CC .Pathology and genetics. Tumours of the lung, plevra, thymus and heart. *World Health science Organisation Classification of Tumours*. IARC pres, Lyon, 2004, 53 – 58
- Robinson PG, Shields TW. Uncommon primary malignant tumour of the lung. In:Shields TW, Lo Cicero III J,Pom Rb, Rusch VW (Eds). *General thoracic surgery*. 6.th edition, Lippincott Williams &Wilkins ,Philadelphia 2005,1810-12
- Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol*. 1999 Dec;23(12):1514-26.
- S. W. Weiss, K. G. Ishak, D. H. Dail, D. E. Sweet, and F.M. Enzinger, "Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions," *Semin Diagn Pathol*, vol. 3, no. 4, pp. 259–287, 1986, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303234>.
- Mesquita RD, Sousa M, Trinidad C, Pinto E, Badiola IA. New Insights about Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma: Review of the Literature and Two Case Reports. *Case Rep Radiol*. 2017;2017:5972940. doi: 10.1155/2017/5972940.
- Carter EJ, Bradburne RM, Jhung JW, Etensohn DB . Alveolar haemorrhage with epithelioid haemangioendothelioma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 700–701.
- Kradin RL, Mark EJ. Hemoptysis in a 20-year-old man with multiple pulmonary nodules. *Massachusetts General Hospital Case Records*, case 6-2000. *N Engl J Med* 2000; 342:572–578.
- Mata JM, Ca'ceres J, Prat J, Lo'pez JI, Velilla O. Intravascular bronchio-alveolar tumor: radio-graphic findings. *Eur J Radiol* 1991; 12:95–97.
- Buggage RR, Soudi N, Olson JL, C.T.(A.S.C.P.), C.T.(I.A.C.), Jean L et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the lung. *Diagn Cytopathol* 1995; 13:54–60.
- K. Eguchi and M. Sawafuji, "Surgical management of a patient with bilateral multiple pulmonary epithelioid hemangioendotelioma: report of a case," *Surgery Today*, vol. 45, no. 7, pp. 904–906, 2014.
- Y.Mizuno, H. Iwata, K. Shirahashi, Y.Hirose, and H. Takemura, "Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma," *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 59, no. 4, pp. 297–300,2011.
- Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987; 60:1346-52.
- Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: high-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer* 2008; 60:125-31.
- Li X, Yi W, Zeng Q. CT features and differential diagnosis of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma and pulmonary adenoid cystic carcinoma. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(12):6501-6508. doi: 10.21037/jtd.2018.11.71.
- Han X, Zhang J, Fan J, Cao Y, Gu J, Shi H. Radiological and Clinical Features and Outcomes of Patients with Primary Pulmonary Salivary Gland-Type Tumors. *Can Respir J*. 2019 Apr 1;2019:1475024. doi: 10.1155/2019/1475024.
- Zhou X, Zhang M, Yan X, Zhong Y, Li S, Liu J. Challenges in diagnosis of pulmonary mucoepidermoid carcinoma *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17684. doi: 10.1097/MD.00000000000017684.
- Pozgain Z, Dulic G, Kristek J, Rajc J, Bogović S, Rimac M et al. Giant primary pleomorphic adenoma of the lung presenting as a post-traumatic pulmonary hematoma: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;11:18.
- Roden AC, Garcia JJ, Wehrs RN, Colby TV, Khoo A, Leslie KO et al. Histopathologic, immunophenotypicand cytogenetic features of pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27:1479–88.
- Wang S, Ding C, Tu J Malignant glomus tumor of the lung with multiple metastasis: a rare case report. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 7;13:22. doi: 10.1186/s12957-014-0423-3.
- Abu-Zaid A, Azzam A, Amin T, Mohammed S. Malignant glomus tumor(glomangiosarcoma) of intestinal ileum: a rare case report. *Case Reports Pathol*. 2013;2013:305321.
- Milia M E, Turri L, Beldi D, Deantonio L, Pareschi R, Krengli M. Multidisciplinary approach in the treatment of malignant paraganglioma of the glomus vagale: a case report. *Tumori*. 2011;97:225–8.
- Attanoos R.L, Appleton M.A, A.R. Gibbs, Primary sarcomas of the lung: a clinicopathological and immunohistochemical study of 14 cases, *Histopathology* 29 (1996) 29–36.
- Frances R.L , J.A. Royo Prats. Pulmonary artery leiomyosarcoma diagnosed by magnetic resonance, PET-CT and EBUS-TBNA, *Arch. Bronconeumol*. 53 (2017) 522–523.
- J.S. Woo, O.L. Reddy, M. Koo, Y. Xiong, F. Li, H. Xu, Application of immunohistochemistry in the diagnosis of pulmonary and pleural neoplasms, *Arch. Pathol. Lab Med*. 141 (2017) 1195–1213.
- Suurmeijer et al. (2013) Synovial sarcoma. In: Fletcher DM et al.(eds) *WHO classification of tumors of soft tissue and bone*, 4thedn. IARC, Lyon
- Okamoto S, Hisaoka M, Daa T, Hatakeyama K, Iwamasa T,-Hashimoto HA et al. (2004) Primary pulmonary synovial sarcoma:a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of11 cases. *Hum Pathol* 35:850–856
- Essary LR, Vargas SO, Fletcher CD (2002) Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer* 94:459–469
- Dennison S, Weppler E, Giacoppe G (2004) Primary pulmonary synovial sarcoma: a case report and review of current diagnostic and therapeutic standards. *Oncologist* 9:339–342

## KRONİK TOPUK AĞRISI OLAN HASTALARA ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE UYGULANAN POSTERİOR TİBİAL VE SURAL SİNİR PULSED RADYOFREKANS İŞLEMİNİN ETKİNLİĞİ

EFFICIENCY OF ULTRASOUND GUIDED PULSED RADIOFREQUENCY OF  
POSTERIOR TIBIAL AND SURAL NERVE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEEL PAIN

Fahrettin KIRÇIÇEK<sup>1</sup>, Miraç ALASU<sup>2</sup>, Pakize KIRDEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üni., Diyarbakır Gazi Yaşargil Sağlık Uyg. ve Arş. Merkezi, Algoloji Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kirçiçek F, Alasu M, Kırdemir P. Kronik Topuk Ağrısı Olan Hastalara Ultrasonografi Eşliğinde Uygulanan Posterior Tibial ve Sural Sinir Pulsed Radyofrekans İşleminin Etkinliği. Med J SDU 2021; 28(4): 559-563.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı kronik topuk ağrısı olan hastalara ultrasonografi (USG) eşliğinde uygulanan posterior tibial ve sural sinir pulsed radyofrekans (PRF) işleminin ağrı skoruna ve günlük aktiviteye etkisini değerlendirmek

#### Gereç ve Yöntem

Kronik topuk ağrısı olan ve USG ile posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi uygulanmış 21 hastanın verileri tarandı. Ağrı değerlendirme için sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) ve fonksiyonel kapasite için Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği (AOFAS) skoru kullanıldı. İşlemden önceki değerler ile işlem sonrası 1., 3., 6. aylardaki değerler karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerine bakıldığında yaş ortalamaları 51,80±10,87'di. 15 kadın 6 erkek olmak üzere toplam 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi öncesi NRS değerleri ortalama 8,47±0,60,

AOFAS ortalama değerleri 46,71±5,28'di. Hastaların posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi sonrası 1., 3., 6. aylardaki NRS ve AOFAS değerleri, işlem öncesi NRS ve AOFAS değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

#### Sonuç

Kronik topuk ağrısı olan hastalara USG eşliğinde uygulanan posterior tibial sinir ve sural sinir PRF işleminin 6 aylık periyotta hem ağrıya hem de günlük aktiviteler üzerine olumlu etkisi olduğunu gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler:** Topuk ağrısı, Pulsed radyofrekans, Posterior tibial sinir, Sural sinir

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to evaluate the effect of ultrasonography (USG) guided posterior tibial and sural nerve pulsed radiofrequency (PRF) treatment on pain score and daily activity in patients with chronic heel pain.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** M.A. / miralasu44@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.07.2021

**ORCID IDs of the authors:** F.K: 0000-0002-8345-4256; M.A: 0000-0002-4787-9214;

P.K: 0000-0001-7784-1818

## Materials and Methods

The data of 21 patients with chronic heel pain who underwent posterior tibial and sural nerve pulsed rf with USG were scanned. Numerical rating scale (NRS) was used for pain assessment and American Orthopedic Foot-Ankle Association (AOFAS) score was used for functional capacity. The values before the procedure and the 1, 3, 6 months after the procedure were compared.

## Results

The demographic data of the patients included in the study, the mean age was 51.80±10.87 years. A total of 21 patients, 15 females and 6 males, were

included in the study. The NRS and AOFAS values of the patients 1, 3, 6 months after the posterior tibial and sural nerve PRF procedure were found to be statistically significantly lower when compared to the pre-procedural NRS and AOFAS values.

## Conclusion

We observed that the USG guided posterior tibial nerve and sural nerve PRF treatment in patients with chronic heel pain were positive effect on both pain and daily activities in a 6-month period.

**Keywords:** Heel pain, Pulsed radiofrequency, Posterior tibial nerve, Sural nerve

## Giriş

Kronik topuk ağrısı, önemli morbidite ve iş gücü kaybına neden olan yaygın bir şikayettir. Ayak ağrılarının %15'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Kronik topuk ağrısı olan hastaların fiziksel aktivitesi sınırlı ve yaşam kalitesi daha düşüktür (1). Topuk ağrısı yönetiminde öykü ve klinik değerlendirme çok önemlidir, ancak benzer klinikler olduğundan dolayı tanı koymakta zorlanılmaktadır (2). Ağrının lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi topuk ağrısının sebebini bulmakta kolaylık sağlar. En çok plantar bölgede ağrı ile karşılaşılır. Plantar fasiit ve kalkaneal spur sık karşılaşılan hastalıklardandır (3).

Kronik topuk ağrısının tedavisinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu tedaviler arasında analjezik ilaçlar, fizik tedavi ve girişimsel yöntemler yer almaktadır. Konservatif tedavilere yanıt alınamayan hastalarda ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWT), lezyona steroid uygulaması, radyofrekans (RF) ve cerrahi işlemler yapılmaktadır (4).

RF ablasyonunun güvenilir bir şekilde kullanıldığı birçok çalışma olmasına rağmen, termal lezyon oluşumuna bağlı komplikasyonları önlemek için son yıllarda termal RF ablasyonu yerine pulsed radyofrekans (PRF) kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (5). PRF, yüksek frekanslı akımın aralıklı olarak uygulanmasına dayanan, sıcaklığın nöronal hasar eşiği olarak tanımlanan 42C'lik kritik seviyenin üzerine çıkmasını önleyen bir tekniktir. Bu nedenle, PRF, sürekli uygulama nedeniyle sıcaklığın bu kritik değer üzerinde kolayca yükseldiği, doku ısınmasına neden olduğu geleneksel termal RF'ten farklı bir etki mekanizmasına dayanır (6).

Posterior tibial sinirin dalları, topuk ve plantar bölge-

nin duyuşsal ve motor inervasyonunu sağlar. Sural sinir, aşil tendonuna ve topuğun lateral yüzüne duyuşsal inervasyon sağlayan lateral kalkaneal sinir dalını verir (7). Topuk ağrısında posterior tibial sinir ve dallarına blok veya RF uygulaması ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (8) ancak sural sinir ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda kronik topuk ağrısı olan hastalara ultrasonografi (USG) eşliğinde yapılan posterior tibial ve sural sinir PRF işleminin etkinliğini araştırmak istedik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 29.06.2021 tarih ve 14/227 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bu retrospektif çalışmaya kronik topuk ağrısı nedeniyle posterior tibial ve sural sinir tanışal blok sonrası ağrılarında %30 ve daha fazla azalma olmuş, sonrasında posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi uygulanmış, 18–75 yaş arası hastalar dahil edildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalına Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında başvurmuş 21 hastanın dosyaları tarandı. Hastaların sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) değerleri ve Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği (AOFAS) skoru verilerine hastane arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Tüm hastaların yazılı onamı alındı. Çalışmaya etik kurul onayı alındı.

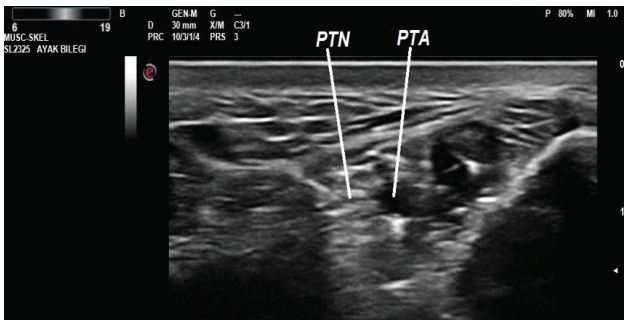
En az üç aydır topuk ağrısı olan, fizik tedavi, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar gibi konservatif tedaviler ve ESWT, lezyon içi steroid enjeksiyonları gibi girişimsel tedavilere yanıt vermeyen hastalar çalışmaya dahil edildi. Yağ yastığı atrofisi, kalkaneal stres kırığı, kal-

kaneal bursitis, malignite gibi topuk ağrısı nedenleri olan hastalar, gebelik, periferik vasküler iskemisi olan, kalp pili bulunan ve lokal anesteziye toleransı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Posterior tibial ve sural sinir PRF işleminden önceki NRS ve AOFAS skoru, posterior tibial ve sural sinir PRF işleminden sonraki 1., 3., 6. aylardaki NRS ve AOFAS değerleriyle karşılaştırıldı.

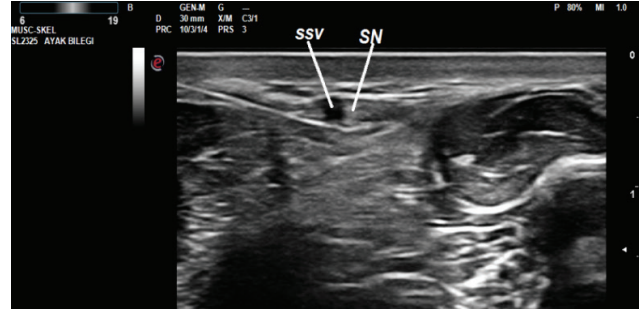
### Teknik

Çalışmaya dahil olan hastalara önce tanisal blok uygulandı. Hastalar girişim odasına alındı, IV damar yolu açıldı ve monitorize edildi. Hastalar prone pozisyonuna alındı. Posterior tibial ve sural sinir bloğu için girişim bölgesi antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra USG ile her iki sinir ayrı ayrı görüntüldü. Posterior tibial siniri görüntülemek için USG probu medial malleol ile aşil tendonu arasına konuldu, posterior tibial arter ve arterin lateralinde posterior tibial sinir görüntüldü. İn plane olacak şekilde iğne ilerletildi (Şekil 1). Sural sinir ise lateral malleol ile aşil tendonu arasına USG probu konularak küçük safen veninin yanında görüntüldü (Şekil 2). 0,3-0,5 V arasında duyuşal sinir uyarımı (50 Hz) verildi, topuk bölgesinde uyarı hissedilerek sinirin yeri doğrulandı. Motor sinir uyarımı (2 Hz) verildi, >1 V üzerinde ilgili kaslarda kasılma gözlemlendi. 1,5 ml %2 lidokain ve 1,5 ml serum fizyolojik karıştırılarak enjekte edildi. İşlemden sonra hastalar derlenme odasında 30 dakika bekletildi. 1 haftalık değerlendirme sonrası %30 veya daha fazla ağrıda hafifleme pozitif yanıt olarak kabul edildi. Pozitif yanıt alınan hastalara PRF işlemi uygulandı. PRF işleminde tanisal bloktan farklı olarak 5 mm aktif uçlu 22 gauge, 5 cm'lik tek kullanımlık RF kanülü kullanıldı. Kanül içerisinden tek kullanımlık bir RF elektrodu ilerletildi. PRF işlemi RF cihazından (NeuroTherm NT1100 St. Jude Medical, Inc. Minnesota, ABD) 42 °C, 45 V, 20 ms pulse genişliği ayarları ile 6 dakika uygulandı. İşlem uygulanan yere PRF bittikten sonra lokal anestezi + steroid karışımı enjekte edildi. 1 saatlik gözlemin ardından hastalar taburcu edildi.



### Şekil 1

Posterior tibial sinir bloğu USG görüntüsü; PTN: Posterior Tibial Sinir, PTA: Posterior Tibial Arter



### Şekil 2

Sural sinir bloğu USG görüntüsü; SN : Sural Sinir  
SSV: Küçük Safen Ven

Kayıt edilen verilerin istatistiksel analizi için K paired samples t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları 51,80±10,87'di. Hastaların 15'i kadın 6'sı erkekti. Hastalık tanı süreleri (Yıl) ortalama 2,0±1,94'di. 13 hastada kalkaneal spur, 6 hastada plantar fasiit, 2 hastada Haglund deformitesi tanıları vardı. PRF işleminden önce 8 hastaya ESWT, 3 hastaya lezyona steroid, 10 hastaya ESWT ve steroid uygulaması yapılmış (Tablo 1).

Tablo 1 Demografik Veriler

YAŞ (Ortalama±ss)	51,80±10,87	
HASTALIK TANI SÜRESİ (YIL) (Ortalama±ss)	2,0±1,94	
	n	%
<b>CİNSİYET</b>		
Erkek	6	28,6
Kadın	15	71,4
<b>TANI</b>		
Kalkaneal Spur	13	61,9
Plantar Fasiit	6	28,6
Haglund Deformitesi	2	9,5
<b>GİRİŞİMSSEL TEDAVİLER</b>		
ESWT	8	38,1
Steroid	3	14,3
ESWT+Steroid	10	47,6

Tablo 2 NRS ve AOFAS Değerleri

	BAZAL DEĞER Ort.±SS	1.AY Ort.±SS	3.AY Ort.±SS	6.AY Ort.±SS
NRS p değeri	8,47±0,60	2,19±1,40 <0,05	2,00±1,41 <0,05	2,28±1,38 <0,05
AOFAS p değeri	46,71±5,28	80,28±10,58 <0,05	80,19±9,81 <0,05	79,85±9,68 <0,05

Hastaların posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi öncesi NRS değerleri 8,47±0,60, AOFAS değerleri 46,71±5,28'di. Hastaların posterior tibial ve sural sinir PRF işlemi sonrası 1.,3.,6. aylardaki NRS ve AOFAS değerleri, işlem öncesi NRS ve AOFAS değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 2). Verilere bakıldığında sadece 2 hastada NRS ve AOFAS değerlerinde işlem öncesine göre farklılık gözlenmedi.

### Tartışma

RF işlemleri tıp alanında çeşitli ağrı sendromları için başarıyla kullanılmaktadır (9). RF, 500.000 Hz salınım frekansına sahip alternatif bir akımdır. PRF'nin geleneksel RF'ye göre ana avantajı dokuda termal hasar oluşturmamasıdır. PRF'de akım, her biri 20 milisaniye süren darbeler halinde iletilir ve ardından 480 milisaniye hiçbir işlemin olmadığı süre boyunca ısının dağılmasına izin vererek sıcaklık artışlarını önler (10). Termal RF uygulamaları ağrılıdır ve nörit riski taşımaktadır. PRF ise düşük sıcaklıkta (42°C) uygulanır ve termal RF'ye göre ağrılı değildir (11). PRF sinir lezyonu, nörit, deafferantasyon ağrısı ve nöroma oluşumu için risk oluşturmadığından güvenli bir işlem olarak kabul edilir (12).

PRF etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. C-fos gen ekspresyonunda değişiklikler yaptığını gösteren çalışmalar vardır (13). Hamann ve ark. siyatik sinire ve dorsal kök ganglionuna PRF uygulamış, aktive transkripsiyon faktör'ün (ATF3) up regülasyonunu gözlemlenmişler. Sadece küçük çaplı C ve A delta liflerinde bu etki gözlenmiş. Ana değişikliklerin sadece duyu liflerinde tespit edildiğini ve elektron mikroskopu kullanıldığında motor liflerin korunduğunu bildirmişlerdir (14).

Topuk ve ayağın plantar bölgesinin inervasyonu posterior tibial sinir tarafından sağlanmaktadır. Topuk ağrısında medial kalkaneal sinire ve inferior kalkaneal sinire termal RF uygulamaları ve posterior tibial

sinire PRF uygulamalarının etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Arslan ve ark. yaptığı çalışmada kronik plantar topuk ağrılı hastalara medial kalkaneal dal ve inferior kalkaneal dala termal RF uygulaması yapılmıştır. 1 yıllık hasta takiplerinde ağrı skorlarının işlemden önceki ağrı skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunduğu görülmüştür (15). Counsel ve ark. yaptığı bir retrospektif çalışmada medial kalkaneal sinire USG eşliğinde termal RF uygulaması yapılmıştır. İşlemin 6-12 aya kadar fayda sağladığı belirtilmiştir (8). Wu ve ark. yaptığı çalışmada plantar fasiiti olan hastalara USG eşliğinde posterior tibial sinire PRF işlemi uygulanmıştır. 3 ay takip edilen hastaların VAS ve AOFAS skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (16). Sır ve ark. yaptığı bir çalışmada kalkaneal spuru bulunan hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba lezyonun kendisine PRF işlemi uygulanmış diğer gruba lezyon ile birlikte posterior tibial sinire PRF işlemi uygulanmıştır. İki grup arasında NRS değerleri, AOFAS ve memnuniyet skorları arasında fark bulunmamıştır ve lezyonun kendisine PRF yapılmasının yeterli olacağı sonucuna varmışlardır (5). Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Posterior tibial ve sural sinir PRF işleminin kronik topuk ağrısı bulunan hastalarda 6 ay boyunca NRS ve AOFAS skorlarında olumlu etki oluşturduğunu gözlemledik.

Alt ekstremitelerde önemli bir duyu siniri olan sural sinir, bacağın lateral alt üçte birinin ve ayağın dorso-lateral bölgesinin inervasyonunda rol alır. Sinir esas olarak tibial sinirin medial sural kutanöz dalı ve bazı anatomik varyasyonlarla birlikte fibular sinirin lateral sural kutanöz dalı tarafından oluşturulur (17). Sural sinirin lateral kalkaneal dalı aşil bölgesi ve topuğun lateral bölgesinin inervasyonunu sağlamaktadır (7). Topuk ağrılarında sural sinire işlem ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Sural sinire PRF yapılan bir çalışmada kronik ayak bileği ağrısı bulunan bir hastaya PRF işlemi uygulanmış ve 5 aylık takiplerinde ağrının azaldığı gözlemlenmiştir (18).

USG, periferik sinir lokalizasyonu ve blokları için temel tekniktir (19). USG kılavuzluğunda işlemler, bölgesel sinir bloklarının kalitesini artırmakta ve nöral travmayı sınırlamaktadır (16).

Topuk ağrısı genellikle plantar bölgede ortaya çıkmakla birlikte posterior, medial ve lateral bölgelerde de çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelmektedir. Topuk ağrısını değerlendirirken, ağrının nedeninin tespit edilebilmesi için anamnez ve fizik muayene önemli yer tutmaktadır. Buna rağmen topuk bölgesinde ağrıya neden olabilecek birçok sebep ve benzer klinik olduğundan dolayı tanı konmakta zorluk çekilmektedir (20). Topuğun plantar bölge ağrılarında posterior tibial sinire mi, sinirin dallarına mı ya da lezyonun kendisine mi işlem yapılacağı konusunda tartışmalar mevcuttur (5).

Çalışmamızın kısıtlamaları; retrospektif bir çalışma olması, kontrol grubunun olmaması ve 6 aydan daha uzun hasta takibi yapılamamasıdır.

## Sonuç

Biz kronik topuk ağrılarında inervasyonundan dolayı, posterior tibial sinirle birlikte sural sinire de işlem yapılmasını ayrıca posterior tibial sinire yapılan işlemlerde gerekli yanıt alınmadığı takdirde sural sinirin akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmada kronik topuk ağrısı olan hastalara USG eşliğinde uygulanan posterior tibial ve sural sinir PRF işleminin 6 aylık periyotta hem ağrı skoruna hem de AOFAS skoru üzerine olumlu etkisi olduğunu gözlemledik.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 29.06.2021 tarih ve 14/227 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Orhurhu V, Urits I, Orman S, Viswanath O, Abd-Elsayed A. A Systematic Review of Radiofrequency Treatment of the Ankle

- for the Management of Chronic Foot and Ankle Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2019; 19;23(1):4.
2. Khan SH, Thevarajah V, Zubairy AI. Imaging the patient with heel pain. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019; 2;80(4):192-5.
3. Aşansu MA, Yıldırım Y. Topuk ağrısı. *TOTBİD Dergisi* 2013; 12:447-454.
4. Uysal B, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsız H, Dinçoglan F, et al. Role of radiotherapy in the management of heel spur. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(2):387-9.
5. Sır E, Eksert S. The use of intralesional and posterior tibial nerve pulsed radiofrequency in the treatment of calcaneal spur. *Gulhane Med J* 2019;61:162-166.
6. Napoli A, Alfieri G, Scipione R, Andrani F, Leonardi A, Catalano C. Pulsed radiofrequency for low-back pain and sciatica. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(2):83-86.
7. Trescot, AM. *Peripheral Nerve Entrapments: Clinical Diagnosis and Management.* 1.ed.2016.
8. Counsel PD, Davenport M, Brown A, Ooi CC, Comin J, Marks P, et al. Ultrasound-Guided Radiofrequency Denervation of the Medial Calcaneal Nerve. *Clin J Sport Med.* 2016;26(6):465-470.
9. Cione JA, Cozzarelli J, Mullin CJ. A retrospective study of radiofrequency thermal lesioning for the treatment of neuritis of the medial calcaneal nerve and its terminal branches in chronic heel pain. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:142-147.
10. Karaman H, Tufek A, Kavak GO, Yıldırım ZB, Celik F. Would pulsed radiofrequency applied to different anatomical regions have effective results for chronic pain treatment *J Pak Med Assoc* 2011;61:879-885.
11. Gomes Tarroso M.J, Faria J, Azevedo C, Lages N, Correia C. Ultrasound-guided sural nerve pulsed radiofrequency for the treatment of ankle neuropathic pain, *European Journal of Anaesthesiology*: June 2014;31:219.
12. Osman AM, El-Hammady DH, Kotb MM. Pulsed Compared to Thermal Radiofrequency to the Medial Calcaneal Nerve for Management of Chronic Refractory Plantar Fasciitis: A Prospective Comparative Study. *Pain Physician.* 2016;19(8): 1181-87.
13. Higuchi Y, Nashold BS, Jr., Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD. Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. *Neurosurgery.* 2002;50: 850-855.
14. Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain.* 2006;10:171-176.
15. Arslan A, Koca TT, Utkan A, Sevimli R, Akel İ. Treatment of Chronic Plantar Heel Pain With Radiofrequency Neural Ablation of the First Branch of the Lateral Plantar Nerve and Medial Calcaneal Nerve Branches. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(4):767-771.
16. Wu YT, Chang CY, Chou YC, Yeh CC, Li TY, Chu HY, Chen LC. Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency Stimulation of Posterior Tibial Nerve: A Potential Novel Intervention for Recalcitrant Plantar Fasciitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5): 964-970.
17. Kim KH, Yoo JY, You BC. Ultrasonographic evaluation of sural nerve for nerve conduction study. *Ann Rehabil Med* 2014;38:46-51.
18. Todorov L. Pulsed radiofrequency of the sural nerve for the treatment of chronic ankle pain. *Pain Physician.* 2011;14(3): 301-4.
19. Salinas FV. Evidence Basis for Ultrasound Guidance for Lower-Extremity Peripheral Nerve Block: Update 2016. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(2):261-274.
20. Agyekum EK, Ma K. Heel pain: A systematic review. *Chin J Traumatol.* 2015;18(3): 164-9.





## PROPIONYL CARNITINE AND FREE CARNITINE ARE NEW BIOMARKERS IN THE FOLLOW-UP PERIOD OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TO SCREEN OXIDATIVE STRESS

MUKOPOLİSAKKARİDOZ HASTALARININ TAKİP SÜRECİNDE OKSİDATİF STRESİ TARAMADA YENİ BİYOBELİRTEÇLER, PROPİONİLKARNİTİN VE SERBEST KARNİTİN

Aslı İNCİ<sup>1</sup>, Asburce OLGAC<sup>1</sup>, Betül GENÇ DERİN<sup>1</sup>, Gürsel BİBEROĞLU<sup>1</sup>, İlyas OKUR<sup>1</sup>, Fatih Süheyl EZGÜ<sup>1</sup>, Leyla TÜMER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Pediatric Metabolism and Nutrition, Ankara, TURKEY

**Cite this article as:** İnci A, Olgac A, Genç Derin B, Biberöglü G, Okur İ, Ezgü FS, Tümer L. Propionylcarnitine and Free Carnitine Are New Biomarkers in the Follow-up Period of Mucopolysaccharidosis to Screen Oxidative Stress. Med J SDU 2021; 28(4): 565-571.

### Öz

#### Amaç

Mukopolisakkaridoz (MPS) hastalarında oksidatif stresi taramak için uygulanabilir ve kolay bir prosedür mevcut değildir. Bu çalışmada amaç, MPS'deki oksidatif belirteçlere göre serbest karnitin (SK) ve propionilkarnitin (PK) antioksidatif özelliklerini göstermek ve hasta takibinde basit ve kolay bir yöntem olarak kullanmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 27 MPS hastasında ve 24 sağlıklı gönüllü dahil edilerek bu hastalarda SK ve PK, antioksidatif belirteç olarak tandem kütle spektroskopisi kullanılarak çalışıldı ve malondialdehit (MDA), ise oksidatif belirteç olarak kullanıldı.

#### Bulgular

MPS hastalarında, PK ve SK seviyeleri önemli ölçüde azalırken, MDA seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulundu. Enzim yerine koyma tedavisi alan MPS hastaları ile tedavi edilmeyen MPS hastaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark

saptanmadı. Çalışma, MDA'nın PK ile anlamlı oranda ters orantılı olduğu bulundu ( $r = -0.402$ ,  $P = 0.003$ ). PK'nin MDA ile anlamlı bir korelasyona sahip olması dikkat çekiciydi.

#### Sonuç

MPS hastalarının daha yüksek MDA düzeylerine ve daha düşük PK ve SK düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir, buna göre MPS hastalarının oksidatif yönde bir dengesizliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. PK ve SK, MPS hastalarının takibinde uygulanabilir bir yöntem olabilir ve hastaların enzim yerine koyma ve/veya antioksidan ilaçların tedavilerinin cevabının gözlemek için yeni biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidasyon, MDA, Mukopolisakkaridoz, Propionilkarnitin, Serbest karnitin

#### Abstract

#### Objective

There is no applicable and easy procedure to screen oxidative stress in mucopolysaccharidosis (MPS)

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** A.İ. / aslid.inci@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.10.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.İ: 0000-0001-5446-4140; A.O: 0000-0002-4989-221X;

B.G.D: 0000-0003-3805-4445; G.B: 0000-0001-5948-188X; İ.O: 0000-0002-8772-0689;

F.S.E: 0000-0001-9497-3118; L.T: 0000-0002-7831-3184

patients. The aim herein was to show the antioxidative properties of free carnitine (FC) and propionylcarnitine (PC) with respect to oxidative markers in MPS and use a simple and easy method in patient follow-up.

### Material and Methods

FC and PC were studied as an antioxidative marker using tandem mass spectroscopy and malondialdehyde (MDA) was studied as an oxidative marker in 27 MPS patients and 24 healthy volunteers.

### Results

While the PC and FC levels were significantly decreased, the MDA levels were higher in the MPS patients than in the healthy volunteers. When compared between the enzyme-treated MPS patients and untreated MPS patients, there were no significant

differences between the groups. MDA was found to inversely correlated with PC ( $r = -0.402$ ,  $P = 0.003$ ). It was noteworthy that PC had a significant correlation with MDA.

### Conclusion

The findings revealed that the affected patients had higher MDA levels and lower PC and FC levels, indicating an imbalance through the oxidative side. An applicable method of FC and PC measurement could be used to screen patients, considering them as new antioxidative markers in the patient follow-up period for the response of enzyme replacement therapy and/or antioxidant drugs.

**Keywords:** Antioxidation, Free carnitine, MDA, Mucopolysaccharidosis, Propionylcarnitine

## Introduction

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a group of lysosomal storage diseases characterized by accumulation of glycosaminoglycans (GAGs). The accumulation of undegraded GAGs leads to lysosomal dysfunction that leads to a wide variety of clinical findings.

The pathogenesis of MPS could be that GAG accumulation initiates inflammatory responses through the activation of some inflammatory mediators, and then the chronic inflammatory processes progress to oxidative damage through free oxygen species, which damage cell membranes and enzymes, resulting in protein and lipid peroxidation (1,2).

L-carnitine, which is an important biological compound found naturally in all mammalian cells exists either as either free carnitine (FC) or as acylcarnitine. The transport of fatty acids from cytosol into the mitochondria for  $\beta$  acid oxidation is carried out by L carnitine (3,4). Carnitine also has many roles in the metabolism of amino acids, removal of toxic free acylmetabolites, and it also balances free and acyl CoA metabolites (5–8). Propionylcarnitine (PC), which is an ester of L-carnitine and propionate, plays an important role in the metabolism of both carbohydrates and lipids (9).

Recent studies have shown that PC exerted an inhibitory effect in various models of inflammation and free radical induced membrane damage. It has been shown that PC counteracts the vasoconstrictor effect of endothelin 1 and increases the vasodilator effect of endothelial nitric oxide (10,11). It was reported that

the endothelial dysfunctions of hypertensive rats that were chronically treated with either L-carnitine or PC had been reversed (12). These findings were also associated with PC activity on antioxidative mechanisms by reducing superoxide dismutase and also endothelial nitric oxide synthase (13–16).

PC plays a major role in the inflammation by reducing the release of some proinflammatory cytokines (17).

Under a healthy state, reactive species are formed and then degraded in balanced physiological concentrations; however, in inflammatory situations, excess free radicals are produced and those free radicals result in oxidative damage to biomolecules. After inflammatory pathway activation, the overproduction of reactive oxygen species enhances the peroxidation of fatty acids in mitochondrial membranes. Peroxidation of mitochondrial phospholipid membrane leads to the formation of reactive aldehydes, such as malondialdehyde (MDA), which is able to react with proteins and DNA, and then increase the inflammatory processes (18).

Based on the importance of PC and FC, in this study, it was aimed to show the antioxidative properties of PC and FC in MPS, a chronically slowly progressive disease, due to oxidative stress. To our knowledge, this is the first study to evaluate the antioxidative effects of PC and FC in MPS patients.

## Material And Methods

### Ethical Approval

Ethical approval was obtained from Gazi University

Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (13.11.2017 / 545). Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants or their relatives included in the study.

### Patients and Control

The study was conducted as prospective cross sectional study between September 2017 and January 2019. Twenty-seven MPS patients were included in the study as the patient group. The main clinical symptoms of the patients were skeletal deformities, hepatosplenomegaly, coarse face, hirsutism, short stature, and motor and mental retardation. The MPS patients were diagnosed via either enzymatic or molecular analysis, or both. Chosen as control group were 24 healthy children who were screened for routine examination. Among 27 MPS patients, 15 patients had been treated with ERT for at least 1 year. The subtypes of the patients were given in Table 1. The patients were examined before each analysis and those with any suspicion of infection in either group were excluded from the study. Patients with leukocytosis and increased c reactive protein levels were excluded from the study. (The values above cut-off were determined as leukocytosis and high CRP. The values were as follows:  $7,47 \times 10^3/uL$ ,  $5 \text{ mg/L}$  respectively).

The Body mass indexes (BMI) were calculated and BMI over  $25 \text{ kg/m}^2$  was determined as overweight. The overweight and obese MPS patients were not included in to the study to exclude the effect of oxidant factor that obesity lead to.

### Blood Samples

Blood samples were taken from the patients and control group under sterile conditions. A blood drop was absorbed on Guthrie paper for tandem mass spectroscopy and plasma samples were taken from MPS and healthy individuals to measure MDA. Samples were dried at room temperature for 3 to 4 h, and then stored  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  until analysis. From the MPS patients, samples were obtained before enzyme replacement therapy (ERT) while assessing vascular access. For the control group, samples were taken before the routine test analysis.

### Determination of the Antioxidant Status

FC and PC were studied as antioxidative markers via tandem mass spectroscopy. A Waters Micromass Quattro Ultima (Waters, Milford, MA) tandem quadrupole MS/MS system equipped with an electrospray ion source (ESI) operating in positive mode was used for the analysis. The multiple reaction

monitoring (MRM) mode was used to scan for specific mass ion intensities. Ions at  $m/z$  85 produced by fragmentation were monitored. Concentrations of acylcarnitines (PC and FC) were measured by integrating the peak area and fitting with calibration curves using QuanLynx software (Waters, Version 4.1) CV of FC and PC were 17,19%, recovery 92 % (19).

### Determination of MDA

The MDA levels were measured in plasma by the reaction of thiobarbutiric acid with colorimetric detection (Shimadzu UV-1601 Japan). Plasma samples were precipitated with trichloroacetic acid and mixed reactive thiobarbutiric acid. The mixture was incubated in a  $95 \text{ }^\circ\text{C}$  water bath for 60 minutes, then rapidly cooled under water. The red complex formed was extracted in n-butanol. Absorbance was measured at 532 nm. As an external standard, tetramethoxy-propane was used, and the lipid peroxide level was expressed as nmol/ml MDA (20).

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The variables were investigated using visual (histogram, probability plots) and analytical methods with the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests to determine whether they were normally distributed or not. Descriptive analyses were presented as the mean and standard deviation (SD) for the normally distributed variables. MDA, PC, FC, and body mass index (BMI) were distributed normally, and the student t-test was used to compare these parameters between the MPS patients and control group.  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant. While investigating the associations between the non-normally distributed variables, the correlation coefficient and its significance were calculated using the Spearman correlation coefficient test.

## Results

### Individuals Included in the Study

There were 27 MPS patients who fell under different subtypes (Table I)

Among them 12 patients were females and 15 patients were males. The ages of the MPS patients ranged between 4,1 and 9,5 years old (Mean  $\pm$  Standart deviation were  $5,94 \pm 1,85$ ). Among fifteen patients with ERT treated, 7 patients were female and 8 patients were male. The ages were  $5,96 \pm 2,06$  year (mean  $\pm$  standard deviation). There were 5 females and 7 males in the ERT-untreated group. The ages

were 5,93±1,93 year (mean±standard deviation).

The healthy individuals were 11 females and 13 males whose ages were between 1 and 9,2 years old (Mean ± Standart deviation were 6,26± 2,12). There was no significant differences between ages (p=0,57 BMI were calculated and found that there was no significant differences between two groups (p=0,07).

Demographic features of the patients and individuals were shown in Table I.

**Comparison of the MDA and Carnitine Levels Between the MPS Patients and the Control Group**

To reveal the antioxidant status of the MPS patients and control group, it was found that the FC levels were decreased in the MPS patients. In the control group, the FC levels were higher than those in the MPS patients and there was statistical significance between the groups in terms of the FC (p ≤ 0.05) (Table II).

Antioxidant status was then evaluated using PC, which plays major role in the antiinflammatory process. It was observed that the PC levels were lower in the MPS patients than those in the control group. When the PC levels were compared within the groups, significantly decreased levels were found in the MPS patients (p ≤ 0.05). (Table II).

The MDA levels were studied to evaluate the oxidative status of the MPS patients. MDA levels were

increased in the MPS patients, and as expected. In the control group, the MDA levels were much lower than those in the MPS patients. When the levels were compared, the differences between the groups were significant (p ≤ 0.05) (Table II).

**Comparison of the MDA And Carnitine Levels Between The ERT-Treated And Untreated Groups**

In the ERT-treated patients, the FC levels were higher than those in the untreated group and no significance was found between the groups (p>0.05) (Table III).

PC levels were much higher in the ERT-treated group than in the untreated group. However, there was no significant difference between the groups (p>0.05) (Table III).

Although the MDA levels were decreased in the ERT-treated group and increased in the untreated group, no significant differences were observed between the groups (p>0.05) (Table III).

**Correlation of MDA and Carnitine Levels Between MPS and the Control Group**

When the MDA and FC were correlated in whole participants, it was found that there was no correlation between groups (p>0.05). It was noteworthy that PC had an inversely significant correlation with MDA (p ≤ 0.05). Beside, for each group within itself, we could not find any correlation with FC, PC and MDA in MPS group in control group (p>0.05) (Table IV).

**Table 1** The demographic features of the individuals

Groups	Number	Age (years)	Gender	BMI (kg/m2)
<b>MPS patients</b>	27	4,1-9,5	Male:15 Female:12	21-24,8
<b>ERT treated group</b>				
MPS I	2	4,5-8,7	Male: 8 Female:7	
MPS II	2			
MPS II	3			
MPS IV	7			
MPS VI	1			
<b>ERT untreated group</b>				
MPS II	1	2,7-9,5	Male:7 Female:5	
MPS II	9			
MPS III	2			
MPS IV				
<b>Healthy individuals</b>	24	1-9,2	Male:13 Female:11	21,8-23,8

MPS: Mucopolysaccharidosis, BMI: Body mass index

**Table 2** The laboratory evaluation of the individuals included in the study

Groups	MPS patients	Healty individuals	p values* <sup>a</sup>
C0 (mean ± SD) $\mu\text{mol/L}$	33,29± 10,14	39,48±9,44	0,029
C3(mean ± SD) $\mu\text{mol/L}$	1,02±0,80	2,05±89	0,000
MDA(mean ± SD) nmol/ml	7,45±2,61	3,78±0,75	0,000

MPS: mucopolysaccharidosis, C0: Free carnitine, C3: Propionyl carnitine, MDA: malondialdehyde, SD: standart deviation, \* p  $\leq$ 0,05 was significant a: Independent Samples t Test

**Table 3** The comparison of free carnitine and propionylcarnitine in ERT treated and untreated patients

Groups	ERT-treated MPS patients	ERT-untreated	p values* <sup>a</sup>
C0 (mean ± SD) $\mu\text{mol/L}$	33.63 ± 10.57	32.86 ± 10.01	0.54
C3 (mean ± SD) $\mu\text{mol/L}$	1.25 ± 0.95	0.75 ± 0.46	0.21
MDA(mean ± SD) nmol/ml	7.08 ± 2.17	7.92 ± 3.10	0.94

MPS: mucopolysaccharidosis, C0: Free carnitine, C3: Propionyl carnitine, MDA: malondialdehyde, SD: standart deviation, \* p  $\leq$ 0,05 was significant a: Independent Samples t Test

**Table 4** Correlation of free carnitine and propionyl carnitine with MDA

Groups	Antioxidant biomarkers	Oxidant biomarker	n	r	p*
In all groups	Free carnitine	MDA	51	-0.249	0.078
	Propionyl carnitine	MDA	51	-0.485	0.001
MPS patients	Free carnitine	MDA	27	-0,062	0,758
	Propionyl carnitine	MDA	27	-0,003	0,89
Healty individuals	Free carnitine	MDA	24	-0,14	0,50
	Propionyl carnitine	MDA	24	-0,47	0,83

n: Number, MDA: Malondialdehyde, \* Spearman rho Correlation Test, \* p  $\leq$ 0,05 was significant

## Discussion

The most important finding of this study was lower levels of PC and FC and higher levels of MDA in MPS patients, which might strongly suggest oxidative

damage to lipids. Although the exact mechanism of increased oxidative stress and inflammatory pathway is not yet known, it is well known that lysosomes are very susceptible to any oxidative stress. After exposure to any oxidative events or agents,

antioxidative defenses attempt to reestablish the oxidant/antioxidant hemostasis; however, if reactive species begin to increase, the balance skips to the oxidative side. The importance of this study was that the measurement of PC and FC was a simple and applicable method to screen MPS patients with regards to oxidative stress. To our knowledge no studies exist that have evaluated the oxidative process via acylcarnitine analysis.

In some lysosomal storage diseases with a neurodegenerative course, oxidative damage has been studied. Pathological activation of neuronal cells after lysosomal deposition might trigger the release of oxidative and proinflammatory molecules. Several studies of some lysosomal storage diseases, such as metachromatic leukodystrophy, krabbe disease, Niemann-Pick type C, MPS I and MPS IIIB, and GM1 gangliosidosis have displayed oxidative cell damage in the disease pathogenesis (21–29). Jeyakumar et al. also showed that substrate reduction therapy decreased glycosphingolipid storage in Sandhoff mice by reducing microglial activation after oxidative damage and inflammation (26). Jeyakumar et al. showed that MDA levels were higher in the brains of Sandhoff mice due to induced oxidative damage resulting from lysosomal storage (26). Herein, it was verified that in MPS patients, MDA levels were higher than those in the healthy control group, suggesting that the patients had undergone an oxidative process and lipid peroxidation, indicating the same pathophysiology of other lysosomal storage diseases.

In an animal model of MPS I, superoxide dismutase and catalase activity were increased in the cerebellum, lungs, diaphragm, liver, and kidneys of MPS I mice (1). Filippon et al. suggested that in MPS II patients treated with ERT had lower levels of MDA than those of the untreated patients. They found that MDA was positively correlated with DNA damage and ERT was protective against oxidation (27). In this study, although MDA levels decreased in the ERT-treated group when compared with the untreated group, there was found no statistically significant difference between two groups. It could not support the previous studies. It might be attributed to the limited number of patients.

The antioxidative profile of PC has been evaluated in patients with chronic renal insufficiency and type 2 diabetes (28,29). The effective antioxidant activity of PC has been shown on the endothelial functions via MDA, 4-hydroxynonenal, and the nitrite/nitrate ratio. To date, there have been no studies evaluating the antioxidative properties of PC and FC in MPS patients.

In this study, it was suggested that MPS patients had low levels of PC and FC when compared with healthy subjects, which was supported by the fact that GAG accumulation had already started the inflammatory processes. PC levels were inversely correlated with MDA levels as PC had antiinflammatory functions which could be an indicator that PC had antioxidative properties. This might have been due to its propionate structure. There were 15 ERT-treated patients and 12 untreated patients in this study. The ERT-treated and untreated patients were compared to determine if the PC and FC levels were different between the groups. The FC and PC levels were higher in the ERT-treated group, while the MDA levels were lower when compared with the untreated group although we could not find any significance. These data might suggest that the accumulation of GAGs could induce the inflammatory pathway and oxidative process in MPS. Oxidative stress, which began with GAG deposition, might be prevented or reversed using ERT in MPS patients but due to limited number of patients, it could not find any significance results.

A limitation of this study was that it was performed on a small group of MPS patients. Studies with a larger group of subjects would be useful to evaluate the antioxidative properties of PC and FC. It might be beneficial to provide patients with antioxidant supplementation in addition to ERT to decrease inflammatory and oxidative processes.

## Conclusion

In summary, oxidative parameters like MDA and antioxidant parameters, such as PC and FC, could not be balanced, which could have been the result of oxidative damage in MPS patients. Fluctuations in the FC and PC levels were evaluated for the first time herein, and it could be suggested that PC and FC levels might be used as a simple and applicable antioxidative biomarker in MPS patients, and they might show the effect of ERT on MPS patients.

## Acknowledgment

We are grateful to patients and their families who participated in the study.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Ethical approval was obtained from Gazi University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (13.11.2017 / 545).

### Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

- Gustavo KA, Adalisa K, Marcos RO, Luisa MB, Melissa C. Alterations in Oxidative Markers in the Cerebellum and Peripheral Organs in MPS I Mice. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29: 443–448.
- Pereira VG, Martins AM, Micheletti C, Almeida VD. Mutational and oxidative stress analysis in patients with mucopolysaccharidosis type 1 undergoing enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta* 2007;387:75–79.
- Bremer J. Carnitine: Metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63(4):1420–1480
- Bahl JJ, Bressler R. The pharmacology of carnitine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987;27:257–277
- Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70: 243–251.
- Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC. Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:706–717
- Jogl G, Hsiao YS, Tong L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:17–29.
- Gan JLF, Simmons PA, Vehige J, Willcox MDP, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:30.
- Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:166–176.
- Bertelli A, Giovannini L, Galmozzi G, Bertelli AA. Protective role of propionyl carnitine in vascular disorders experimentally induced by endothelin (ET-1) serotonin and K-carrageenin. *Drugs Exp Clin Res* 1993;7:7–11.
- Bertelli A, Galmozzi G, Giovannini L, Mian M. Thrombosis induced by endothelin (ET-1) and carrageenin in rats treated with indomethacin and propionyl carnitine. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:75–78.
- Bueno R, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero C, Gómez-Amores L, Vazquez CM, Herrera MD. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: different participation of NO and COX-products. *Life Sci* 2005;77:2082–2097
- Bertelli A, Conte A, Ronca G, Segnini D, Yu G. Protective effect of propionyl carnitine against peroxidative damage to arterial endothelium membranes. *Int J Tissue React* 1991;13:41–43.
- Bertelli A, Conte A, Palmieri L, Ronca G, Segnini D, Yu G. Effect of propionyl carnitine on energy charge and adenine nucleotide content of cardiac endothelial cells during hypoxia. *Int J Tissue React* 1991;13: 37–40
- De Sotomayor MA, Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Marhuenda E, Herrera MD. L-carnitine and its propionate: improvement of endothelial function in SHR through superoxide dismutase-dependent mechanisms. *Free Radic Res* 2007;41:884–891.
- De Sotomayor MA, Bueno R, Pérez-Guerrero C, Herrera MD. Effect of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on endothelial function of small mesenteric arteries from SHR. *J Vasc Res* 2007; 44:354–364.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.
- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on Mda as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:316–328
- Gucciardi A, Zaramella P, Costa I, Pirillo P, Nardo D, Naturale M., et al. Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spot and plasma of preterm and full-term newborns. *Pediatric Research* 2015;77:36–47.
- Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem* 2017;524:13–30
- Hess B, Saftig P, Hartmann D, Coenen R, Lu Ilmann-Rauch R, Goebel HH., et al. Phenotype of arylsulfatase A deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14821–26. doi:10.1073/pnas.93.25.14821
- Wu YP, Matsuda J, Kubota A, Suzuki K. Infiltration of haematogenous lineage cells into the demyelinating central nervous system of twitcher mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:628–639
- German DC, Liang CL, Song T, Yazdani U, Xie C, Dietschy JM. Neurodegeneration in the Niemann-Pick C mouse: glial involvement. *Neuroscience* 2002;109:437–50. doi:10.1016/S03064522(01)00517-6
- Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, Ryazantsev S, Li HH, Neufeld EF. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidosis I and IIIB. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100 :1902–1907. doi:10.1073/pnas.252784899
- Jeyakumar M, Thomas R, Elliot-Smith E, Smith DA, Van der Spoel AC, d'Azzo A et al. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain* 2003;126:974–987. doi:10.1093/brain/awg089.
- Jeyakumar M, Smith DA, Williams IM, Borja MC, Neville DC, Butters TD, et al. NSAIDs increase survival in the Sandhoff disease mouse: synergy with N butyldeoxynojirimycin. *Ann Neurol* 2004;56:642–9. doi:10.1002/ana.202429.
- Filippina L, Wayhs CY, Atik DM, Manfredini V, Herber S, Carvalho CG, et al. DNA damage in leukocytes from pretreatment mucopolysaccharidosis type II patients; protective effect of enzyme replacement therapy. *Mutation Research* 2011;721:206–210
- Signorelli SS, Fatuzzo P, Rapisarda F, Neri S, Ferrante M, Conti GO, et al. A randomised, controlled clinical trial evaluating changes in therapeutic efficacy and oxidative parameters after treatment with propionyl L-carnitine in patients with peripheral arterial disease requiring haemodialysis. *Drugs Aging* 2006;23(3):263–270
- Santo SS, Sergio N, Luigi DP, Giuseppe Ma, Margherita F, Gea OA, et al. Effect of PC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes-associated PAD. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(3):231





## POLİSİTEMİA VERA OLGULARINDA JAK2 V617F MUTASYON SIKLIĞI VE LABORATUVAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

### JAK2 V617F MUTATION FREQUENCY IN POLYCYTHEMIA VERA CASES AND ITS RELATIONSHIP WITH LABORATORY FINDINGS

Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Muhammet Yusuf TEPEBAŞI<sup>1</sup>, Halil ÖZBAŞ<sup>1</sup>, Pınar ASLAN KOŞAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE.

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE.

**Cite this article as:** Hekimler Öztürk K, Tepebaşı Y, Özbaş H, Aslan Koşar P. Polisitemia Vera Olgularında JAK2 V617F Mutasyon Sıklığı ve Laboratuvar Bulguları ile ilişkisi. Med J SDU 2021; 28(4): 573-577.

#### Öz

#### Amaç

Polisitemia vera (PV) miyeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. Janus tirozin kinaz 2 (JAK2) geni V617F mutasyonunun hastalığın moleküler patogenezinin temelini oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PV'lı hastalarda JAK2 V617F mutasyon sıklığı ve hematolojik parametreler ile arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmasına BCR-ABL negatif PV tanılı 18'i kadın, 60'ı erkek olmak üzere toplam 78 hasta dahil edildi. Hastalara ait poliklinik dosyaları incelenerek demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve JAK2 V617F mutasyon analiz sonuçları kaydedildi. JAK2 V617F mutasyon analizleri Real-Time PCR yöntemi ile yapıldı.

#### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 78 PV hastasının 21'inde (%26,9) JAK2 V617F mutasyonu saptandı. Mutasyon varlığı ve cinsiyet arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Mutasyon pozitifliğine göre yapılan gruplandırma JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalarda yaş, RBC,

RDW ve PLT seviyeleri açısından anlamlı derecede yüksek saptanırken (sırasıyla,  $p=0,000$ ;  $p=0,030$ ;  $p=0,028$ ;  $p=0,029$ ), serum demir düzeyi açısından anlamlı derecede düşük saptandı ( $p=0,036$ ). WBC, HB ve HCT seviyeleri her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ).

#### Sonuç

Mutasyonun prognostik değerini ve klinik ve laboratuvar değişkenleriyle ilişkisini göstermek için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Miyeloproliferatif bozukluklar, Polisitemia vera, JAK2 V617F

#### Abstract

#### Objective

Polycythemia vera (PV) is a clonal disease characterized by clonal proliferation of myeloid cells. It has been shown that the Janus tyrosine kinase 2 (JAK2) gene V617F mutation forms the basis of the molecular pathogenesis of the disease. In this study, it was aimed to examine the relationship between JAK2 V617F mutation frequency and hematological parameters in patients with PV.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** K.H.Ö. / kuyasozturk@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 04.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 31.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** K.H.Ö: 0000-0002-7075-8875; M.Y.T: 0000-0002-1087-4874;

H.Ö: 0000-0002-7561-1450; P.A.K: 0000-0003-2602-5145

## Material and Methods

A total of 78 patients, 18 female and 60 male, with PV were included in this retrospective cohort study. Demographic characteristics, laboratory findings and JAK2 V617F mutation analysis results were recorded by examining the outpatient clinic files of the patients. JAK2 V617F mutation analyzes were performed by Real-Time PCR method.

## Results

JAK2 V617F mutation was detected in 21 (26.9%) of 78 PV patients included in the study. There was no difference between the presence of mutation and gender ( $p>0.05$ ). In the grouping made according to mutation positivity, while age, RBC, RDW and PLT

levels were found to be significantly higher in patients with JAK2 V617F mutation (respectively,  $p=0.000$ ;  $p=0.030$ ;  $p=0.028$ ;  $p=0.029$ ), serum iron level was found to be significantly lower. ( $p=0.036$ ). WBC, HB and HCT levels were similar in both groups ( $p>0.05$ ).

## Conclusion

More comprehensive prospective studies are needed to demonstrate the prognostic value of the mutation and its relationship with clinical and laboratory variables.

**Keywords:** Myeloproliferative disorders, Polycythemia vera, JAK2 V617F

## Giriş

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), kemik iliğinde bir veya daha fazla miyeloid hücre soyunun çoğalması ve periferik kanda artan sayıda olgun ve olgunlaşmamış hücre ile karakterize klonal hematopoietik kök hücre bozukluklarıdır (1). Philadelphia-negatif (BCR-ABL negatif) olan bu miyeloproliferatif bozukluklara dahil olan üç ana hastalık; polisitemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve primer miyelofibrozdur (PMF). Bu hastalarda, Janus tirozin kinaz 2 (JAK2) geninin 14. ekzonunda, JH2 psödokinaz domaininde 617. pozisyonda (JAK2 V617F) valin ile fenilalanin aminoasitlerinin değişiminden oluşan tekrarlayan bir mutasyon bulunmaktadır (2). Bu mutasyon PV'lı hastaların yaklaşık %95'inde ve ET ve PMF'lu hastaların yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır (3, 4).

Polisitemi vera (PV), eritrosit kitlesinde artış ile karakterize, trombosit ve granülositlerin aşırı üretimini eşlik ettiği malign bir kök hücre hastalığıdır (5, 6). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı genetik bozukluklar üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, JAK2 genindeki V617F mutasyonunun, hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen janus kinaz sinyal verici ve transkripsiyon (JAK-STAT) yolağının kontrolsüz aktivasyonuna neden olduğu ortaya konulmuştur (7). Bu yolağın aktivasyonu, PV progenitör hücrelerinin aşırı duyarlılık gösterdiği sitokinlere maruz kalarak tirozin fosforilasyon aktivitesine yol açtığı gösterilmiştir (5, 8). JAK2 V617F mutasyonu PV ve eritroid progenitör hücreleri üzerindeki etkisi nedeniyle mükemmel bir hastalık belirticidir. Bu nedenle, hastalığın ilerlemesi, tedavisi ve yeni kemoterapötiklerin gelişimi, klonal granülositlerdeki mutant JAK2 alelinin oranındaki değişiklikler takip edilerek kolaylıkla değerlendirilebilmektedir (9).

Çalışmamızda BCR-ABL negatif PV'lı Türk hastalarda JAK2-V617F mutasyonunun sıklığını belirlemek ve bu hastaların JAK2-V617F mutasyonu ile hematolojik parametreleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Grubu

Araştırma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak oluşturulmuş bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (27.05.2021 tarihli ve 209 karar numaralı). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine Ocak 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında, polisitemia vera endikasyonu ve JAK2 V617F mutasyonu test istemi ile başvuran 18'i kadın, 60'ı erkek olmak üzere toplam 78 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Hematoloji polikliniğinde klinik parametreler, laboratuvar bulguları ve genetik test sonuçları ile birlikte değerlendirilerek polisitemia vera tanısı alan bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu verilere göre; JAK2 V617F mutasyon sıklığı hesaplandı ve JAK2 V617F+ ve JAK2 V617F- PV'lı hastalar arasında yaş, cinsiyet, WBC, RBC, HB, HCT, RDW, PLT, demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin değerleri karşılaştırıldı.

### DNA İzolasyonu ve Mutasyon Analizi

Hastalardan EDTA'lı tüplere 2 ml venöz kan alınarak spin kolon yöntemiyle (High pure PCR template preparation, Roche Diagnostic, USA) üretici talimatına uygun olarak DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA örnekleri mikrosantrifüj tüplere alınarak çalışma yapılana kadar  $-20^{\circ}\text{C}$  buzdolabında saklandı. Mutas-

yon tespiti için, DNA örnekleri buzdolabından alınarak çözdürüldü ve kısa spin atıldı. Mutasyona uğramış alelleri ayırt etmek için, alel spesifik oligonükleotid (ASO) RT-PCR tekniği kullanıldı. Primer problemleri, mutant (FAM), endojen (VIC) kontrolle spesifik primer prob (TaqMan) setlerini içerir. PCR bileşeni olarak, 2X master miks, mutasyon primer prob miks, ddH<sub>2</sub>O, pozitif kontrol kullanıldı. Hazırlanan karışım eşit şekilde kuyucuklara paylaştırıldıktan sonra 3 µl hasta DNA'sı eklendi. RT-PCR analizi, Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, Germany) ile üretici talimatına uygun olarak gerçekleştirildi. Real-time PCR basamakları; ilk denatürasyon (95°C'de 15 dk) ardından, 40 döngü amplifikasyon (95°C'de 15 dk, 60°C'de 40 dk) şeklinde uygulandı. Koşum sonucunda oluşan amplifikasyon profilleri değerlendirildi. Sadece endojen kontrolde amplifikasyon piki oluşmuş ise JAK2 V617F negatif, hem endojen kontrol hem hastada amplifikasyon piki oluşmuş ise JAK2 V617F pozitif olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında normal dağılılan sürekli değişkenler t-test ile, kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmamızda, 78 PV hastasında JAK2 V617F mutasyon sıklığı ve JAK2 V617F pozitifliği laboratuvar bulguları ile karşılaştırıldı. Hastalara ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo 1.'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 18'i (%23,1) kadın, 60'ı (%76,9) erkekti. Vakaların yaş ortalamaları 48,44±21,06 idi. Ortalama (±SS) WBC, RBC, HB, HCT, RDW, PLT, Demir, DBK, Ferritin değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. JAK2 V617F mutasyonu tüm hastaların 21'inde (%26,9) pozitif iken, 57'sinde (%73,1) negatif olarak saptanmıştır.

JAK2 V617F mutasyonu pozitif ve negatif olanlarda yaş, cinsiyet, WBC, RBC, HB, HCT, RDW, PLT, Demir, DBK ve Ferritin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 2). JAK2 V617F mutasyonunu taşıyanlar 60 yaş üstünde daha fazlaydı (p<0.05). JAK2 V617F mutasyonunu taşıyanlarda cinsiyet açısından fark saptanmadı. İki grup arasında serum WBC, HB, HCT ve ferritin düzeyleri arasında fark yoktu. JAK2 V617F mutasyonu pozitif olanlarda, negatif olanlara kıyasla serum RBC, RDW ve PLT düzeyleri anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla; p=0,030; p=0,028; p=0,029), serum demir düzeyi ise anlamlı derecede düşüktü (p=0,036).

Tablo 1

Polisitemia vera hastalarının demografik ve hematolojik özellikleri

Özellik	PV (N=78)
Yaş, ortalama (yıl)	48,44±21,06
Cinsiyet	
K	18(%23,1)
E	60 (%76,9)
WBC	10,16±11,35
RBC	5,1±1,57
HB	15,5±2,72
HCT	46,1±7,7
RDW	15,45±3,1
PLT	287,9±163,8
Demir	80,5±49,4
DBK	277,1±84,5
Ferritin	124,8±213,5
JAK2 V617F	
Pozitif	21 (%26,9)
Negatif	57 (%73,1)

E: Erkek; K: Kadın; WBC: Lökosit sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; HB: Hemogloblin; HCT: Hematokrit; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; PLT: Platelet sayısı; DBK: Demir bağlama kapasitesi. Ortalama değerler ±SS olarak verilmiştir.

Tablo 2

JAK2-V617F mutasyonuna göre hastaların demografik ve hematolojik özellikleri

Özellik	JAK2 V617F(+) N=21 (%26,9 )	JAK2 V617F (-) N=57 (%73,1)	P*
Yaş ≤60 >60	8(%38,1) 13(%61,9)	47(%82,5) 10 (%17,5)	0,000*
Cinsiyet K E	7(%33,3) 14(%66,7)	11(%19,3) 46(%80,7)	0,230
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	10,3±5,9	10,1±12,8	0,955
RBC (10 <sup>6</sup> /μL)	5,6±0,9	4,9±1,7	0,030*
HB (g/dL)	15,4±2,9	15,5±2,7	0,876
HCT (%)	46,8±8,2	45,8±7,6	0,648
RDW (%)	16,7±3,7	14,9±2,8	0,028*
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	354,04±246,9	263,5±113,5	0,029*
Demir (μg/dl)	59,9±38,4	88,5±51,2	0,036*
DBK (μg/dl)	309,9±74,6	265±85,4	0,060
Ferritin (ng/mL)	131,7±285,1	122,2±182,7	0,874

E: Erkek; K: Kadın; WBC: Lökosit sayısı; RBC: Eritrosit sayısı; HB: Hemogloblin; HCT: Hematokrit; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; PLT: Platelet sayısı; DBK: Demir bağlama kapasitesi. Ortalama değerler ±SS olarak verilmiştir. \*p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

## Tartışma

Literatürde PV'lı hastaların yaklaşık %95'inin JAK2 geni V617F mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir (3, 4). Bu nedenle JAK2 V617F mutasyonu BCR-ABL negatif PV için genetik bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (10). Bu çalışmada BCR-ABL negatif PV hastalarının JAK2 V617F mutasyon sıklığı ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda PV'lı hastaların %26,9'unda JAK2 V617F mutasyonu pozitif saptanırken, Zhang ve ark. (11) 28 PV hastasının 23'ünde (%82,1), Shen ve ark. (3) 35 PV hastasının 35'inde (%100), Kralovics ve ark. (12) 128 PV hastasının 83'ünde (%65), Karkucak ve ark. (12) 70 PV hastasının 56'sında (%80), Jones ve ark. (1) 72 PV hastasının 58'inde (%81), Jelinek ve ark. (29) 29 PV hastasının 25'inde (%86) pozitiflik saptanmıştır. Bildirilen oranlardaki farklılıklar örneklem büyüklüğü, hastalığın oluşmasındaki klinik varyasyonlar, toplumların çevresel ve genetik farklılıklarıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışılan yöntemlerin farklılığı, tanısal kesinlik, tetkik duyarlılığındaki farklılıklardan da kaynaklanabilir.

Kadın ve erkek hastalarımız arasında JAK2 V617F mutasyon varlığı açısından fark bulunmamıştır. Literatürde cinsiyet ile JAK2 V617F mutasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır (13).

Yaptığımız çalışmada, JAK2 V617F mutasyonunun tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisini de araştırdık. Mutasyon pozitifliğine göre yaptığımız grupta JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalarda yaş, RBC, RDW ve PLT seviyeleri açısından anlamlı yükseklik saptadık. Ek olarak, WBC, HB ve HCT seviyeleri her iki grupta benzerdi. Yapılan çalışmalarda JAK2 V617F mutasyonunun özellikle ileri yaşlarda görüldüğü gösterilmiştir (12, 14). Ünal ve ark. (15) çalışmamızla uyumlu olarak JAK2 V617F mutasyonu pozitif çıkan grupta negatif olanlara kıyasla yaş, RDW ve platelet seviyelerini anlamlı yükseklik saptamışlardır. Poopak ve ark., (16) PV'lı hasta grubunda JAK2 V617F mutasyonu taşıyanlarda WBC sayısını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. İlhan ve ark (14), idiopatik miyelofibrozis hastalarında JAK2 V617F mutasyonu taşıyanların platelet seviyelerini daha yüksek bulurken, bir başka çalışmada mutasyonu taşıyanlarda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (12). Singdong

ve ark. (17) JAK2 V617F mutasyonlu hastalarda HB, WBC seviyelerini yüksek, platelet seviyelerini düşük bulmuşlardır. PV'da eritrosit yapımının artmasına bağlı demirin transferi ile ferritin düzeylerinin düşmesi ve demir eksikliği oluşabilmektedir (18). Çalışmamızda, JAK2 V617F mutasyonu taşıyan hastalarda yüksek serum demir düzeyleri ve yüksek DBK düzeyleri saptamıştır. Ünal ve ark. (15) çalışmamızla uyumlu olarak mutasyon taşıyan grupta düşük demir, yüksek DBK seviyeleri bulmuşlardır. Bu sonuçlar, hastalık sınıflandırması ve prognozu için JAK2 mutasyonlarının tespitinin klinik önemini göstermiştir.

## Sonuç

Sonuç olarak, BCR-ABL negatif PV hastalarında JAK2 V617F mutasyonu pozitiflik oranı daha önce bildirilen oranlara göre daha düşük bulundu. Bu farklı sonucun, test yöntemlerinin ve duyarlılık oranlarının farklılığına bağlı olarak mutant alel yükü düşük olan hastaların gözden kaçabilmesine neden olması olabilir. Ayrıca örneklem büyüklüğü, hastalığın oluşmasındaki klinik varyasyonlar, popülasyon farklılıkları da söylenebilir. Gelecekte, tek bir tahlilde geniş multigen kapsamına izin veren hedeflenen yeni nesil dizileme yöntemiyle alel frekansına dayalı olarak mutant yükün saptanması sağlanabilecektir. Mutasyonun prognostik değerini ve klinik ve laboratuvar değişkenleriyle ilişkisini göstermek için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Araştırma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak oluşturulmuştur. Etik kurul onayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (Tarih: 27.05.2021, Karar No: 209)

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(6):2162-8.

2. Zhang S, Qiu H, Fischer BS, Li W, Duan L, Sun X, et al. JAK2 V617F patients with essential thrombocythemia present with clinical features of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2008 Apr;49(4):696-9.
3. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Pasweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.
4. Zhao S, Zhang X, Xu Y, Feng Y, Sheng W, Cen J, et al. Impact of JAK2 V617F Mutation Burden on Disease Phenotype in Chinese Patients with JAK2 V617F-positive Polycythemia Vera (PV) and Essential thrombocythemia (ET). *Int J Med Sci* 2016 ;13(1):85.
5. Geetha JP, Arathi CA, Shalini M, Srinivasa Murthy AG. JAK2 Negative Polycythemia Vera. *J Lab Physicians*. 2010;2(2):114-6.
6. Yönel İ, Sargın F. Polisitemia Vera: Patogenez, Teşhis Ve Tedavide Güncel Bilgiler. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* 2015;78(3):83-91.
7. Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfida A, Di Gennaro L. Polycythemia vera. *Intern Emerg Med* 2010;5(5):375-84.
8. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Dameshek's 54 year old speculation comes of age. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(1):5-12.
9. Nussenzweig RH, Swierczek SI, Jelinek J, Gaikwad A, Liu E, Verstovsek S, et al. Polycythemia vera is not initiated by JAK2V617F mutation. *Exp Hematol*. 2007 ;35(1):32.e1-32.e9.
10. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092-7.
11. Zhang S, Qiu H, Fischer BS, Li W, Duan L, Sun X, et al. JAK2 V617F patients with essential thrombocythemia present with clinical features of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):696-9.
12. Karkucak M, Yakut T, Ozkocaman V, Ozkalemkas F, Ali R, Bayram M, et al. Evaluation of the JAK2-V617F gene mutation in Turkish patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Mol Biol Reports* 2012;39(9):8663-7.
13. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, Elliott M, Mesa R, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106(3):631-5.
14. İlhan G, Karakuş S, Sahin IF. JAK 2V617F Mutation: Frequency and relation to clinical and laboratory features of BCR-ABL negative myeloproliferative diseases. *Uluslararası Hematol Derg* 2012;22(2):77-84.
15. Ünal K, Erdoğan S, Yılmaz FM. JAK 2 V617F gen mutasyon sıklığı ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisi. *Türk Biyokim Derg* 2014;39(1):93-8.
16. Poopak B, Hagh MF, Saki N, Elahi F, Rezvani H, Khosravipour G, et al. JAK2 V617F mutation in Iranian patients with myeloproliferative neoplasms: clinical and laboratory findings. *Turkish J Med Sci* 2013;43(3):347-53.
17. Singdong R, Siriboonpiputtana T, Chareonsirisuthigul T, Kongruang A, Limsuwanachot N, Sirirat T, et al. Characterization and Prognosis Significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR Mutations in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(10):4647.
18. Beutler E. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2001. 1357-1408 p.



## BENİGN KEMİK DIŞI KAYNAKLI KRANYOVERTEBRAL BÖLGE LEZYONLARI VE YAKLAŞIM

### BENIGN EXTRA-OSSEOUS LESIONS IN CRANIOVERTEBRAL JUNCTION AND APPROACH

Ali Serdar OĞUZUĞLU<sup>1</sup>, Nilgün ŞENOL<sup>1</sup>, Mustafa SADEF<sup>1</sup>, Hakan Murat GÖKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Oğuzoğlu AS, Şenol N, Sade M, Göksel HM. Benign Kemik Dışı Kaynaklı Kraniovertebral Bölge Lezyonları ve Yaklaşım. Med J SDU 2021; 28(4): 579-583.

#### Öz

##### Amaç

Kraniovertebral bileşkede (KVB) birçok farklı patoloji görülebilmektedir. En sık menenjiom olmak üzere, schwannom, ependimom, hemanjioblastom bu bölgede yerleşen kemik dışı kaynaklı benign lezyonlardır. Bu çalışmada, kliniğimize başvuran kraniovertebral bileşkede kemik dışı kaynaklı lezyonu olup, vertebral artere hakim olabilmek ve stabilizasyonun korunabilmesi için posterior yaklaşım yapılan ve enstrüman kullanılmayan hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Nöroşirürji kliniğine 2020 yılında başvuran ve opere edilen 3 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların 2'si erkek, 1'i kadın ve yaş ortalamaları 47 idi (37-66). Posterior yaklaşımla hemilaminektomi sonrası intraoperatif nöromonitör kullanılarak mikrocerrahi ile intradural lezyonlar çıkarıldı.

##### Bulgular

İki hastada patolojik tanı schwannom, bir hastada ise menenjiom olarak rapor edildi. Hastalarda postoperatif dönemde nörolojik defisit gelişmedi. Her 3 vakada da başlangıç motor evoked potansiyel (MEP) değerlerine göre kapanış MEP değerlerinde düzelme gözlemlendi (%4,3; %6,7; %9,4 düzelme).

#### Sonuç

Bu bölge lezyonlarına anterior ve posteriordan farklı şekillerde yaklaşımlar bildirilmiştir. Cerrahi teknikler değerlendirilirken mümkün olan en geniş ve en güvenli tümör rezeksiyonu yapabilmek öncelikli amaç olmalıdır. Stabilitenin korunduğu dorsal yerleşimli lezyonlarda enstrümansız posterior yaklaşım tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik dışı, Kraniovertebral bileşke, Posterior yaklaşım, Menenjiom, Schwannom

#### Abstract

##### Objective

Various pathologies can be seen in craniovertebral junction. Meningiomas, the most frequent, and schwannoma, ependimoma, hemangioblastoma are the benign extra-osseous lesions localized in this region. In this study, we aimed to evaluate the patients admitted to our clinic with an extra-osseous lesion in craniovertebral junction, and operated via posterior approach to dominate vertebral artery and preserve stabilisation, without an instrument.

##### Material and Methods

The data of 3 patients, admitted and operated in the neurosurgery department of Süleyman Demirel University, were evaluated. Two of the patients were male, and one of them was female, and the

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** N.Ş. / drnilgunsenol@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 02.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.06.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.S.O: 0000-0002-1735-4062; N.S: 0000-0002-1714-3150;

M.S: 0000-0001-9002-5591; H.M.G: 0000-0002-9417-0857

mean age was 47 (37-66). Microsurgical intradural lesion excision was done with posterior approach via using intraoperative neuromonitoring after hemilaminectomy.

### Results

The pathological diagnosis was schwannoma in 2 patients and meningioma in 1 patient. No neurological deficit was observed in the patients during postoperative period. Improvement was observed in closure motor evoked potansiyel (MEP) values (4.3%; 6.7%; 9.4% improvement) compared with initial values in all patients.

### Conclusion

Various approaches from anterior and posterior were reported in this region lesions. Performing the most possible extensive and reliable tumor resection should be the initial aim during the evaluation of surgical techniques. In the lesions localized dorsally posterior approach without instrumentation can be preferred with the protection of the stability.

**Keywords:** Extra-osseous, Craniovertebral junction, Posterior approach, Meningioma, Schwannoma

## Giriş

Primer spinal tümörler tüm santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %2-4'ünü oluşturmaktadır (1). Sinir kılıfı tümörleri tüm spinal kord tümörlerinin %30 kadarını oluştururken, baş boyun bölgesi yerleşimli schwannomaların oranı %10 olarak bildirilmiştir (2). Foramen magnum menenjiomlarının oranı ise %1,8-3.2'dir, bununla birlikte foramen magnum düzeyindeki benign tümörlerin %70'ini oluşturmaktadır (3-6).

Magnetik rezonans (MR) görüntüleri incelendiğinde schwannomalar T1 ağırlıklı sekanslarda %75 oranında izointens, T2 ağırlıklı sekanslarda %95 oranında hiperintens görülken, kontrastlı görüntülerde belirgin ve düzenli kontrast tutulumu gösterirler (7,8). Schwannomalar ile menenjiomalar arasında T1 sekanslı çalışmalarda belirgin farklılıklar görülmezken, T2 sekanslarda menenjiomalar izointens görüntü vermektedir. Yerleşim yerleri açısından bakıldığında schwannomalar genellikle omuriliğin arka veya arka-yan kısmında yerleşim gösterirken menenjiomalar ön-yan kısımda yerleşim göstermektedir (9).

Tedavi edilemeyen lezyonlar olarak kabul edilen bu bölge lezyonları için posterior servikal füzyonun 1927'de Foerster tarafından tanımlanmasının ardından birçok farklı teknik tanımlanmıştır (10,11). Bu bölge lezyonlarına yaklaşımda maksimum dekompresyon yapılabilecek giriş yerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Dekompresyon ve stabilizasyon için lezyonun lokalizasyonuna göre anterior, posterior veya lateral yaklaşım avantajları ve dezavantajları değerlendirilerek karar verilmelidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.02.2021 tarih

ve 119 karar sayısı ile uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

KVB lezyonu nedeni ile Süleyman Demirel Üniversitesi Nöroşirürji kliniğine 2020 yılında başvuran ve opere edilen 3 hasta sunuldu. Hastaların 2'si erkek, 1'i kadın ve yaş ortalamaları 47 (37-66) idi.

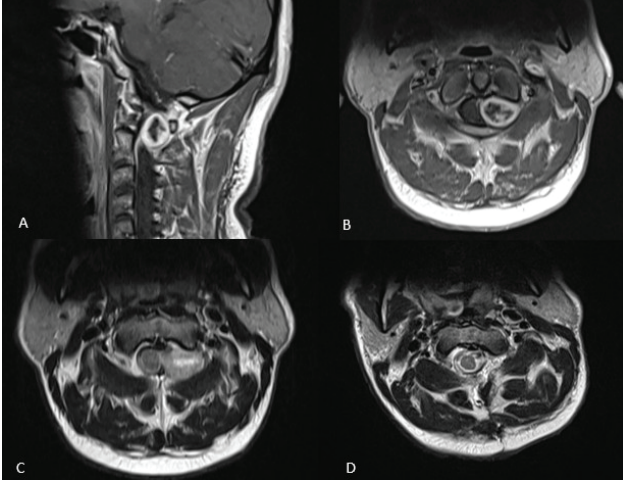
Olgu 1. Şiddetli baş dönmesi, ensede ağrı, kollarda güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvuran 38 yaşında erkek hastanın yapılan servikal MR tetkikinde atlantoaksiyel eklem düzeyinde sol yarıda ve sol nöral foramen ile ilişkili olduğu düşünülen, spinal kanalı sol yarı lateralden daraltan ve spinal kordu sağ tarafa doğru deplase eden, transvers çapları 20x11 mm olarak ölçülen, kontrastlı serilerde periferik kalın düzensiz şekilli kontrastlanması izlenen nodüler kitle lezyonu görülerek cerrahi planlandı (Resim 1 A-D). Nörolojik muayenede derin tendon reflekslerinde (DTR) artış olan hastanın modifiye McCormick skalası 1 (Bknz: Tablo 1) olarak değerlendirildi. Sol

**Tablo 1** Modifiye Mc Cormick Skala Açıklaması

I	Nörolojik olarak intakt, normal yürüyebilir, minimal disestezi
II	Çok hafif motor veya duyu defisiti olmakla beraber fonksiyonel bağımsızlık
III	Orta derecede defisit, sınırlı fonksiyon, ancak yardımla fonksiyonel bağımsızlık
IV	Ağır motor veya duyu defisiti, fonksiyonlar tamamen sınırlı, hasta bağımlı halde



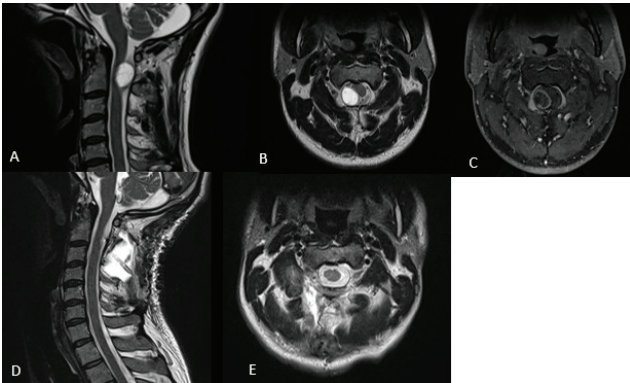
C1-2 hemilaminektomi sonrası nöromonitör eşliğinde mikrocerrahi ile intradural C1 sinir kökü ile bağlantılı kapsüllü sert kitle gross total çıkarıldı.



**Resim 1**

Preoperatif kontrastlı sagittal (A) ve kontrastlı aksiyel (B), T2 aksiyel (C), postoperatif T2 aksiyel (D) kesit MR görüntüleri

Olgu 2. Bir yıl önce C2 düzeyinde kitle tanısı alan ve başka bir merkezde takip edilen 37 yaşında erkek hasta, boyun ve kollarda ağrı şikayetlerinde artma olması nedeni ile kliniğimize değerlendirilerek cerrahi planlandı. Nörolojik muayenede; DTR'lerinde artış olan hastanın modifiye McCormick skalası 1 olarak değerlendirildi. Yapılan servikal MR tetkikinde; C2 vertebra düzeyinde dural kese içerisinde ekstraaksiyel yerleşimli 25 mm boyutunda T2 hiper T1 hipointens post kontrast görüntülerde çevresel kontrastlanan kitle lezyonu izlenmiş olup lezyonun spinal kordun sağ posteriorından sola deplase ettiği görüldü (Resim 2 A-E). C2 sağ hemilaminektominin ardından intraope-

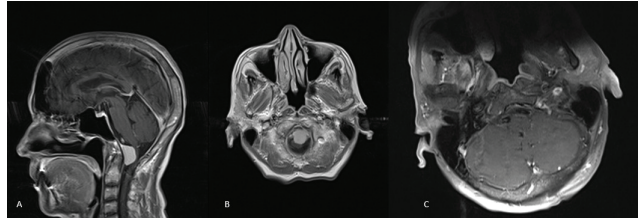


**Resim 2**

Preoperatif T2 sagittal (A), T2 aksiyel (B), kontrastlı aksiyel (C); postoperatif T2 sagittal (D), T2 aksiyel (E) kesit MR görüntüleri

ratif nöromonitör eşliğinde mikrocerrahi ile intradural ekstramedüller kistik içerikli kitle total olarak çıkarıldı.

Olgu 3. Boyun ağrısı, yürürken dengesizlik, kulaklarda çınlama şikayeti ile başvurduğu dış merkezde kitle lezyonu tespit edilerek kliniğimize yönlendirilen 66 yaşındaki bayan hastaya cerrahi planlandı. Nörolojik muayenesinde; DTR'lerde artış, Tandem yürüyüşü beceriksiz olan hasta McCormick skalası 2 olarak değerlendirildi. Yapılan kontrastlı servikal MR tetkikinde; foramen magnum düzeyinde beyin sapı sağ anterior laterale yerleşmiş, hafif kontrastlanma artışı gösteren kitle olduğu görüldü (Resim 3 A-C). Suboksipital kraniektomi, C1 laminektomi sonrası intraoperatif nöromonitör eşliğinde mikrocerrahi ile sol vertebral arter medialinden dura açılarak intradural ekstramedüller kitle gross total olarak çıkarıldı.



**Resim 3**

Preoperatif T1 kontrastlı sagittal kontrastlı (A), T1 kontrastlı aksiyel (B), postoperatif T1 kontrastlı aksiyel (C) kesit MR görüntüleri

## Bulgular

Nöromonitör eşliğinde yapılan her 3 vakada da preoperatif süreçte başlangıç MEP değerlerine göre kapanış MEP değerlerinde düzelme gözlemlendi (%4,3; %6,7; %9,4 düzelme). Histopatolojik değerlendirme sonucu 1. olgu kistik dejenere schwannom; 2. olgu selüler schwannom; 3. olgu sekretuar menenjiom (WHO Grade 1) olarak rapor edildi. Postoperatif nörolojik defisit olmayan hastalar şifa ile taburcu edildi.

## Tartışma

Kraniovertebral bileşkenin beyin sapı, kranial sinirler, vertebral arter veya dalları ile olan yakın ilişkisi nedeni ile bu bölge lezyonlarına yaklaşım çok ciddi sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle doğru yaklaşımın seçilmesi, anatomiye hakim olunması ve cerrahi tecrübe (yüksek mikrocerrahi beceri) oldukça önemlidir.

Literatürde klinik seriler genellikle 5-6 hasta ile en fazla 185 hastayı içerdiğinden (100 üzeri hasta bildiren sadece 3 merkez bildirilmiştir), yaklaşımları ve sonuç-

larını kıyaslamak ayrıca sistematize etmek çok mümkün değildir (12).

Bu bölgeye far lateral, modifiye far lateral, extended far lateral, extrem lateral, lateral, suboksipital, transkondiler, transoral, transpetrosal gibi birçok yaklaşım bildirilmiştir (12). Her ne kadar posterior konvensiyonel yaklaşımlara karşın anterior transoral, anterolateral transservikal, extrem lateral, far lateral, ve lateral yaklaşımlar savunulmuş ve tercih edilmiş olsa da posterior yaklaşımların aşikar avantajları söz konusudur (13,14). Anterior yerleşimli lezyonlar dışında bu yaklaşım (suboksipital kraniektomi ve servikal laminektomi) ile lezyona ulaşımın hızlı ve nispeten kolay olması cerrahların tercih sebebi olabilmektedir (6,15-17).

Goel ve ark. anterior foramen magnum menenjiomlarının çoğunun orta hat insizyonu ile geleneksel suboksipital yaklaşım ile çıkarılabileceğini bildirmişlerdir (13). Biz de hastalarımıza prone pozisyonda posterior orta hat hokey stick insizyon ile yaklaşmayı tercih ettik. Bu yaklaşımı tercih etmemizin nedeni diğer yaklaşımlar ile karşılaştırıldığında, oksipital kemiğe, atlasın arkına ve aksise daha kolay, hızlı ve güvenli ulaşım sağlayabilmek, bunun yanı sıra, atlas lateral kitlesinin ve oksipital kondilin çok drillenmemesi, hipoglossal sinir, vertebral arterin hasarlanmaması ve bu yapılara daha kolay hakim olabilmek, ayrıca spinal instabilite oluşturmamak idi. Nöromonitör eşliğinde yapılan her 3 vakada da başlangıç MEP değerlerine göre kapanış MEP değerlerinde düzelme gözlenmesi bu yaklaşımın etkili olduğunu gösteren önemli bir bulgudur.

Bunun yanı sıra özellikle C1 posterior arkının üzerinde bulunan vertebral arterin horizontal V3 segmentinin kolaylıkla ortaya çıkarılabilmesi, manipülasyonu ve proksimal kontrolünün sağlanabilmesi de bu yaklaşımın en önemli avantajlarından biridir. Daha lateral ulaşım sağlanması gereken durumlarda tüm yapılar görülebildiği için güvenli olarak oksipital kondil de alınarak açılış genişletilebilmekte, ayrıca transservikal, transoral hatta lateral yaklaşımlara göre daha geniş ve çok derinleşmeden açılış sağlanabilmektedir. Kondilin kısmi rezeksiyonu ile görüş açısının genişlediği gösterilmiş olsa da ameliyat süresinin uzaması, vertebral arter yaralanma riski, oksiput-C1 instabilitesinin oluşabilmesi nedeni ile tercih edilmeyebilir. Bunun yanı sıra postreolateral yaklaşım retrosigmoid yaklaşımla kıyaslandığında posterior fossada daha geniş bir ameliyat sahası sağlamaktadır (18).

Transoral yaklaşıldığı durumlarda BOS fistülü, menenjit, laterallere ulaşımında zorlanma, postoperatif instabilite riski artmaktadır (19,20). Aynı şekilde posterior yaklaşımlarda da kemik ve ligaman yapılarıdaki

destrüksiyon instabiliteye neden olabilirken, cerrahi sonrası da instabilite ortaya çıkabilmektedir (21). Bölge diziliminin bozulduğu durumlarda mutlaka füzyon cerrahiye dahil edilmelidir. Posterior servikal elemanlardaki azalan mekanik gücü ve anatomik kararsızlığı desteklemek, multiplanar hareketin sağlanması ve stres güçlerine direnmek amacıyla füzyon planlanabilir (22). Opere ettiğimiz her üç olguda da herhangi bir instabilite gelişmedi. Anterior yerleşimli tümörlerde tümöre bağlı nedenlerle (tümörün boyutu, invaziv olması, extradural uzanımının olması, vertebra arter tutulumunun olması, araknoid kılıfın olmaması) morbiditeler görülebilmektedir (12). Tümör rekürrensini önlenmesi için radikal diseksiyon bu lezyonlar için önemlidir. Ancak Zbaren ve ark., schwannomalar için sinir liflerini içeren total tm çıkarımı ile intrakapsüler enakülasyon arasında tümör rekürrensi açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (23). Menenjiomlarda debulking sonrası tümör rezeksiyonu daha lateral bir açıdan yaklaşıma gerek kalmamasını sağlamaktadır. Ayrıca bu yaklaşım, lateral yaklaşımla çok mümkün olmayan anterolateral, anterior foramen magnum ve klival duranın direkt görülmesine olanak sağlayarak, tutulan duranın rezeksiyonu ve koagülasyonunu kolaylaştırmaktadır. Goel, bu yaklaşım ile uygun olmayan açılımın neden olabileceği inkomplet çıkarımın söz konusu olmadığı ancak, vertebral arter, dalları veya kranyal sinirler ile ilişkisi nedeni ile inkomplet çıkarım olabileceğini, ayrıca bu yaklaşım ile dura ve katmanların kapatılmasının daha güvenli ve kolay olduğunu bildirmişlerdir (13).

1990'lardan sonra, özellikle de son yıllarda morbidite ve mortalitedeki azalma, teknolojik ilerlemeler ile daha iyi mikroskopların, gelişmiş real-time anjiyografinin, açılı endoskopların ve nöronavigasyonun kullanımı ile anatomiye daha hakim olabilmemizden kaynaklanmaktadır (24).

## Sonuç

Kaynamama, psödoartroz, enfeksiyon ve beyin omurilik sıvısı fistülü gibi önemli komplikasyonlardan kaçınmak, morbidite oranını azaltmak için dikkatli preoperatif hazırlık ile birlikte cerrahi tekniklerin dikkatli irdelenmesi ve daha geniş güvenli tümör rezeksiyonu yapabilmek öncelikle amaçlanmalıdır. Özellikle bu bölge lezyonlarında dokunun korunması yanı sıra beyinsapı basısı ve ödemin azaltılması cerrahide ana hedef olmalıdır. Her ne kadar terk edilmiş bir uygulanabilir teknik olarak görülsede instabilitenin bozulmadığı dorsal yerleşimli lezyonlarda enstrümanlı cerrahi tercih edilebilir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.02.2021 tarih ve 119 karar sayısı ile uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Kaynaklar

- Ali Özcan B, Fikret B, Murat B, Mehmet Feryat D, Nurcan Ö. Spinal intradural tümörlerin tedavisi. *Türk Nöroşir Derg* 2007;17(2):132-7.
- Kang GC, Soo KC, Lim DT. Extracranial non-vestibular head and neck schwannoma: a ten-year experience. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36(4):233-8.
- Mullan S, Naunton R, Hekmat-Panah J, Vailati G. The use of an anterior approach to ventrally placed tumors in the foramen magnum and vertebral column. *J Neurosurg* 1966;24:536-543.
- Yasuoka S, Okazaki H, Daube JR, MacCarty CS. Foramen magnum tumors: analysis of 57 cases of benign extramedullary tumors. *J Neurosurg* 1978;49:828-838.
- Levy Bay J, Dohn D. Spinal cord meningioma. *J Neurosurg* 1982;57:804-812.
- Scott EW, Rhoton AL Jr. Foramen magnum meningiomas, in Al-Mefty O (ed): *Meningiomas*. New York, Raven Press, 1991, pp543.
- Emel A, Adil Ö, Murat B, Hamza K. Intradural spinal kord basıları: Literatür araştırması ve ilk olgularımız. *Harran Tıp Fak Der* 2004;1(3):18-25.
- Ünal F. Spinal tümörler. Kaya A, Selçuk P, Necmettin P, Recai T, editörler. *Temel Nöroşirurji*. 1. Baskı. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2005. p.1124-30.
- Van Goethem JWA, Van den Hauwe L, Özsarlak Ö, De Schepper AM, Parizel PM. Spinal tumors. *Eur J Radiol* 2004;50(2):159-76.
- Pait TG, Al-Mefty O, Boop FA et al. Inside-outside technique for posterior occipitocervical spine instrumentation and stabilization: preliminary results. *J Neurosurg (Spine)* 1999;90:1-7.
- Foerster O. *Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände*. Berlin: Urban and Schwarzenberg. 1927.
- Paun L, Gondar R, Borrelli P, Meling TR. Foramen magnum meningiomas: a systemic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2021; doi.org/10.1007/s10143-021-01478-5.
- Goel A, Desai K, Muzumdar D. Surgery on anterior foramen magnum meningiomas using a conventional posterior suboccipital approach: a report on an experience with 17 cases. *Neurosurgery* 2001;49(1):102-107.
- Elsberg CA, Strauss I. Tumors of the spinal cord which Project into the posterior cranial fossa: report of a case in which a growth was removed from the ventral and lateral aspects of the medulla oblongata and upper cervical cord. *Arch Neurol Psych* 1929;21:261-273.
- Aras Y, Kırış T. Foramen magnum menengiömları. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2011;21(2):158-161.
- George B, Dematons C, Cophignon J. Lateral approach to the anterior portion of the foramen magnum. *Surg Neurol* 1988;29:484-490.
- Samii M, Klekamp J, Carvalho G. Surgical results for meningiomas of the craniocervical junction. *Neurosurgery* 1996;39:1086-1095.
- Sanai N, McDermott MW. A modified far-lateral approach for large or giant meningiomas of the posterior fossa. *J Neurosurg* 2010;112:907-912.
- Crockard HA, Sen CN. The transoral approach for the management of intradural lesions at the craniocervical junction: review of 7 cases. *Neurosurgery* 1991;28:88-97.
- Miller E, Crockard HA. Transoral transclival removal of anteriorly placed meningiomas at the foramen magnum. *Neurosurgery* 1987;20:966-968.
- Dickman C, Locantore J, Fessler R. The influence of transoral odontoid resection on stability of the craniocervical junction. *J Neurosurg* 1992;77:525-30.
- Vender JR, McDonnell DE. Management of lesions involving the craniocervical junction. *Neurosurgery Quarterly*. 2001;11(2):151-171.
- Zbären P, Markwalder R. Schwannoma of the true vocal cord. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:837-9.
- Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E, Smoll NR. Meningioma surgery- are we making progress. *World Neurosurg* 2019;125:e205-e213.



## DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF THE CARHART NOTCH IN PATIENTS WITH CHRONIC OTITIS MEDIA

### KRONİK OTİTİS MEDIA HASTALARINDA CARHART NOTCH'UNUN TANISAL ÖNEMİ

Ergin BİLGİN<sup>1</sup>, Aykut Erdem DİNÇ<sup>2</sup>, Duygu ERDEM<sup>1</sup>, Sultan ŞEVİK ELİÇORA<sup>1</sup>, Semih ALATAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Zonguldak Bülent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY

<sup>2</sup> Department of Otorhinolaryngology, Ekol Private Hospital, İzmir, TURKEY

**Cite this article as:** Bilgin E, Dinç AE, Erdem D, Şevik Eliçora S, Alataş S. Diagnostic Importance of the Carhart Notch in Patients with Chronic Otitis Media. Med J SDU 2021; 28(4): 585-590.

#### Öz

#### Amaç

Stapes fiksasyonuna bağlı otosklerozun neden olduğu yanlış sensörinöral kayıp, Carhart çentiği olarak bilinir. Bu çalışmanın amacı, kronik otitis media (KOM) hastalarında ameliyat öncesi ve sonrası odyometri sonuçlarını karşılaştırarak hava-kemik aralığı (HKA) ve kemik yolu (KY) işitme eşiklerinde meydana gelen değişiklikleri incelemek, hava yolu (HY) iletiminin KY iletimi üzerindeki etkilerini araştırmak, postoperatif HY'de iyileşmenin KY iyileşmesi üzerindeki etkilerini belirlemek, KOM'da Carhart çentiğinin varlığını tespit etmek ve cerrahinin Carhart çentiği üzerindeki etkilerini belirlemektir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya kliniğimizde Ocak 2012 – Mart 2017 tarihleri arasında tip 1 timpanoplasti uygulanan toplam 104 hasta dahil edildi. Preoperatif ve postoperatif 6. ay yapılan odyometrik değerlendirme sırasında ölçülen parametreler, 250-8.000 Hz frekanslarda HY işitme eşiklerini, 500-4.000 Hz'de KY işitme eşiklerini ve 500-4.000 Hz aralıklarla HKA değerlerini içermektedir.

#### Bulgular

Cerrahi öncesi 104 hastanın 46'sında (% 44,2) Carhart çentik mevcuttu. Bu hastaların 25'inde (% 54,3)

ameliyat sonrası Carhart çentiğinin düzeldiği görüldü ( $p = 0,029$ ).

#### Sonuç

Timpanoplasti sonrası, sağlam ve hareketli bir kemik-çik zinciri olan KOM olgularında 2.000 Hz'de HKA'daki belirgin iyileşme KY'de iyileşmeye yol açabilir. Carhart çentiği ayrıca KOM'da da mevcut olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Carhart notch, Saf ses odyometri, Kronik otitis media, Timpanoplasti

#### Abstract

#### Objective

The false sensorineural loss caused by otosclerosis due to stapes fixation is known as the Carhart notch. To examine the changes in air-bone gap (ABG) and bone-conduction (BC) hearing thresholds by comparing the preoperative and postoperative audiometry results in patients with chronic otitis media (COM), to investigate the effects of air conduction (AC) on BC, to determine the effects of postoperative improvement in AC on BC, to detect the presence of the Carhart notch in COM, and to determine the effects of surgery on the Carhart notch.

#### Material and Methods

A total of 104 patients who underwent type 1

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** E.B. / erginbilgin67@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** E.B: 0000-0001-7191-6209; A.E.D: 0000-0001-7006-7479;

D.E: 0000-0002-7973-2719; S.Ş.E: 0000-0002-2915-3727; S.A: 0000-0002-5492-8918

tympanoplasty between January 2012 - March 2017 in our clinic were included in this retrospective study. Parameters measured during the preoperative and postoperative sixth month audiometric evaluation comprised AC hearing thresholds at the frequencies of 250-8,000 Hz, BC hearing thresholds at 500-4,000 Hz, and ABG values at 500-4,000 Hz intervals.

## Results

Before surgery, the Carhart notch was present in 46 (44.2%) of the 104 patients. Postoperatively, the

Carhart notch was observed to have been corrected in 25 (54.3%) of these patients ( $p=0.029$ ).

## Conclusion

After tympanoplasty, significant improvement in ABG may lead to improvement in BC at 2,000 Hz in COM cases with an intact and mobile ossicular chain. The Carhart notch may also be present in COM.

**Keywords:** Carhart notch, Pure tone audiometry, Chronic otitis media, Tympanoplasty

## Introduction

Pathologies in the middle ear can prevent sound energy from reaching the inner ear. In this situation, there is deterioration of air-conduction (AC) thresholds (at least at certain frequencies) while bone-conduction (BC) thresholds are not affected [1]. Therefore, BC thresholds should be obtained as zero decibel (dB) or even better due to the occlusion effect. The resulting air-bone gap (ABG) can reach 60 dB. ABG can be observed in many middle ear pathologies. However, middle ear pathologies can also block BC and cause BC thresholds to worsen [2]. As a result, in addition to conductive hearing loss, the worsening of BC thresholds occurs [1,2]. For example, ossicular fixation caused by otosclerosis occurs at a lower ear resonance frequency of 2,000 Hz, which is lower than the normal BC threshold. Therefore, ABG expected in conductive hearing loss may decrease or disappear at around 2,000 Hz. The false sensorineural loss caused by otosclerosis due to stapes fixation is known as the Carhart notch (CN), which disappears when the middle ear resonance returns to normal after surgery [1]. There are studies in the literature that revealed the relationship between CN and middle ear pathologies (e.g., congenital or acquired ossicular chain anomalies and otitis media with effusion) [2,3]. A study published in 2002 reported five different pathways contributing to BC hearing: a) sound transmitted into the external ear canal, b) middle ear ossicles stability, c) stability of the cochlear fluids, d) compression of the cochlear walls, and e) pressure transmission from the cerebrospinal fluid [4]. Considering these different pathways, it can be thought that many different external or middle ear pathologies causing conductive hearing loss (in situations a or b) can contribute to CN formation by deteriorating BC [5]. Therefore, CN is not specific to otosclerosis which is characterized by conductive hearing loss.

There are only a few studies that discuss the changes in ABG, AC and BC thresholds changes and presence of CN in individuals underwent tympanoplasty due to chronic otitis media. The aims of this study were to examine the changes in air-bone gap (ABG) and BC hearing thresholds at the frequencies of 500, 1,000, 2,000 and 4,000 Hz by comparing the preoperative and postoperative sixth-month pure tone audiometry test results of patients that underwent type 1 tympanoplasty with the diagnosis of chronic otitis media, to investigate the effects of AC on BC, to determine the effects of postoperative improvement in AC on BC, to detect the presence of the CN in chronic otitis media, and to determine the effects of surgical treatment on the CN.

## Material and Methods

Prior to the study, ethical approval was obtained from the Bülent Ecevit University Clinical Research Ethics Committee (Date: 27.07.2016 – Number: 2016/09/07). The study was carried out with 104 patients who presented to the ear, nose and throat clinic of the hospital with the complaints of discharge from the ear and hearing loss between January 2012 and March 2017, received a diagnosis of chronic otitis media, and underwent type 1 tympanoplasty.

Chronic otitis media cases aged eight to 70 years that were intraoperatively confirmed to have an intact and mobile ossicular chain were included in the study. Patients with chronic otitis media progressing with a cholesteatoma or tympanic membrane retraction, those with intraoperative tympanosclerosis, and those with ossicular chain fixation or dislocation were not included in the study.

For the study, the audiology archive of the ear, nose and throat clinic of the university was retrospectively

screened. Parameters measured during the audiometric evaluation comprised AC hearing thresholds at the frequencies of 250, 500, 1,000, 2,000, 4,000 and 8,000 Hz, BC hearing thresholds at 500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz, and ABG values at 500-4,000 Hz intervals. The preoperative and early postoperative (six-month) pure tone audiometry test results of the 104 patients were compared in terms of ABG and BC decibels at the pure tone averages of 500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was undertaken using SPSS v. 19.0. The categorical variables were obtained as frequency and percentages, and continuous variables as median, minimum and maximum values. In the comparison of categorical variables between the groups, Yates' chi-square test was used. The Wilcoxon test was conducted to examine the variation between the dependent continuous variables. In all statistical comparisons,  $p$  values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

### Results

Considering the gender characteristics of the 104 patients included in the study, 59 (56.7%) were female

and 45 (43.3%) were male. When the patients were examined in terms of age, the minimum age was eight while the maximum age was 70 years. The mean age was calculated as 38 years.

The postoperative decrease in ABG at four frequencies (500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz) was found to be statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 1). While the changes in BC values at 500, 1,000 and 4,000 Hz was not statistically significant ( $p = 0.576$ ,  $p = 0.599$ , and  $p = 0.382$ , respectively), the decrease in BC at 2,000 Hz was statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 2). In other words, improvement in AC affected the BC hearing threshold at 2,000 Hz.

In this study, the CN was present in 46 (44.2%) of the 104 patients that underwent tympanoplasty. In 25 (54.3%) of these 46 patients, the CN was observed to have been corrected by surgery, which was statistically significant ( $p = 0.029$ ). In the patient group with the CN, the postoperative decreases in ABG were significant at all frequencies ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 0.004, and 0.003 for 500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz, respectively). There was a postoperative 5.76 dB improvement in the mean BC threshold value at 2,000 Hz, while the mean CN value was improved by 7.19 dB.

**Table 1** Preoperative and postoperative ABG values at 500-4000 Hertz frequency

	500 Hertz	1000 Hertz	2000 Hertz	4000 Hertz
<b>Preoperative</b>	30 dB (55-0)	25 dB (50-5)	15 dB (35-0)	25 dB (55-0)
<b>Postoperative</b>	12.5 dB (40-0)	15 dB (40-0)	5 dB (45-0)	15 dB (55-0)
<b>P value</b>	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

ABG:Air Bone Gap; dB:Desibel;  $p < 0.05$

**Table 2** Preoperative and postoperative BC thresholds

	500 Hertz	1000 Hertz	2000 Hertz	4000 Hertz
<b>Preoperative</b>	10 dB (35-0)	5 dB (45-0)	20 dB (75-0)	10 dB (65-0)
<b>Postoperative</b>	10 dB (45-0)	5 dB (45-0)	15 dB (60-0)	10 dB (75-0)
<b>P value</b>	0.576	0.599	$p < 0.001$	0.328

BC:Bone-Conduction; dB:Desibel;  $p < 0.05$

## Discussion

In the present study, we found significant improvement in ABG at all frequencies in the range of 500-4000 Hz, but in contrast to the improvement in AC in the middle ear, the BC threshold significantly improved only at 2,000 Hz after type 1 tympanoplasty. An audiometric finding characteristic of otosclerosis is an increase in bone conduction threshold with a peak at 2,000 Hz known as CN [1]. Although the notch occurs at 2,000 Hz, a reduction in bone conduction sensitivity is seen from 500 to 4,000 Hz which is, on average, 5 dB at 500 Hz, 10 dB at 1000 Hz, 15 dB at 2000 Hz, and 5 dB at 4,000 Hz. Carhart attributed this phenomenon to "mechanical factors associated with stapedial fixation." The CN is not a true indication of "cochlear reserve" and this apparent bone conduction loss may be corrected by surgical intervention [6]. Tonndorf explained that the middle ear contribution to the total bone conduction response consists of an ossicular inertial component and a middle ear cavity effect [6]. He found the magnitude of the CN depended on the extent the middle ear contributed to the total bone conduction response in each of the species tested. Further, he explained the frequency of the notch varied depending on the resonant frequency of the ossicular chain for bone-conducted signals. Based on the work of Tonndorf, it appears the CN peaks at 2,000 Hz due to the loss of the middle ear component close to the resonance point of the ossicular chain [6].

In an experimental study on human cadaveric specimens, Stenfelt et al. reported that at low frequencies, the ossicles vibrated with the surrounding bones, but at higher frequencies, they vibrated with larger movements compared to the surrounding bones [4]. This shows that the condition of the middle ear can be important in detecting the human BC threshold in the range of 1-3 kHz. In this study, we investigated the effect of improvement in ABG after surgery on the BC thresholds in patients diagnosed with chronic otitis media with an intact ossicular chain. The depression in BC at 2,000 Hz is known as the CN and is widely considered to indicate stapes fixation. However, only few studies have confirmed its usefulness in clinical practice. It has been reported that the middle ear does not contribute to BC at frequencies lower than 1,000 Hz [4]. In his study on human cadavers, Stenfelt noted a 5 to 10 dB decrease in BC at 1,200 to 2,700 Hz frequencies in the presence of incudostapedial joint disorders in the middle ear [5]. Kashio et al. attempted to formulate the presence/absence of the CN. They subtracted the mean BC level at 1,000 Hz and 4,000 Hz from the level at 2,000 Hz, and concluded that if the result was 10 dB or over, it indicated the presence

of the CN [7]. We applied this formula to the patients that underwent type 1 tympanoplasty to investigate the presence of the CN and determined how it was affected by improvement in ABG after surgery.

In their study, Kashio et al. divided the patients into three groups as stapes fixation, incudostapedial joint separation, and malleus and incus fixation, and determined the CN rate of these groups as 31.4%, 26.3% and 30%, respectively [7]. Similarly, Kumar et al., evaluating 95 ears with serous otitis, detected the CN in 37 (38.9%) ears [8]. In a study by Shishegar et al. examining otitis media cases with effusion, the CN positivity rate was found to be 44.9% [9]. The authors also separately discussed the CN-positive serous otitis cases with the symptoms of dullness, redness and swelling in the eardrum as the group with the significant CN and reported their rate as 25.3%. In another study, Ahmad and Pahor calculated the rate of the CN as 26% in their sample of 50 patients with secretory otitis media [10]. In the current study, we found that the CN was positive in 46 (44.2%) of 104 patients that underwent tympanoplasty. When compared to the above-mentioned four studies, the CN rate was higher among our patients.

Kumar et al. detected glue fluid during myringotomy in 36 of 37 ears with serous otitis and the CN, and determined the ABG levels of the 37 patients as 10 dB and above [8]. Shishegar et al. found the mean ABG level as 25.3 dB in CN-positive patients with serous otitis [9]. In our study, we determined the preoperative ABG level as 15 at 2,000 Hz in patients with chronic otitis. Kumar et al. also noted that the CN was a very important indicator providing an understanding of the presence of glue fluid in myringotomy in patients with serous otitis and concluded that myringotomy should be performed in cases of CN positivity, type B curve in the tympanogram, and ABG of  $\geq 30$  dB [8]. Similarly, in the study of Shishegar et al., a strong correlation was found between the presence of glue fluid in the middle ear and CN positivity, type B tympanogram, ABG > 20 dB [9]. In a study discussing the factors that have influence on BC thresholds changes in individuals operated due to chronic otitis media, the authors noticed statistically significant BC improvement after myringoplasty and in patients with intact ossicular chain [11]. In the same study, no BC thresholds improvement was observed in patients with ossicular chain defects. Therefore, we may draw the conclusion that only those surgical procedures that enable the restoration of physiological relationships in the ossicular chain along with the restoration of its characteristic resonance frequency will exert a positive influence on the inner ear.



In our study, after tympanoplasty, the mean BC threshold value at 2,000 Hz improved by 5.76 dB, and the mean CN value improved by 7.19 dB. Kashio et al. reported that among their patient groups of stapes fixation, incudostapedial joint separation, and malleus and incus fixation, the lowest improvement in the postoperative CN value at 2,000 Hz was obtained from the stapes fixation group [7].

Kashio et al. only compared the improvement in BC at 2,000 Hz with the improvement in ABG and found no relationship [7]. Neither Shishegar et al. nor Kumar et al. compared the improvement between the postoperative ABG and the postoperative BC at different frequencies [8,9]. In contrast, we did perform this comparison at all frequencies. When we evaluated improvement in the preoperative and postoperative mean ABG values and the improvement in the preoperative and postoperative mean BC threshold values in all patients, we found a significant relationship between these two variables at the frequencies of 500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz. Considering only the group of patients with the CN, a significant relationship was only observed at the frequencies of 1,000 and 2,000 Hz ( $p = 0.011$  and  $0.026$ , respectively).

Lastly, although the CN is generally accepted as a useful finding in the diagnosis of otosclerosis, a study by Wegner et al. showed that there was not sufficient evidence to support this idea [12]. Wegner et al., who reviewed the study of Kashio et al. [7] on the diagnostic value of the CN at 2,000 Hertz in the diagnosis of otosclerosis, argued that this study had a high level of bias due to small sample sizes (315 patients), blinded observers, lack of data, and poorly standardized test procedures [12].

## Conclusion

The CN, which is known to be specific to otosclerosis, can also be found positive in chronic otitis media affecting the middle ear. In this study, after the tympanoplasty, there was significant improvement in ABG at all frequencies in the range of 500-4000 Hz, but in contrast to the improvement in AC in the middle ear, the BC threshold significantly improved only at 2,000 Hz. This result shows that conductive hearing loss affects BC thresholds, and this effect is mostly seen at the level of middle ear resonance frequency. Tympanoplasty can lead to significant improvement in ABG and the BC level at 2,000 Hz in chronic otitis media cases with an intact and mobile ossicular chain.

## Limitations

This study has certain limitations. Due to its retrospective design, the records of the patients obtained from medical charts may have been inaccurate or missing. The limited number of patients was another limiting factor. Patient- and disease-related factors that may affect functional outcomes should also not be overlooked. Finally, we investigated the functional outcomes only at the postoperative sixth month.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Ethical approval was obtained from the Bülent Ecevit University Clinical Research Ethics Committee (Date: 27.07.2016 – Number: 2016/09/07).

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Carhart R. The clinical application of bone conduction audiometry. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1950;54:699-707. PMID: 15443033
2. Sakamoto T, Kakigi A, Kashio A, Kanaya K, Suzuki M, Yamasoba T. Evaluation of the Carhart effect in congenital middle ear malformation with both an intact external ear canal and a mobile stapes footplate. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73:61-67. <https://doi.org/10.1159/000323010>
3. Lee HS, Hong SD, Hong SH, Cho YS, Chung WH. Ossicular chain reconstruction improves bone conduction threshold in chronic otitis media. *J Laryngol Otol.* 2008;122:351-356. <https://doi.org/10.1017/S0022215107009474>
4. Stenfelt S, Hato N, Goode RL. Factors contributing to bone conduction: the middle ear. *J Acoust Soc Am* 2002;111:947-59 <https://doi.org/10.1121/1.1432977>
5. Stenfelt S. Middle ear ossicles motion at hearing thresholds with air conduction and bone conduction stimulation. *J. Acoust Soc Am* 2006;119:2848-58. <https://doi.org/10.1121/1.2184225>
6. Tonndorf, J. (1971). Animal experiments in bone conduction: Clinical conclusions. In I.M. Ventry, J.B. Chaiklin, & R.F. Dixon (Eds.), *Hearing measurement: A book of readings* (pp. 130-141). New York, NY: Appleton-Century-Crofts.
7. Kashio A, Ito K, Kakigi A. Carhart Notch 2-kHz Bone Conduction Threshold Dip A Nondefinitive Predictor of Stapes Fixation in Conductive Hearing Loss With Normal Tympanic Membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:236-40. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.14>
8. Kumar M, Maheshwar A, Mahendran S, Oluwasamni A., Clayton MI. Could the presence of a Carhart notch predict the presence of glue at myringotomy?. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:183-86. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2003.00682.x>
9. Shishegar M, Faramarzi A, Esmaili N, Heydari ST. Is Carhart notch an accurate predictor of otitis media with effusion?. *M. Int J Ped Otorhinolaryngol* 2009;73:1799-1802 <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.040>

10. Ahmad I, Pahor AL. Carhart's Notch: A Finding in Otitis Media With Effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;17:165-70. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(02\)00080-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(02)00080-0)
11. Wiatr, M., Składzień, J., Wiatr, A., Tomik, J., Stręk, P., & Medoń, D. (2015). Postoperative bone conduction thresholds changes in patients operated on chronic otitis media-analysis. *Otolaryngologia Polska*, 69(4). <https://doi.org/10.5604/00306657.1147030>.
12. Wegner A, Bitermann AJN, Hentschel MA, Van der Heijden GJM, Grolman W. Pure-tone Audiometry in Otosclerosis: Insufficient Evidence for the Diagnostic Value of the Carhart Notch 2013;149:528-32. <https://doi.org/10.1177/0194599813495661>

## ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ DEĞİŞİMİ VE OBEZİTEYE BAĞLI SAĞLIK KOMPLİKASYONLARI

### CHANGES IN BODY MASS INDEX AND OBESITY RELATED HEALTH COMPLICATIONS AMONG EARLY-STAGE BREAST CANCER

Muhammet Cüneyt BİLGİNER<sup>1</sup>, Halil KAVGACI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı, Trabzon, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Trabzon Medikal Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Trabzon, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Bilginer MC, Kavgacı H. Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Beden Kitle İndeksi Değişimi ve Obeziteye Bağlı Sağlık Komplikasyonları. Med J SDU 2021; 28(4): 591-597.

#### Öz

##### Amaç

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve multimodal tedaviler, sağ kalan meme kanserli hasta sayısında artışa neden olmuştur. Bu durum sağ kalımı artıracak değiştirilebilir risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Biz bu çalışmada erken evre meme kanserli hastaların takibinde ortaya çıkan beden kitle indeksi (BKİ) değişikliklerini ve bu değişikliklerin yol açabileceği obezite ile ilişkili sağlık sorunlarını tespit etmeyi amaçladık.

##### Gereç ve Yöntem

Kliniğimize başvuran "Erken evre meme kanseri" tanısı almış 142 hastanın BKİ (tanı anındaki), güncel BKİ (tanıta) ile karşılaştırılmıştır. BKİ'deki değişimlerle obezite ilişkili sağlık sorunları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

##### Bulgular

Hastaların ortalama yaşı  $52,7 \pm 1,1$  (31-78) olup tamamı kadın hasta idi. Tanı anında hastaların % 56,3 premenapozal, % 43,7 postmenapozal idi. Hastaların tanıda BKİ ortalaması  $27,9 \pm 5,3$  iken güncel BKİ ortalaması  $30,7 \pm 5,7$  olarak hesaplandı ( $p < 0,0001$ ). Hastaların %90,8'inde ( $n=129$ ) BKİ'de artış, %8'inde

( $n=11$ ) BKİ'de azalma, % 1,2'sinde ( $n=2$ ) ise BKİ'de değişim olmadığı tespit edildi. BKİ'de artış olan hastalar, hastalık yaşına göre incelendiğinde hastalığının ilk yılında olanlarda BKİ artışı  $2,1 \pm 1,6$  kg/m<sup>2</sup> iken hastalığının 5. yılı ve üzerinde olanlarda BKİ artışı  $4,0 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu ( $p < 0,017$ ). BKİ'nde artış tespit edilen hastaların %22,5'inde Diyabetes Mellitus, %46,5'inde hipertansiyon, %40,3'ünde hiperlipidemi ve %40,3'ünde dejeneratif osteoartrit tespit edildi. Hastalığın başlangıcına göre karşılaştırıldığında BKİ'de artış tespit edilen hastalarda tüm bu tanımlar anlamlı oranda daha yüksekti ( $p < 0,0001$ ).

##### Sonuç

Erken evre meme kanserli hastalarda BKİ artışı yaygın görülen bir problemdir. Kilo artışı obeziteye bağlı gelişen kronik hastalıklarda artışa neden olmaktadır. Meme kanseri hastalarını kilo artışı yönünden bilgilendirmek tedavi yönetiminin bir parçası olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Erken evre meme kanseri, Beden kitle indeksi, Obezite, Kronik hastalıklar

##### Abstract

##### Objective

Advances in imaging methods and multimodal

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Responsible author and contact address:** M.C.B. / cuneytbilginer@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 16.02.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.07.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.C.B: 0000-0002-7652-7648; H.K: 0000-0003-2511-2589

therapies have led to an increase in the number of breast cancer patients surviving. This suggests that modifiable risk factors that will increase survival should be investigated. In this study, we aimed to determine the changes in body mass index (BMI) that occur during the follow-up of patients with early stage breast cancer and the health problems associated with obesity that may be caused by these changes.

### Material and Methods

Basal BMI (measured at diagnosis) of 142 patients admitted to our clinic who were diagnosed with "early-stage breast cancer" was compared with the current BMI (tanita). The relationship between changes in BMI and obesity-related health problems investigated.

### Results

The mean age of the patients was  $52.7 \pm 1.1$  (31-78), and all of them were female. At the time of diagnosis, 56.3% of the patients were premenopausal and 43.7% postmenopausal. While the mean BMI of the patients at diagnosis was  $27.9 \pm 5.3$ , the current BMI was calculated as  $30.7 \pm 5.7$  ( $p < 0.0001$ ). It was determined that 90.8% ( $n = 129$ ) of the patients had

an increase in BMI, 8% ( $n = 11$ ) had a decrease in BMI, and 1.2% ( $n = 2$ ) had no change in BMI. When the patients with an increase in BMI were examined according to the age of the disease, the BMI increase was found to be  $2.1 \pm 1.6$  kg / m<sup>2</sup> in the first year of the disease, while the BMI increase was found to be  $4.0 \pm 2.9$  kg / m<sup>2</sup> in the 5th year and more of the disease ( $p < 0.017$ ). Diabetes Mellitus was detected in 22.5% of patients with an increase in BMI, hypertension in 46.5%, hyperlipidemia in 40.3% and degenerative osteoarthritis in 40.3%. All these diagnoses were significantly higher in patients with an increase in BMI compared to the onset of the disease ( $p < 0.0001$ ).

### Conclusion

Increased BMI is a common problem in patients with early stage breast cancer. Weight gain causes an increase in chronic diseases due to obesity. Informing breast cancer patients about weight gain should be a part of treatment management.

**Keywords:** Early-stage breast cancer, Body mass indeks, Obesity, Chronic diseases

## Giriş

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipidir (1). Erken evre meme kanseri; meme ve axiller lenf noduna sınırlı meme kanseri olarak tanımlanır (evre I, evre IIA, evre IIB (pT2N1) (2,3)). Görüntüleme ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler meme kanserli hastaların beklenen yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır (4). Hastalardaki uzun yaşam süresi sağkalımı artıracak risk faktörlerinin araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. Kanser hastalarının artan yaşla birlikte fiziksel aktivitelerinin azaldığı, kalori alımında artışla birlikte kilo aldığına dair göstergeler vardır (3,5). Kilo alan meme kanserli hasta; adipoz dokuda artış ve yağsız dokuda kayıplar "sarkopenik obezite" olarak bilinen fenotipe neden olmaktadır (6,7). Irwin ve arkadaşlarının geniş hasta popülasyonlu çalışmasında hastaların %68' inde kilo artışı görülmüştür (8). Erken evre meme kanserli hastalarda hastalık süresi ile orantılı olarak kilo artışının devamlılık gösterdiği görülmüştür (4). Bu durum hastaların uzun yaşam süresiyle birlikte obeziteye bağlı klinik sorunlarla (Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (KAH), Dejeneratif Osteoartrit (OA), Hiperlipidemi (HL)) karşılaşabileceğini düşündürmektedir (9, 10, 11). Biz bu çalışmada erken evre meme kanserli hastaların takibinde ortaya çıkan beden kitle indeksi (BKİ) değişik-

likleri ve bu değişimin yol açtığı olası sağlık problemlerini tespit etmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza kliniğimize ayaktan başvuran "Erken evre meme kanseri" tanısı almış hastalar dahil edildi (evre I, evre IIA, evre IIB (pT2N1) (2,3). 18 yaş altı, evre 3 ve evre 4 meme kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya alınmadı. Meme kanseri tanısı alındığında bakılan boy (metre) ve kilo (kilogram) ölçümleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların kendi bildirimleri esas alınarak; yaşı, hastalık süresi, aldığı endokrin tedaviler, tanıdaki menapozal durum ve meme kanserine yakalanmadan önce varolan kronik hastalıkları kayıt edildi. Hormon reseptör negatif olup hormon replasman tedavisi (HRT) verilmeyen hastalar endokrin tedavi almayan grup olarak sınıflandırıldı. HRT tedavisine önce tamoksifen ile başlayıp sonra aromataz inhibitörüne geçen hastalar tamoksifen + aromataz inhibitörü alan hasta grubu olarak sınıflandırıldı. Polikliniğe başvuru sırasındaki beden kitle indeksi, vücut yağ oranı ve vücut yağ miktarı tanita cihazı (TBF-300A Total Body Composition Analyzer) ile ölçüldü. Bu veriler güncel ölçüm olarak not edildi. Bu ölçüm verileri kullanılarak, hastanın vücut ağırlığını (kg), boyunun (metre) karesine bölerek BKİ (kg/

m<sup>2</sup>) hesaplandı. BKİ'ndeki değişim; güncel BKİ'nin bazal BKİ değerinden çıkarılarak farkın hesaplanması ile hesaplandı. Obezite evrelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) oluşturmuş olduğu kriterler esas alınarak yapıldı (12,13). Buna göre BKİ <18.5 kg/m<sup>2</sup> düşük kilolu, 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup> normal, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> hafif kilolu, 30-39.9 kg/m<sup>2</sup> hafif/orta derece obezite, >40 kg/m<sup>2</sup> morbid obez olarak sınıflandırıldı (12,13). Vücut yağ oranı ölçümü 20-40 yaş % 21 - 33 normal, >% 39 obezite, 40-60 yaş % 23 - 34 normal, >% 40 obezite, 60-80 yaş % 24 - 36 normal, >% 42 obezite olarak gruplandırıldı (12,13). Hastaların meme kanseri tanısı aldıktan sonra diyet ya da egzersiz durumu çalışmada sorgulanmadı. Kilo değişimi gözlemsel olarak değerlendirildi. DM, HT, HPL, KVSH, OA tanıları için kılavuz bilgileri esas alındı. Hastaların rutin kontrolleri sırasında JNC-7 tanı kriterleri esas alınarak tekrarlayan kan basıncı ölçümleri 140/90 mmhg üstü ölçülen hastalar "Tanı sonrası HT"(14), açlık plazma glukozu 126 mg/dl veya random plazma glukozu 200 mg/dl üstü ölçülen hastalar "Tanı sonrası DM" (15), kolesterol değerleri yüksek olup NCEP ATP III kılavuzuna göre hiperlipidemi tanısı alan hastalar "Tanı sonrası HL" olarak kabul edildi (16) American Collage of Rheumatology tarafından geliştirilen klinik tanı kriterlerine uyanlar "Tanı sonrası dejeneratif OA hastalığı" olarak kabul edildi (17). Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylandı (Tarih: 15/7/2010, Numara: 2010/46). Tüm deneklerden çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve yüzde oranların verildiği tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Karşılaştırma çalışmalarında verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Samp-

le Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımlı gruplarda, normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin analizinde Paired-t test, kategorik verilerin analizinde ise ki-kare uygulanmıştır. Bağımsız gruplarda, normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin analizinde t-test, normal dağılıma uymayan ölçümsel verilerin analizinde ise Mann Whitney U uygulanmıştır. Karşılaştırılan grup sayısının 3'ün üstünde olduğu ölçümsel verilerin analizinde ANOVA uygulanmış ve varyansların homojen dağıldığı gruplar Bonferroni ile homojen dağılmadığı gruplar ise Tamhame ile karşılaştırılmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 142 erken evre meme kanseri hastasının ortalama yaşı 52.7±1.1 (31-78) yıl olup tamamı kadındı. Ortalama hastalık süresi 3.97±3.72 yıl (1-20 yıl) idi. Hastaların tanıda %56.3'ü (n=80) premenapozal, %43.7'si (n=62) postmenapozaldı. Hastaların %32.3'ü (n=46) hiçbir endokrin tedavi almıyorken, %39.4'ü (n=56) tamoksifen, %16.2'si (n=23) aromataz inhibitörü, %7.1'i (n=10) tamoksifen+ aromataz inhibitörü, %5.0'i (n=7) tamoksifen+ GnRH analogu kullanıyordu. Meme kanseri evrelemesine göre %26.0'sı (n=37) evre 1 hasta, %47.1'i (n= 67) evre 2 hasta, %26.9'u (n= 38) evre 3 hastalardan oluşuyordu. Hastaların bazal BKİ ortalaması 27.9±5.3 (16,2- 44,2) kg/m<sup>2</sup> iken, güncel BKİ ortalaması 30.7 ± 5.7 (18.2-48.0) kg/m<sup>2</sup> idi (p<0.0001). Hastaların güncel vücut yağ oranı ve miktarı tabloda verilmiştir (Tablo-1). Hastaların %90.8'inin (n=129) BKİ'nde artış, % 1.2'sinde (n=2) BKİ sabit, %8'inin (n=11) BKİ'nde azalma tespit edildi. DSÖ'nün BKİ sınıflamasına göre tanıda hastaların %33.9'unun (n=48) normal ya da zayıf, %35.2'sinin (n=50) hafif kilolu, %28.8'inin (n=41) hafif/orta derece obezite, %2.1'inin (n=3) morbid obezite grubunda yer aldığı tespit edildi. Güncel değerlendirmede bu hastaların %11.3'ünün (n=16) normal ya da zayıf, %39.4'ünün (n=56) hafif

Tablo 1

Hastaların güncel vücut yağ oranı ve miktarına göre dağılımı

	Normal	Hafif kilolu	Obez
<b>Hasta sayısı (n=142)</b>	(n =33)	(n=39)	(n=70)
<b>Vücut yağ oranı (%)</b>			
Ortalama	% 30,5	%37,6	%45,1
Aralık	% 15-36,3	% 35-42	%40-57
<b>Vücut yağ miktarı (kg)</b>			
Ortalama	18,7	28,2	37,6
Aralık	8,3-27	21,5-39,6	35-42

kilolu, %42.3'ünün (n=60) hafif/orta derece obezite, %7.0'sinin (n=10) morbid obezite grubunda yer aldığı görüldü. Hastaların %33.9'u (n=48) tanıda BKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'nin altında iken güncel değerlendirmede bu oranın %11.3'e (n=16) düştüğü görüldü. Hastalık süresine göre hastaların %21.1'i (n=30) 1.yılındaki hastalar, %23.2'si (n=33) 2.yılındaki hastalar, %16.9'u (n=24) 3.yılındaki hastalar, %9.9'u (n=14) 4.yılındaki hastalar, %28.9'u (n=41) >5. yılındaki hastaları içeriyordu. Hastalar (n=142) hastalık süresine göre gruplandırıldığında, yılların tamamında BKİ'nde anlamlı artışlar olduğu tespit edildi (Tablo-2). Yıllara göre BKİ'ndeki artış miktarları kendi arasında (n=142) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0,148). BKİ'de artış olan hastalarda (n=129), hastalık süresi 1 yıldan az olan hastalarda BKİ'ndeki artış en az iken (2.1±1.6 kg/m<sup>2</sup>), hastalık süresi 5 yıl ve üstünde olan hastalarda en fazla (4.0±2.9 kg/m<sup>2</sup>) olduğu tespit edildi (p<0.017). Diğer yıllar arasında fark tespit edilmedi. Tanı anında (n=142) premenapozal dönemde olanların BKİ'ndeki artış 3.6±3.2 kg/m<sup>2</sup> iken, postmenapozal

dönemde olan hasta grubunda 1.6±2.2 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi (p<0.0001). Yalnızca BKİ'de artış olan hastalardan (n=129) premenapozal dönemde olanlarda BKİ'ndeki artış 4.1±3.0 kg/m<sup>2</sup> iken postmenapozal dönemde olan hastalarda 2.2±1.3 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi (p<0.0001). Endokrin tedavi alan hasta grubunda (n=96) BKİ'ndeki artış 2.8±3.2 kg/m<sup>2</sup> iken endokrin tedavi almayan hasta grubunda (n=46) 2.5±2.2 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi (p<0.636). Yalnızca BKİ'de artış olan hastalar (n=129) arasında, endokrin tedavi alan hastalarda (n=87) BKİ'ndeki artış 3.5±2.9 kg/m<sup>2</sup> iken almayan hastalarda (n=42) 2.9±2.0 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edildi (p<0.133). Hastalar (n=142) aldığı endokrin tedavi tipine göre karşılaştırıldığında BKİ artışları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0.774). BKİ'nde artış olan 129 hasta karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark görülmedi (p<0.054). BKİ'nde artış olmayan hasta grubunda 1 yeni D.M vakası (p <1.000), BKİ'nde artış olan grupta ise 20 yeni DM vakası tespit edildi (p< 0.0001). BKİ'nde artış olmayan grupta 1 yeni HT vakasına varken (p<1.000), BKİ'de artış olan grupta

**Tablo 2** Hastaların hastalık süresine göre BKİ değişimi

Hastalık süresine göre (n=142)	Tanıda BKİ ortalaması (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	Güncel BKİ ortalaması (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	Fark (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	p
1.yıl (n=30)	26,9 ± SD 4,7	28,5 ± SD 4,6	1,6 ± SD 2,0	<0,0001
2.yıl (n=33)	28,9 ± SD 5,5	32,2 ± SD 6,1	3,3 ± SD 2,6	<0,0001
3.yıl (n=24)	28,0 ± SD 4,8	30,5 ± SD 5,9	2,5 ± SD 2,4	<0,0001
4.yıl (n=14)	26,6 ± SD 7,0	30,0 ± SD 7,2	3,4 ± SD 4,0	<0,007
5.yıl ve üstü (n=41)	28,2 ± SD 5,2	31,2 ± SD 5,3	3,0 ± SD 3,5	<0,0001

**Tablo 3** BKİ'de artış olan grupta obeziteye bağlı komplikasyonlar

(n=129)	Meme kanseri tanısından önce		Meme kanseri tanısından sonra		p
	Yok	Var	Yok	Var	
<b>Diyabetes mellitus</b>	% 93 (n=120)	% 7 (n=9)	% 77,5 (n=100)	% 22,5 (n=29)	< 0,0001
<b>Hipertansiyon</b>	% 77,5 (n=100)	% 22,5 (n=29)	% 53,5 (n=69)	% 46,5 (n=60)	< 0,0001
<b>Hiperlipidemi</b>	% 93,8 (n=121)	% 6,2 (n=8)	% 59,7 (n=77)	% 40,3 (n=52)	<0,0001
<b>Dejeneratif osteoartrit</b>	% 83,7 (n=108)	% 16,3 (n=21)	% 59,7 (n=77)	% 40,3 (n=52)	< 0,0001

31 yeni HT vakası tespit edildi ( $p<0,0001$ ). BKİ'nde artış olmayan grupta 3 yeni hiperlipidemi vakası ( $p<0,125$ ), BKİ'de artış olan grupta 44 yeni hiperlipidemi vakası görüldü ( $p<0,0001$ ). BKİ'de artış olmayan grupta 2 yeni OA vakası ( $p<0,500$ ), BKİ'de artış olan grupta ise 31 yeni OA vakası tespit edildi ( $p<0,0001$ ). BKİ'de artış olan grupta KAH vakalarında istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış tespit edilmedi ( $p<1,000$ ) (Tablo-3).

## Tartışma

Meme kanserli hastalarda kilo değişimiyle ilgili araştırmalar, adjuvan kemoterapi sonrası hastaların kilo aldığının görülmesiyle başlamıştır (18). Bu hastalarda kilo artışı antiemetik ve adjuvan tedavilere bağlanmıştır (18, 19, 20). Goodwin PJ ve ark. non-metastatik meme kanserli hastaların tanıdan 1 yıl sonra %84'ünde kilo artışı olduğunu tespit etmiştir (21). Irwin ve ark. non-metastatik meme kanserli hastaları tanı sonrası 2 yıl takip etmiş ve hastaların %68'inde kilo artışı olduğunu rapor etmiştir (8). Biz çalışmamızda; hastaların büyük bir kısmının (%90,8) BKİ'nde artış olduğunu tespit ettik. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir (8,21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erken evre meme kanserli hastaların tanıda, kemoterapi sonrası ve kemoterapiden 1 yıl sonra BKİ'ne bakılmıştır. Hastaların BKİ ortalaması; tanıda  $27,1\pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, kemoterapi sonrası  $27,8\pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>, tanıdan 1 yıl sonra ise  $2,3\pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir. Kemoterapi sonrası hastaların % 67'sinin BKİ'de artış tespit edilirken, kemoterapiden 1 yıl sonra bu oranın %72'ye yükseldiği görülmüştür (22). Kemoterapi sırasında kilo artışının nedeni kahverengi yağ dokusu aktivitesinde azalma ile açıklanmaktadır (23). Daha önce yapılan bir çalışmada meme kanserli hastalarda kilo artışının ilk yıllarda daha fazla olduğu görülmüş (4). Biz hastalık süresi arttıkça BKİ'ndeki artışın daha fazla olduğunu bulduk. Çalışmamız yıllara göre bağımsız hasta grupları içerdiğinden farkın kümülatif BKİ artışından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Meme kanserli hastalarda azalan fiziksel aktivitenin ölüm riskini 4 kat artırdığı, artan fiziksel aktivitenin ise ölüm riskini %45 azalttığı rapor edilmiştir (24). Haftada 3-5 saat yürüyüşe eşdeğer yapılan fiziksel aktivitenin ölüm riskini azalttığı da belirtilmektedir (25). Bu konuda hastaların bilgilendirilmesi ve egzersiz konusunda teşvik edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Goodwin ve ark. yaptığı çalışmada tanıda premenopozal dönemde olmayı kilo artışı açısından daha riskli bulmuştur (21). Bu veri daha sonra birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (26). Biz çalışmamızda BKİ'de artışı, tanıda premenopozal dönemde olan hastalarda daha yüksek bulduk. Tanıda premenapo-

zal dönemde olmanın kilo artışına etkisi; verilen tedavilere bağlı menapozun indüklenmesiyle ilişkilendirilmektedir (27, 28). Menapoz ile ilişkili olarak yağsız vücut kitlesinde azalma ve vücut yağ dağılımında değişim görülmektedir. (27, 28). Meme kanserli hastalarda endokrin tedavinin kilo değişimine etkisi ilk Hoskin ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Tamoksifenin kullanan hastalarda kilo artışının daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir (29). Daha sonra yapılan diğer bir çalışmada tamoksifen tedavisinin kilo artışına etkisi görülmüştür (30). Biz çalışmamızda endokrin tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasında BKİ değişimi açısından fark tespit etmedik.

Yapılan çalışmalarda meme kanserli hastalarda, obezite ile toplam yaşam süresi arasında negatif bir ilişki saptamıştır (31,32,33). Çalışmamızdaki en önemli bulgu, meme kanserli hastalarda obeziteye bağlı gelişen komorbid hastalıklardaki artıştır. Kilo artışı olan hastalarda yeni tanı DM, HT, HL, OA vakalarında anlamlı artışlar bulduk. Ancak KVSH'da artış tespit etmedik. Bunu iki nedene bağladık. Birincisi KVSH taramamız, hastaların kendi bildirimlerine göre yapılması ve hastalık semptomatik hale gelene kadar tespit edilememesidir. İkincisi ise kalp hastalıklarına yakalanan hastaların erken ölümlerine bağlı olarak hasta sayısının az olmasıdır. Meme kanserli hastalarda görülen komorbid hastalıkların normal kadın popülasyonuna göre daha fazla görüldüğüne ait çalışmalar vardır. 17 yıllık bir takip çalışmasında, 4414 meme kanseri hastasının 942'sinde kardiyovasküler olay tespit edilmiş ve toplamda 167 hastanın kardiyovasküler hastalıklara bağlı öldüğü belirtilmiştir. Bu sonuç meme kanserli hastaların genel kadın popülasyonuna göre artmış kardiyovasküler risk taşıdığını göstermektedir (34). Ayrıca bu hastaların takipleri sırasında, %26 'sında HT, %9'unda DM, %10'unda HL tespit edilmiştir (34). Çalışmada bu hastalıklar ile BKİ değişiklikleri arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz DM, HT, HL vakalarında artış ileride bu hastaların kardiyovasküler hastalık için büyük risk taşıdığını düşündürmektedir. Sadece BKİ'ndeki artış bile kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitede artışa neden olmaktadır (9, 35). Meme kanseri teşhisi sonrası her 5 kg'lık artışın kardiyovasküler hastalık mortalitesini %19 oranında artırdığı tespit edilmiştir (36). Ayrıca meme kanserli hastalarda tanı sonrasında kilo artışının, hem rekürrens hem de mortalite açısından artmış bir riske sahip olduğu belirtilmektedir (37, 38). Çalışmamızın limitasyonları hastaların meme kanseri tanısı almadan önce obezite ilişkili hastalıkların tespitinde kendi bildirim esas alınmış olması ve kronik hastalıklar açısından başlangıçta tetkik edilmiş olmasıdır.

## Sonuç

Erken evre meme kanserli hastalardaki kilo artışı, bu hastalar için ciddi bir sağlık problemidir. Hastaların yaşam süresindeki artış ve tanıda premenapozal dönemde olmak BKİ artışı için ilave risk oluşturmaktadır. Bu hastalarda obezite ilişkili hastalıklarda artış dikkat çekmektedir. Meme kanserli hastalar rutin kontrollerinde kilo değişimi ve obezite ilişkili hastalıklar açısından dikkatli bir şekilde izlenmeli ve bilgilendirilmelidir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylandı (Tarih: 15/7/2010, Numara: 2010/46)

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman (Funding)

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin* 2018; 68, 394–424.
- Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):149-154.
- Ekenga CC, Wang X, Pérez M, Schootman M, Jeffe DB. A Prospective Study of Weight Gain in Women Diagnosed with Early-Stage Invasive Breast Cancer, Ductal Carcinoma In Situ, and Women Without Breast Cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(4):524-533.
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019; Sep 23;5(1):66.
- Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J* 2007; 13: 258–265.
- Van den Berg MMGA, Kok DE, Visser M, de Kruif JTCM, de Vries Y, et al. Changes in body composition during and after adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy in women with breast cancer stage I-IIIb compared with changes over a similar time-frame in women without cancer. *Support Care Cancer* 2020; 28(4):1685-1693.
- Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 183–191.
- Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 774–782.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Carmen Rodriguez, Clark W Heath. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-1105.
- Kopelman P: Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.
- Aziz NM: Long-term survivorship: Late effects, in: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE (ed): *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology* (ed 2). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1019-1033
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
- World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Date of access: 8 December 2017.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252.
- Hanas R, John G; International HBA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1903-1904.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497
- Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. *Kelley. s Textbook of Rheumatology* (6th ed), Saunders Company, 2001; volume II.
- Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5: 195–200.
- Van den Berg MM, Winkels RM, de Kruif JT, van Laarhoven HW, Visser M, de Vries JH et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017; 17(1):259.
- Schvartsman G, Gutierrez-Barrera AM, Song J, Ueno NT, Peterson SK, Arun B. Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes. *Cancer Med*. 2017; 6(11):2515-2522
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCreedy D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 120–129
- Basaran, G., Turhal, N. S., Cabuk, D., Yurt, N., Yurtseven, G., Gumus, M. et al. Weight gain after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer in Istanbul Turkey. *Med Oncol*. 2011; 28(2):409-415..
- Ginzac A, Barres B, Chanchou M, Gadéa E, Molnar I, Merlin C, et al. A decrease in brown adipose tissue activity is associated with weight gain during chemotherapy in early breast cancer patients. *BMC Cancer* 2020; Feb 4;20(1):96.
- Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol*. 2008; Aug 20;26(24):3958-64.
- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; May 25;293(20):2479-86.
- Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur J Cancer*



- 2009; 45: 119–126
27. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause status on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1594–1600.
  28. Messier V, Karelis AD, Lavoie ME, Brochu M, Faraj M, Strychar I, et al. Metabolic profile and quality of life in class 1 sarcopenic overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 18–24.
  29. Hoskin PJ, Ashley S, Yarnold JR. Weight gain after primary surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 129–132.
  30. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 77–186.
  31. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(1):31-42
  32. Protani M, Coory M, Martin, JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 627–635
  33. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014; 25(10):1901-1914
  34. Hoening MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; Mar 15;64(4):1081-91.
  35. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1625-1638
  36. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, et al. Cardiovascular Disease Mortality Associations with All-Cause, Breast Cancer, and Body Mass Index Before and After Breast Cancer Diagnosis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1403-1409.
  37. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370–1378.
  38. Fang Q, Huang J, Gan L, Shen K, Chen X, Wu B. Weight Gain during Neoadjuvant Chemotherapy is Associated with Worse Outcome among the Patients with Operable Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2019; 22(3):399-411.



## APPROACH DIFFERENCES OF ORTHOPEDICS AND EMERGENCY MEDICINE PHYSICIANS IN CURRENT TREATMENT PRACTICES OF ACUTE TRAUMATIC FIRST TIME ANTERIOR SHOULDER DISLOCATION

### AKUT TRAVMATİK İLK KEZ ÖNE OMUZ ÇIKIĞININ GÜNCEL TEDAVİ UYGULAMALARINDA ORTOPEDİ VE ACİL TIP UZMANLARININ YAKLAŞIM FARKLILIKLARI

Ramadan ÖZMANEVRA<sup>1</sup>, Nihat Demirhan DEMİRKIRAN<sup>2</sup>, Sercan ÇAPKIN<sup>3</sup>, Uğur ÖZKULA<sup>4</sup>, Yağmur IŞIN<sup>5</sup>, Ali İhsan KILIÇ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>University of Kyrenia, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Kyrenia, NORTHERN CYPRUS

<sup>2</sup>Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Kütahya, TURKEY

<sup>3</sup>Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Aksaray, TURKEY

<sup>4</sup>University of Kyrenia, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Kyrenia, NORTHERN CYPRUS

<sup>5</sup>Siirt Kurtalan State Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Siirt, TURKEY

<sup>6</sup>Siirt State Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Siirt, TURKEY

**Cite this article as:** Özmanevra R, Demirkıran ND, Çapkin S, Özkula U, Işın Y, Kılıç Aİ. Approach Differences of Orthopedics and Emergency Medicine Physicians in Current Treatment Practices of Acute Traumatic First Time Anterior Shoulder Dislocation. Med J SDU 2021; 28(4): 599-606.

#### Öz

##### Amaç

Anterior glenohumeral eklem çıkıklarının yerine oturulmasına (redüksiyonuna) yönelik çok sayıda teknik tarif edilmiştir. Bununla birlikte, glenohumeral eklem çıkığı redüksiyonu için en iyi teknik konusunda fikir birliği yoktur. Bu çalışma, akut travmatik ilk kez öne (anterior) omuz çıkığının tedavisinde acil uzmanları ve ortopedi cerrahlarının yaklaşımlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

##### Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmada kullanılan veriler, Türkiye Ortopedi ve Travmatoloji Derneği posta grubu ve Türkiye Acil Tıp Hekimleri Derneği posta grubundan web tabanlı bir anket yoluyla elde edilmiştir. Veritabanına kayıtlı tüm ortopedi cerrahları ve acil tıp doktorları an-

ketin amacına ilişkin bir bilgilendirme postası ve çevrimiçi anket formuna (Google Forms, Alphabet Inc., Mountain View, CA) bir bağlantı aldı. Anket, karşılık gelen cevap seçenekleriyle gösterilen 13 sorudan oluşuyordu. Türkiye'deki ortopedi cerrahları ve acil tıp hekimleri arasında akut travmatik ilk kez anterior omuz çıkığının tedavisine yönelik güncel uygulamalar değerlendirildi.

##### Bulgular

Bu ankete toplam 152 ortopedi cerrahı ve 151 acil uzmanı katılmıştır. Acil uzmanlarının omuz çıkığını redükte etmek için en sık kullandıkları manevralar Hipokrat tekniği (% 19,2) ve Cunningham tekniği (% 19,2) iken, ortopedi cerrahları Hipokrat tekniğini (% 23,7) ve Kocher tekniğini (% 29,6) tercih etti. Ortopedi cerrahlarının omuz eklemi çıkığını azaltmak için acil uzmanlarına göre daha çok Kocher ve Milch manev-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** R.Ö. / rozmanevra@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 16.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** R.Ö: 0000-0003-0515-4001; N.D.D: 0000-0002-0724-9672;

S.C: 0000-0001-6957-5927; U.Ö: 0000-0002-1448-0784; Y.I: 0000-0002-6047-8597;

A.İ.K: 0000-0001-7491-6044

ralarını tercih ettikleri bulundu (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,005$ ). Hem redüksiyon öncesi hem de redüksiyon sonrası prosedürler ortopedi cerrahları ve acil tıp doktorları arasında değişiklik gösterdi.

### Sonuç

Acil uzmanı ve ortopedi cerrahlarının omuz çıkığı olan bir hastayı bir ekip olarak tedavi etmeleri ve uzlaşması için ulusal bir kılavuz oluşturmaları daha uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Glenohumeral çıkık, Ortopedi cerrahı, Acil bölümü, Manevra, Anket

### Abstract

#### Objective

Numerous techniques for the reduction of anterior glenohumeral joint dislocations have been described. However, there is no consensus on the best technique for reducing a dislocated glenohumeral joint. This study aimed to evaluate the approach of emergency specialists and orthopedic surgeons in the treatment of acute traumatic first-time anterior shoulder dislocation.

#### Material and Methods

Data used in this cross-sectional study were obtained through a web-based survey from the Turkish Orthopedics and Traumatology Association mail group and Emergency Medicine Physicians Association of Turkey mail group. All orthopedic surgeons and emergency medicine physicians who were registered in the database received an information mail regarding the aim of the questionnaire and a link

to the online survey form (Google Forms, Alphabet Inc., Mountain View, CA). The survey consisted of 13 questions, which are shown with their corresponding answer options. The current practices regarding the management of acute traumatic first-time anterior shoulder dislocation among orthopedic surgeons and emergency medicine physicians in Turkey were evaluated.

#### Results

A total of 152 orthopedic surgeons and 151 emergency physicians participated in this survey. The most common maneuvers used by emergency physicians to reduce shoulder dislocations were the Hippocrates technique (19.2%) and Cunningham technique (19.2%), while orthopedic surgeons preferred the Hippocrates technique (23.7%) and Kocher technique (29.6%). It was found that orthopedic surgeons preferred Kocher and Milch maneuvers more for shoulder joint dislocation reduction compared to emergency physicians ( $p < 0.001$  and  $p = 0.005$ , respectively). Both the pre-reduction and post-reduction procedures showed variability between orthopedic surgeons and emergency physicians.

#### Conclusion

It would be more appropriate for the emergency physician and orthopedic surgeons to treat a patient with shoulder dislocation together as a team and beneficial to establish a national guideline for consensus.

**Keywords:** Glenohumeral dislocation, Orthopedic surgeon, Emergency department, Maneuver, Survey

### Introduction

The glenohumeral joint has a high range of motion with an increased risk of instability. Shoulder dislocation is the most common traumatic dislocation in the emergency department and constitutes approximately half of all joint dislocations (1,2). The shoulder is the most commonly dislocated joint in the body, most frequently the anterior type (95%–97%), followed by the posterior type (2%–4%) and inferior type (0.5%) (3).

Numerous techniques for the reduction of anterior glenohumeral joint dislocations have been described (1-4). However, there is no consensus on the best technique for reducing a dislocated glenohumeral joint (5). Furthermore, there is limited comparative literature on the relative strengths, weaknesses,

and effectiveness of these techniques to guide the clinicians (5). The ideal reduction technique should be easily applicable, atraumatic, and pain-free. Moreover, it should require minimal assistance or medication and should not lead to additional injury to the glenohumeral joint or neurovascular structures during reduction (5,6).

Ideally, glenohumeral joint dislocations should be reduced under general anesthesia with adequate analgesia and muscle relaxation in the operating room because relaxation is a key factor for successful reduction (5-7). However, in current practice, most physicians attempt an initial reduction maneuver in the emergency room without sedation (7). In their review, Riebel and McCabel concluded that reduction of most glenohumeral joint dislocations could be performed in the emergency department using simple methods.

They reported that rarely more than one method was required; however, in 5%–10% of cases, reduction cannot be performed in the emergency department (8).

Furthermore, there is no consensus as to whether immobilization is helpful or, if so, what the optimal duration of immobilization is. Moreover, immobilization does not reduce the recurrence rate in patients with acute traumatic first-time anterior shoulder dislocation (ATFASD) and is performed mainly for comfort (9).

There are several questions that a clinician managing patients with ATFASD must answer. The two most important questions waiting to be answered are as follows: (i) What is the best maneuver of reduction for a dislocated glenohumeral joint? (ii) Is immobilization necessary after reduction? If necessary, what is the optimal duration of immobilization? We believe that there are differences in approach to shoulder dislocation between emergency specialists and orthopedic surgeons. Moreover, the applied reduction maneuvers and protocols before and after reduction differ considerably among physicians. This study hypothesizes that there is no consensus in the management of ATFASD between emergency and orthopedic specialists. To the best of our knowledge, no study has evaluated this relationship in literature. Therefore, this study aimed to evaluate the approach of emergency specialists and orthopedic surgeons to ATFASD.

## Material And Methods

Data used in this cross-sectional study were obtained through a web-based survey from the Turkish Orthopedics and Traumatology Association mail group and Emergency Medicine Physicians Association of Turkey mail group. The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki. Local ethical committee approved the study (University of Kyrenia, Date: 18.01.2021, Number: 2021/01-001). All orthopedic surgeons and emergency medicine physicians who were registered in the database received an information mail regarding the aim of the questionnaire and a link to the online survey form (Google Forms, Alphabet Inc., Mountain View, CA). The survey consisted of 13 questions, which are shown with their corresponding answer options in Appendix 1. The current practices regarding the management of ATFASD among orthopedic surgeons and emergency medicine physicians in Turkey were evaluated.

The demographic data of participants who are orthopedic surgeons and emergency medicine

physicians, including (i) age; (ii) institution where the participants are specially trained; (iii) institution where the participants work; and (iv) years of experience, were assessed. Furthermore, the participants were asked various questions about the current practices regarding the management of ATFASD (Appendix 1).

## Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were presented as means, medians, standard deviations, ranges, and percentages. Data were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used to analyze categorical variables as appropriate. The Mann-Whitney U test was used to analyze continuous variables. A P-value < 0.05 was considered significant.

## Results

A total of 152 orthopedic surgeons and 151 emergency specialists participated in this survey. The mean age of the study participants was  $36.9 \pm 8$  years (range, 23–72). The demographic data of the 303 participants are presented in Table 1.

The comparison of commonly used reduction techniques is shown in Table 2. The reduction techniques showed a variability of 65.4% of the responders, who answered that they used four classic reposition techniques. The most commonly used maneuver was Hippocrates technique (21.5%), followed by the Kocher technique (18.5%), traction-countertraction maneuver (14.5%), and Cunningham technique (10.9%), respectively. The most common maneuvers used by emergency specialists to reduce shoulder dislocations were the Hippocrates technique (19.2%) and Cunningham technique (19.2%), while orthopedic surgeons preferred the Hippocrates technique (23.7%) and Kocher technique (29.6%). It was found that orthopedic surgeons preferred the Kocher and Milch maneuvers more for shoulder joint dislocation reduction compared to emergency specialists ( $p < 0.001$  and  $p = 0.005$ , respectively). However, orthopedic surgeons preferred scapular manipulation, external rotation, and Stimson maneuvers less for shoulder joint dislocation reduction with regard to emergency specialists ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , and  $p = 0.002$ , respectively). For other reduction maneuvers, there was no statistically significant difference between emergency specialists and orthopedic surgeons ( $p > 0.05$ ).

The comparison of the pre-reduction procedures is presented in Table 3. The pre-reduction procedures showed variability between orthopedic surgeons and emergency specialists. Although there was no significant difference between the use of radiography and ultrasonography before reduction ( $p = 0.498$  and  $p = 0.248$ ), it was observed that orthopedic surgeons more frequently used computed tomography before reduction than emergency specialists ( $p = 0.014$ ). While

the use of anesthesia, sedation, or analgesia in the pre-reduction period is more common among emergency specialists ( $p = 0.002$ ), orthopedic surgeons more frequently used fentanyl and ketamine before shoulder joint dislocation reduction compared to emergency specialists ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). There was no statistically significant difference in the use of other medications between emergency specialists and orthopedic surgeons ( $p > 0.05$ ).

**Table 1** Demographic data of the participants

	Emergency specialist	Orthopedic surgeon	P-value
<b>Age (median)</b>	34 ± 5.8 (34)	39.9 ± 8.9 (38)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Training institution</b>			<b>&lt;0.001**</b>
Research and training hospital	53 (35.1%)	64 (42.1%)	
University hospital	98 (64.9%)	88 (57.9%)	
<b>Workplace</b>			0.256**
Private hospital	3 (2%)	31 (20.4%)	
State hospital	49 (32.5%)	34 (22.4%)	
Research and training hospital	46 (30.5%)	40 (26.3%)	
University hospital	49 (32.5%)	41 (27%)	
Others	4 (2.6%)	6 (3.9%)	
<b>Years of experience</b>			<b>&lt;0.001**</b>
1–6 years	54 (35.8%)	36 (23.7%)	
6–10 years	54 (35.8%)	49 (32.2%)	
11–20 years	37 (24.5%)	39 (25.7%)	
≥20 years	5 (3.3%)	27 (17.8%)	

\*Mann–Whitney U test; \*\*Fisher’s exact test. Bold values indicate significance.

**Table 2** Comparison of commonly used reduction techniques

Reduction techniques	Emergency specialist	Orthopedic surgeon	Total	P-value
Hippocrates	29 (19.2%)	36 (23.7%)	65 (21.5%)	0.478
Kocher	11 (7.3%)	45 (29.6%)	56 (18.5%)	<b>&lt;0.001</b>
Traction-countertraction	16 (10.6%)	28 (18.4%)	44 (14.5%)	0.088
Cunningham	29 (19.2%)	4 (2.6%)	33 (10.9%)	<b>&lt;0.001</b>
External rotation	18 (11.9%)	6 (3.9%)	24 (7.9%)	<b>&lt;0.001</b>
Milch	2 (1.3%)	13 (8.6%)	15 (5%)	0.005
Scapular manipulation	14 (9.3%)	1 (0.7%)	15 (5%)	<b>&lt;0.001</b>
Stimson	9 (6%)	–	9 (3%)	<b>0.002</b>
Chair method	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)	0.938
Spaso	2 (1.3%)	–	2 (0.7%)	0.232
Eskimo	1 (0.7%)	–	1 (0.3%)	1.000

Bold values indicate significance.

**Table 3** Comparison of the pre-reduction procedures

	Emergency specialist	Orthopedic surgeon	Total	P-value
<b>Imaging method used of the pre-reduction</b>				
Radiography	149 (98.7%)	151 (99.3%)	300 (99%)	0.498
CT	7 (4.6%)	19 (12.5%)	26 (8.6%)	<b>0.014</b>
USG	3 (2%)	–	3 (1%)	0.248
<b>Do you use anesthesia, sedation, or analgesia in the pre-reduction period?</b>				
Yes	123 (81.5%)	100 (65.8%)	223 (73.6%)	<b>0.002</b>
No	28 (18.5%)	52 (34.2%)	80 (26.4%)	
<b>Types of drug</b>				
Fentanyl	63 (41.7%)	20 (13.2%)	83 (27.4%)	<b>&lt;0.001</b>
Propofol	36 (23.8%)	48 (31.6%)	84 (27.7%)	0.132
Dormicum	69 (45.7%)	63 (41.4%)	132(43.6%)	0.456
Ketamine	24 (15.9%)	2 (1.3%)	26 (8.6%)	<b>&lt;0.001</b>
Diazem	–	3 (2%)	3 (1%)	0.255
Analgesic (NSAID/others)	2 (1.3%)	5 (3.3%)	7 (2.3%)	0.248

Bold values indicate significance.

**Table 4** Comparison of the post-reduction procedures

	Emergency specialist	Orthopedic surgeon	Total	P-value
<b>Immobilization of the post-reduction</b>				
Yes	144 (95.4%)	152 (100%)	296 (97.7%)	<b>0.007</b>
No	7 (4.6%)	–	7 (2.3%)	
<b>Duration of immobilization (weeks)</b>				
1 week	55 (37.9%)	20 (13.2%)	75 (24.8%)	<b>&lt;0.001</b>
2 weeks	48 (33.1%)	32 (21.1%)	80 (26.4%)	
3 weeks	27 (18.6%)	94 (61.8%)	121 (39.9%)	
4 weeks	15 (10.3%)	6 (3.9%)	21 (6.9%)	
<b>Do you use imaging method (based on X-ray) after reduction?</b>				
Yes	45 (29.8%)	77 (50.7%)	122 (40.3%)	<b>&lt;0.001</b>
No	106 (70.2%)	75 (49.3%)	181 (59.7%)	
<b>Timing of imaging method (based on X- ray)</b>				
<b>Immediately</b>	34 (22.5%)	27 (17.8%)	61 (20.1%)	<b>&lt;0.001</b>
1–2 weeks	4 (2.6%)	22 (14.5%)	26 (8.6%)	
2–4 weeks	4 (2.6%)	22 (14.5%)	26 (8.6%)	
4–6 weeks	3 (2%)	6 (3.9%)	9 (3%)	

Bold values indicate significance.

The comparison of the post-reduction procedures is presented in Table 4. The post-reduction procedures showed variability between orthopedic surgeons and emergency specialists. Arm sling use and immobilization after shoulder reduction are more commonly performed by orthopedic surgeons than by emergency specialists ( $p = 0.007$  and  $p < 0.001$ , respectively). While the use of radiological imaging is more common among orthopedic surgeons ( $p < 0.001$ ), this assessment was conducted in a longer period than the initial reduction ( $p < 0.001$ ).

## Discussion

In our study, the two groups showed difference in reduction and anesthesia technique choices, immobilization time and post-reduction imaging preferences. ATFASDs frequently present in emergency departments. It is often reduced in the emergency room by emergency specialists or orthopedic surgeons (10). Although ATFASD is a common traumatic condition, a comprehensive management protocol or standardized guidelines are still lacking (10). Our objective was to collect information regarding management of patients with ATFASD by emergency specialists and orthopedic surgeons in Turkey. In this context, this survey revealed variations between orthopedic surgeons and emergency specialists in the management of ATFASD, particularly concerning analgesia or sedative use, methods of reduction, and post-reduction approach. Evidently, a protocol for the management of ATFASD is not usually available for orthopedic surgeons and emergency specialists. Even so, the majority of respondents preferred systemic sedation before reduction, pre-reduction radiography, and frequent immobilization of the shoulder after reduction. Similarly, a wide variety of clinicians in the management of ATFASD was detected in surveys conducted in Germany, the UK, and the Netherlands (2,10,11).

Another difference between orthopedic surgeons and emergency specialists is the post-reduction procedure. The use of radiological assessment is more common in orthopedic surgeons. In the post-reduction period, patients are examined by orthopedic surgeons in the outpatient clinic, and orthopedic surgeons are probably more curious about complications that can be observed after reduction, such as Bony Bankart lesion, Hill-Sachs defect, rotator cuff tear, and greater tuberosity fracture. To evaluate these pathologies, orthopedic surgeons need radiologic imaging, such as magnetic resonance imaging, ultrasonography, and computed tomography. Moreover, post-procedural

imaging is controversial, and the process is one of causes of the long stay in emergency departments (12). Considering that plain radiography is insufficient in such cases, due to time limit, emergency physicians might not prefer imaging. These could be the explanations for the differences.

The optimum duration and position of immobilization is still not well established (13). In patients aged  $<30$  years, the re-dislocation rate was higher in cases of immobilization for 1 week compared to those for 3 weeks (14). Itoi et al. reported better outcomes with at least 3 weeks of immobilization in external rotation and abduction (15-17). In our study, when the immobilization time was evaluated, there was a significant difference between both physician groups. While emergency specialists mostly (37.9%) preferred immobilization for 1 week, most orthopedic surgeons (61.8%) preferred 3 weeks as immobilization period.

Previous studies demonstrated a higher reduction rate with a combination of sedation and analgesia but more complications with sedation alone (18,19). In our study, 73.6% of respondents preferred to use anesthesia, sedation, or analgesia before reduction. Our study concluded that the use of anesthesia, sedation, or analgesia in the pre-reduction period is less common among orthopedic surgeons. These differences can be due to the increased familiarity of emergency specialists to these methods.

Numerous techniques for reduction of the shoulder dislocation have been described. Traditional reduction techniques for glenohumeral dislocation are not easily applicable and frequently require sedation (20). Traditional techniques, such as the Hippocrates method and Kocher maneuver, are no longer recommended due to complications, such as axillary nerve injury and humerus shaft and neck fracture (21). In our study, we found that 40% of the respondents ( $n = 121$ ) preferred these two methods. Orthopedic surgeons ( $n = 81$ ) constituted two-thirds of these participants. Although nine emergency specialists who participated in the survey stated that they use the Stimson technique, none of the orthopedists reported that they prefer the Stimson technique. We think that the need for more time in the Stimson technique is effective on this result. We observed that emergency specialists mostly prefer more manipulative and new reduction techniques instead of techniques that require traction.

While it is observed that the intervention for shoulder dislocation in the emergency department is performed by emergency specialists in the light of more up-to-



date information, it is noted that the follow-up and treatment phase is better managed by orthopedists after the first intervention. While this is an expected result, it should be kept in mind that patients who have first responded and been discharged in the emergency department should be called for control examination by the orthopedist to avoid possible delay or deficiency in subsequent treatments.

### Limitations

This study provides valuable information on many issues, but there are limitations due to the nature of the survey study. One of these is the uncertainty on whether there are any previous attempts performed by the emergency physicians before they consult the case to the orthopedic surgeons. Because patients with acute diseases present to the emergency departments first and are primarily managed by emergency physicians. Moreover, the participants were not asked if patients who undergo shoulder reduction have any concomitant fracture or any nerve and vessel damage. This may be another cause and explanation for the preference differences between the orthopedic surgeons and emergency physicians.

### Conclusions

Considering these differences, we conclude that it would be more appropriate for the emergency specialists and orthopedic surgeons to treat a patient with shoulder dislocation together as a team and beneficial to establish a national guideline for consensus.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki. Local ethical committee approved the study (University of Kyrenia, Date: 18.01.2021, Number: 2021/01-001).

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

1. Krøner K, Lind T, Jensen J. The epidemiology of shoulder dislocations. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108:288–90. <https://doi.org/10.1007/BF00932317>.
2. Berendes TD, Pilot P, Nagels J, Vochteloo AJ, Nelissen RG. Survey on the management of acute first-time anterior shoulder dislocation amongst Dutch public hospitals. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135:447–54. <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2156-3>.
3. Alkaduhimi H, van der Linde JA, Flipsen M, van Deurzen DF, van den Bekerom MP. A systematic and technical guide on how to reduce a shoulder dislocation. *Turk J Emerg Med* 2016;16:155-168. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2016.09.008>.
4. Dannenbaum J, Krueger CA, Johnson A. A review of reduction techniques for anterior glenohumeral joint dislocations. *J Spec Oper Med* 2012;12:83–92.
5. Guner S, Guner SI, Gormeli G, Turkozu T, Gormeli CA, Bora A. A simple, safe and painless method for acute anterior glenohumeral joint dislocations: “the forward elevation maneuver”. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133:1095–9. <https://doi.org/10.1007/s00402-013-1769-7>.
6. Kuhn JE. Treating the initial anterior shoulder dislocation--an evidence-based medicine approach. *Sports Med Arthrosc* 2006;14:192–8. <https://doi.org/10.1097/01.jsa.0000212328.25345.de>.
7. Cutts S, Prempeh M, Drew S. Anterior shoulder dislocation. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:2-7. <https://doi.org/10.1308/003588409X359123>.
8. Riebel GD, McCabe JB. Anterior shoulder dislocation: a review of reduction techniques. *Am J Emerg Med* 1991;9:180–8. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(91\)90187-o](https://doi.org/10.1016/0735-6757(91)90187-o).
9. Liavaag S, Brox JI, Pripp AH, Enger M, Soldal LA, Svenningsen SJ. Immobilization in external rotation after primary shoulder dislocation did not reduce the risk of recurrence: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:897–904. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00416>.
10. Chong M, Karataglis D, Learmonth D. Survey of the management of acute traumatic first-time anterior shoulder dislocation among trauma clinicians in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:454–8. <https://doi.org/10.1308/003588406X117115>.
11. Tingart M, Balthis H, Bouillon B, Tiling T. Therapy of traumatic anterior shoulder dislocation: current status of therapy in Germany. Are there scientifically verified therapy concepts? *Chirurg* 2001;72:677–83. <https://doi.org/10.1007/s001040170123>.
12. Hendey GW, Chally MK, Stewart VB. Selective radiography in 100 patients with suspected shoulder dislocation. *J Emerg Med* 2006;31:23–8. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.09.006>.
13. Paterson WH, Throckmorton TW, Koester M, Azar FM, Kuhn JE. Position and duration of immobilization after primary anterior shoulder dislocation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:2924–33. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00631>.
14. Kiviluoto O, Pasila M, Jaroma H, Sundholm A. Immobilization after primary dislocation of the shoulder. *Acta Orthop Scand* 1980;51:915–9. <https://doi.org/10.3109/17453678008990894>.
15. Itoi E, Hatakeyama Y, Kido T, Sato T, Minagawa H, Wakabayashi I, et al. A new method of immobilization after traumatic anterior dislocation of the shoulder: a preliminary study. *J Shoulder Elbow Surg* 2003;12:413–5. [https://doi.org/10.1016/s1058-2746\(03\)00171-x](https://doi.org/10.1016/s1058-2746(03)00171-x).
16. Yamamoto N, Sano H, Itoi E. Conservative treatment of first-time shoulder dislocation with the arm in external rotation. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19(suppl):98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2009.12.018>.
17. Itoi E, Hatakeyama Y, Itoigawa Y, Omi R, Shinozaki N, Yamamoto N, et al. Is protecting the healing ligament beneficial after immobilization in external rotation for an initial shoulder dislocation? *Am J Sports Med* 2013;41:1126–32. <https://doi.org/10.1177/0363546513480620>.
18. Kosnik J, Shamsa F, Raphael E, Huang R, Malachias Z, Georgiadis GM. Anesthetic methods for reduction of acute shoulder dislocations: a prospective randomized study comparing intra-articular lidocaine with intravenous analgesia and sedation. *Am J Emerg Med* 1999;17:566–70. [https://doi.org/10.1016/s0735-6757\(99\)90197-3](https://doi.org/10.1016/s0735-6757(99)90197-3).
19. Uglow MG. Kocher's painless reduction of anterior dislocation.

tion of the shoulder: a prospective randomised trial. *Injury* 1998;29:135-7.

20. Yuen MC, Tung WK. Reducing Anterior Shoulder Dislocation by the Spaso Technique. *HK J Emerg Med* 2001;8:96-100. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(97\)00168-x](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(97)00168-x).

21. Daya M. Shoulder. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, eds. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 5th ed. MO: Mosby Inc; 2002:576-606.

**Appendix 1: Survey of examination and treatment attitudes for first-time acute shoulder dislocation**

Traumatic shoulder dislocations are the most common dislocations encountered by emergency specialists and orthopedic surgeons. However, no consensus was provided regarding reduction maneuver, preference of sedation or immobilization. This survey will determine treatment patterns and identify approach differences. The objective of this survey is to investigate the most preferred reduction maneuvers and utilization of sedation, immobilization. We ask respondents to answer demographic questions, their preferred method of shoulder reduction technique, and their preferred immobilization status after reduction. The survey includes six mainly, totally 13 questions. Time expected to take the survey is 5-7 minutes, we appreciate your time spent filling the survey and value your experienced input.

**1.Age:**

**2.Gender:**

**3.Your Institution:** Training research hospital / university hospital / state hospital / others

**4.Your working time in the profession:**  
1-5 years / 5-10 years / 10-20 years / >20 years  
Please answer the questions below.

**5.Please indicate the maneuver you use the most for shoulder dislocation reduction .....**

**6.Among the following maneuvers and techniques, please tick those used for shoulder dislocation reduction.**

- a) Milch maneuver
- b) Janecki forward elevation technique
- c) Eskimo technique
- d) Boss-Holzach-Matter method
- e) Bhan maneuver
- f) Eachempati method
- g) Hanging arm technique
- h) Kocher maneuver
- i) DePalma method
- j) Hippocrates method
- k) Spaso technique

- l) Snowbird technique
- m) Stimson maneuver
- n) Legg maneuver
- o) Doshi method
- p) Chair method
- q) Noordeen method
- r) Arlt method
- s) Aufmesser method
- t) Surfer method
- u) Matsen maneuver
- v) Traction-countertraction maneuver
- w) Slump method
- x) Bokor-Billmann technique
- y) Cunningham technique
- z) Scapular manipulation technique
- aa) FARES method
- bb) Manes method
- cc) Walz method

**7.Do you use sedation or anesthesia for reduction of shoulder dislocation?**

No / Yes .....

**8.If your answer is yes, please specify the drug you prefer (the name of the medication)**

.....

**9.Do you use a shoulder arm sling followed by reduction of the shoulder dislocation? No / Yes**

**10.If yes, please indicate the duration you follow the patient in arm sling .....**

**11.Do you prefer obtaining direct radiography views before reduction of shoulder dislocation?**  
Yes / No

**12.After reduction of simple shoulder dislocation do you order:**

- a. Direct radiography: Yes / No
- b. Any imaging method other than direct radiography : Yes / No

**13.If yes, how long after the reduction do you want to see the results.....**

Thank you for taking the time to answer the questions.

## KEMİK VE EKLEM AĞRISI İLE BAŞVURAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUK HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CLINICAL, LABORATORY AND RADIOLOGICAL FEATURES OF PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS PRESENTING WITH BONE AND JOINT PAIN

Zeliha GÜZELKÜÇÜK<sup>1</sup>, Eymen YILMAZ<sup>2</sup>, Melek IŞIK<sup>1</sup>, Mesut SİVRİ<sup>3</sup>, Hüsniye Neşe YARALI<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Güzelküçük Z, Yılmaz E, Işık M, Sivri M, Yaralı HN. Kemik ve Eklem Ağrısı ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Med J SDU 2021; 28(4): 607-611.

### Öz

#### Amaç

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. Çabuk yorulma, morarma, kanama, sebebi bilinmeyen ateş gibi şikayetlerin yanı sıra; non-spesifik kemik ve eklem ağrısı ilk başvuru bulgusu olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; kemik ve eklem ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların demografik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi sonuçlarını belirlemek, kemik eklem ağrısı olmayan ALL hastaları ile karşılaştırmak ve kemik-eklem ağrısı olan hastaların radyolojik bulgularını değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında, Ocak 2013 – Haziran 2018 tarihleri arasında ALL tanısı alan 163 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Kemik ve eklem yakınmaları ile başvuran 33

hasta tespit edildi. Kemik eklem yakınması olan hastalar; Grup I ve kemik eklem yakınması olmayan hastalar; Grup II olarak sınıflandırıldı. Tüm hastaların tanı sırasındaki demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve son durumları geriye dönük olarak incelendi.

#### Bulgular

Grup I ve Grup II' de yer alan hastalar arasında yaş, cinsiyet, immünofenotiplendirme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Grup I'de; ortanca başvuru beyaz küre değeri düşük ve trombosit değeri ise daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Grup I'de yer alan 7 hastanın radyolojik incelemesinde (%25) patolojik bulgular saptandı. Direkt grafide; litik lezyonlar (n: 2), vertebralarda fraktüre bağlı yükseklik kaybı ve osteoporoz (n: 1), vertebralarda nodüler lezyon (n:2), fokal radyolüsen görünüm (n:2) tespit edildi.

#### Sonuç

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda; kemik- eklem ağrısı önemli bir başlangıç bulgusu olabilir. Bu has-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** Z.G. / drguzelkucuk@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 11.02.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** Z.G: 0000-0003-1462-6867; E.Y: 0000-0002-4235-0581;

M.I: 0000-0002-7503-303X; M.S: 0000-0002-1278-3386; H.N.Y: 0000-0001-5488-2385

talarda; görüntüleme teknikleri ile saptanan patolojik değişikliklerin hematolojik malignitelere işaret edileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik-eklem ağrısı, Akut lenfoblastik lösemi, Çocuk

## Abstract

### Objective

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. In addition to complaints such as fatigue, bruising, bleeding, fever of unknown origin, non-specific bone, and joint pain may be the first sign. The purpose of this study, to determine the demographic characteristics, laboratory findings, and treatment results of patients presenting with bone and joint pain and to compare with ALL patients without bone joint pain, and to evaluate the radiological findings of patients with bone joint pain.

### Material and Methods

Data of 163 patients who were diagnosed, treated and followed up with the diagnosis of ALL in the University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology between January 2013 and June 2018 were evaluated

retrospectively. A total of 33 patients presented with bone and joint complaints. The demographic features, laboratory findings, and recent status of all patients were examined retrospectively.

### Results

There was no statistically significant difference between the patients with bone and joint complaints (Group I) and without bone and joint complaints (Group II) in terms of age, gender, and immunophenotyping ( $p > 0.05$ ). The median white blood cell was lower, and the platelet value was higher in Group I at diagnosis ( $p < 0.05$ ). Positive findings were detected in seven (25%) patients with direct radiography. On radiographs; lytic lesions (n: 2), fracture-related height loss and osteoporosis (n: 1) in the vertebrae, nodular lesions (n:2) in the vertebrae, focal radiolucent appearance (n:2) were detected.

### Conclusion

Bone-joint pain may be a critical presenting sign in patients with ALL, and pathological changes detected by imaging techniques may indicate hematological malignancies.

**Keywords:** Bone- joint pain, Acute lymphoblastic leukemia, Child.

## Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık görülen çocukluk çağı kanseridir (1). Çabuk yorulma, kanama, ateş gibi şikayetlerin yanı sıra; iskelet sistemine ait klinik bulgular ilk başvuru yakınması olabilir (1). Başvuru sırasında, kemik ve eklem yakınması görülme oranı %21-59 arasında değiştiği bildirilmektedir (2,3). Kemiklerde ağrı, fonksiyonel bozukluk, topallama, eklemlerde şişlik iskelet sistemine ait en sık görülen klinik bulguları oluşturur (4). Hastalarda radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kemik iliği aktivitesi ve çoğalan lösemik hücrelerin kemik dokusuna infiltrasyonuna bağlı olarak çeşitli değişiklikler tespit edilir (2,5). Yumuşak dokuda şişlik, osteopeni, radyolüsent metafiz bantları, kaba trabekülasyon ve periost reaksiyonu bu radyolojik bulgular arasında sayılmaktadır (2,6). Kemik ve eklemlere ait yakınmaları olan hastaların ayırıcı tanıları her zaman kolay olmaz. Bu çalışmanın amacı; kemik ve eklem ağrısı yakınması ile başvuran ALL hastalarının demografik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek, kemik-eklem ağrısı olmayan ALL hastaları ile karşılaştırılmak ve

kemik-eklem ağrısı olan hastaların radyolojik bulgularına dikkat çekmektir.

## Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalında, Ocak 2013 – Haziran 2018 tarihleri arasında ALL tanısı alan 163 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Kemik ve eklem yakınmaları ile başvuran 33 hasta tespit edildi. Kemik eklem yakınması ile başvuran hastalar; Grup I, kemik eklem yakınması olmayan hastalar; Grup II olarak gruplandırıldı. Kemik eklem yakınması ile başvuran hastaların radyolojik bulguları, çalışmaya alınan tüm hastaların tanı sırasındaki demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve son durumları hasta dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi.

Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile, sürekli değişkenler Student's t testi ile analiz edildi. Tüm ana-

lizler Statistical Package for Social Sciences version 25.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapıldı.  $P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-20-42 numarasıyla 16.12.2020 tarihinde onaylandı.

## Bulgular

Çalışmada ALL tanısı konan 163 hastanın 33'ünde (%20.2) kemik ve eklemlere ait şikayetler tespit edildi. Kemik eklem yakınması olan hastalar Grup I ve kemik eklem yakınması olmayan hastalar Grup II olarak sınıflandırıldı.

Grup I'de yer alan hastaların yaş ortalaması; 8.34 yıl (min-max: 1.1-17.2 yıl) idi. 12 hasta (%36.4) kız ve 21 hasta (% 63.6) erkek cinsiyette; 31 hasta (%93.9) prekürsör B hücreli ALL ve 2 hasta (% 6.3) T hücreli ALL idi.

Grup II'de yer alan hastaların yaş ortalaması; 7 yıl (min-max:1.7-17.6yıl) idi. 54 hasta (%41.5) kız, 76 hasta (%58.5) erkek cinsiyette idi. 116 hasta (%89.2) prekürsör B hücreli ALL, 14 hasta (%10.7) T hücreli ALL idi.

Grup I ve Grup II' de yer alan hastalar arasında yaş, cinsiyet, immüfenotipik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup I'de ortalama şikayetlerin başlama zamanı 8 hafta (min-max:1-14 hafta) Grup II'de 6 hafta (min-max: 1-10 hafta) olarak hesaplandı. Şikayetlerin başlama zamanı ile tanı arasında geçen süre Grup I'de daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Kemik ve eklem yakınması ile başvuran hastaların tamamında; en sık görülen şikayet; ağrı, en sık fizik muayene bulgusu ise ağrı duyulan vücut bölgesinin kullanılmamasıydı.

Grup I'de, başvuru hemoglobin ortalama değeri; 8.6 gr/dl (min-max değer: 3.4-15.9), ilk başvuru beyaz küre ortalama değeri; 37.800/mm<sup>3</sup> (min-max değer: 1.200-700.000/mm<sup>3</sup>), trombosit ortalama değeri; 113.000/mm<sup>3</sup> (min-max değer: 8.000-438.000/mm<sup>3</sup>) olarak saptandı. Grup I'de; 1 hastanın (%3) hemogramı normaldi.

Grup II'de, başvuru hemoglobin ortalama değeri; 8.3 gr/dl (min-max değer: 3.5-14.8), başvuru beyaz

küre ortalama değeri; 58.500/mm<sup>3</sup> (min-max değer:6.300-720.000/mm<sup>3</sup>), trombosit ortalama değeri 54.000/mm<sup>3</sup> (min-max değer: 4.000-576.000/mm<sup>3</sup>) olarak hesaplandı. Grup I'de yer alan hastalarda Grup II'de yer alan hastalara göre; ortalama başvuru beyaz küre değeri düşük ve trombosit değeri ise daha yüksek saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Başvuru hemoglobin değeri, ürik asit ve laktat dehidrogenaz değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup I'de yer alan 7 hastada (%21.2) patolojik radyolojik bulgular saptandı. Direkt grafide saptanan değişiklikler içinde; litik lezyonlar (n: 2), vertebralarda fraktüre bağlı yükseklik kaybı ve osteoporoz (n:1), vertebralarda nodüler lezyon (n:2), fokal radyolüsen görünüm (n:2) saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilen 1 hastada; L2- S1 vertebralarda arasında düzensiz sınırlı nodüler sinyal değişiklikleri ve 1 hasta ise vertebra fraktürü ile T12- L 2 vertebralarda tutulum lehine yorumlanan patolojik sinyal artışı saptandı.

Grup I'de 24 hasta (%72.7) remisyonda izleme devam ediliyorken bir hasta (%3) kaybedildi. Grup II'de 130 hastadan 104 hasta (%80) remisyonda izleme devam edilmektedir. 9 hasta (% 6.9 ) kaybedildi. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

## Tartışma

Kemik ve eklem ağrısı, çocuk hekimlerinin çok sık karşılaştığı bir şikayettir (7). Travmatik, enfeksiyöz ve romatolojik nedenler yanında hematolojik kanserlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (7,8). Hastalar ilk başvurduğunda anemi, düşük veya yüksek beyaz küre sayısı ve trombositopenisi olması kemik iliği tutulumu konusunda uyarıcı olur ve tanı koymak kolaylaşır. Ancak spesifik olmayan şikayetlere sahip hastalarda tanı koymak oldukça güçtür (1,9). Özellikle alt ekstremitelerde yaygın kemik ağrısı ile karakterize kemik ve eklem şikayetleri, hastalığın başlangıç döneminde hiçbir laboratuvar bozukluk ortaya çıkmadan karşımıza gelebilir (1). Akut lenfoblastik lösemili hastalarda; kemik ve eklem şikayetlerinin görülme oranı %21-59 arasında değişebilmektedir (2). Bizim çalışmamızda bu oran % 20 dolayındadır. Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemik eklem ağrısı % 62 gibi yüksek bir oran bildirilmektedir (10). Çocukların yaygın kemik eklem ağrısını tariflemekte zorlanması sebebi ile bu oranların geniş bir aralıkta olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kemik ve eklem ağrısı olan hastalarda,

şikayetleri olmayan hastalara göre beyaz küre sayısının anlamlı olarak düşük, trombosit sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Literatüre benzer olan bu sonuç lösemik hücrelerin daha az agresif davranışı ile açıklanmaktadır (2). Dahası tanıdan önce belirgin kemik ağrısı olan ALL'li çocukların sıklıkla normal hematolojik değerlere sahip olabileceği bildirilmektedir (11). Bizim hastalarımızın çoğu tam kan sayımında anormallikler saptanmasından sonra hematoloji bölümüne yönlendirilen hastalar olduğu için beklenen aksine kan sayımı normal olan yalnızca bir hasta vardır.

Çalışmamızda şikayetlerin başlama zamanı ile tanı alma zamanı arasında kemik eklem ağrısı olan grupta daha uzundur; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde de bu sürenin kemik eklem şikayetleri ile gelen hastalarda daha uzun olduğu bildirilmektedir (11). Semptomların başlama zamanı, hastaların beyanlarına göre kaydedildiği için objektif bir değerlendirme yapılmasının zor olabileceğini akla getirmektedir.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda; radyolojik kemik değişiklikleri yüksek oranda (% 41-70) oranda görülebilmektedir (2). Semptomlarla radyolojik görüntüleme bulguları ilişkili olmayabilir (4). Akut lösemili bir çocukta ortaya çıkabilecek radyografik bulgular yaygın osteopeni, metafiz bantları, periosteal yeni kemik oluşumu, osteosklerozdur (5,12). Kemik eklem yakınması olan hastalarımızın % 21,2'sinde radyolojik bulgular saptanmıştır. Bu oran literatürden daha düşüktür. Hasta sayısının azlığı bu farklılığa neden olmuş olabilir. Literatürde; hematolojik parametreleri normal olan ve ısrarcı kemik- eklem ağrısı ile başvuran hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (13) ve fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) den yararlanılabileceği bildirilmektedir (13,14). Bizim hastalarımız içinde sırt ağrısı olan iki hastaya direkt grafilerine ek olarak MRG çekildi. Bu hastalarda kemik yapılarında ALL tutulumu lehine patolojik sinyal değişiklikleri tespit edildi.

Kemik eklem ağrısı ile gelen hastalarda bir diğer önemli konu ALL'li hastaları ile romatolojik hastaları ayırt etmektir. Bu nedenle hastaları değerlendirirken her iki hastalığı ayıran bulgular aramak gerekmektedir. Akut lenfoblastik lösemi veya juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısı alan hastaların radyolojik bulgularının incelendiği bir çalışmada radyolüsent metafiz bantları, kaba trabekülasyon ALL'li hastalarda daha sık görülürken, JİA tanısı alan hastalarda yumuşak doku şişliğinin daha çok görüldüğü bildirilmiştir (6). Ayırıcı tanıda direkt grafi bulgularının yardımcı olabileceği bildirilmektedir (1,6). Bu nedenle hastaları ilk gören

hekimlerin hematolojik hastalıklarla ilişkili radyolojik bulguları bilmesi faydalı olacaktır (3).

Kemik eklem tutulumunun prognoz ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda; kemik tutulumu olan hastalardaki lösemik hücrelerin davranışlarına bağlı olarak daha az agresif seyrettiği ve tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmekte, bazı çalışmalarda ise kemik tutulumu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmektedir (2,4,11). Bizim çalışmamızda hasta grupları arasında prognostik açıdan bir fark tespit edilmemiştir.

Kemik ve eklem yakınması olmayan hastaların bir kısmının direkt grafilerinin olmaması ve hastaların şikayetlerinin başladığı ilk günlere ait tam kan sayımları olmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Ancak kemik ve eklem ağrısı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda hematolojik malignitelerin unutulmaması gerektiğini hatırlatması yönünden önem taşımaktadır.

## Sonuç

Kemik-eklem ağrısı ile başvuran lösemili hastaların tanısında karşılaşılan en önemli sorun ise ortopedik ve romatolojik hastalıklarla karışmasıdır. Bu nedenle; ısrarcı kemik ve eklem ağrısı ile gelen hastalarda hematolojik malignitelerin var olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda görüntüleme teknikleri ile saptanan patolojik değişiklikler laboratuvar değerlerine bakılmaksızın hematolojik maligniteler açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-20-42 numarasıyla 16.12.2020 tarihinde onaylanmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Boccuzzi E, Ferro VA, Cinicola B, Schingo PM, Strocchio L, Raucci U. Uncommon Presentation of Childhood Leukemia in Emergency Department: The Usefulness of an Early Multidisciplinary Approach. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Nov 19.
2. Apak A, Celkan T, Yıldız I, Zeybek C. Akut lenfoblastik lösemide iyi prognoz göstergesi; kemik tutulumu. *Cocuk Sagligi Hast Derg*. 2003; 46: 275-80.
3. Tragiannidis A, Vasileiou E, Papageorgiou M, Damianidou L,

- Hatzipantelis E, Gombakis N, Giannopoulos A. Bone involvement at diagnosis as a predictive factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hippokratia*. 2016;20(3):227-230.
4. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(1):20-8.
  5. Heinrich SD, Gallagher D, Warrior R, Phelan K, George VT, MacEwen GD. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr Orthop*. 1994;14(1):105-111.
  6. Tafaghodi F, Aghighi Y, Rokni Yazdi H, Shakiba M, Adibi A. Predictive plain X-ray findings in distinguishing early stage acute lymphoblastic leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(11):1253-8.
  7. Balan S. Approach to Joint Pain in Children. *Indian J Pediatr*. 2016;83(2):135-9. doi: 10.1007/s12098-015-2016-8. Epub 2016 Jan 9.
  8. Louvigné M, Rakotonjanahary J, Goumy L, Tavenard A, Brasme JF, Rialland F, Baruchel A, Auclerc MF, Despert V, Desgranges M, Jean S, Faye A, Meinzer U, Lorrot M, Job-Deslandre C, Bader-Meunier B, Gandemer V, Pellier I; GOCE Group. Persistent osteoarticular pain in children: early clinical and laboratory findings suggestive of acute lymphoblastic leukemia (a multi-center case-control study of 147 patients). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020, 2;18(1):1.
  9. Latha MS, Thirugnanasambandam RP, Venkatraman P, Scott JX. Back pain: An unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia - A case report and review of literature. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(3):657-659.
  10. Müller HL, Horwitz AE, Kühl J. Acute lymphoblastic leukemia with severe skeletal involvement: a subset of childhood leukemia with a good prognosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(2):121-33.
  11. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117(2 Pt 1):233-7.
  12. Gallagher DJ, Phillips DJ, Heinrich SD. Orthopedic manifestations of acute pediatric leukemia. *Orthop Clin North Am*. 1996;27(3):635-44.
  13. Kubota H, Saida S, Kouzuki K, Hamabata T, Daifu T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Nishikomori R, Heike T, Okamoto T, Adachi S. (Pediatric acute lymphoblastic leukemia presenting with bone and joint pain). *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(2):167-173. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.59.167. (Abstract)
  14. Kato M, Koh K, Kikuchi A, Toyama D, Mochizuki S, Uchisaka N, Nagatoshi Y, Tanaka R, Oh-Ishi T, Nozawa K, Oguma E, Hanada R. Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging. *Int J Hematol*. 2011;93(6):787-790.





## DIAGNOSIS OF INFLUENZA AND EVALUATION OF CLINICAL FINDINGS IN CHILD PATIENTS BEFORE THE COVID-19 PANDEMIC AND DURING THE PANDEMIC PERIOD

### COVID-19 PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ DÖNEMİNDE ÇOCUK HASTALARDA İNFLUENZA TANISI VE KLİNİK BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ömer OKUYAN<sup>1</sup>, Suna KIZILYILDIRIM<sup>2</sup>, Adnan BARUTÇU<sup>3</sup>, Özlem ERKAN IŞIK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Atlas University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, TURKEY

<sup>2</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Isparta, TURKEY

<sup>3</sup> Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Adana, TURKEY

**Cite this article as:** Okuyan Ö, Kızılyıldırım S, Barutçu A, Işık Erkan Ö. Diagnosis of Influenza and Evaluation of Clinical Findings in Child Patients before the Covid-19 Pandemic and During the Pandemic Period. Med J SDU 2021; 28(4): 613-619.

#### Öz

##### Amaç

İnfluenza önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle çocuklarda, kronik hastalıkları bulunan ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olurlar. Çalışmada çocuk hastalarda Covid-19 pandemi öncesi ve pandemi döneminde İnfluenza vakalarının sıklığı ve hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 01.03.2019-11.03.2021 tarihleri arasında Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve Genel Çocuk Poliklinikleri'ne başvuran ve İnfluenza tanısı alan 0-18 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, yatış oranı, komplikasyonlar, pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki sıklığı aylara göre dağılımı incelendi.

##### Bulgular

Olguların %55.6'sı (n=594) erkek, %44.4'ü (n=475) kız idi. Çalışma toplamda 1069 hasta ile tamamlandı.

Çalışma sonucunda en fazla görülen semptomlar sırasıyla ateş (%96.5), öksürük (%51), halsizlik (%42) ve burun akıntısı (%30.8) idi. Hastaların %93.2'si Covid-19 pandemi öncesi döneme aitti. İnfluenza virusunun Ocak ayında pik yaptığı ve Covid-19 pandemi sürecinde İnfluenza B tipinin daha sık görüldüğü saptandı.

##### Sonuç

Sonuç olarak, ilk Covid-19 vakasının görüldüğü tarihten itibaren alınan tedbirlerle İnfluenza'nın azaldığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza A, İnfluenza B, Semptomlar, Covid-19, Pandemi.

#### Abstract

##### Objective

Influenza is an important public health problem. They cause severe acute respiratory tract infections, especially in children, people with chronic diseases and immunosuppressed individuals. The aim of the study

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** Ö.O. / dmemhs@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 14.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.11.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ö.O: 0000-0002-1614-6149; S.K: 0000-0002-1039-8556;

A.B: 0000-0001-8930-1122; Ö.E.I: 0000-0002-1455-3154

was to evaluate the frequency of Influenza cases and the clinical findings of the patients before the Covid-19 pandemic and during the pandemic period.

### Material and Methods

Patients aged 0-18 years, who applied to Atlas University Medical Faculty Pediatric Emergency and General Pediatric Polyclinics between 01.03.2019 and 11.03.2021 and were diagnosed with influenza, were included in the study. The clinical features of the patients, the rate of hospitalization, complications, the frequency before and during the pandemic, distribution by months were examined.

### Results

55.6% (n=594) of the cases were male and 44.4% (n=475) were female. The study was completed with

a total of 1069 patients. As a result of the study, the most common symptoms were fever (96.5%), cough (51%), fatigue (42%) and nasal discharge (30.8%). 93.2% of the patients belonged to the pre-Covid-19 pandemic period. It was determined that influenza virus peaked in January and influenza B type was seen more frequently during the Covid-19 pandemic period.

### Conclusion

As a result, it was seen that Influenza decreased with the measures taken since the first Covid-19 case was seen.

**Keywords:** Influenza A, Influenza B, Symptoms, Covid-19, Pandemic

## Introduction

Influenza is an infectious disease that causes serious complications and even death, especially in children and people with chronic diseases (1). The World Health Organization (WHO) estimates that there are approximately 1 billion cases of Influenza worldwide, 290,000 to 650,000 Influenza -related deaths, and 3-5 million cases of serious illness (especially in children, the elderly, and immunosuppressed persons) (2,3). Influenza causes acute respiratory tract infections (ARTIs) that result in flu, fever, runny nose, cough, myalgia, headache and sometimes even death (4). ARTIs can have a serious course in childhood and constitutes 20 percent of deaths in children under 5 years of age (5). Influenza A/Influenza B (InfA/InfB) viruses are the most common causes of seasonal flu outbreaks in humans. Generally, the InfB virus is responsible for 15-30% of total Influenza infections and does not cause a pandemic. InfA virus is often responsible for seasonal Influenza epidemics and pandemic outbreaks due to frequent genetic mutations and inter-subtype reclassification (6).

Viral pneumonia cases are extremely common in the community. The viral infection rate in community-acquired pneumonia is approximately 25% (7). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Influenza are viruses that can cause pneumonia (8,9). Seasonal Influenza is one of the important public health problems affecting approximately 5-10% of adults worldwide, and is a cause of serious morbidity and mortality, especially in high-risk groups (10). Patients with Influenza infection usually present with cough, fever, headache,

weakness, myalgia, runny nose and sweating. The same symptoms tend to be seen in patients without Influenza pneumonia, but dyspnea is more common in patients with pneumonia (9). Since the outbreak of the Covid-19 pandemic, cases related to SARS-CoV-2 and InfA coinfection have been reported from various countries (11). The WHO reported similar and different features of Covid-19 and Influenza in its statement dated March 17, 2020, and it was stated that both diseases had similar symptoms (12). In addition, there are studies reporting that clinical and radiological differential diagnosis is not made in cases with InfA and Covid-19 co-infection (13).

At the end of 2019, various measures have been taken around the world, with the spread of the Covid-19 pandemic all over the world, increasing the health burden, causing very serious contagiousness and clinically fatal pneumonia and acute respiratory distress syndrome. These measures are non-pharmacological measures (NPM), including social distance, hygiene, masks, as well as the closure of places such as cafes, bars, restaurants, where people stay and move collectively, and schools. It has been reported that serious reductions in most of the viruses transmitted by droplets are observed thanks to NPM (14).

In this study, it was aimed to evaluate the frequency and clinical findings of Influenza diagnosis before and during the Covid-19 pandemic period in Istanbul.

### Material and Methods

A total of 1069 patients, aged 0-18 years, who applied

to Atlas University Medicine Hospital General Pediatric Polyclinics and Pediatric Emergency Polyclinic with symptoms of fever and respiratory tract infection and diagnosed with Influenza between 01.03.2019-11.03.2021 were included in the study. The study was planned as a single-center Retrospective/Prospective study and the records of the patients were examined retrospectively. Non-interventional Ethics Committee approval was obtained from Atlas University Medical and Health Sciences Research Board (25.12.2020/01) for the study.

A pandemic was declared by the WHO on 11.03.2020, when the first Covid-19 case was seen in our country (15). In this context, the study was designed as pre-Covid-19 pandemic (01.03.2019-10.03.2020) and Covid-19 pandemic period (11.03.2020-11.03.2021). The files, computer records and discharge summary reports of all patients diagnosed with Influenza before and during the Covid-19 pandemic were retrospectively reviewed. Demographic features of the patients (age, gender), symptoms, clinical findings, antiviral or antibiotic treatment, length of stay in the hospital, and distribution of patients according to months were recorded.

Influenza test was performed in patients by fluorescent immunoassay method by looking for antigen. Nasopharyngeal swab samples were taken from the patients by entering through both nostrils with a swab and advancing up to the nasopharyngeal region, then the rods were rotated 360°. The samples were studied with the STANDART F analyzer device manufactured by CD BIOSENSOR using the Influenza A/B FIA commercial kit. This method; It is a fluorescence immunoassay method that determines the presence of Influenza A (H1N1) and Influenza B (TAIWAN). Patients who were positive for InfA and InfB as a result of the test were recorded.

### Statistical Analysis

SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Statistical package program was used to evaluate the demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with Influenza. Variables were expressed as mean  $\pm$  standard error, median, 25 quartiles, 75 quartiles, percentage and frequency. Variables were evaluated after controlling for normality and homogeneity of variances (Shapiro Wilk and Levene Test). Continuous variables were evaluated with the Mann-Witney U and Kruskal Wallis tests. Categorical variables were analyzed with Fisher's Exact Test and Chi-Square test. In cases where the expected frequencies were less than 20%, evaluation was

made with the "Monte Carlo Simulation Method" to include these frequencies in the analysis. A p value of  $<0.05$  was accepted for the significance level of the tests.

### Results

A total of 1069 patients diagnosed with Influenza were evaluated in the study. InfA was defined in 772 patients (72.2%), while InfB was defined in 297 patients. When we examined the distribution of all patients according to symptoms, the most common symptoms were fever (96.5%), cough (51%), fatigue (42%) and nasal discharge (30.8%), while the least common symptoms were respiratory distress (0.9%) and joint pain (0.3%). Although patient symptoms were more common in InfA type, all symptoms were less common in patients diagnosed with InfB type. When the Influenza types and patients symptoms were examined, it was determined that the complaints of fatigue ( $p=0.000$ ) and vomiting ( $p=0.044$ ) were more common in the patients diagnosed with InfA, and the complaints of sore throat ( $p=0.002$ ) in the patients diagnosed with InfB. Symptoms of the patients are shown in Table 1. When the mean age of all patients was evaluated, the mean age of the patients diagnosed with InfB ( $5.89\pm 0.21$ ) was found to be higher than the patients diagnosed with InfA ( $4.33\pm 0.13$ ) ( $p=0.000$ ).

In the study, it was seen that 93.2% ( $n=996$ ) of the patients diagnosed with Influenza belonged to the pre-Covid-19 pandemic and in 73 patients during the pandemic period. It was observed that 55.6% ( $n=594$ ) of the patients were male and 44.4% ( $n=475$ ) were female, with a mean age of  $4.76\pm 0.11$  years. InfA was detected in the pre-pandemic period in 751 patients and in the pandemic period in 21 patients, whereas InfB was detected in 245 patients before the pandemic and in 52 patients during the pandemic period. It was observed that there was a significant increase in InfB infection during the Covid-19 period ( $p=0.000$ ). In addition, there was a significant increase in the use of antibiotics ( $p=0.01$ ) during the Covid-19 period (Table 2). 41 of the patients diagnosed with Influenza had chronic diseases.

In the study, when the distribution of patients diagnosed with Influenza before the Covid-19 pandemic period was examined, it was determined that it peaked in January with a rate of 50.7%, and it was seen in November with a rate of 0.9% at least. In the Covid-19 pandemic period, 15.3% Influenza was diagnosed only in March, and no Influenza cases were seen in other months during the study. However, before the Covid-19 pandemic period, the most common type

**Table 1** Patients presenting symptoms

	<b>Influenza A N (%) 772 (72.2%)</b>	<b>Influenza B N (%) 297 (27.8%)</b>	<b>Total N (%) 1069 (100%)</b>	<b>p</b>
<b>Fever</b>	749 (72.6%)	283 (27.4%)	1032 (100%)	0.165
<b>Cough</b>	402 (73.8%)	143 (26.2%)	545 (100%)	0.250
<b>Fatigue</b>	359 (80.0%)	90 (20.0%)	449 (100%)	<b>0.000</b>
<b>Nasal Discharge</b>	239 (72.6%)	90 (27.4%)	329 (100%)	0.835
<b>Vomiting</b>	102 (79.7%)	26 (20.3%)	128 (100%)	<b>0.044</b>
<b>Sore Throat</b>	72 (60.5%)	47 (39.5%)	119 (100%)	<b>0.002</b>
<b>Headache</b>	41 (75.9%)	13 (24.1%)	54 (100%)	0.532
<b>Body pain</b>	29 (70.7%)	12 (29.3%)	41 (100%)	0.829
<b>Diarrhea</b>	34 (85.0%)	6 (15.0%)	40 (100%)	0.066
<b>Nausea</b>	16 (72.7%)	6 (27.3%)	22 (100%)	0.957
<b>Stomachache</b>	14 (66.7%)	7 (33.3%)	21 (100%)	0.566
<b>Respiratory distress</b>	9 (90.0%)	1 (10.0%)	10 (100%)	0.207
<b>Joint pain</b>	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)	0.830

in January 2020 was InfA (61.9%). InfB subtype was statistically higher than InfA in February 2020 (36.0%) before the Covid-19 pandemic period and in March 2020 (40.7%) during the pandemic period ( $p=0.000$ ).

## Discussion

Influenza and Covid-19, both of which are respiratory diseases, have very similar symptoms, but there are different epidemiological, laboratory and clinical findings that distinguish the two diseases from each other. One of the most important differences between the two diseases is that Influenza shows seasonal characteristics and flu epidemics in countries in the Northern Hemisphere usually start in October and end in March. However, such a seasonal distribution has not been observed in the Covid-19 epidemic so far, on the contrary, there have been significant increases in the number of cases in many countries of the world, including our country, due to the relaxation of the measures (16).

Both Influenza and Covid-19 may present with symptoms such as fever, chills, cough, shortness of breath, feeling of tiredness and joint pains, sore throat, runny nose, and the first symptom in Covid-19 patients may be diarrhea, decrease or loss of sense of taste and smell (17).

In this study, it was aimed to evaluate the frequency and clinical findings of Influenza diagnosis before and during the Covid-19 pandemic period in Istanbul. As a result of the analysis of the data obtained from the study, it was observed that the peak of Influenza occurred in January. InfA was defined in 772 patients (72.2%), while InfB was defined in 297 patients. The most common symptoms were fever (96.5%), cough (51%), fatigue (42%) and nasal discharge (30.8%). Influenza was seen the most in January (50.7%) and the least in November (0.9%). Gültekingil (18) reported the peak of Influenza as the end of December in his study. In line with the findings of our study, in the study conducted by Gültekingil, the most common Influenza type was A (75.7%), male patients were affected more (45.3%), and the first two most common symptoms were fever (94.2%) and cough (71.4%) were reported. Similar results were seen in the study conducted by Çiftçi et al. (19), and it was reported that the pandemic affected the preschool age group more and caused more frequent hospitalizations.

It has been emphasized that the disease can be fatal if the patients diagnosed with Influenza have chronic diseases, being pregnant, and risk factors such as old age (11). Gültekingil (17) reported in his study that hospitalized patients had underlying chronic diseases. In our study, in parallel with this study, it was observed

Table 2

Demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with influenza before and during the Covid-19 pandemic

Variables	Before the Covid-19 pandemic, n (%)	During the Covid-19 pandemic, n (%)	p
<b>Gender</b>			
Female	447 (94.1%)	28 (5.9%)	0.279
Male	549 (92.4%)	45 (7.6%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Influenza</b>			
A	751 (97.3%)	21 (2.7%)	<b>0.000</b>
B	245 (82.5%)	52 (17.5%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Hospitalization</b>			
Absent	932 (92.8%)	72 (7.2%)	0.081
Present	64 (98.5%)	1 (1.5%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Elevated Creatine Kinase</b>			
Absent	973 (93.3%)	70 (6.7%)	0.335
Present	23 (88.5%)	3 (11.5%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Acute Respiratory Tract Infections</b>			
Absent			0.186
Present	872 (93.6%)	60 (6.4%)	
Total	124 (90.5%)	13 (9.5%)	
	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Antibiotic usage</b>			
Absent	768 (94.4%)	44 (5.6%)	<b>0.01</b>
Present	258 (89.9%)	29 (10.1%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Oseltamivir</b>			
Absent	11 (84.6%)	2 (15.4%)	0.219
Present	985 (93.3%)	71 (6.7%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Otitis Media</b>			
Absent	990 (93.2%)	72 (6.8%)	0.433
Present	6 (85.7%)	1 (14.3%)	
Total	996 (93.2%)	73 (6.8%)	
<b>Age (n=1069), (Year) (Mean±SD)</b>	4.76±0.11		
<b>Hospitalization Length (n=65), (Day) (Mean±SD)</b>	2.75±0.128		

that 41 (3.8%) of the patients had chronic diseases and 65 (6.1%) were hospitalized.

In our study, 287 (26.8%) patients were treated with antibiotics. We think that this situation is related to secondary bacterial infections. In addition, it was determined that there was a decrease in the complaints of fatigue ( $p=0.009$ ) and an increase in the use of

antibiotics ( $p=0.01$ ) during Covid-19. However, no significant difference was observed in terms of these parameters before the Covid-19 pandemic period and during the pandemic period. However, a significant increase in InfB infection ( $p=0.000$ ) was observed during the Covid-19 pandemic period. However, it is thought that this situation is not related to Covid-19 as stated in the study of Blanton et al. (20).

When we compared Influenza types with demographic data and clinical symptoms, it was determined that the complaints of fatigue ( $p=0.000$ ) and vomiting ( $p=0.044$ ) were more common in patients diagnosed with InfA, and sore throat ( $p=0.002$ ) in patients diagnosed with InfB. The mean age of patients diagnosed with InfB ( $5.89\pm 0.21$ ) was found to be higher ( $p=0.000$ ) than patients diagnosed with InfA ( $4.33\pm 0.13$ ). These findings were found to be compatible with the results of the study conducted by Tran et al. (21).

In our study, it was observed that 93.2% ( $n=996$ ) of the patients belonged to the pre-Covid-19 pandemic. In line with the measures taken with the onset of the Covid-19 pandemic, Covid-19 cases were seen only in March 2020, but no Influenza cases were encountered until March 2021. We think that NPM was effective in the emergence of cases after March 2020, when the first Covid-19 case was seen in Turkey. Noh et al. (2020) reported that the Influenza season decreased from 40.9 weeks to 4-16.4 weeks with the application of NPM in South Korea (14). In the study of Ahmed et al. (22) it was shown that the Influenza epidemic decreased in case of maintaining social distance and the attack of the cumulative Influenza population decreased by 23% if social distance was maintained in the workplaces. It has also been reported that the reduction in the cumulative attack rate is more pronounced when combined with other pharmacological and non-pharmacological methods. In a study conducted in Hong Kong, it was found that NPM was associated with a decrease in the transmission of Covid-19 and significantly reduced the transmission of Influenza in the early period (23). NPM has been reported to significantly reduce the spread of seasonal Influenza. In addition, it was emphasized that it is important to take these precautions in places where a vaccine cannot be found in the early phase of the Influenza pandemic (24).

As a result, it was understood that NPM, which was taken with the Covid-19 pandemic, provided a serious reduction in the incidence of Covid-19 and Influenza, and even no cases were seen in some months. It has been seen that Influenza is a serious public health problem, and NPM is as important as pharmacological measures to prevent it. Even if the Covid-19 pandemic is over in the next period, we think that NPM should be implemented in our social life as much as possible.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

Ethics Committee approval was obtained from Atlas

University Medical and Health Sciences Research Board (25.12.2020/01) for the study.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

- Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric Influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:968.
- Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;13:1-8.
- Alexander-Miller MA. Challenges for the Newborn Following Influenza Virus Infection and Prospects for an Effective Vaccine. *Front Immunol* 2020;11:568651.
- Jung HE, He Lee HK. Host Protective Immune Responses against Influenza A Virus Infection. *Viruses* 2020; 12(5):504.
- Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amin MA, El Kholy A, El-Karaksy H, ve ark. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infect Dis* 2012;12:350-8.
- Jung HE, He Lee HK. Host Protective Immune Responses against Influenza A Virus Infection. *Viruses* 2020; 12(5):504.
- Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2016;25:178-88.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and viral pneumonia. *Clin Chest Med* 2018;39:703-21.
- Meşe S, Uyanik A, Ozakay A, Ozturk S, Badur S. Influenza surveillance in western Turkey in the era of quadrivalent vaccines: A 2003-2016 retrospective analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1899-908.
- Yuki Kondo, Shinichi M, Ryo Yamashita, Takuya Ikeda. Coinfection with SARS-cov-2 and Influenza A virüs. *BMJ Case Rep* 2020;13(7): e236812.
- World Health Organization (WHO). Influenza and COVID-19 - similarities and differences. [cited 17 March 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>.
- Shuhei Azekawaa, Ho Namkoongb, Keiko Mitamura, Yoshihiro Kawaokae, Fumitake Saitoa. Co-infection with SARS-cov-2 and Influenza A virüs. *Idcases* 2020;20:e00775.
- Noh JY, Seong H, Yoon JG, Song JY, Cheong HJ, and Kim WJ. Social distancing against COVID-19: implication for the control of Influenza. *Journal of Korean medical science* 2020;35(19).
- T.C. Sağlık Bakanlığı: COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://Covid19.saglik.gov.tr/TR-66494/pandemi.html>.
- Akova M. COVID-19 İnfluenza İlişkisi. *Türk Tabipler Birliği COVID-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu*.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Similarities and differences between flu and COVID-19. Retrieved From: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>
- Gültekinil A. Clinical Features of 2017-2018 Seasonal Influenza Infection: A Single-Center Experience. *Cocuk Acil ve Yogun Bakim* 2018;5(3):119.
- Çiftçi E, Tuygun N, Özdemir H, Tezer H, Şensoy G, Devrim I, and Doğru Ü. Clinical and epidemiological features of Turkish children with 2009 pandemic Influenza A (H1N1) infection: experience from multiple tertiary paediatric centres in Turkey. *Scand J Infect Dis* 2011;43:923-9.

20. Blanton L, Alabi N, Mustaquim D, Taylor C, Kniss K, Kramer N, et al. Update: Influenza activity in the united states during the 2016–17 season and composition of the 2017–18 Influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(25):668-76
21. Tran D, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele, et al. Hospitalization for Influenza A Versus B. *Pediatrics* 2016;138.
22. Ahmed F, Zviedrite N, Uzicanin A. Effectiveness of workplace social distancing measures in reducing Influenza transmission: a systematic review. *BMC Public Health* 2018;18(1):518.
23. Cowling BJ, Ali ST, Ng TW, Tsang TK, Li JC, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and Influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health* 2020;5(5):e279-88.
24. Saunders-Hastings P, Reisman J, Krewski D. Assessing the state of knowledge regarding the effectiveness of interventions to contain pandemic Influenza transmission: a systematic review and narrative synthesis. *PLoS One* 2016;11:e0168262.





## EVALUATION OF MEIBOMIAN GLANDS IN CUTANEOUS ROSACEA

### CİLT ROZASEASINDA MEİBOMİAN BEZLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ersin MUHAFAZ<sup>1</sup>, Seray ASLAN BAYHAN<sup>2</sup>, Hasan Ali BAYHAN<sup>2</sup>, Emine ÇÖLGEÇEN<sup>3</sup>, Canan GÜRDAL<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kars, TURKEY

<sup>2</sup> Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Yozgat, TURKEY

<sup>3</sup> Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Yozgat, TURKEY

<sup>4</sup> Dünya Göz Hospital, Ophthalmology Department, Ankara TURKEY.

**Cite this article as:** Muhafız E, Aslan Bayhan S, Bayhan HA, Çölgeçen E, Gürdal C. Evaluation of Meibomian Glands in Cutaneous Rosacea. Med J SDU 2021; 28(4): 621-626.

#### Öz

#### Amaç

Cilt rozaseası olan hastalarda gözyaşı fonksiyonlarını ve Meibomian bezlerin durumunu değerlendirmek.

#### Gereç ve Yöntem

Cilt rozaseası olan 38 hasta (çalışma grubu) ile 30 sağlıklı gönüllü bireyin (kontrol grubu) sağ gözleri değerlendirildi. Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skoru hesaplandıktan sonra sırasıyla gözyaşı ozmolariteleri ve gözyaşı kırılma zamanları (T-BUT) ölçülüp ve Schirmer testi yapıldı. Alt ve üst kapaktaki meibomian bezler Sirius ön segment analiz sistemi ile meibografi yapılarak değerlendirildi.

#### Bulgular

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). OSDI skoru, gözyaşı ozmolaritesi ve Schirmer değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü için  $p>0.05$ ). Çalışma grubunun T-BUT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ). Rozasea ve kontrol grubunda üst göz kapağında meibomian bezlerdeki kayıp oranının ortanca değerleri sırası ile %18.00 (çeyrekler arası aralık [ÇAA]: %8.10-27.75) ve %14.60 (ÇAA: %7.95-25.30) iken alt göz kapağı

meibografisinde bu değerler sırası ile %15.00 (ÇAA: %9.37-25.90) ve %11.15 (ÇAA: %5.60-19.70) idi. Hem alt hem de üst göz kapağında meibomian bezlerdeki kayıp oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.39$  ve  $p=0.18$ ).

#### Sonuç

Cilt rozaseası olan hastalarda daha yüksek oranda meibomian bez kaybı gözlenmesine rağmen, bu istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı değildi. Buna rağmen bu hastalarda gözyaşı instabilitesi olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Cilt Rozaseası, Gözyaşı Fonksiyonları, Kuru Göz, Meibografi, Meibomian Bezler.

#### Abstract

#### Objective

To evaluate tear functions and Meibomian glands' status in patients with cutaneous rosacea.

#### Material and Methods

Right eyes of 38 patients with cutaneous rosacea (study group) and 30 healthy volunteers (control group) were evaluated. After Ocular Surface Disease Index (OSDI) score was calculated, tear osmolarity

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** E.M. / ersinmuhafiz@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 04.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** E.M: 0000-0002-8281-8767; S.A.B: 0000-0001-8514-9450;

H.A.B: 0000-0002-3364-6890; E.Ç: 0000-0001-9651-6068; C.G: 0000-0002-5312-378X

and tear break-up time (T-BUT) were measured, and the Schirmer test was applied respectively. Meibomian glands in the lower and upper eyelids were evaluated by meibography using the Sirius anterior segment analysis system.

## Results

No statistically significant difference was detected between the groups in respect of age and gender ( $p>0.05$ ). No statistically significant difference was determined between the groups in respect of the OSDI score, tear osmolarity, and Schirmer test values ( $p>0.05$  for all). The T-BUT values of the study group were detected to be significantly shorter than those of the control group ( $p<0.01$ ). The median values of meibomian gland loss rate in the upper eyelid of the rosacea and control groups were 18.00%

(Interquartile range [IQR]: 8.10-27.75%) and 14.60% (IQR: 7.95-25.30%) respectively, while these values in the lower eyelid meibography, were 15.00% (IQR: 9.37-25.90%) and 11.15% (IQR: 5.60-19.70%) respectively. No statistically significant difference was determined between the groups in terms of loss of meibomian glands in both the upper and lower eyelids ( $p=0.39$  and  $p=0.18$ , respectively).

## Conclusion

Although a higher rate of loss of meibomian glands was observed in patients with cutaneous rosacea, this was not statistically different from the control group. However, tear instability was detected in these patients.

**Keywords:** Cutaneous Rosacea, Tear Functions, Dry Eye, Meibography, Meibomian Glands.

## Introduction

Rosacea is one of the inflammatory cutaneous diseases which damages sebaceous glands and blood vessels, especially in the middle region of the face (1). Although it can be seen in children, rosacea generally starts after the age of 30 years and with progression, clinical findings are fully formed at the age of 40-60 years (2,3). These findings include flushing, erythema on the face, telangiectasis, papules and pustules. In the late stage, sebaceous gland hypertrophy and phymatous changes associated with dermal fibrosis occur (4). Although the etiology of rosacea is not fully understood, genetic predisposition, immune system dysfunction and inflammatory reactions are thought to be responsible (2). It has been suggested that the disease is activated by inflammatory reactions triggered by factors such as Demodex Folliculorum infestation, spicy food, alcohol consumption, menopause, and environmental factors such as sunlight and climate and temperature changes (1-3,5).

Although rosacea is a skin disease, as it leads to inflammation, the lid margins, meibomian glands, conjunctiva, sclera/episclera, and cornea are also affected (6). Ocular involvement is found in approximately 50% of patients diagnosed with cutaneous rosacea, and the ocular findings emerge before skin findings in approximately 20% of patients (4,5). As diagnosis is a little difficult, it is difficult to determine the actual prevalence of ocular rosacea because there is no specific serological test and findings are generally overlooked (7). Eye involvement is usually bilateral and when diagnosis and treatment

cannot be made, this may lead to ocular morbidity and social problems. Ocular symptoms of patients include burning, dryness, a foreign body sensation, itching, watering, pain, photophobia, and blurred vision (8-10). In rosacea patients with eye involvement, dry eye, cicatrising conjunctivitis, corneal infiltrations, phlyctenules, peripheral corneal vascularisation, corneal thinning and ulcerations are seen (8,9,11,12).

Irregularities on the eyelid margin, telangiectasis, dilated Meibomian gland orifices and intense seborrheic secretion are found secondary to Meibomian gland dysfunction (MGD) accompanying rosacea. A foamy accumulation is seen at the edge of the lower eyelid associated with excessive Meibomian secretion (9-11). Although there is no specific ocular finding in rosacea, it is most often accompanied by MGD (6). MGD is a chronic ocular surface disease that disrupts ocular surface hemostasis and is characterised by qualitative changes in gland secretion or obstruction of the terminal secretory channels of the Meibomian glands (13). Meibography is a non-invasive and reliable method to determine the anatomic changes and loss rates in the glands when evaluating MGD (14,15). Our purpose in this study is to assess Meibomian glands with meibography and tear functions in rosacea patients.

## Material And Methods

Thirty eight patients with cutaneous rosacea were included in the study group and 30 healthy individuals were included in the control group. Ethical approval was obtained from the Bozok University Ethics Committee (date: 25.05.2015; number: 604-351)

before starting the study. Study processes were implemented in accordance with the standards of Helsinki Declaration. Informed consent was taken from each participant. Patients with acne vulgaris, psoriasis, and vitiligo were not included into the study. Subjects with pterygium, giant papillary conjunctivitis, ocular surgery history and contact lens use were excluded from the study. The rosacea patients included in the study were individuals who were followed up with systemic or local treatments in the dermatology department due to skin lesions. Those who receiving ocular treatment or those with ocular rosacea were not included in the study in order not to disturb homogenization.

Patients followed up with a diagnosis of rosacea in the examination performed by an experienced dermatologist in the dermatology clinic were included in the study group (2). Then, in the ophthalmology clinic, the visual acuity of the participants was measured and anterior segment slit lamp examination was performed. For the evaluation of tear functions, Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire scores were calculated, tear film osmolarity (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) and tear break-up time (T-BUT) were measured respectively and the Schirmer test was made under topical anesthesia. Meibography of the right eye of each subject was performed with the Sirius topography device (Sirius, CSO, Florence, Italy).

Images of the Meibomian glands of the each eyelid was taken with the meibography mode of the Sirius topography using infrared light. By everting the each eyelid respectively, meibography of the Meibomian glands were taken. The loss in the glands is calculated by marking the gland boundaries, and the device gives a score by grading this loss rate. Loss percentage in the Meibomian glands <10% calculated as grade 0, 10-25% loss as grade 1, 25-50% loss as grade 2, 50-75% loss as grade 3 and

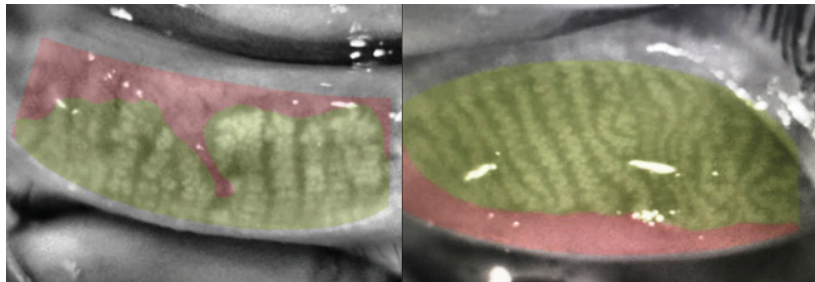
>75% loss as grade 4 (meiboscore).

The results of the study were analysed statistically with SPSS24 version (Statistical Package for the Social Sciences, IBM). It was determined whether the data showed normal distribution or not. In the comparisons between groups, the Student t-test or the Mann-Whitney U test was performed. The p value of lower than 0.05 was noted as statistically significant.

## Results

Rosacea group consisted from 31 females and seven males and control group consisted from 22 females and eight males. The mean age of study and control groups were  $49.50 \pm 12.51$  years (range, 22-75 years) and  $47.86 \pm 12.82$  years (range, 26-71 years), respectively. No statistically significant difference was observed between the groups in respect of age and gender ( $p=0.59$  and  $p=0.41$ ). When the groups were evaluated in relation to the tear parameters, T-BUT values of the rosacea patients were significantly shorter than those of the control subjects ( $p<0.01$ ). But no statistically significant difference was founded between the rosacea and control groups in terms of OSDI score, tear film osmolarity and Schirmer test values ( $p=0.12$ ,  $p=0.90$  and  $p=0.08$ , respectively).

The median of loss rate in the upper eyelid meibomian glands was 18.00% (interquartile range [IQR]: 8.10%-27.75%) in the rosacea patients and 14.60% (IQR: 7.95%-25.30%) in the healthy subjects ( $p = 0.39$ ). The median of loss percentage in the lower eyelid meibomian glands was 15.00% (IQR: 9.37%-25.90%) in the rosacea group and 11.15% (IQR: 5.60%-19.70%) in the control subjects ( $p=0.18$ ). There was no significant difference between the two groups in relation of upper and lower eyelid meiboscores ( $p=0.73$ ,  $p=0.11$ , respectively) (Table 1). Figure 1 demonstrates meibography of a patient from the rosacea group.



**Figure 1**  
Meibomian gland loss rate of a patient's upper and lower eyelid from study group.

**Table 1** The tear parameters and the results of meibography of the study participants

	Study Group (n=38)	Control Group (n=30)	p value
	Mean±SD Median (IQR)	Mean±SD Median (IQR)	
Tear Osmolarity (mOsm/L)	293.54±8.77 292 (287-297)	294.63±11.04 293 (287-296)	0.90
TBUT (secs)	6.0±4.69 5 (3-7)	13.2±5.9 14 (8-16.7)	<0.01
Schirmer (mm/5 min)	7.2±4.5 7 (3.75-10)	9.8±5.5 9 (4-14)	0.08
Loss on upper eyelid Meibography (%)	21.25±16.43 18.00 (8.10-27.75)	17.44±12.79 14.60 (7.95-25.30)	0.39
Loss on lower eyelid Meibography (%)	17.40±11.70 15.00 (9.37-25.90)	13.44±10.61 11.15 (5.60-19.70)	0.18
Upper eyelid Meiboscore	1.0±0.9 1 (0-2)	0.9±0.9 1 (0-2)	0.73
Lower eyelid Meiboscore	0.9±0.7 1 (0-1.75)	0.6±0.6 1 (0-1)	0.11

TBUT: Tear Break-up Time, SD: Standard Deviation, IQR: Interquartile Range  
Data are presented as mean ± standard deviation and median (IQR)

## Discussion

The pathophysiology of rosacea has been associated with inflammation, vascular dysfunction and Demodex infestations (1,2,5,16). As patients benefit from anti-inflammatory and antibiotic treatments, this supports the view that inflammatory and infective processes have a role in the pathogenesis (16,17). MGD, which is seen very often in rosacea patients, leads to rapid evaporation of tears associated with abnormal lipid expression (18,19). As one of the most frequently encountered diseases in ophthalmology clinics, MGD can be evaluated biomicroscopically or can be evaluated more objectively with the relatively new method of meibography. Previous studies have shown that MGD grading is a reliable method in the evaluation of the Meibomian glands with meibography (14,20).

In the present study, non-contact images of the Meibomian glands of cutaneous rosacea patients were taken by the Sirius device to assess the loss ratios and meiboscores. Although the loss rate and meiboscore of both the upper and lower eyelid meibomian glands were higher in the cutaneous rosacea group than in the control group, this was

not statistically significant. Contrary to the results of our study a previous study found the Meibomian glands' damage was more advanced in skin rosacea patients than control subjects (21). We think that the difference in the results of these two studies may be due to the different rates of the subtypes of skin rosacea included in the studies. Because the histopathological findings of different subtypes of cutaneous rosacea may be different and the severity of these findings may vary according to the subtypes (22). In another study that evaluated lower eyelid Meibomian glands with an in vivo confocal microscope according to inflammation, fibrosis and the degree of meibum reflectivity, the scores of the rosacea patients were reported to be significantly higher than those of the controls. Also a correlation was reported between the Meibomian gland findings in the lower eyelid and face findings in that study (23). This results suggest that there may be a relationship between the severity of skin rosacea and the involvement of the meibomian glands. And this may have contributed to the fact that the results of our study differ from the results of previous studies. In addition, the fact that histopathological findings on the skin vary with the severity of rosacea supports our idea (22). Palamar et al. determined that although

rosacea patients had a higher loss rate of lower eyelid Meibomian glands, there was no statistically significant difference between rosacea and control groups in relation of loss of upper eyelid meibomian glands. However, they included only patients with ocular rosacea in their study (15). In our study, only patients with cutaneous rosacea were evaluated.

It is a widely known fact in the literature that some drugs used in the systemic treatment of skin rosacea (e.g. doxycycline) are also used in the treatment of meibomian gland dysfunction (24,25). In addition, it has been shown that systemic ivermectin, which is used in the treatment of rosacea, is effective in reducing the concentration of Demodex Folliculorum, which plays a role in the etiology of MGD, in the eyelashes (26). It has been suggested that even topical creams applied to the face may benefit the ocular surface (27). These findings suggest that the treatments our rosacea patients received for skin rosacea may have prevented damage to their meibomian glands.

Of the tear function tests in this study, only the TBUT value was observed to be significantly shorter in the rosacea patients. In another study that evaluated tear function tests in rosacea patients, a significant difference was found in the TBUT and tear osmolarity values compared to the healthy individuals (28). However, as in our study, no significant difference was observed between the groups in relation of the OSDI and Schirmer test values. In another study, a positive correlation was found between anti-inflammatory cytokines and TBUT (29). From these results, it was thought that the TBUT could have been shortened as a result of the increased tear evaporation associated with inflammatory processes in the tear films of rosacea patients in this study.

Our study is comprehensive in terms of evaluating the confinement of important parameters for ocular surface hemostasis, such as meibomian glands, tear osmolarity, Schirmer test, and TBUT. However, one of the most important limitations of our study is the limited number of patients. Therefore, studies with larger series are needed.

## Conclusion

Although a higher rate of loss of meibomian glands was observed in patients with skin rosacea, this was not statistically different from the control group. However, tear instability may occur in these patients. Further studies with large series investigating the relationship between cutaneous rosacea subtypes and disease severity with meibomian gland loss are

needed to elucidate the association of meibomian glands and cutaneous rosacea.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Ethical approval was obtained from the Bozok University Ethics Committee (date: 25.05.2015; number: 604-351) before starting the study. Study processes were implemented in accordance with the standards of Helsinki Declaration.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:5–26.
- Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:148-155.
- Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012;167:598-605.
- Webster G, Schaller M. Ocular rosacea: a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:42–43.
- Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:327–341.
- Awais M, Anwar MI, Iftikhar R, Iqbal Z, Shehzad N, Akbar B. Rosacea—the ophthalmic perspective. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34:161-166.
- Blount BW, Pelletier AL. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. *Am Fam Physician* 2002;66:435-440.
- Vieira AC, Höfling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea—a review. *Arq Bras Oftalmol* 2012;75:363–369.
- Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011;82:92–103.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-912.
- Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 2003;22:230-233.
- Dursun Altınörs D, Asena L. Systemic Diseases and Dry Eye. *MN Oftalmoloji* 2016;23:53-59.
- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:1938-1978.

14. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911–915.
15. Palamar M, Değirmenci C, Ertam I, Yağci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea* 2015;34:497–499.
16. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1025–1032.
17. Müftüoğlu İK, Aydın Akova Y. Clinical Findings, Follow-up and Treatment Results in Patients with Ocular Rosacea. *Turk J Ophthalmol* 2016;46:1-6.
18. Evren Ö, Karci AA, Orhan İ, Artüz F, Tamer U, Sener B, Gürsel E. Tear Film Function and Lipid Composition of Meibomian Glands. *Turk J Ophthalmol* 2006;36:450-456.
19. Alvarenga LS, Mannis MJ. Ocular rosacea. *Ocul Surf* 2005;3:41–58.
20. Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, Utheim ØA, Dartt DA, Utheim TP. Meibomian Gland Morphology Is a Sensitive Early Indicator of Meibomian Gland Dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2019;200:16-25.
21. Machalińska A, Zakrzewska A, Markowska A, Safranow K, Wiszniewska B, Parafiniuk M, Machaliński B. Morphological and Functional Evaluation of Meibomian Gland Dysfunction in Rosacea Patients. *Curr Eye Res* 2016;41:1029-1034.
22. Lee WJ, Jung JM, Lee YJ, et al. Histopathological Analysis of 226 Patients With Rosacea According to Rosacea Subtype and Severity. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 347-352.
23. Liang H, Randon M, Michee S, Tahiri R, Labbe A, Baudouin C. In vivo confocal microscopy evaluation of ocular and cutaneous alterations in patients with rosacea. *Br J Ophthalmol* 2017;101:268-2674.
24. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, Mannis M, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Wu Y, van Zuuren E, Tan J. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176:465-471.
25. Andrade FMX, Picosse FR, Cunha LPD, Valente CM, Bezerra FM, Miot H, Bagatin E, Freitas D. Ocular surface changes in the treatment of rosacea: comparison between low-dose oral isotretinoin and doxycycline. *Arq Bras Oftalmol.* 2020;83:109-112.
26. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK, Villa Albers MB, Santo RM, Kara-José N, Holzchuh R. Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:1030-1034.e1.
27. Sobolewska B, Doycheva D, Deuter CM, Schaller M, Zierhut M. Efficacy of Topical Ivermectin for the Treatment of Cutaneous and Ocular Rosacea. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020:1-5. Epub ahead of print. PMID: 32255398.
28. Ozek D, Evren Kemer Ö, Artüz F. Assessment of Tear Functions in Patients with Acne Rosacea without Meibomian Gland Dysfunction. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27:632-635.
29. Topcu-Yılmaz P, Atakan N, Bozkurt B, Irkeç M, Aban D, Mesci L, Tezcan I. Determination of tear and serum inflammatory cytokines in patients with rosacea using multiplexbead technology. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:351-359.

## VERTIGO IN CHILDHOOD: HOW TO EVALUATE VERTIGINOUS CHILDREN?

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VERTİGO: BAŞ DÖNMESİ OLAN ÇOCUKLARI NASIL DEĞERLENDİRELİM?

Müjgan ARSLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Isparta, TURKEY

**Cite this article as:** Arslan M. Vertigo in Childhood: How to evaluate vertiginous children? Med J SDU 2021; 28(4): 627-634.

#### Öz

##### Amaç

Çocukluk çağında vertigo, geniş ayırıcı tanısı olan bir yakınmadır. Bu çalışmanın amacı, vertigo şikayeti ile başvuran çocuk hastaların klinik özelliklerini belirlemek ve ayırıcı tanılarını değerlendirmektir.

##### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2018-Ocak 2021 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji Polikliniğine, vertigo şikayeti ile başvuran yüz hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, aile öyküsü, semptomların süresi, atak sıklığı, provoke edici faktörler, eşlik eden semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve aldığı tanı açısından değerlendirildi.

##### Bulgular

Ortalama yaş 12.39 idi. Hastaların çoğunluğu (%64) erkekti. Vertigonun farklı nedenleri vardı, ancak en yaygın olan tanı, enfeksiyon (%34) ve psikojenik vertigo (%25) idi. Diğer sık nedenler arasında ortostatik hipotansiyon (%16) ve vitamin B12 eksikliği (%9) saptandı. Hastaların çoğunda semptom süresi bir aydan kısaydı ve ataklar genel olarak her gün görüldü. Hastalar ataklarını, çevrenin hareketi (%61), dönme (%27), dengesizlik (%20) ve diğerleri olarak tanımladı. En sık eşlik eden şikayetler, yorgunluk (%60) ve baş ağrısı (%54) olarak belirlendi. Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; dokuz hastada vitamin B12 eksikliği saptandı; diğer tüm testler normal aralıktaydı.

Otuz dokuz hastaya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştı, 2 hastada anormal bulgu saptandı ve anormal bulgulardan sadece biri vertigodan sorumluydu.

##### Sonuç

Çocuklarda vertigo, hem ebeveynlerde hem de doktorlarda endişe duygusu yaratır ve çoğunlukla fazla laboratuvar ve görüntüleme incelemesine yol açar. Gereksiz araştırmalardan kaçınmak için değerlendirilmeye ayrıntılı öykü ve kapsamlı fiziksel muayene ile başlanmalıdır. Vertigoya sebep olan ciddi durumlar nadirdir ve dikkatli klinik muayene ile tespit edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Vertigo, Çocuk, Ayırıcı tanı, Değerlendirme.

##### Abstract

##### Objective

Vertigo is a complaint consisting of wide spectrum of diagnoses in childhood. The aim of this study was to evaluate clinical characteristics and differential diagnosis of pediatric patients with vertigo.

##### Material and Methods

In this retrospective study, the medical records of a hundred patients who presented to the Pediatric Neurology Outpatient clinic with the complaint of vertigo between January 2018-January 2021 were reviewed. Patients were evaluated for age, gender,

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** M.A. / mujganarslan@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 21.09.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.10.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.A: 0000-0002-0486-3431

family history, duration of symptoms, frequency of attacks, provoking factors, accompanying symptoms, physical examination, laboratory findings and final diagnosis.

## Results

The mean age was 12.39 years. The majority of the patients were males (64%). There were different causes of vertigo, but the most common two were infection (34%) and psychogenic vertigo (25%). The other frequent reasons were orthostatic hypotension (16%) and vitamin B12 deficiency (9%). Most of the patients had symptom duration for less than one month (46%), and the attacks were primarily seen (65%) every day. Patients explained their attacks as the motion of the surrounding (61%), spinning (27%), imbalance (20%), and others. The most common accompanying symptoms were fatigue (60%) and

headache (54%). Laboratory data revealed vitamin B12 deficiency in nine patients; all other tests were in the normal range. Thirty-nine patients had cranial MRI, only 2 of them revealed abnormal findings, one of them was responsible for vertigo.

## Conclusion

Vertigo in children creates a profound sense of anxiety both in parents and physicians leading to excessive number of functional testing and imaging examinations. Evaluation should begin with detailed history and comprehensive physical evaluation to avoid superfluous testing and diagnostics. Serious cases are fortunately rare and can be detected by careful clinical examination.

**Keywords:** Vertigo, Pediatric, Differential diagnosis, Evaluation.

## Introduction

Vertigo occurs with considerable frequency in childhood (1-3). It is sometimes difficult to make the correct diagnosis because children are inadequate in describing their complaints, duration of episodes, provoking and accompanying factors. There may be symptoms of a wide spectrum of diagnoses and various peripheral and central causes may be implicated (1,2,4). Vertigo in children differs from that in adults and has been studied less extensively. Several etiologies are unique to the pediatric population while the others are rather different in children. The purpose of this study was to review the clinical characteristics and differential diagnosis of vertigo in children.

## Material and Methods

In this retrospective study, the medical records of a hundred patients who presented to the Pediatric Neurology Outpatient clinic with the complaint of vertigo between January 2018-January 2021 were reviewed after approval of the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Date: 28.04.2021, Number: 10/185). Patients with accompanying chronic conditions, patients with a history of long-term drug use, and missing data were excluded. Patients were anonymized and evaluated for age, gender, family history, duration of symptoms, frequency of attacks, provoking factors, the symptoms accompanying vertigo, physical examination findings, specialist consultations and final diagnosis.

We examined laboratory data, including complete blood count, biochemical tests (fasting blood glucose, electrolytes, liver, and kidney function tests), ferritin, B12 level, and thyroid function tests. The results from patients who underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG) were evaluated.

## Statistical Analysis

The statistical analyses of the study were performed using SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as mean±SD for numerical variables and frequency (percentage) for categorical variables. Monte Carlo exact Chi-square test was used to see the relationships between the diagnosis and other clinical characteristics. A p-value of less than 0.05 was considered as a statistically significant result.

## Results

The power analysis was performed using GPower 9.1.2 software, and the sample size was determined as 100. The power was considered 85% and the Type-I error 5% with the ratios of  $p_1=0.65$  and  $p_2=0.35$ . Therefore, a total of 100 patients with vertigo were enrolled in the study. The majority of the patients were males (64%). The average age was  $12.39\pm 3.29$  years, and the range was 4 to 18 years. 34% of the patients had a family history of vertigo. Most of the patients had symptoms for a duration of less than one month (46%), and the attacks were primarily (65%) observed every day. Patients explained their attacks as the motion of the surrounding (51%), spinning



(27%), imbalance (20%), and others. The provocative factors of vertigo were standing up (40%), sudden move (36%), bending down (14%), turning over in bed (9%), and seasonal reasons (1%). We evaluated the severity of the disease in four classes with the highest rate belonging to the “moderate” class (48%). The attacks were lasting generally less than 60 minutes.

There were different causes of vertigo, but the most common two were infection (34%) and psychogenic vertigo (25%). The other frequent reasons were orthostatic hypotension (16%) and vitamin B12 deficiency (9%). Further details are provided in Table 1 and 2.

**Table 1** Main characteristics of infants with vertigo

Characteristics	Categories	N (%)
Gender	Female	36 (36)
	Male	64 (64)
Duration of symptoms	< 1 Month	46 (46)
	1-2 Months	19 (19)
	3-6 Months	5 (5)
	6-12 Months	30 (30)
Frequency of attacks	Everyday	65 (65)
	Every week	23 (23)
	Monthly	10 (10)
	Annually	2 (2)
Description of attacks	The feeling of turning around	51 (51)
	Feeling of spinning	27 (27)
	Imbalance	20 (20)
	Other	2 (2)
Provocating factors	Bending down	14 (14)
	Standing up	40 (40)
	Turning over in bed	9 (9)
	Sudden move	36 (36)
	Seasonal changes	1 (1)
The severity of the attack	Mild	15 (15)
	Moderate	48 (48)
	Severe	27 (27)
	Very severe	10 (10)
Duration of attack	Seconds	17 (17)
	< 1 min	23 (23)
	1-60 mins	36 (36)
	> 60 mins	10 (10)
	Hours	11 (11)
	Days	3 (3)
Family history	Yes	34 (34)
	None	66 (66)

**Table 2** Diagnosis of children with vertigo.

Diagnosis	n (%)
Infection	34 (34)
Psychogenic vertigo	25 (25)
Orthostatic hypotension	16 (16)
B12 deficiency	9 (9)
HT	4 (4)
BPVC	3 (3)
MS	1 (1)
BPPV	1 (1)
Epilepsy	1 (1)
Migraine associated vertigo	1 (1)
Trauma	1 (1)
Cardiac	1 (1)
Idiopathic	3 (3)
Total	100

HT: Hypertension, BPVC: Benign paroxysmal vertigo of childhood, MS: Multiple sclerosis, BPPV: Benign paroxysmal positional vertigo.

We evaluated the correlation between the etiology of vertigo and the duration of symptoms, the frequency of attacks, the explanation of the symptoms, the severity of the attack, and provoking factors. There was no significant relationship between the etiology and duration of symptoms ( $p=0.418$ ). However, there was a strong correlation between the frequency of attacks and etiology ( $p=0.040$ ). Diagnosis of the infection (70.6%), psychogenic vertigo (68%), orthostatic hypotension (56.3%), and vitamin B12 deficiency (66.7%) were the most common potential causes among attacks occurring on daily basis. The description of the attacks was not correlated with the etiology ( $p=0.494$ ). The infection (64.7%), psychogenic vertigo (40%), orthostatic hypotension (31.3%), and vitamin B12 deficiency (44.4%) patients belonged to the group that described their symptoms as the motion of the surroundings. There was no significant relationship between the diagnosis and the provoking factors ( $p=0.575$ ). The severity of the attack was not correlated with the diagnosis ( $p=0.668$ ). It was seen that most of the patients diagnosed with infection (32.4%), psychogenic vertigo (48%), orthostatic hypotension (62.5%), B12 deficiency (66.7%), and hypertension (HT) (100%) were in the

group of moderate severity. It was also seen that the duration of the attack was not affected by the diagnosis ( $p=0.602$ ). In most cases the duration of the attack was less than 1 minute or between 1 and 60 minutes.

The most common accompanying symptoms were fatigue (60%) and headache (54%). Nausea (32%), blurred vision (28%), anxiousness (23%), numbness (20%), fullness in the ear (18%), and vomiting (10%) were observed at lower rates. Other complaints were seen at rates below 10%. 10% of the patients did not have any associated symptoms (Table 3).

We examined the distribution between the age groups and the diagnosis of the patients. The distribution of etiology by age groups did not differ significantly. Benign paroxysmal vertigo of childhood (BPVC) diagnosis was seen only between the ages 4-6, but no BPVC diagnosis was found in older ages. While infection, psychogenic vertigo, and orthostatic hypotension were seen in all age groups, B12 deficiency and HT were observed in patients over ten years old (Table 4).

**Table 3** Symptoms accompanying vertigo.

Complaints	n (%)
Fatigue	60
Headache	54
Nausea	32
Blurred vision	28
Anxiousness	23
Numbness	20
Fullness in ear	18
Vomiting	10
Diplopia	9
Dysarthria	8
Hearing Loss	4
Syncope	3

**Table 4** Age-diagnosis

Tanı	Age Groups, n (%)				
	4-6 years	7-9 years	10-12 years	13-15 years	16-18 years
Infection	2 (28.6)	5 (38.5)	12 (52.2)	12 (30.8)	3 (16.7)
Psychogenic	0	3 (23.1)	4 (17.4)	12 (30.8)	6 (33.3)
Orthostatic	2 (28.6)	2 (15.4)	4 (17.4)	3 (7.7)	5 (27.8)
B12 deficiency	0	0	1 (4.3)	6 (15.4)	2 (11.1)
HT	0	0	2 (8.7)	2 (5.1)	0
MS	0	0	0	1 (2.6)	0
BPPV	0	0	0	1 (2.6)	0
Epilepsy	0	1 (7.7)	0	0	0
Other	0	2 (15.4)	0	1 (2.6)	0
Migraine	0	0	0	0	1 (5.6)
Trauma	0	0	0	0	1 (5.6)
Cardiac	0	0	0	1 (2.6)	0
BPVC	3 (42.9) <sub>a</sub>	0 <sub>a,b</sub>	0 <sub>b</sub>	0 <sub>b</sub>	0 <sub>b</sub>
p			0.103		

a,b : superscript letter denotes the significant pairwise groups

HT: Hypertension, BPVC: Benign paroxysmal vertigo of childhood, MS: Multiple sclerosis,

BPPV: Benign paroxysmal positional vertigo.

Relationship between the complaint and the etiology was examined. The only complaint that varied significantly was determined to be blurred vision ( $p=0.015$ ). It was observed that all complaints were generally concentrated in diagnoses of infection, psychogenic vertigo, orthostatic hypotension, and vitamin B12 deficiency. While complaints such as fatigue, headache, anxiousness, and nausea were observed at similar rates; blurred vision was less common in the infection group and more common among the psychogenic vertigo and orthostatic hypotension cases.

Laboratory data revealed vitamin B12 deficiency in nine patients; all other tests were in the normal range. The mean vitamin B12 serum level was  $183.45 \pm 18.16$  (150.0-205.0) ng/mL.

We performed the audiological evaluation on 30 of the patients and all tests were normal. Ophthalmological examination was performed in 10 patients, none of them had pathological finding.

Thirty patients underwent cardiovascular evaluation, only one of them had the diagnosis of right bundle branch block, 4 had diagnosis of idiopathic HT, and 16 had orthostatic hypotension.

Thirty-nine patients had cranial MRI, only 2 of them revealed abnormal findings, one of them was responsible for vertigo; one patient had demyelinating plaques and the other one arachnoid cyst. EEG was performed in 55 patients, and only one had epileptic activity.

## Discussion

Vertigo is a common complaint in childhood, consisting of a wide spectrum of etiologies. The diagnosis of vertigo in childhood is difficult, because ability to describe symptoms is limited, but still, history and physical examination remain the most valuable tools that allow diagnosis in most pediatric patients without further diagnostic tests (1-4).

The frequency of vertigo causes varies according to the examining centers. Differences in study design, inclusion and exclusion criteria may explain the differences between etiologies in different works. Several studies have reported that BPVC, migraine associated vertigo (MAV) and psychogenic vertigo are the most common causes of vertigo (3,5-7). Another study in childhood revealed that sinusitis and MAV were the most frequent causes of vertigo, followed by BPVC (4,8).

There were different etiologies that presented with vertigo in our study, but the most common two were infection (34%) and psychogenic vertigo (25%). The other identified reasons were orthostatic hypotension, vitamin B12 deficiency, HT, multiple sclerosis (MS), benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), epilepsy, BPVC, MAV, trauma, and cardiac problems. No reason was found in 3 patients, their complaints were resolved spontaneously.

Vertigo can occur secondary to infections like otitis media and sinusitis in childhood. Pressure changes in the middle ear and labyrinthitis are responsible for the symptom. The frequency is reported to be 7-30% in different studies (4,7). Infection was the most common (34%) of the diagnoses in our study. The high rate of infection was thought to be due to accompanying headache, nausea, and vomiting symptoms which probably caused a pediatric neurology clinic admission. Clinical improvement was achieved with appropriate antibiotic therapy.

Psychogenic vertigo was reported in 5-22% of patients in different studies, while most of reports did not mention it among the etiologies for vertigo (1,4,9,10). Psychogenic vertigo was the second most common (25%) among the diagnoses in our study. Vertigo is often a subjective finding and can be accompanied by psychiatric disorders, such as anxiety disorders, depression and behavioral disorders. Psychosomatic effects in an anxious person can cause dizziness. Anxiety or hyperventilation may also reactivate a vestibular disorder by altering somatosensory input (11).

Orthostatic hypotension is frequently observed in childhood and represents a temporary weak adaptation of cardiovascular system to changes in body position. The most common accompanying symptoms are blackouts and loss of balance (12). The third most common cause in our study was orthostatic hypotension, and was detected in 10 patients. Only simple recommendations were made to the patients. Four children were diagnosed with HT. HT is a major circulatory disease that can affect the peripheral and/or central auditory and vestibular systems. The association between HT and vertigo is well known (13). Hypertensive crisis may be present with vertigo, thus the blood pressure should always be checked in such patients.

Vitamin B12 deficiency can cause neurological and psychiatric findings. Vertigo is one of the most common findings in deficiency (14).

BPVC was found only in three (3%) patients in our study, but was a common etiology in most other studies (3-6). The diagnosis of BPVC was made according to age onset, characteristics of attacks and normal physical and neurological findings between attacks. It usually occurs in early childhood and attacks disappear spontaneously (15).

BPPV consist of short-duration vertigo attacks in a definite head position. The disease is rare in childhood. It is a condition caused by dislodged otoconia into the semicircular canals (16). Only one patient had this diagnosis and was treated with repositioning maneuvers.

MAV is one of the most often reported diagnosis (3-6), but only one of our patients had this diagnosis. Vertigo may occur without, before or during migraine headaches. It can be seen together with phonophobia, photophobia, smell disorders, nausea and vomiting (15).

One of our patients had history of blunt head trauma. Computed tomography scan was negative and vertigo was due to labyrinthine concussion.

Only one of our patients had epileptic attack. Abnormal EEG findings, loss of consciousness accompany vertigo seen in epilepsy.

15-year-old girl had the diagnosis of MS which is a rarely reported condition and also cardiac arrhythmias may be present as a symptom of vertigo.

3 patients remained unclassified in our study. The incidence of unclassified vertigo in children differs in many studies.

Tumor, metabolic disease, refractive errors, vestibular neuritis are among the causes of vertigo (17) we did not detect in our study.

The most common symptoms accompanying vertigo were fatigue, headache and nausea followed by blurred vision, anxiousness and numbness. No associated symptoms were found in 10% of the patients. There are studies that reported headache, blurred vision and loss of balance among the most common symptoms (4), while others reported headache, syncope, nausea and vomiting as the most frequent ones (1,6,8,17).

Inadequacy of the children suffering from vertigo to explain the characteristics of symptoms, duration of episodes, and the provoking or accompanying factors

may cause problems in reaching the diagnosis. There was no strong correlation between diagnosis and duration of symptoms, explanation of situation, duration of attack, and the provoking factors in our study. The clinician should be aware of it and should try to make a diagnosis with the help of the caregiver. Neuroimaging studies contribute little to the diagnosis in patients if vertigo is the only symptom (18,19). Raucci et al, performed neuroimaging studies in 20.8% of 616 children and detected serious neurological problems only in 2.5% and noted neurological symptoms in these patients (5).

Similarly, a study of 171 pediatric patients with vertigo reported normal findings in 85% of MRI, 10% had non-specific findings, and they declare that neuroimaging findings have limited role in the children assessment with vertigo (1).

Consistent with literature, our results suggest that neuroimaging studies have a very limited role in the assessment of children with vertigo and should only be applied to selected patients.

Most patients presenting with vertigo do not require laboratory testing, it should only be considered in suspicion of special etiology.

Our observations suggested that vertigo in children does not commonly represent a life-threatening or serious illness and close cooperation between different specialties is essential in establishing a diagnosis.

## Conclusions

Although the etiologies of vertigo are myriad, the most commonly identified reasons are benign entities. Vertigo in children creates a profound sense of anxiety both in parents and physicians leading to an excessive number of functional testing and imaging examinations that are often unnecessary. Evaluation should begin with detailed history and comprehensive physical evaluation to avoid superfluous testing and diagnostics. Serious cases are fortunately rare and can be detected by careful clinical examination.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Ethical approval was obtained from Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (Date: 28.04.2021, Number: 10/185).

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Korkmaz MF, Ekici A. Retrospective review of children with vertigo: a 3-year experience. *Eur Res J* 2020;6(5):449-56.
2. Niemensivu R, Kentala E, Wiener-Vacher S, Pyykkö I. Evaluation of vertiginous children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:1129-35.
3. Davitt M, Devecchino MT, Aronoff SC. The differential diagnosis of vertigo in children. *Pediatr Emerg Care* 2020; 36(8):368-71.
4. Erdoğan E, Güzel Nur B, Olgaç Dünder N. Vertigo in childhood: evaluation of clinical and laboratory findings. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;36(6):1601-6.
5. Raucci U, Vanacore N, Paolino MC, Silenzi R, Mariani R, Urbano A, et al. Vertigo/dizziness in pediatric emergency department: Five years' experience. *Cephalgia* 2016;36:593-98.
6. Batu ED, Anlar B, Topçu M, Turanlı G. Vertigo in childhood: A retrospective series of 100 children. *Eur J Pediatr Neurol* 2015; 19(2):226-32.
7. Balatsouras DG, Kaberos A, Assimakopoulos D, Katotomiche-lakis M, Economou NC, Korres S. Etiology of vertigo in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:487-94.
8. Kırık S, Özgör B, Özkars MY. Evaluation of pediatric patients presenting with vertigo. *J Health Sci Med* 2021; 4(3): 247-51.
9. Staab PJ. Chronic dizziness. The interference between psychiatry and neuro-otology. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2008;3:8-58.
10. Emiroğlu FN, Kurul S, Akay A, Miral S, Dirik E. Assessment of child neurology outpatients with headache, dizziness, and fainting. *J Child Neurol* 2004;19:332-6.
11. Reale L, Guarnera M, Grillo C, Maiolino L, Ruta L, Mazzone L. Psychological assessment in children and adolescents with benign paroxysmal vertigo. *Brain Dev* 2011;33:125-30.
12. Wiener-Vacher SR. Vestibular disorders in children. *Int J Audiol* 2008;47:578-83.
13. Yang WC, Zhao LL, Chen CY, Wu YK, Chang YJ, Wu HP. First-attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2012; 31:12-200.
14. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58:295-302.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of Headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
16. Bachor E, Wright CG, Karmody CS. The incidence and distribution of cupular deposits in the pediatric vestibular labyrinth. *Laryngoscope* 2002; 112: 147-51.
17. Gruber M, Cohen-Kerem R, Kaminer M, Shupak A. Vertigo in children and adolescents: Characteristics and outcome. *Sci World J* 2012; Article ID109624, 6 pages.
18. Niemensivu R, Pyykkö I, Valanne L, Kentala E. Value of imaging studies in vertiginous children. 2006;70:1639-44.
19. Klaus J. Vertigo and balance in children- Diagnostic approach and insights from imaging. *Eur J Pediatr Neurol* 2011;15:289-94.

## MİGREN HASTALARINA UYGULANAN BÜYÜK OKSİPİTAL SİNİR PULSED RADYOFREKANS İŞLEMİNİN ETKİNLİĞİ

### EFFICACY OF PULSED RADIOFREQUENCY PROCEDURE OF GREATER OCCIPITAL NERVE PERFORMED TO MIGRAINE PATIENTS

Miraç ALASU<sup>1</sup>, Fahrettin KIRÇIÇEK<sup>2</sup>, Pakize KIRDEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üni., Diyarbakır Gazi Yaşargil Sağlık Uyg. ve Arş. Merkezi, Algoloji Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Alasu M, Kirçicek F, Kirdemir P. Migren Hastalarına Uygulanan Büyük Oksipital Sinir Pulsed Radyofrekans İşleminin Etkinliği. Med J SDU 2021; 28(4): 635-640.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı migren hastalarına uygulanan büyük oksipital sinir (GON) pulsed radyofrekans (PRF) işleminin baş ağrısı şiddet, sıklık ve sürelerine etkisini değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada dirençli migren tanısı olan ve GON PRF işlemi uygulanmış 27 hastanın verileri tarandı. Hastaların işlemden önceki sayısal derecelendirme ölçeği (NRS), baş ağrısı sıklığı ve süresi, işlemden sonraki 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, baş ağrısı sıklık ve süre değerleriyle karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları 41,11±12,18'di. Hastalık tanı süreleri (yıl) ortalama 12,74±9,42'di. Hastaların GON PRF işlemi öncesi NRS değerleri 8,81±0,62, atak sıklık (ay) değerleri 7,70±4,19, atak süreleri (saat) değerleri 36,44±20,82'di. Hastaların GON PRF işlemi sonrası 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı ve atak süreleri işlem öncesi NRS, atak sıklığı ve atak

süreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

#### Sonuç

Biz çalışmamızda GON PRF işleminin 9 aylık süre boyunca migren atak şiddetini, sıklığını ve süresini azalttığını gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Pulsed radyofrekans, Büyük oksipital sinir

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to evaluate the effect of the greater occipital nerve (GON) pulsed radiofrequency (PRF) procedure performed to migraine patients on headache severity, frequency and duration.

#### Material and Methods

In this retrospective study, the data of 27 patients with a diagnosis of resistant migraine who underwent GON PRF were scanned. The numerical evaluation scale (NRS), headache frequency and duration before the

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** M.A. / miralasu44@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.A: 0000-0002-4787-9214; F.K: 0000-0002-8345-4256;

P.K. 0000-0001-7784-1818

procedure, 1, 3, 6, 9 months after the procedure, NRS, frequency and duration values of the patients were compared.

## Results

The mean age of the patients was 41.11±12.18. The mean duration of disease diagnosis (years) was 12.74±9.42. The mean NRS values of the patients before the GON PRF procedure were 8.81±0.62, the mean attack frequency (month) values were 7.70±4.19, and the mean attack duration (hour) values were 36.44±20.82. After the GON PRF procedure,

1, 3, 6, 9 months NRS, attack frequency and attack duration of the patients were found to be statistically significantly lower when compared with pre-procedure NRS, attack frequency and attack duration.

## Conclusions

In our study, we observed that the GON PRF procedure reduced the severity, frequency and duration of attacks over a 9-month period.

**Keywords:** Migraine, Pulsed radiofrequency, Greater occipital nerve

## Giriş

Baş ağrısı, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından üç ana kategoriye ayrılmıştır: primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları ve kranial nöropatiler. Primer baş ağrıları, migren, gerilim tipi, trigeminal otonomik sefaljiler ve diğer primer baş ağrıları içerir (1). Migren, dünyada en yaygın görülen rahatsızlıklardan biridir. Global Burden Disease çalışma grubu tarafından 2016'da yapılan çalışmada, 328 hastalık arasında migren sıklık olarak altıncı sıradadır. Baş ağrısı, özellikle migren, genç yetişkin ve orta yaşlı kadınlarda yaşam kalitesini etkileyen ana nedenlerden biridir (2). Migren baş ağrıları, tedavi giderleri ve iş gücü kaybı nedeniyle yüksek maliyete sebep olmaktadır (3).

Migren tedavisi için çeşitli ilaçlar ve teknikler kullanılmasına rağmen, tedavilere yanıt almak zor olabilmektedir. En az 3 migren önleyici tedavinin başarısız olduğu, en az 3 ay boyunca, ayda en az 8 gün migren baş ağrısı olması dirençli migren olarak tanımlanır (4). Dirençli migren günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle, dirençli migren tedavisi hala önemli bir klinik sorundur (5). Migren farmakolojik tedaviye dirençli hale geldikten sonra, bazı minimal invaziv teknikler migreni tedavi etmek için kullanılmaktadır. Periferik sinir blokları ve pulsed radyofrekans (PRF), baş ağrılarında uygulanan güvenli ve etkili yaklaşımlardır. Büyük oksipital sinir (GON) bloğunun primer baş ağrılarının tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (6).

Son yıllarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak nöromodülasyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Nöromodülasyon prosedürleri, periferik sinirleri ve dorsal kök gangliyonunu hedefleyebilir. PRF, bir nöromodülasyon tekniğidir ve sinir fonksiyonuna etkili olduğu kanıtlanmıştır. GON PRF; migren, oksipital nevralsi, ser-

vikojenik baş ağrısı ve intrakraniyal hipotansiyon baş ağrısı gibi çeşitli baş ağrılarına uygulanabilmektedir. (7). Biz çalışmamızda dirençli migren hastalarına uyguladığımız GON PRF işleminin etkinliğini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 01.07.2021 tarih ve 14/228 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bu retrospektif çalışmaya uluslararası baş ağrısı sınıflaması tanı kriterleri kullanılarak tanı konulan, medikal tedaviye dirençli migren tanı kriterlerine uyan, GON blok ve PRF işlemi uygulanmış, 18–75 yaş arası hastalar dahil edildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalına Ocak 2017- Nisan 2020 tarihleri arasında başvurmuş 27 hastanın dosyaları retrospektif tarandı. Hastaların sayısal derecelendirme ölçeği (NRS), atak sıklığı, atak süresi verilerine hastane arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Tüm hastaların çalışma için yazılı onamı alındı.

Botulinum toksin tip A tedavisi alanlar, lokal anestezi alerjisi, malignite hikayesi, majör psikiyatrik bozukluk, nöromusküler disfonksiyonu, lokal ve genel enfeksiyonu, gebeliği olanlar, servikal ve kranial cerrahi geçirenler, kalp pili bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Büyük oksipital sinir PRF işleminden önceki NRS, atak sıklığı, atak süreleri, büyük oksipital sinir PRF işleminden sonraki 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı, atak süreleri ile karşılaştırıldı.

## Teknik

Çalışmaya dahil olan hastalara önce ultrasonografi



(USG) ile tanısal GON blok uygulanmış. 1 hafta sonra hasta değerlendirilmiş %30 veya daha fazla ağrı da hafifleme olması pozitif yanıt olarak kabul edilmiş. Pozitif yanıt alınan hastalara USG ile bilateral GON PRF işlemi uygulanmış. RF cihazından (NeuroTherm NT1100 St. Jude Medical, Inc. Minnesota, ABD) 42 °C, 45 V, 20 ms pulse genişliği ayarları ile 6 dakika bilateral olarak uygulama yapılmış. İşlem uygulanan yere PRF bittikten sonra lokal anestezi + steroid karışımı enjekte edilmiş.

Kayıt edilen verilerin istatistiksel analizi için K paired samples t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları 41,11±12,18'di. Hastaların 22'si kadın 5'i erkekti. Hastalık tanı süreleri (yıl) 12,74±9,42'di (Tablo 1).

Hastaların GON PRF işlemi öncesi NRS değerleri 8,81±0,62, atak sıklık (gün/ay) değerleri 8,70±4,19, atak süreleri (saat) değerleri 36,44±20,82'di. Hastaların GON PRF işlemi sonrası 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı ve atak süreleri, işlem öncesi NRS, atak sıklığı ve atak süreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 2).

**Tablo 1** Demografik Veriler

<b>Yaş</b> (Ort.±SS)	41,11±12,18	
<b>Hastalık Tanı Süresi</b> (Yıl) (Ort.±SS)	12,74±9,42	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	5	18,51
Kadın	22	81,48
<b>ASA</b>		
1	18	66,66
2	9	33,33

ASA : Amerikan Anesteziyoloji Derneği risk sınıflaması Ort.±SS : Ortalama ± Standart Sapma n : Hasta sayısı

**Tablo 2** NRS, Atak Sıklık ve Atak Süre Değerleri

	<b>BAZAL DEĞER</b> Ort.±SS	<b>1.AY</b> Ort.±SS	<b>3.AY</b> Ort.±SS	<b>6.AY</b> Ort.±SS	<b>9.AY</b> Ort.±SS
<b>NRS</b> p değeri	8,81±0,62	2,74 ±1,40 <0,05	2,51±1,69 <0,05	2,59±1,47 <0,05	4,48±2,11 <0,05
<b>Atak Sıklığı (gün/ay)</b> p değeri	8,70±4,19	2,74±1,83 <0,05	2,33±1,81 <0,05	2,11±2,02 <0,05	4,11±1,88 <0,05
<b>Atak Süresi (saat)</b> p değeri	36,44±20,82	7,44±5,10 <0,05	7,77±5,47 <0,05	8,00±5,34 <0,05	13,07±11,15 <0,05

NRS : Sayısal Derecelendirme Ölçeği Ort.±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Sadece üç hastada GON PRF işlemi sonrası 1.ay NRS değerleri 6-7 arasında görülmüş. Bu üç hastanın atak sıklık ve atak sürelerinde de azalma görülmemiş olup, profilaktik ve atak ilaç tedavisinde değişikliğe gidilmiş. Beş hastanın 9. ay NRS, atak sıklık ve süre değerleri işlem öncesi değerlere yaklaşmış. Çalışmamızda hastaların %70'inde bilateral uygulanan GON PRF işleminin 9 aylık periyotta ağrı şiddet skorları, atak sıklığı ve atak sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını gözlemledik.

## Tartışma

Baş ağrısı tedavisinde periferik sinir blokları uzun süredir uygulanmaktadır (8). GON bloğu ilk kez 1940 yılında Hadden tarafından tanımlanmıştır (9). GON bloğu, oksipital baş ağrısı olan hastalarının %60-70'inde etkili olmaktadır (10). GON bloğun mekanizması, trigeminal nükleus kaudalis seviyesindeki, trigeminal ve üst servikal duyu lifleri arasındaki anatomik bağlantılara dayanmaktadır. GON blokajının, sensitize trigeminoservikal kompleks nöronlarını etkileyerek hem baş ağrısını hem de alodiniyi geçirdiği gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda GON PRF işlemi uygulanan hastaların %70'inde, 9 aylık periyotta, ağrı şiddet skorları, sıklık ve sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi.

Farklı metodlar uygulanmasına rağmen GON bloğunun migren tedavisinde faydalı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (12,13). GON blokajı uygulamasında farklı teknikler tanımlanmıştır. Anatomik olarak protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasına çizilen hayali çizginin 1/3 mediyalindeki noktaya uygulanması, Protuberentia oksipitalis eksternanın 2 cm laterali ve inferioruna yapılması iki farklı uygulama yöntemidir (13). Ancak yapılan kadavra çalışmalarına bakıldığında GON'un orta hatta olan mesafesinin 1.5 cm ile 7.5 cm arasında değiştiği gösterilmiştir (14). USG kullanılması siniri lokalize etmede daha faydalı olacağı düşünülmektedir. USG ile distal veya proksimalden işlem uygulanabilir. Greher ve ark.ları tarafından 2010 yılında proksimal teknik tanımlanmıştır (15). Biz çalışmamızda USG ile proksimal teknik kullanarak GON PRF işlemi uyguladık.

GON blokajının etkinliğini gösteren çok çalışma mevcuttur ancak standardizasyon henüz yoktur. Çalışmalarda teknik, ilaç ve dozlar farklılıklar göstermektedir. (13). Bizim çalışmamızda tanınal blokta 1,5 ml %2 lidokain ve 1,5 ml serum fizyolojik karıştırılarak enjekte edildi. Pozitif yanıt aldığımız hastalara 6 dakika bilateral GON PRF işlemi yapıldı.

PRF, elektromanyetik dalgaların (500 Khz'lik 20 ms'lik

darbeler) dorsal kök gangliyonuna veya periferik sinire 2-8 dakika boyunca uygulandığı ve ortalama sıcaklığın 42°C civarında tutulduğu bir tekniktir. PRF, ilk Sluijter tarafından tanımlanmıştır. PRF'te akım, yüksek voltajda kısa patlamalar halinde verilir ve üretilen ısı, bu darbeler arasında dağılır. Bu şekilde, PRF tedavisi, yüksek voltajlı elektrik alanlarının uygulanmasına izin verir ve elektrot ucu sıcaklığı 42°C'lik sıcaklık seviyesini aşmaz (16,17,18). Bazı klinik çalışmalar, PRF uygulanmasının aylar boyunca ağrıyı azalttığını bildirmiştir. Bu çalışmalar, dorsal kök gangliyonuna veya periferik sinirlere uygulanan, genellikle nöropatik ağrı tedavisini içermektedir (19). PRF işlemine bağlı oluşan analjezinin kesin mekanizması henüz bilinmemektedir. Hagiwara ve ark.ları, PRF'in noradrenerjik ve serotonerjik ağrı inhibitör yollarını güçlendirerek nöropatik ağrıyı modüle edebileceğini bildirmişlerdir (20). Higuchi ve ark.ları, PRF'in ağrılı uyarıların iletimini azaltan, hücrel bir değişikliğe neden olan bir elektromanyetik alan oluşturduğunu bulmuşlardır (21).

Nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda uzun süreli PRF uygulamasının etkileri araştırılmış, PRF süresinin artırılmasının tedavide daha etkili olacağı düşünülmüş ancak uzun süreli PRF işlemi etkisiz olup aynı zamanda artan nöronal hasarla da ilişkili olduğu bulunmuş. Bu bulgular, nöropatik ağrı için yararlı bir tedavi olarak düşünülen uzun süreli PRF (12 dakika) işlemi desteklememiştir (22). Biz çalışmamızda 6 dakika süre ile PRF işlemi uyguladık.

Migren hastalarında PRF ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Li ve ark.larının yaptığı çalışmada kronik baş ağrılı 20 hastaya USG ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde C2 dorsal kök ganglionuna PRF işlemi uygulanmış. 1. hafta 1.,3.,6. aylardaki ağrı ve yaşam kalite skorlarına bakılmış, her iki skorda da anlamlı azalma meydana geldiği belirtilmiş (23). Kwak ve ark.larının yaptığı çalışmada dirençli migren hastası olan (profilaksi + botox + GON bloğa cevapsız) iki hastaya ultrasonografi eşliğinde proksimal GON blok 6 dakika PRF uygulanmış. En az 3 ay ağrı skorlarında düşme gözlenmiş (7). Cohen ve ark.larının yaptığı çalışmada migren ve oksipital nevralsi olan 42 hastaya lokal anestezi ve 6 dakika PRF, 39 hastaya lokal anestezi ve steroid uygulanmış, 6 aylık takiplerde PRF işlemi yapılan hastalarda ağrı skorlarında anlamlı azalma meydana gelmiş (24). Diğer baş ağrılarında yapılan GON PRF çalışmalarına bakıldığında Gabrhelik ve ark.larının yaptığı çalışmada dirençli servikojenik baş ağrısı olan 30 hastaya lokal anestezi ve steroid, diğer gruba PRF işlemi uygulanmış ve 3 aya kadar her iki grupta da benzer iyileşme gözlenmiş ancak 9 aylık gözlemlerde PRF grubunda daha düşük

ağrı skorları görülmüş (25). Manolitsis ve ark.larının yaptığı bir derlemede, oksipital nevralji için PRF kullanımını araştıran toplam 3 klinik çalışma ve bir olgu sunumu değerlendirilmiş. PRF uygulamasının ağrı, yaşam kalitesi ve adjuvan ilaç kullanımında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdiği bulunmuş (26).

Ardışık GON blok ile GON PRF işlemini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Hangisinin hasta için daha etkili olduğu, maliyet açısından hangi uygulamanın daha uygun olduğu bilinmemektedir. Ardışık GON blok yapılan çalışmalara baktığımızda ortalama 3-6 aylık bir süre boyunca fayda sağladığını görmekteyiz (13). Biz çalışmamızda GON PRF yapılan hastalarda 9 aylık bir süre boyunca fayda sağladığını gözlemledik ancak prospektif, randomize kontrollü daha büyük gruplarda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir.

## Sonuç

Biz çalışmamızda GON PRF işleminin 9 aylık süre boyunca migren atak şiddetini, sıklığını ve süresini azalttığını gözlemledik. GON PRF işlemi ciddi yan etki oluşturmadan migren baş ağrısını azaltmakta ve hayat kalitesini artırmaktadır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 01.07.2021 tarih ve 14/228 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

2. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 Lancet Neurol 2018;17(11): 954–76.
3. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. Cephalalgia. 2011;31(7):837-50.
4. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. J Headache Pain 2020;21(1):76
5. D'Antona L, Matharu M. Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities? J Headache Pain. 2019;20(1):89.
6. Tang Y, Kang J, Zhang Y, Zhang X. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2017;35(11):1750-54.
7. Kwak S, Chang MC. Management of refractory chronic migraine using ultrasound-guided pulsed radiofrequency of greater occipital nerve: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2018;97(45):e13127.
8. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment update of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(6):26.
9. Hadden S. Neuralgic headache and facial pain. Arch Neurol Psychiatr 1940;43:405-8.
10. Zipfel J, Kastler A, Tatu L, Behr J, Kechidi R, Kastler B. Ultrasound-Guided Intermediate Site Greater Occipital Nerve Infiltration: A Technical Feasibility Study. Pain Physician. 2016;19(7):E1027-34.
11. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2017;10(4): 367-70.
12. Çataş S, Solmaz FA, Kırdemir P. Migren baş ağrısında büyük oksipital sinir bloğu uygulama sonuçlarımız. Agri 2017;29(1):33–37.
13. Inan LE, Inan N, Unal-Artık HA, Atac C, Babaoglu G. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. Cephalalgia. 2019;39(7):908-920
14. Loukas M, El-Sedfy A, Tubbs RS, Louis RG Jr, Wartmann CH, Curry B, Jordan R. Identification of greater occipital nerve landmarks for the treatment of occipital neuralgia. Folia Morphol (Warsz). 2006;65(4):337-42.
15. Greher M, Moriggl B, Curatolo M, Kirchmair L, Eichenberger U. Sonographic visualization and ultrasound-guided blockade of the greater occipital nerve: a comparison of two selective techniques confirmed by anatomical dissection. Br J Anaesth 2010;104(5):637–42.
16. Sluijter ME. Pain in Europe, Barcelona. 2nd Annual Congress of the European Federation of IASP Chapters; Non-thermal Radiofrequency procedures in the treatment spinal pain; 1997; 326.
17. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion: a preliminary report. Pain Clin. 1998;11:109–117.
18. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydın S, Sav A, Bilir A. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. Eur J Pain. 2005;9(3):251-56.
19. Cohen SP, Foster A. Pulsed radiofrequency as a treatment for groin pain and orchialgia. Urology. 2003;61(3):645.
20. Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, Noguchi T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: roles of descending adrenergic and serotonergic systems. Eur J Pain. 2009;13(3):249-52.
21. Y. Higuchi, B.S. Nashold Jr., M. Sluijter, E. Cosman, R.D. Pearlstein Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. Neurosurgery 2002;50(4):850–55.
22. Arakawa K, Kaku R, Kurita M, Matsuoka Y, Morimatsu H.

- Prolonged-duration pulsed radiofrequency is associated with increased neuronal damage without further antiallodynamic effects in neuropathic pain model rats. *J Pain Res.* 2018;11:2645-51.
23. 23. Li J, Yin Y, Ye L, Zuo Y. Pulsed Radiofrequency of C2 Dorsal Root Ganglion Under Ultrasound-Guidance and CT Confirmed for Chronic Headache: Follow-Up of 20 Cases and Literature Review. *J Pain Res.* 2020;13:87-94.
  24. 24. Cohen SP, Peterlin BL, Fulton L, Neely ET, Kurihara C, Gupta A, et al. Randomized, double-blind, comparative-effectiveness study comparing pulsed radiofrequency to steroid injections for occipital neuralgia or migraine with occipital nerve tenderness. *Pain* 2015;156(12): 2585-94.
  25. 25. Gabrhelík T, Michálek P, Adamus M. Pulsed radiofrequency therapy versus greater occipital nerve block in the management of refractory cervicogenic headache a pilot study. *Prague Med Rep.* 2011;112:279–87.
  26. 26. Manolitsis N, Elahi F. Pulsed radiofrequency for occipital neuralgia. *Pain Physician* 2014;17:709–17.

## GÖLLER YÖRESİNDEKİ POPÜLASYONUN KRİBRIFORM PLATE DERİNLİĞİ VE ASİMETRİSİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ VE KEROS SINIFLAMASI İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CRIBRIFORM PLATE DEPTH AND ASYMMETRY OF THE POPULATION IN THE LAKES DISTRICT TOGETHER WITH COMPUTED TOMOGRAPHY AND KEROS CLASSIFICATION

Hüseyin Alper KIZILOĞLU<sup>1</sup>, Veysel Atilla AYYILDIZ<sup>2</sup>, Nazan OKUR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kiziloglu HA, Ayyildiz VA, Okur N. Göller Yöresindeki Popülasyonun Kribriform Plate Derinliği ve Asimetrisinin Bilgisayarlı Tomografi ve Keros Sınıflaması ile Birlikte Değerlendirilmesi. Med J SDU 2021; 28(4): 641-647.

### Öz

#### Amaç

Gelişen tıp teknolojisi ile kulak burun boğaz pratiğinde paranasal sinüs ameliyatlarında oldukça sık fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi(FESC) uygulanmaktadır. Ancak nazal kavite; yapısı, varyasyonları ve komşulukları nedeniyle dikkat edilmesi gereken vücut boşluğudur. Nazal kavitenin preoperatif paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi zorunludur. Çalışmamızda özellikle olfaktör fossa varyasyonlarını paranasal BT ile ortaya koymayı amaçladık. Bu yazımızla birlikte Göller yöresindeki insanların FESC öncesi varyasyonlarını tanımlamayı ve komplikasyonlara karşı preoperatif dönemde cerrahların farkındalığını arttırmayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

01.01.2019 ile 15.03.2019 tarihleri arasında hastanemize sinüzit nedeniyle başvuran ve paranasal sinüs BT çekilen hastaların görüntüleri iki radyoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 112'si erkek, 88'i kadın; 18-69 yaş aralığında toplam 200 hasta dahil edildi. Lateral laminaların her hasta

için sağ ve sol nazal kavitede ölçümleri ve olfaktör fossa derinlikleri keros tiplerine göre klasifiye edildi. Lateral lamina yüksekliği belirlenerek hastalar 3 gruba ayrıldı. Keros tip 1 için derinlik 1-3 mm olanlar, keros tip 2 için derinlik 4-7 mm ve keros tip 3 için derinlik 8-16 mm olacak şekilde kabul edildi. Daha sonra elde edilen veriler literatürde benzer verilerle karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Lateral lamina uzunlukları sağ taraf için; keros tip 1 grubunda 144 (%72), keros tip 2 grubunda 56 (%28) birey sınıflandı ve sol taraf için keros tip 1 grubunda 142 (%71), keros tip 2 grubunda 58 (%29) birey sınıflandı. Sağda keros tip 1 varyasyonunda 76 birey erkek 68 birey kadındı. Sağda keros tip 2 sınıflandırmasında 36 birey erkek, 20 birey kadındı. Solda keros tip 1 varyasyonunda 74 birey erkek 68 birey kadındı. Solda keros tip 2 varyasyonunda 38 birey erkek 20 birey kadındı. Keros tip 3 grubunda sağ ve sol için hiçbir birey sınıflandırılmadı. Sağda; keros tip 1 varyasyonunda lamina lateralis uzunluk ortalaması 2,49±0,76 olarak hesaplanmıştır, keros tip 2 varyasyonunda ortalaması 4,21±0,54 olarak hesaplanmıştır. Solda; keros tip 1 varyasyonunda lamina lateralis uzunluk orta-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** V.A.A. / veysela06@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 08.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.A.K: 0000-0002-6921-8716; V.A.A: 0000-0003-0252-9023;

**N.O:** 0000-0002-3458-2737

laması  $2,33\pm 0,79$  olarak hesaplanmıştır, keros tip 2 varyasyonunda uzunluk ortalaması  $4,2\pm 0,54$  olarak hesaplanmıştır. Sağ ve sol ölçümlerinde keros tiplerinin farklı olduğu keros asimetrisi gözlenen bireylerin sayısı 200 kişiden 52 (%26) kişi olarak gözlenmiştir.

### Sonuç

Çalışmamızda en sık yüzde %71,5 ile keros tip 1 izlenirken Keros Tip 3 ile hiç karşılaşılmadı. Ayrıca çalışmamızda keros asimetrisini %26 olarak saptadık. Yaptığımız bu çalışmada tip 1 varyantı her iki cinsiyet için yüksek oranda gözlendi, ancak istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Literatürde yapılan benzer çalışmada yüzdelerde belirgin farklılıklar gözlenmiş olup biz bu farklılığı Göller yöresi insanlarına ait varyasyon olarak yorumladık. Özellikle nazal kavite varyasyonları farklı bölgelerde çeşitli varyasyonlar göstermektedir. Göller yöresinde tip 3 varyasyon görülmemesi bu bölge için bir avantajdır. Olfaktör fossa derinliği en az olan tip 1 varyasyonunun da her ne kadar istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da en yüksek sayıda gözlenmesi de daha az komplikasyon riskini taşıması bakımından Göller yöresi insanları için bir avantajdır.

**Anahtar Kelimeler:** Keros, Bilgisayarlı tomografi, Lateral lamina, Lamina cribroza

### Abstract

#### Objective

With the developing medical technology, functional endoscopic sinus surgery (FESS) is applied quite frequently in paranasal sinus surgeries in otolaryngology practice. However, due to the nasal cavity structure, variations and neighborhoods, it is the body cavity that should be considered. Preoperative paranasal sinus computed tomography (CT) evaluation of the nasal cavity is mandatory. In our study, we especially aimed to reveal olfactory fossa variations with paranasal CT. With this article, we aimed to define the pre-FESS variations of the people in the Lakes District and to increase the awareness of surgeons against complications in the preoperative period.

#### Material and Methods

The images of the patients who applied to our hospital for sinusitis and underwent paranasal sinus CT between 01.01.2019 and 15.03.2019 were analyzed retrospectively by two radiologists. 112 men and 88 women; A total of 200 patients aged 18-69 years were included. The measurements of the lateral laminae in the right and left nasal cavity for each patient and the depths of the olfactory fossa were classified according to Keros types. The lateral lamina height

was determined and the patients were classified into 3 groups. Depths of 1-3 mm for keros type 1, 4-7 mm for keros type 2 and 8-16 mm for keros type 3 were taken. The obtained data were then compared with similar data in the literature.

### Results

Lateral lamina lengths for right side; 144 (72%) individuals in the keros type 1 group and 56 (28%) individuals in the keros type 2 group were classified, and 142 (71%) individuals in the keros type 1 group and 58 (29%) individuals in the keros type 2 group were classified for the left side. In the keros type 1 variation on the right, 76 individuals were male and 68 individuals were female. In the keros type 2 variation on the right, 36 individuals were male and 20 individuals were female. In the keros type 1 variation on the left, 74 individuals were male and 68 individuals were female. In the keros type 2 variation on the left, 38 individuals were male and 20 individuals were female. No individuals were classified for right and left in the keros type 3 group. Right; The mean lamina lateralis length was calculated as  $2,49\pm 0,76$  in the keros type 1 variation, and  $4,21\pm 0,54$  in the keros type 2 variation. On the left; The mean length of the lamina lateralis in the keros type 1 variation was calculated as  $2,33\pm 0,79$ , while the mean length in the keros type 2 variation was calculated as  $4,2\pm 0,54$ . The number of individuals with different keros types in the right and left measurements and keros asymmetry was observed as 52 (26%) out of 200 individuals.

### Conclusion

While keros type 1 was observed most frequently in our study with a rate of 71.5%, Keros Type 3 was never encountered, and we found keros asymmetry as 26% in our study. In our study, type 1 variant was observed at a high rate for both genders, but it did not create a statistically significant difference. In a similar study conducted in the literature, significant differences were observed in the percentages, and we interpreted this difference as the variation belonging to the people of the Lakes District. In particular, nasal cavity variations show various variations in different regions. The absence of type 3 variation in the Lakes District is an advantage for this region. Although the type 1 variation with the smallest depth of the olfactory fossa does not make a statistically significant difference, the highest number of observations is also an advantage for the people of the Lakes District, as it carries less risk of complications.

**Keywords:** Keros, Computed tomography, Lateral lamina, Lamina cribrosa.

## Giriş

Gelişen tıp teknolojisi ile kulak burun boğaz pratiğinde paranasal sinüs ameliyatlarında oldukça sık fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi(FESC) uygulanmaktadır. Bu yöntemle bütün sinüs ostiumlarına ulaşılabilir. Ancak nazal kavite; yerleşim yeri ve anatomisi bakımından intrakranial fossaya ve orbital fossaya yakın komşuluktur. Üstelik nazal kavite ve paranasal sinüsler bireyler arasında oldukça fazla varyasyon göstermektedir. Bu nedenle FESC ameliyatlarının bir dizi komplikasyonları tanımlanmıştır, bunlar minör ve majör komplikasyonlar olarak sınıflandırılır (1). Majör komplikasyonlar; %0-1,5 oranında gözlenmekte olup serebrospinal fistüller, orbital komplikasyonlar ve intrakranial hasarlanmalar olarak tanımlanmıştır (1).

Nazal kavite ve kafa tabanı bir dizi varyasyonlar göstermektedir. Operasyon öncesi kemik kernelinde paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi, işlem yapılacak bölgenin anatomik varyasyonlarının dikkatle incelenmesi önem arz etmektedir. En ciddi komplikasyonların literatürde tanımlanan kribriform plate'in lateral lamellasında özellikle en zayıf nokta olan anterior etmoid arterin kafa tabanını penetre ettiği nokta olarak tanımlanmıştır (2). Günümüzde de geçerliliğini koruyan ve 1960'lı yıllarda Keros'un yaptığı anatomik çalışmalar ve ortaya koyduğu sınıflama etmoid çatı varyasyonları hakkında bize bilgi vermektedir (3). Bu sınıflama lateral lamina uzunluğuna bağlı olarak olfaktör fossanın farklılıklarını içermektedir. Çalışmamızda özellikle bu bölgenin varyasyonlarını paranasal BT ile ortaya koymayı amaçladık. Bu yazımızla birlikte Göller yöresindeki insanların FESC öncesi varyasyonlarını tanımlamayı ve komplikasyonlara karşı preoperatif dönemde cerrahların farkındalığını arttırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2019 tarih ve 129 sayılı izni ile yürütülmüştür.

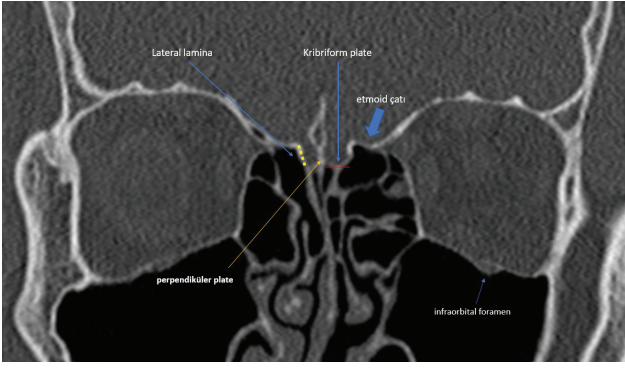
01.01.2019 ile 15.03.2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve sinüzit nedeniyle paranasal sinüs BT çekilen hastaların görüntüleri iki radyoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş altı hastaların çekimleri dahil edilmedi. Çalışmaya 112'si erkek, 88'i kadın; 18-69 yaş aralığında toplam 200 hasta dahil edildi. Lateral laminaların her hasta için sağ ve sol nazal kavitede ölçümleri ve olfaktör fossa derinlikleri keros tiplerine göre klasifiye edildi. Çalışmaya daha önce herhangi bir nedenle paranasal sinüs operasyonu geçirenler dahil edilmedi.

Görüntüler 128 kesit SOMATOM Definition AS Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen) multislice spiral BT cihazı ile elde edildi. Çekim için kullanılan parametreler; 120 kV, efektif mAs değeri cihaz tarafından her hasta için otomatik ayarlanmaktadır, kesit kalınlığı 1 mm, matriks 512x512, kolimasyon 128x0,6, pitch değeri 0,8 olarak ayarlanmıştır. Çekimler aksiyal planda elde edildikten sonra koronal ve sagittal planlarda aksiyal plandaki kesitlerle birlikte reformat görüntüler üzerinden değerlendirildi. Aksiyal plan hasta supin veya pron pozisyonundayken orbitomeatal hatla paralel olarak frontal sinüs üst kenarından sfenoid sinüs alt kenarını kapsayacak şekilde oral kavitenin orta kesimine kadar kesitler alındı. Görüntülerin değerlendirilmesi koronal planda olfaktör fossa santrali görüldüğü zaman önerilen standart anatomik noktalar kullanılarak yapılmıştır(4). Bu noktalar: her iki orbita tabanında infraorbital sinirin kemik orifisini birleştiren horizontal çizgi, kribriform plate ve etmoid çatının medial noktası yani etmoid çatının lateral lamina ile birleştiği nokta'dır. Medial etmoid çatı yüksekliği (Resim 1, kesikli sarı çizgi) olarak belirlenen ölçüm, infraorbital foramenleri birleştiren horizontal hattan, etmoid çatının lateral laminasına kadar olan vertikal hattır. Kribriform plate yüksekliği ise (Resim 1, mavi vertikal çizgi), infraorbital foramenleri birleştiren horizontal hattan lamina kribroza'ya kadar olan vertikal hat olarak belirlendi. Hesaplanan bu iki yükseklik arasındaki ölçüm farkı ise lamina lateralis yüksekliği yani olfaktör fossa derinliği olarak değerlendirilmiştir. Ölçümde kullanılan anatomik belirteçler ve mesafeler resim 1 ve resim 2'de gösterilmiştir. Görüntüler, RadiAnt DICOM Viewer 2020.1 version programı ile değerlendirildi. Keros tiplmesi bu hesaplanan olfaktör fossa derinlikleri literatürde belirtildiği gibi 3 grupta sınıflandı, Keros tip 1 için derinlik 1-3 mm olanlar, keros tip 2 için derinlik 4-7 mm ve keros tip 3 için derinlik 8-16 mm değerlerinde literatürde belirtildiği şekilde alındı (3).



**Resim 1**

Hesaplama kullanılan hatlar. Infraorbital foramenleri birleştiren hat, kırmızı horizontal çizgi. Medial etmoid çatı yüksekliği, kesikli sarı çizgi. Kribriform plate yüksekliği, mavi vertikal çizgi.



**Resim 2**  
Anterior etmoid bölgede anatomik belirteçler

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi ve Skewness- Kurtosis değerlerine bakıldı. Cinsiyete ve tarafa göre (sağ-sol) kribriform plate ve lateral lamina uzunluk ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi. Ayrıca taraflara göre tiplerin sıklıkları belirlendi. Taraflar arası karşılaştırmada verilerin normal dağılmasından dolayı parametrik bir test olan Independent Samples T Test kullanıldı. Verilerin anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

### Bulgular

Çalışmaya dahil olan 200 hastanın 112(%56) 'si erkek, 88'i (%44) kadındı. Toplam yaş ortalaması  $36,6 \pm 14,5$ , erkek bireylerin yaş ortalaması  $37,3 \pm 14$  ve kadın bireylerin yaş ortalaması  $40,3 \pm 14,9$  olarak hesaplanmıştır. Yaşa göre iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı ( $p = 0.148$ ) saptanmıştır.

Lateral lamina uzunlukları sağ için; keros tip 1 grubunda 144 (%72), keros tip 2 grubunda 56 (%28) birey sınıflandı ve sol için keros tip 1 grubunda 142 (%71),

keros tip 2 grubunda 58 (%29) birey sınıflandı. Sağ ve solda tip1 ve tip 2 varyasyonlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir, sağ ve sol için tip1 ve tip 2 varyasyonlar arasındaki p değerleri sırasıyla 0,141 ve 0,089 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre keros tipleri tablo 1' de gösterilmiştir. Sağ ve sol tarafları ayrı ayrı değerlendirilip toplamda 400 ölçüm üzerinden hesaplandığında 286 tane keros tip 1 ve 114 tane keros tip 2 sayısına ulaşıldı. Sağda keros tip 1 varyasyonunda 76 birey erkek 68 birey kadındı.

Sağda keros tip 2 varyasyonunda 36 birey erkek 20 birey kadındı. Solda keros tip 1 varyasyonunda 74 birey erkek 68 birey kadındı. Solda keros tip 2 varyasyonunda 38 birey erkek 20 birey kadındı. Keros tip 3 grubunda sağ ve sol için hiçbir birey sınıflanmadı. Sağ ve sol tarafta keros tiplerine ait sayı ve yüzdeler tablo 2' de gösterilmiştir. Totalde 400 inceleme için keros tip 1 (Resim 3) ve tip 2'ye (Resim 4) ait yüzdeler pasta dilimi şeklinde (Şekil 1) gösterilmiştir.

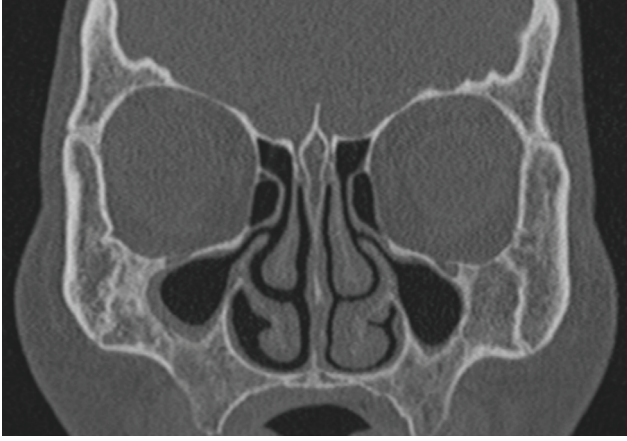


**Resim 3**  
22 yaşında erkek hasta sağ lamina lateralis uzunluğu 2,3 mm ve sol lamina lateralis uzunluğu 2,1 mm ölçüldü, her iki taraf keros tip 1 grubuna dahil edildi.

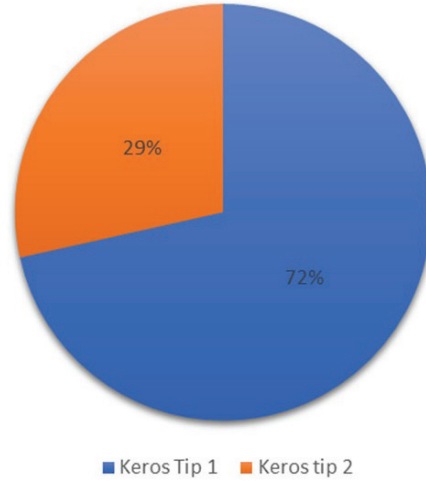
**Tablo 1** Cinsiyete göre Keros tipleri

Keros Tiplendirmesi		Erkek	Kadın	Toplam	p değeri
Sağ	Tip 1	76	68	144	0,141
	Tip 2	36	20	56	
Sol	Tip 1	74	68	142	0,089
	Tip 2	38	20	58	



**Resim 4**

44 yaşında bayan hasta, her iki tarafında lamina lateralis uzunlukları 5,3 mm ölçüldü ve her iki taraf keros tip 2 grubuna dahil edildi.

**Şekil 1**

Keros tiplerinin pasta dilimi grafikte gösterimi

Sağda; keros tip 1 varyasyonunda lamina lateralis uzunluk ortalaması  $2,49 \pm 0,76$  olarak hesaplanmıştır, keros tip 2 varyasyonunda ortalama  $4,21 \pm 0,54$  olarak hesaplanmıştır. Sağda çalışmaya dahil olan toplam bireylerin lamina lateralis uzunluk ortalaması  $2,98 \pm 1,04$  olarak hesaplanmıştır. Solda; keros tip 1 varyasyonunda lamina lateralis uzunluk ortalaması  $2,33 \pm 0,79$  olarak hesaplanmıştır, keros tip 2 varyasyonunda uzunluk ortalaması  $4,2 \pm 0,54$  olarak hesaplanmıştır. Solda çalışmaya dahil olan toplam bireylerin lamina lateralis uzunluk ortalaması  $2,87 \pm 1,12$  olarak hesaplanmıştır.

Erkek bireylerde lamina lateralis uzunluk ortalaması, sağda  $3,15 \pm 1,06$  ve solda  $3 \pm 1,1$  olarak hesaplanmıştır. Sağ ve sol lamina lateralis total ortalaması erkekler için  $3,07 \pm 1,03$  olarak hesaplanmıştır. Kadın

bireylerde lamina lateralis uzunluk ortalaması, sağda  $2,76 \pm 0,98$  ve solda  $2,71 \pm 1,01$  olarak hesaplanmıştır. Sağ ve sol lamina lateralis total ortalaması kadınlar için  $2,73 \pm 0,88$  olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerden sağ tarafta kadın ve erkek bireylerde uzunluk ölçülerinde istatistiksel anlamlı fark ( $p=0,009$ ) gözlenmiştir ve toplam ortalama için de istatistiksel anlamlı fark ( $p=0,015$ ) gözlenmiştir.

Sol tarafta ise kadın ile erkek arasında uzunlukta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,068$ ). Cinsiyete ve tarafa göre lateral lamina uzunluk ortalamaları ve p değerleri tablo 3' de gösterilmiştir.

Sağ ve sol ölçümlerinde keros tiplerinin farklı olduğu, keros asimetrisi gözlenen bireylerin sayısı 200 kişiden 52 (%26) kişi olarak gözlenmiştir.

**Tablo 2**

Yönlere (Sağ-Sol) göre Keros tipleri

Yönlere Göre Keros Tiplendirmesi	Keros Tip 1	Keros Tip 2	Toplam
Sağ	144(%72)	56(%28)	200
Sol	142(%71)	58(%29)	200
Toplam	286(%71,5)	114(%28,5)	400

Tablo 3 Cinsiyete ve yönlere göre lamina lateralis uzunluk ortalamaları

Lateral Lamina Uzunluklarının Cinsiyete göre ortalamaları(mm) ± standart sapmalı ve p değerleri			
	Sağ	Sol	Ortalama
Erkek	3,15±1,06	3±1,1	3,07±1,03
Kadın	2,76±0,98	2,71±1,01	2,73±0,88
p değeri	0,09	0,068	0,015

## Tartışma

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) günümüzde özellikle, medikal tedaviye dirençli kronik sinüzit, mukosel, sinonazal polipozis ve antrokoanal polipozis sendromlarında, lakrimal duktus obstrüksiyonlarında dakriyosistorinostomi amacıyla tedavi seçeneği olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (5). Ameliyat rijit endoskop kullanılarak yapılır. İşlemin primer amacı fizyolojik ventilasyonu ve mukosilier transportu sağlamaktır(6). Endoskopik cerrahi işlem öncesi her cerrah preoperatif paranazal sinüs BT ile sinonazal kavite anatomisi ve varyasyonlarını potansiyel komplikasyonları minimize etmek amacıyla değerlendirmelidir. BT değerlendirmede bir takım anatomik lokasyonlara ve bir takım varyasyonlara dikkat edilmelidir. Bunlar: etmoid çatı, kribriform plate asimetrisi ve dehisansı, kafa tabanı açıları, lamina paprisea dehisansı, optik sinirin konumu, anterior etmoid arterin pozisyonu, unsinat proçesinin pozisyonu ve yapıştığı lokasyon, orta konka varyasyonları ve nazal septuma yapışma şekli, infraorbital (Haller) ve sfenoid etmoidal (Onodi) hücrelerinin varlığı, frontal resesin yapısı olarak sıralanabilir. FESC işleminde bir takım komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Majör komplikasyonlar, %0,5' ten az görülür ve bunlar; internal karotid arter rüptürü, kafa tabanı penetrasyonu ve buna bağlı intrakranial hemoraji, kafa tabanı fraktürleri, rinore, orbital hematoma, görme kaybı, masif epistaksis ve menenjit (7). Operasyonun minör komplikasyonları ise, adhezyon(sineşi), minör epistaksis, nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, anosmi ya da hiposmi şeklindedir. Tariflenen majör komplikasyonlar daha sıklıkla etmoid ve frontal sinüs ameliyatlarında gözlenir (2). Nazal kavite lateralinde frontal kemiğin orbital parçası ile etmoid kemiğin lamina lateralis kısmı kafatası tabanının en hassas noktasıdır(8). Lamina lateralisin nazal kaviteye doğru derin uzanımı etmoid çatı ameliyatlarında komplikasyon riskini arttırmaktadır.

Biz çalışmamızda FESC işleminin bu bölgede oluşabilecek komplikasyonlarını engellemek amacıyla cerrahların farkındalığını artırmayı amaçladık.

Keros sınıflaması, olfaktör fossa derinliğini değerlendiren bir sınıflamadır. Etmoid labirent, frontal kemiğin fovea etmoidalis kısmı tarafından çevrelenir ve etmoid hücreleri anterior kranial fossadan ayırır. Kribriform plate(lamina kribroza) etmoid kemiğin bir parçasıdır, horizontal seyirli oldukça ince bir kemik bölümüdür, kribriform plate lateral kısmından lamina lateralis vertikal şekilde uzanır. Kribriform plate, lateral lamina ile eklem yapar.Kribriform plate medialinde perpendiküler plate bulunur. Erişkin insanlarda olfaktör fossa derinliği değişkendir ve olfaktör fossa içerisinde olfaktör bulbus ile anterior etmoidal arter bulunur. Bahsedilen anatomik detaylar Resim 2' de gösterilmiştir. Zagreb Üniversitesi Tıp Fakültesinden Profesör Doktor Hırvat bilim insanı Predrag Keros, kribriform plate'ye kadar lateral lamina uzunluğunu ölçerek olfaktör fossa derinliğini 3 gruba ayırmıştır. Bu klasifikasyonu 1962 yılında tanımlamıştır ve günümüzde de geçerliliğini korumaktadır (3). Bu sınıflamaya göre: tip 1, 1-3 mm derinliğinde; tip 2, 4-7 mm derinliğinde ve tip 3, 8-16 mm derinliğinde sınıflandırılmıştır(3). Keros yaptığı çalışmada, en sık yüzdeyi % 73,3 ile tip 2' de, ikinci sıklıkta %26, 3 ile tip 1' de ve en az yüzdeyi de %0,5 ile keros tip 3' te tanımlamıştır (3). En az bulunan Tip 3 varyasyon; travma, tümör erozyonu, beyin omurilik sıvısı (BOS) erozyonu (benign intrakraniyal hipertansiyon'da gözlenir) nazal ve orbital cerrahilerde hasarlanma potansiyeli en fazla olan ve en ince olan tiptir (9). Daha sonraki çalışmalar da Keros'un çalışması ile aynı paralellikte en sık yüzdeyi tip 2 de tanımlamıştır (10, 11). Bizim çalışmamızda ise en sık yüzde %71,5 ile keros tip 1 de izlenirken Keros Tip 3 ile hiç karşılaşmadık. Literatür ile oluşan bu uyumsuzluğu biz Göller yöresi insanlarına ait varyasyon olarak yorumladık.

Keros asimetrisini değerlendirmek amacıyla yapılan literatür taramasında %59, %9,5 ve %12 gibi oranlar belirtilmiştir (2, 12, 13). Çalışmamızda keros asimetrisini %26 olarak saptadık, yine literatür ile olan uyumsuzluğu Göller yöresi insanların varyasyonlarına ait olduğunu yorumladık.

Literatürde cinsiyete göre yapılan olfaktör fossa derinliğindeki farklılığı ve keros tiplerini değerlendiren bir çalışmada, erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı fark oluşturacak şekilde lateral lamina uzunluğu fazla bulunmuştur ve erkeklerde daha sıklıkla tip 2 varyantı gözlenmiştir, kadınlarda ise tip 1 varyantı daha sıklıkla gözlenmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise tip 1 varyantı her iki cinsiyet için yüksek oranda gözlemlendi, ancak istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı. Literatüre göre bahsedilen bu farkları yine Göller yöresi insanların varyasyonlarına ait olduğunu yorumladık. Ayrıca çalışmamızda uzunluk ortalamalarına göre sağ tarafta erkeklerde, kadınlara göre istatistiksel anlamlı fark oluşturacak şekilde daha uzun gözlenmiştir. Total uzunluk ortalaması da istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi. Sol tarafta ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ortalama uzunluklar erkeklerde daha fazlaydı.

Çalışmamızın limitasyonu ise hasta sayısının yetersiz olmasıdır, daha geniş hasta sayıları literatüre daha anlamlı sonuçlar katacaktır.

## Sonuç

Nazal kavite ve paranasal sinüs cerrahisi öncesi bu bölgeyi ilgilendiren paranasal sinüs BT ile anatomiyi ve varyasyonu değerlendirmek zorunludur. Göller yöresinde tip 3 varyasyon görülmemesi bu bölge için bir avantajdır. Olfaktör fossa derinliği en az olan tip 1 varyasyonunun da her ne kadar istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da en yüksek sayıda gözlenmesi de daha az komplikasyon riskini taşıması bakımından Göller yöresi insanları için bir avantajdır. Bu çalışmanın baş-boyun radyolojisi ile ilgilenen radyologlara ve FESC ile ilgilenen cerrahlara yol gösterici olmasını hedefledik. Ayrıca Göller yöresi nazal kavite varyasyonlarından olfaktör fossa derinliğindeki farklılıkları tanımlayarak literatüre katkı sunmayı amaçladık.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2019 tarih ve 129 sayılı izni ile yürütülmüştür.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. McMains KC. Safety in endoscopic sinus surgery. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2008;16(3):247-51.
2. Souza SA, Souza MMAd, Idagawa M, Wolosker ÂMB, Ajzen SA. Computed tomography assessment of the ethmoid roof: a relevant region at risk in endoscopic sinus surgery. Radiologia Brasileira. 2008;41:143-7.
3. Keros P. On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete. 1962;41:809-13.
4. Kaplanoglu H, Kaplanoglu V, Dilli A, Toprak U, Hekimoğlu B. An analysis of the anatomic variations of the paranasal sinuses and ethmoid roof using computed tomography. The Eurasian journal of medicine. 2013;45(2):115.
5. Luong A, Marple BF. Sinus surgery. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2006;30(3):217-22.
6. Ooi E. ENDOSCOPIC SINUS SURGERY: ANATOMY, THREE-DIMENSIONAL RECONSTRUCTION, AND SURGICAL TECHNIQUE, 3rd edn. PJ Wormald. Thieme, 2012. ISBN 978 1 60406 687 6 pp 304 Price£ 127.99. The Journal of Laryngology & Otology. 2014;128(S1):S59-S.
7. Chang CC, Incaudo GA, Gershwin ME. Diseases of the sinuses: a comprehensive textbook of diagnosis and treatment: Springer; 2014.
8. Stammberger H. Special endoscopic anatomy of the lateral nasal wall and ethmoidal sinuses. Functional Endoscopic Sinus Surgery Philadelphia: BC Dekker. 1991:49-65.
9. Gauba V, Saleh G, Dua G, Agarwal S, Ell S, Vize C. Radiological classification of anterior skull base anatomy prior to performing medial orbital wall decompression. Orbit. 2006;25(2):93-6.
10. Başak S, Akdilli A, Karaman CZ, Kunt T. Assessment of some important anatomical variations and dangerous areas of the paranasal sinuses by computed tomography in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2000;55(2):81-9.
11. Jang Y, Park H, Kim H. The radiographic incidence of bony defects in the lateral lamella of the cribriform plate. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. 1999;24(5):440-2.
12. Wormald P-J. Surgery of the frontal recess and frontal sinus. Rhinology. 2005;43(2):82-5.
13. Elwany S, Medanni A, Eid M, Aly A, El-Daly A, Ammar S. Radiological observations on the olfactory fossa and ethmoid roof. The Journal of Laryngology & Otology. 2010;124(12):1251-6.



## ODONTOİD FRAKTÜR YÖNETİMİ: KLİNİK DENEYİM ODONTOID FRACTURE MANAGEMENT: CLINICAL EXPERIENCE

Ali Serdar OĞUZOĞLU<sup>1</sup>, Nilgün ŞENOL<sup>1</sup>, Mustafa SADEF<sup>1</sup>, Alpkaan DURAN<sup>1</sup>, Hakan Murat GÖKSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Oğuzoğlu AS, Şenol N, Sade M, Duran A, Göksel HM. Odontoid Fraktür Yönetimi: Klinik Deneyim. Med J SDU 2021; 28(4): 649-653.

### Öz

#### Amaç

Kliniğimize başvuran odontoid kırıklı hastalara uyguladığımız tedavi yaklaşımlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Kliniğimize başvuran odontoid kırıklı 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 6'sı kadın, 12'si erkek ve yaş ortalamaları 45,5 (16-87) idi. 7 hastada Tip 1, 4 hastada Tip 2, 7 hastada Tip 3 kırık tespit edildi. Tip 1 kırık tespit edilen hastaların %86'sı (n=6), tip 3 kırık tespit edilen hastaların %57'si (n=4) konservatif takip edilirken, tip 2 kırıkların tümüne anterior odontoid vidalama, tip 3 kırıklı 1 hastaya posterior artrodez uygulandı. Konservatif tedavi edilen hastaların 6'sında Halo-Vest, 3'ünde Philadelphia boyunluk, 2'sinde sterno-okspito-mandibüler immobilizasyon (SOMİ) kullanıldı.

#### Bulgular

Konservatif takip edilen 11 hastadan 7'sinde (%64) füzyon izlenirken, 4'ünde (%36) füzyon gelişmemesi üzerine cerrahi planlandı. Hastalardan 2'si şikayetlerinin olmaması nedeni ile cerrahi kabul etmedi. Anterior cerrahi yapılan 1 hastada vida malpozisyonu görülerek posterior oksipitoservikal füzyon yapıldı.

#### Sonuç

Odontoid kırıklarında tedaviye karar verirken fraktür tipi ve hasta yaşı dikkate alınmalıdır. Cerrahi teknik belirlenirken klinik iyileşmenin yanı sıra füzyon oranı

da önemlidir. Anterior vidalama hareketin daha iyi korunabilmesi için genç hastalarda; mekanik yetmezlikle karşılaşmamak ve diğer komplikasyonları en aza indirebilmek amacıyla posterior füzyon ileri yaşlı hastalarda tercih edilmelidir. Ancak halen uygun tedavi stratejisi net değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Odontoid, Odontoid vidalama, Konservatif yaklaşım, C1-C2 artrodez

### Abstract

#### Objective

We aimed to report the treatment approaches we administered to the patients admitted to our clinic for odontoid fracture, accompanied by literature.

#### Material and Methods

Eighteen patients with odontoid fracture who admitted to our clinic were evaluated retrospectively. Six patients were female, twelve patients were male and the mean age was 45,5 (16-87). Type 1 fracture in 7 patients, Type 2 fracture in 4 patients and Type 3 fractures in 7 patients were determined. As 86% of the patients with type 1 fracture, and 57% of the patients with type 3 fracture were treated conservatively, all patients with type 2 fracture treated with anterior odontoid screw and in 1 patient with type 3 fracture posterior arthrodesis was performed. Six of the conservatively treated patients used Halo-Vest, 3 of them used Philadelphia cervical collar, and 2 of them used sterno-occipito-mandibular immobilizer (SOMI).

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** N.Ş. / drnilgunsenol@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 26.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.S.O: 0000-0002-1735-4062; N.S: 0000-0002-1714-3150;

M.S: 0000-0001-9002-5591; A.D: 0000-0001-7588-3416; H.M.G: 0000-0002-9417-0857

## Results

Fusion was occurred in 7 patients (64%) of 11 patients, who treated conservatively, and in the 4 patients (36%) surgery was planned as non-fusion was occurred. Two of these patients with no symptoms did not accept surgery. In one patient, with anterior surgery, posterior occipitocervical fusion was done as screw malposition was seen.

## Conclusion

In decision making of the odontoid fractures, type of the fracture and age of the patient should be considered.

As deciding the surgical technique beside clinical improvement, fusion rate is also important. In the elder patients anterior screwing should be preferred to conserve mobility; in the older patients posterior fusion should be preferred not to have mechanical deficiency and to minimize the other complications. However appropriate treatment strategy is still not clear.

**Keywords:** Odontoid, Odontoid screwing, Conservative approach, C1-C2 arthrodesis

## Giriş

Odontoid kırıklar tüm servikal omur kırıklarının %10-15'ini oluşturmakta olup kendi içinde değerlendirildiğinde ise en sık tip II kırıklar (%50), azalan sıklıkla Tip III ve Tip I kırıkları görülmektedir. Bu bölge kırıklarının %56'sında servikal spinal kord hasarı da eşlik etmektedir (1,2). Mortalite oranı %5-10'dur (3,4). Hastaların çoğunda hareketle artan ağrı şikayeti bulunmaktadır. Bunun yanısıra retrofaringeal hematoma veya parafaringeal ödeme bağlı disfaji ve kol, bacaklarda gelişen paresteziler, kuvvet kayıpları veya diğer nörolojik disfonksiyonlara neden olan myelopatik spinal kord hasarı da gelişebilmektedir. X-Ray görüntülerin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olsa da oksipitoservikal instabilitenin düşünüldüğü durumlarda fleksiyon-eks-tansiyon grafleri önem kazanmaktadır (1).

Odontoid kırıklarında tedavi fraktür tipine ve hastanın yaşına göre değerlendirilmektedir (1,5-7). Anterior vida ile fiksasyon veya C1-C2 artrodez uygulanabilmektedir. Uygulanacak olan cerrahi tekniğin klinik katkısının yanısıra füzyon oranı da önemlidir. Uygun tedavi stratejisi halen net değildir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2021 tarih ve 15/238 karar sayısı ile uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Kliniğimizde 2018-2020 yılları arasında takip ve tedavi edilen 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 6'sı kadın, 12'si erkek ve yaş ortalamaları 45,5 (16-87) idi. Travma etyolojisine bakıldığında azalan sıklıkla; araç içi trafik kazası (n=10), düşme (n=7) ve motosiklet kazası (n=1) olduğu görüldü. Glasgow Koma Skalası (GKS) 15 hastada 15, 1 hastada 13, 1

hastada 9 ve 1 hastada 7 idi. Tip 1 kırık 7 hastada, tip 2 kırık 4 hastada, tip 3 kırık 7 hastada tespit edildi. Tip 1 kırık tespit edilen hastaların %86'sı (n=6), tip 3 kırık tespit edilen hastaların %57'si (n=4) konservatif takip edilirken, tip 2 kırıkların tümüne anterior odontoid vidalama yapıldı (Resim 1). Sadece tip 3 kırıklı 1 hastaya posterior artrodez uygulandı (Resim 2).



**Resim 1**

Anterior odontoid vida uygulaması



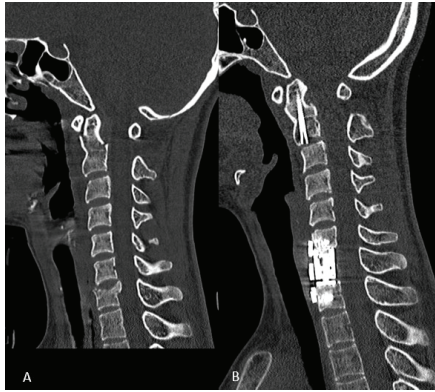
**Resim 2**

Posterior C1-C2 artrodez uygulaması

**Tablo 1** Farklı tedavi yaklaşımlarına göre hasta dağılımları

	Tip 1	Tip 2	Tip 3
<b>Cerrahi</b>			
Anterior cerrahi	1	4	1
Posteror cerrahi	-	-	1
<b>Konservatif</b>			
Halo	2	-	4
Philadelphia tipi boyunluk	3	-	-
SOMİ	1	-	1

Konservatif yaklaşımla takip edilen hastaların 6'sı Halo-Vest, 3'ü Philadelphia boyunluk, 2'si SOMİ ile takip edildi. Cerrahi yapılan hastalardan 6'sına (%86) anterior, 1'ine (%14) posterior cerrahi uygulandı (Tablo 1). Odontoid vidalama yapılan 3 hastada alt servikal kırık da eşlik ettiği için cage ve plaklar ile bu kırıklara da eş zamanlı müdahale edildi (Resim 3).

**Resim 3**

Anterior odontoid vidalama ile birlikte C7 kafes ve plak uygulaması

## Bulgular

Konservatif takip edilen 11 hastanın 4'ünde (%36) füzyon gelişmemesi üzerine cerrahi planlandı. Hastalardan 2'si şikayetlerinin olmaması nedeni ile cerrahi kabul etmedi. Diğer 7 hastada (%64) füzyon izlendi. Anterior cerrahi yapılan hastalardan birinde 1 ay sonraki kontrolde füzyon gelişmemesi nedeni ile vida malpozisyonu görülerek posterior oksipitoservikal füzyon yapıldı.

## Tartışma

Odontoid fraktürler genellikle kompresyon, hiperfleksiyon, hiperekstansiyona bağlı, gençlerde yüksek

enerjili travmalardan (trafik kazası veya dalma), erişkin hastalarda ise daha düşük enerjili düşmelerden sonra görülebilmektedir (1,7). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, genç hastalarda araç içi trafik kazası, yaşlı hastalarda ise düşme en sık etyolojik neden olarak tespit edildi.

Odontoid kırıklarında prognozun daha iyi belirlenip, tedavi planlamasının daha iyi yapılabilmesi için Anderson ve D'Alonzo'nun yaptığı sınıflamaya göre dislokasyonların neden olduğu instabilitelerde, son literatür bilgileri ışığında redüksiyonun korunması, stabilizasyon, spinal kord dekompresyonunun sağlanması ve gereksiz hareketin önlenmesi için cerrahi gerektiği öne sürülmektedir (9). Bu doğrultuda, en sık görülen tip 2 kırıkları için; kaynama riski yüksek olanlarda yumuşak boyunluk, servikal ortez veya Halo-Vest kullanılabileceği gibi kaynama riski düşük olanlarda (5mm veya üzeri dislokasyon, 10 dereceden fazla açılma) ve ileri yaşlı hastalarda cerrahi gerekebilmektedir (10-13). Cerrahi anterior (odontoid vidalama) veya posterior (atlantoaksiyel artrodez) olarak 2 şekilde planlanabilmektedir. Kanüllü bir vida ile anterior vidalama bir seçenek olabildiği gibi osteoporoz, kombine kırıklar, angulasyonun olması, fragmanlarda ayrılma olması ve psödoartroz gibi durumlarda ise kontrendikedir (10,11,14,15).

Chapman ve ark. cerrahi uygulanan (165 hasta) ve uygulanmayan (157 hasta) hastaların sonuçlarını karşılaştırdıklarında, yaşlı ve tip 2 kırıklı hastalarda cerrahinin surveye olumsuz etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (16). Pommier ve ark.'ın yayınladığı bir meta-analizde de cerrahi grupta mortalite ve morbidite oranlarında artış olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrollü çalışmaların olmaması nedeni ile çalışmaları kanıt düzeyi yüksek değildir (17).

Biyomekanik açıdan bakıldığında stabil dens kırıklarında immobilizasyonun Philadelphia tipi boyunluk

veya Halo-Vest ile sağlanması arasında fark olmadığı bildirilmiştir (18,19). Bu nedenle Halo-Vest yerine servikal ortezler de tercih edilebilmektedir.

Konservatif ve cerrahi yaklaşımlar arasında füzyon oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, Di Paolo ve ark. füzyon oranlarını cerrahi tedavilerde %91,7, konservatif yaklaşımda ise %46,7 olarak bildirmişlerdir (20). Anterior ve posterior cerrahi arasındaki füzyon oranlarına bakıldığında ise posterior cerrahi ile füzyon oranlarının (%37,5) anteriora göre (%30,7) bir miktar daha fazla yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Çalışmamızda cerrahi yaptığımız hastalarda füzyon oranı %86 iken, konservatif takip edilenlerde %64 olarak tespit edildi.

Anterior cerrahi sonrası görülen ve revizyon gereken mekanik komplikasyonlar posterior cerrahi ile karşılaştırıldığında daha fazladır (17). Bizim çalışmamızda da 1 hastada (%25) füzyon olmaması nedeni ile posterior artrodez yapılmıştır.

Odontoid kırıklarına alt servikal kırıklar da eşlik edebilmektedir. Bu durumlarda servikal lordozun korunması, spinal kord basısının kaldırılması, ligamen kompleksinin stabilitesi dikkate alınarak planlama yapılmalıdır (12,13).

Her ne kadar farklı tedavilerde öncelikli amaç kemik füzyonu sağlamak olsa da yaşlı hastalarda fibröz birleşme de yeterli kabul edilebilmektedir ve füzyon olmaması her zaman instabilite ile sonuçlanmamaktadır (21). Bu nedenle yaşlılarda radyolojik kaynamama yerine semptomatik kaynamama dikkate alınmalıdır. Odontoid vidasının uygun olmadığı genç hastalarda posterior C1-C2 fiksasyon sonrası füzyon olduysa vidaların çıkarılması ile eski hareket kabiliyeti geri gelebilmektedir.

Tüm yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; cerrahi gereken genç hastalarda hareketin daha iyi korunabilmesi için anterior vidalama önerilirken, ileri yaşlı hastalarda mekanik yetmezlikle karşılaşmamak ve diğer komplikasyonları en aza indirebilmek amacıyla posterior füzyon önerilmektedir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2021 tarih ve 15/238 karar sayısı ile uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Kaynaklar

1. Robinson AL, Möller A, Robinson Y, Olerud C. C2 fracture subtypes, incidence and treatment allocation change with age: a retrospective cohort study of 233 consecutive cases. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8321680.
2. McMordie JH, Viswanathan VK, Gillis CC. Cervical Spine Fractures Overview. [Updated 2020 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448129/>
3. Beckmann NM, Chinapuvvula NR, Zhang X, West OC. Epidemiology and imaging classification of pediatric cervical spine injuries: 12-year experience at a level 1 trauma center. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214(6):1359-1368.
4. Fiedler N, Spiegl UJA, Jarvers JS, Josten C, Heyde CE, Osterhoff G. Epidemiology and management of atlas fractures. *Eur Spine J.*2020;29(10):2477-2483.
5. Gornet ME, Kelly MP. Fractures of the axis: a review of pediatric, adult, and geriatric injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2016;9(4):505-512.
6. Guan J, Bisson EF. Treatment of odontoid fractures in the aging population. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28(1):115-123.
7. Baogui L, Juwen C. Fusion rates for odontoid fractures after treatment by anterior odontoid screw versus posterior C1-C2 arthrodesis: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(10):1329-1337.
8. Modi JV, Soman SM, Dalal S. Traumatic cervical spondyloptosis of the subaxial cervical spine: a case series with a literature review and a new classification. *Asian Spine J.* 2016;10(6):1058-1064.
9. Letaif OB, Damasceno ML, Cristante AF, Marcon RM, Iutaka AS, Oliveira RP, et al. He choice of surgical approach for treatment of cervical fractures. *Coluna/Columna.* 2010;9(4):358-62.
10. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(8):1663-74.
11. Marcon RM, Cristante AF, Teixeira WJ, Narasaki DK, Oliveira RP, Filho TE. Fractures of the cervical spine. *Clinics.*2013;68(7):1455-1461.
12. Smith RM, Bhandutia AK, Jauregu JJ, Shasti M, Ludwig SC. Atlas fractures: diagnosis, current treatment recommendations, and implications for elderly patients. *Clin Spine Surg.* 2018;31(7):278-284.
13. Stein DM, Knight WA. Emergency neurological life support: traumatic spine injury. *Neurocrit Care.* 2017;27(1):170-180.
14. Dunn ME, Seljeskog EL. Experience in the management of odontoid process injuries: an analysis of 128 cases. *Neurosurgery* 1986;18(3):306-10.
15. Clark CR, White AA 3rd. Fractures of the dens. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67(9):1340-8.
16. Chapman J, Smith JS, Kopjar B, et al. The AOSpine North America Geriatric Odontoid Fracture Mortality study. *Spine.* 2013;38:1098-1104.
17. Pommier B, Ollier E, Pelletier J-B, Castel X, Vassal F, Tetard M-C. Conservative versus surgical treatment for odontoid fractures: is the surgical treatment harmful? Systemic review and meta-analysis. *World Neurosurgery* 2020;141:490-499.
18. Konieezny MR, Gstrein A, Müller EJ. Treatment algorithm for dens fractures: non-halo immobilization, anterior screw fixati-



- on, or posterior transarticular C1-C2 fixation. *J Bone Jt Surg.* 2012;94:e144.
19. Müller EJ, Schwinnen I, Fischer K, Wick M, Muhr G. Non-rigid immobilisation of odontoid fractures. *Eur Spine J.* 2003;12:522-525.
  20. Di Paolo A, Piccirilli M, Pescatori L, Santoro A. Single institute experience about 108 consecutive cases of type II odontoid fractures: surgery versus conservative treatment. *Turk Neurosurg.* 2014;24:891-896.
  21. Hong J, Zaman R, Coy S, et al. A cohort study of the natural history of odontoid pseudoarthrosis managed nonoperatively in elderly patients. *World Neurosurg.* 2018;114:e1007-e1015.



## BAŞ-BOYUN KANSERİ YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİSİNDE PAROTİS BEZİ HACMİ VE HEDEF HACİM İLİŞKİLERİNİN PAROTİS BEZİ DOZUNA ETKİSİ

THE EFFECT OF PAROTID GLAND VOLUME AND TARGET VOLUME  
RELATIONSHIPS ON PAROTID GLAND DOSE IN INTENSITY MODULATED  
RADIOTHERAPY OF HEAD AND NECK CANCER

Alper ÖZSEVEN<sup>1</sup>, Zümrüt Arda KAYMAK<sup>1</sup>, Emine Elif ÖZKAN<sup>1</sup>, İbrahim ÇOBANBAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Özseven A, Kaymak ZA, Özkan EE, Çobanbaş İ. Baş-Boyun Kanseri Yoğunluk Ayarlı Radyoterapisinde Parotis Bezi Hacmi ve Hedef Hacim İlişkilerinin Parotis Bezi Dozuna Etkisi. Med J SDU 2021; 28(4): 655-661.

### Öz

#### Amaç

Baş-boyun kanseri radyoterapisinde, parotis ve hedef hacim ilişkilerinin, parotisin alacağı radyasyon dozu üzerine etkisini araştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Baş-boyun bölgesi kanserleri tanısı ile küratif, definitif veya postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanmış hastalardan rastgele 50 hasta seçildi. Konturlama sonrası her hastanın sağ ve sol parotislerinin ayrı ayrı kraniyo-kaudal uzunluğu (KKU), parotis hacmi (Vparotis), parotis ile kesişen planlanan hedef hacim (PTV) dozu, sağ ve sol parotisin ayrı ayrı PTV70 hedefi ile örtüşen KKU, parotis seviyesinde olan fakat parotis ile kesişmeyen maksimum PTV dozu ve parotisin PTV ile kesişen hacminin toplam parotis hacmine oranı kaydedildi. Ayrıca, parotis seviyesindeki kesitlerde PTV70 hacminin olup-olmadığı; var ise yerleşiminin tek taraflı mı veya bilateral olup-olmadığı kaydedildi. Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlaması sonrası, doz-hacim histogramları kullanılarak ortalama parotis dozu (Dmean), 20 Gy ve üstü doz alan parotis hacmi oranı (V20) ve 30 Gy ve üstü doz alan parotis hacmi oranı (V30) değerleri ölçüldü. Ortalama parotis dozu-

nun 26 Gy üstünde olmasına etki edebilecek faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Sınır değer belirleme amacıyla Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

#### Bulgular

Tüm parotislerin ortanca Dmean, V20 ve V30 değerleri sırasıyla, 26,55 Gy (14,74-66,78), %50,91 (26,53-100) ve %32,21 (7,12-100) idi. Dmean>26Gy olan grupta, parotis hacmi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027). Dmean>26Gy olan grupta, parotisin PTV ile kesişen hacminin tüm parotise oranı belirgin yüksekti (%1,25 karşın %7,06, p<0,001). Çok değişkenli analiz sonucunda parotis hacmi ve PTV ile kesişen parotis hacminin oranının, parotis Dmean üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkili olduğu görüldü (her ikisi için de p<0,001). Dmean>26Gy olma ihtimalini en iyi gösterecek PTV ile kesişen parotis hacmi oranının sınır değerini tespit etmek için yapılan ROC analizi sonucunda, sınır değer %2,8 olarak bulundu.

#### Sonuç

Parotis ortalama dozunu 26 Gy altında tutmak adına, radyasyon onkoloğu konturlama aşamasında, PTV ile kesişen parotis hacmini %2,8 altında tutmaya çalışması faydalı olabilir.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** A.Ö. / alperozseven@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 11.08.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 21.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** A.Ö: 0000-0001-6128-6426; Z.A.K: 0000-0002-7284-008X;

E.E.Ö: 0000-0001-9168-3756; İ.Ç: 0000-0003-0813-628X

**Anahtar Kelimeler:** Baş-boyun kanseri, Parotis bezi, Yoğunluk ayarlı radyoterapi

## Abstract

### Objective

To investigate the effect of parotid and target volume relationships on the radiation dose to be received by the parotid in head and neck cancer radiotherapy.

### Material and Methods

Fifty patients were randomly selected from the patients who underwent curative, definitive or postoperative adjuvant radiotherapy with the diagnosis of head and neck cancer. After contouring, the cranio-caudal length (CCL) of the right and left parotids, the parotid volume ( $V_{\text{parotis}}$ ), the planning target volume (PTV) dose overlapping with the parotids, the CCL of the right and left parotid overlapping with the PTV 70 target, the maximum PTV dose at parotid level but not overlapping with parotids and the ratio of the parotid volume overlapping with PTV to the total parotid volume were recorded. In addition, it was recorded whether there was a PTV70 volume in the slices at parotid level and whether it was located unilaterally or bilaterally. After the intensity modulated radiation therapy planning, by using dose-volume histograms, mean parotid gland dose (Dmean), volume ratio of parotid gland that received 20 Gy and more doses (V20), and volume ratio of parotid gland that received 30 Gy and more doses (V30) were measured. The

factors that may affect the mean parotid dose above 26 Gy were analyzed by logistic regression analysis. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to determine the cut-off value.

### Results

The median Dmean, V20 and V30 value of all parotid glands was 26.55 Gy (14.74-66.78), 50.91% (26.53-100) and 32.21% (7.12-100), respectively. The parotid gland volume was found to be statistically significant higher in the group with  $D_{\text{mean}} > 26\text{Gy}$  ( $p=0.027$ ). In the group with  $D_{\text{mean}} > 26\text{Gy}$ , the ratio of the volume of the parotid gland overlapping with the PTV to the entire parotid gland was significantly higher (1.25% vs. 7.06%,  $p < 0.001$ ). As a result of multivariate analysis, it was observed that the ratio of parotid gland volume and the volume of the parotid gland overlapping with the PTV had a statistically significant effect on the parotid Dmean ( $p < 0.001$  for both). As a result of the ROC analysis, the cut-off value for the parotid gland volume ratio overlapping with PTV that show the probability of  $D_{\text{mean}} > 26\text{Gy}$ , was found to be 2.8%.

### Conclusion

To keep the mean dose of the parotid gland below 26 Gy, radiation oncologist should pay attention to keep the volume ratio of the parotid gland overlapping with PTV below 2.8%.

**Keywords:** Head and neck cancer, Parotid gland, Intensity modulated radiation therapy

## Giriş

Tüm kanser türleri içinde baş-boyun kanserlerinin görülme sıklığı yaklaşık %5, ölüm oranı ise %2 civarındadır (1,2). Baş-boyun kanseri hastalarının tedavisi için multidisipliner yaklaşım çok önemlidir; kanseri tedavi etmek için radyoterapi (RT), kemoterapi ve cerrahi tek başına veya birlikte uygulanabilmektedir. Bunlar arasında, RT baş boyun kanserlerinin tedavi stratejisinde vazgeçilmez bir tedavi modalitesidir. RT de iyonlaştırıcı radyasyon kullanmanın birincil amacı, tümör hücrelerini öldürmektir, ancak kaçınılmaz olarak radyasyon alanında bulunan normal dokular da az da olsa zarar görebilmektedir (3-7). RT alanındaki bu anatomik yapılar genellikle risk altındaki organ (OAR) olarak tanımlanır. OAR'leri ve hedef dozu belirlemek, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT/YART) planlaması için çok önemlidir (8).

Baş boyun bölgesinin radyoterapisi sırasında parotis bezi, submandibuler bez, minör tükürük bezlerinin fonksiyonu bozulmakta ve buna bağlı olarak tükürük

salgısı hem miktar olarak azalmakta hem de yapı olarak değişmektedir (4,9,10). Ayrıca, radyasyon hasarı nedeniyle önemli, çoklu yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yetersiz tükürük salgısına bağlı gelişen kötü ağız hijyeni, ağız enfeksiyonları, dişlerde bozulma ve çürüme, çiğneme problemleri, yutma zorluğu ve ağrı yaşam kalitesini belirgin bir şekilde düşürmektedir. Uyarılmış tükürük salgısı %60-70 oranda parotis bezinden sağlanırken, dinlenme halinde ağız içindeki nemi sağlayan tükürük salgısı temel olarak submandibuler ve sublingual tükürük bezlerinden olmaktadır (11-14).

RT sonrasında ölçülen, stimülasyonla tükürük salgısı ve ortalama parotis bezi dozu arasındaki korelasyon bilinmektedir (15). Bu nedenle baş boyun radyoterapisi planlanması sırasında ortalama parotis bezi dozları özellikle değerlendirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda parotis bezi için doz sınırları belirtilmiştir (4, 15, 16, 22, 23, 24). Tedavi planlaması sırasında ortalama parotis bezi dozu 39 Gy ve altında olursa 5 yılda beklenen komplikasyon olasılığı %50 iken (TD5/50), gün-

cel olarak bizim de tedavi planlamamızda kabul ettiğimiz gibi ortalama dozun 26 Gy altında kalması sağlandığında aynı sürede beklenen komplikasyon olasılığı %5 ve altındadır (TD5/5) (17,18). Ancak bazı durumlarda anatomi, tümörün boyutu ve yerleşimi ve benzeri pek çok farklı etkene bağlı olarak bu koşulları sağlamak mümkün olmayabilmektedir.

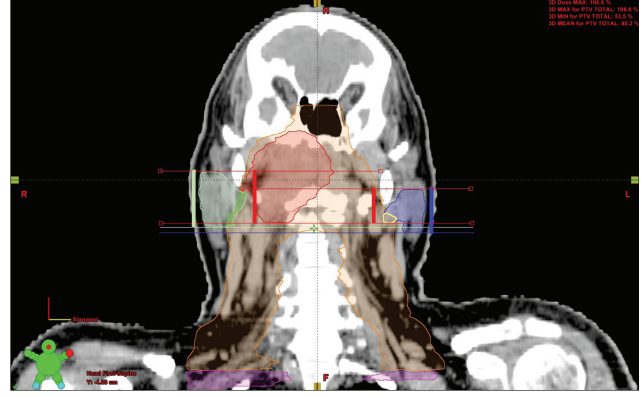
Son yıllarda radyoterapide yaşanan teknolojik gelişmeler doğrultusunda, baş boyun tedavisinde volümetrik ayarlı ark tedaviler (VMAT) ve helikal tomoterapi gibi cihazlar da kullanılmakla birlikte, YART standart teknik olarak kabul edilmektedir. YART ile parotis bezini daha yüksek oranda korumak mümkün olmakta ve RT sonrası kserostomi oranları belirgin olarak azalmaktadır (19). Kserostominin yaşam kalitesini oldukça önemli oranda etkileyen bir tedavi toksisitesi olduğu düşünüldüğünde, bununla en fazla korelasyon gösteren ortalama parotis bezi dozunun toleransın üzerinde olup-olacağına planlama öncesinde öngörülebilmesini sağlayan bir parametrenin belirlenmesinin çok yol gösterici olacağı açıktır. Bu anlamda saptanan herhangi bir parametre dozimetrik hedeflere ulaşmak için simülasyonda veya konturlamada gereken değişikliğin yapılmasını sağlayacaktır (13,20). Daha önce, hedefin parotis bezi üzerine uzanan hacminin 1cm üzerinde veya yaklaşık %20 nin üzerinde olmasının, ortalama parotis bezi dozunun 26 Gy üzerinde olabileceğinin tahmin edildiği gösterilmiştir (21,22).

Bu çalışmada, YART tekniği kullanılarak yapılacak olan tedavi planlaması öncesinde; parotis bezi ve hedef hacim ilişkilerinin, parotis bezinin alacağı radyasyon dozu üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Radyasyon Onkolojisi kliniğimizde baş-boyun bölgesi kanseri tanısı ile küratif, definitif veya postoperatif adjuvan RT uygulanmış hastalardan rastgele 50 hasta seçilerek çalışmaya dahil edildi. Parotis bezi malignitesi sebebiyle tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların IMRT planları geriye dönük değerlendirildi.

Hastalar tedavi öncesinde BT cihazında (Bright Speed Excel Select, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) supin pozisyonda ve baş ekstansiyonda pozisyonlandıktan sonra, 2,5mm kesit kalınlığı ile RT planlama BT çekildi. Simulasyon sırasında her hastaya termoplastik baş-boyun-omuz maskesi yapıldı. Hastaların tanı ve tedavi amacına göre planlanan hedef hacim (PTV) dozları 54-70 Gy olarak tanımlandı. Bilateral parotis bezleri hem yüzeysel hem derin lob dahil olacak şekilde, her kesitte konturlandı (Şekil 1).



## Şekil 1

Koronal kesitte görünen, sağ ve sol parotis bezinin ayrı ayrı kraniyo-kaudal uzunluğu (dikey açık yeşil kalın çizgi ve dikey mavi kalın çizgi), sağ ve sol parotis bezinin ayrı ayrı PTV70 hedefi ile örtüşen kraniyo-kaudal uzunluğu (dikey kırmızı kalın çizgiler), parotis bezi hacmi (sırasıyla açık yeşil ve mavi alanlar), tanımlanan PTV dozları ile kesişen parotis bezi hacimleri (sırasıyla koyu yeşil ve sarı alanlar), PTV70 (kırmızı alan) ve PTV60 (turuncu alan)

Sonrasında medikal fizik uzmanları tarafından Eclipse Tedavi Planlama Sistemi (TPS) kullanılarak, her hasta için Varian DBX (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) lineer hızlandırıcı cihazında (LINAC) 6 MV x-ışını enerjisinde Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) doz hesaplama algoritması kullanılarak YART tedavi planları oluşturuldu. YART tedavi planlaması her hasta için, 7 alandan aynı gantry açılarında (0°, 51°, 102°, 153°, 204°, 255° ve 306°) izosentrik tedavi planlama tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Plan değerlendirmesi yapılırken tek taraf parotis bezi ortalama dozu limiti 26 Gy ve altı olarak kabul edildi. PTV'nin %95'i, tanımlanan dozun en az %98'ini aldığı sürece parotis bezi ortalama dozu aşılmadı.

Bu çalışmadaki tüm işlemler, etik kurallara ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.10.2020 tarih ve 21/310 numarası ile onaylanmıştır.

## Tanımlanan Uzunluklar, Volümetrik ve Dozimetrik Parametreler

Konturlama sonrası her hastanın sağ ve sol parotis bezinin ayrı ayrı kraniyo-kaudal uzunluğu (KKU), sağ ve sol parotis bezinin ayrı ayrı PTV70 hedefi ile örtüşen kraniyo-kaudal uzunluğu, parotis bezinin hacmi (Vparotis), parotis bezi ile kesişen tanımlanan PTV dozu (PTV54, PTV60, PTV66 ya da PTV70), parotis bezi seviyesinde olan fakat parotis bezi ile kesişmeyen

tanımlanan maksimum PTV dozu (PTV54, PTV60, PTV66 ya da PTV70) ve parotis bezinin PTV ile kesişen hacminin toplam parotis bezi hacmine oranı kaydedildi. Ayrıca, parotis bezi seviyesindeki kesitlerde PTV70 hacminin olup-olmadığı; var ise yerleşiminin tek taraflı mı veya bilateral olup-olmadığı kaydedildi. Şekil 1 de ölçümlerin nasıl yapıldığı gösterilmiştir.

Tedavi planlama sonrası doz-hacim histogramları (DVH) kullanılarak ortalama parotis bezi dozu (Dmean), 20 Gy ve üstü doz alan parotis bezi hacmi oranı (V20) ve 30 Gy ve üstü doz alan parotis bezi hacmi oranı (V30) ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin kaydedilmesi ve analizi için IBM SPSS 21,0 versiyon kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılımı değerlendirildi, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca(aralık) olarak sunuldu. Parotis bezi ortalama

dozu yüksek ve düşük olan grupların özellikleri karşılaştırılırken kategorik veriler için Fisher veya Ki-Kare testi, sayısal veriler için bağımsız gruplar t test veya Mann-Whitney U test kullanıldı. Parotis bezi dozu ortalama dozunun 26 Gy üstünde olmasına etki edilecek faktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi. Ayrıca sınır değer belirleme amacıyla Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmada 21 larinks, 18 nazofarenks, 5 dil, 2 oral kavite, 2 hipofarenks, 1 sert damak ve 1 orofarinks kanseri sebebiyle küratif RT almış toplam 50 hastanın planları değerlendirildi. Toplam 100 parotis bezinin dozları kaydedilmiştir. Tüm parotis bezlerinin ortanca Dmean, V20 ve V30 değerleri sırasıyla, 26,55 Gy (14,74-66,78), %50,91 (26,53-100) ve %32,21 (7,12-100) idi. 46 parotis bezinin Dmean 26 Gy veya

Tablo 1

Ortalama dozu 26 Gy altı ve üstü olan parotis bezi gruplarının özelliklerinin karşılaştırılması.

	Parotis bezi Dmean ≤26Gy (n=46)	Parotis bezi Dmean >26Gy (n=54)	p değeri
<b>Parotis Bezi Hacmi(cc)</b>	21,45±6,6	25,36±10,61	<b>0,027</b>
<b>Parotis Bezi KKU(cm)</b>	4,32±0,81	4,56±1,22	0,261
<b>PTV70</b>			
Var	20(%43,5)	32(%59,3)	0,160
Yok	26(%56,5)	22(%40,7)	
<b>PTV ile kesişen parotis bezi hacmi oranı(%)</b>	1,25(0-7,25)	7,06(0,16-76,48)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parotis bezi ile kesişen PTV dozu</b>			
54Gy	22(%47,8)	14(%25,9)	<b>0,017</b>
60Gy	16(%34,8)	25(%46,3)	
66Gy	1(%2,2)	7(%13)	
70Gy	4(%8,7)	8(%14,8)	
PTV ile kesişim yok	3(%6,5)	0	
<b>Parotis bezi seviyesindeki maksimum PTV dozu</b>			
54Gy	8(%17,4)	8(%14,8)	<b>0,013</b>
60Gy	13(%28,3)	3(%5,6)	
66Gy	5(%10,9)	11(%20,4)	
70Gy	20(%43,5)	32(%59,3)	
<b>PTV70 yerleşimi</b>			
Tek taraf	14(%30,4)	22(%40,7)	0,288
Bilateral	6(%13)	10(%18,5)	
Yok	26(%56,5)	22(%40,7)	

KKU: kraniyo-kaudal uzunluk, PTV: planlanan hedef hacim, Dmean: Ortalama parotis bezi dozu

Tablo 2

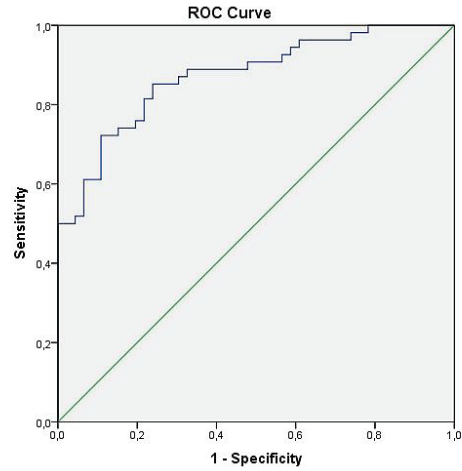
Parotis bezi ortalama dozuna etki edebilecek faktörlerin incelenmesi için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR(%95 CI)	p değeri	OR(%95 CI)	p değeri
<b>Parotis bezi hacmi</b>	1,05(1,003-1,1)	<b>0,037</b>	1,18(1,08-1,29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PTV ile kesişen parotis bezi hacminin oranı</b>	1,66(1,33-2,07)	<b>&lt;0,001</b>	2,05(1,44-2,93)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parotis bezi seviyesindeki maksimum PTV dozu</b>	1,07(0,99-0,14)	0,061	-	-
<b>Parotis bezi ile kesişen PTV dozu</b>	1,11(1,02-1,2)	<b>0,013</b>	1,02(0,92-1,14)	0,608

OR: odds ratio, CI: confidence interval, PTV: planlanan hedef hacim, Dmean: Ortalama parotis bezi dozu

altı; 54 parotis bezinin Dmean değeri ise 26 Gy üstüydü. Dmean≤26Gy ve Dmean>26Gy parotis bezlerinin özellikleri karşılaştırıldığında, Dmean>26Gy olan grupta parotis bezi hacmi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027). Dmean>26Gy olan grupta parotis bezinin PTV ile kesişen hacminin tüm parotis bezine oranı belirgin yüksekti (%1,25 karşın %7,06, p<0,001). Dmean>26Gy olan grupta parotis bezinin diğer gruba göre daha çok PTV60-70 ile kesiştiği görüldü (p=0,017). Dmean≤26Gy olan grupta PTV54 ile kesişim baskındı (%47,8). Benzer şekilde Dmean>26Gy olan grupta kesişim olmasa dahi parotis bezi seviyesindeki PTV'lerin çoğunlukla 66-70Gy olduğu görüldü (p=0,013). PTV70 varlığı ve yerleşimi ise iki grupta farklı bulunmadı (p=0,160 ve p=0,288). İki gruba ait değerler Tablo 1 de ayrıntılı olarak gösterildi.

Parotis bezi Dmean'e etki eden faktörlerin incelenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 2). Çok değişkenli analiz sonucunda parotis bezi hacmi ve PTV ile kesişen parotis bezi hacminin oranının parotis Dmean üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkili olduğu görüldü (her ikisi için de p<0,001). Ayrıca Dmean>26Gy olma ihtimalini en iyi gösterecek PTV ile kesişen parotis bezi hacmi oranının sınır değerini tespit etmek için yapılan ROC analizi sonucu (Şekil 2), sınır değer %2,8 olarak bulundu (duyarlılık:%85,2 ve özgüllük: %76,1).



Şekil 2

PTV ile kesişen parotis bezi hacminin toplam parotis bezi hacmine oranının, ortalama parotis bezi dozunun 26 Gy üzeri olmasını öngörme değerini araştıran ROC eğrisi. Area under the curve: 0,872, p<0,001 (%95 CI:0,805-0,940).

### Tartışma

Çalışmamızda, YART planlama tekniği kullanılarak yapılacak olan tedavi planlaması öncesinde; parotis bezi ortalama dozunu 26 Gy altında tutmak için, konutlama sonrası radyasyon onkoloğunun PTV ile kesi-

şen parotis bezi hacmini %2,8 altında tutmaya çalışması gerektiği hesap edildi. Ortalama parotis bezinin 26 Gy den yüksek olduğu grupta parotis bezi hacminin; ortalama parotis bezi dozunun 26 Gy den düşük olduğu gruba göre, daha yüksek olduğu görüldü. Artan parotis bezi hacmi ve bu hacmin hedef yapılarla kesişen hacminin artması; tedavi planlamalarında parotis bezleri için sınır kabul edilen 26 Gy ortalama dozunun aşılma riskini artırmaktadır.

Parotis bezi, baş-boyun kanserlerinin RT' sinde ışınlanma bölgesinde bulunan en hassas organlardan bir tanesidir. Radyasyona olan bu hassasiyet ve baş-boyun RT sinde yüksek dozların uygulanması, bu organın fonksiyonunun korunabilmesini daha önemli kılmaktadır.

RT uygulanan hastalarda, yan etki olarak geç tükürük yetmezliği, zamanla meydana gelmektedir ve iyileşmesi ortalama parotis bezi dozu ile ilişkilendirilmiştir. Parotis bezi ortalama dozunun olabildiğince düşük seviyede tutulması (<10-15 Gy), tükürük bezi fonksiyon kaybını en aza indirmek açısından oldukça önemlidir (4). Parotis bezi ortalama dozunun 20-40 Gy aralığında olması durumunda, parotis bezlerinin tükürük üretme fonksiyonlarındaki kayıp artış göstermektedir. Eğer bu ortalama parotis dozu değeri 40 Gy den daha büyük değerlerde ise parotis bezi fonksiyon kayıpları %75' lere yükselebilmektedir (15,23).

Saarılahti ve ark. en azından bir parotis bezi ya da submandibular tükürük bezi korunduğunda, kserestomi riskinin çok düşük olabileceğini belirtmiştir (24).

Hunt ve ark. parotis bezinin ve PTV hacimlerinin birbiri ile olan hacimsel ilişkilerini kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Çalışmada parotis bezinin PTV ile kesiştiği durumlarda, hem ortalama parotis bezi dozunun 26,5 Gy den düşük tutulabilmesi hem de kesişim bölgesinin tanımlanan dozu yeterli seviyede alabilmesi için kesişim bölgesinin hacminin 21% den yüksek olması gerektiğini belirtmiştir. Kesişim hacminin 21% den daha büyük olduğu bazı durumlarda, ortalama parotis bezi dozunun 26,5 Gy den düşük tutulabilmesi, ancak kesişen bölgedeki PTV doz dağılımının daha düşük olması ile mümkün olabileceğini belirtmiştir. Diğer taraftan parotis bezinin PTV70 hacmine yakınlığından daha çok, parotis bezinin herhangi bir PTV hacmi ile kesişme yüzdesinin ortalama parotis bezi dozuna daha çok etki ettiğini göstermiştir (22).

Bu çalışmalardan farklı olarak, Stock ve ark. ortalama parotis bezi dozunun yanı sıra, santimetre küp biriminde (cc) 26 Gy ve 40 Gy alan parotis bezi hacim değerlerinin de tükürük üretimi ve parotis bezinin

kısmen iyileşmesinde önemli bir parametre olduğunu göstermiştir. Dahası, bu cc biriminde parotis bezi hacimleri ile ilgili önerdiği değerlerin, YART tedavisinde optimizasyon sürecinde kullanılabileceğini belirtmiştir (16).

VMAT modalitesine sahip TPS' lerde, parotis bezinin ortalama dozlarının tahmin edilebilmesi, YART modalitesini kullanan TPS' lere göre daha hassas olmaktadır. VAT modalitesine sahip TPS' lerde; optimizasyon aşamasında istenen ve tanımlanan ortalama parotis bezi dozları ile optimizasyon sonrasında DVH' lerde elde edilen ortalama parotis bezi dozları tutarlılık göstermektedir. Diğer taraftan, YART modalitesinin kullanıldığı TPS' lerde, bu işlem dolaylı yoldan yapılmakta ve DVH' lerde elde edilen ortalama parotis bezi dozları çoğu zaman tutarlılık göstermemektedir. Günümüzde, hâlâ birçok RT merkezinin YART modalitesini kullanıyor olması, tedavi planlama işleminin en çok zaman alan süreci olan optimizasyon aşamasında, bu tutarsızlıkla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi planlaması öncesinde, konturlama sonrası elde edilen parotis bezi ve hedef hacimlere ait parametrelerin ve bunların birbirleri ile olan matematiksel ve fiziksel ilişkilerini kullanarak bir tahminde bulunmak medikal fizik uzmanlarının ve radyasyon onkologlarının işlerini kolaylaştıracaktır. Daha da önemlisi, YART tedavi optimizasyonu aşamasında, parotis bezinin alacağı ortalama dozun olası yüksek olması durumunda, bu organın korunması için daha yüksek öncelik tanımlanabilecektir.

## Sonuç

Baş-boyun kanserleri YART planlamasında parotis bezi ortalama dozunun, parotis bezi seviyesindeki PTV dozu arttıkça ve kesiştiği PTV' nin tanımlanan dozu arttıkça, artması kaçınılmazdır. Parotis bezi ortalama dozunu 26 Gy altında tutmak adına, radyasyon onkoloğu konturlama aşamasında PTV ile kesişen parotis bezi hacmini %2,8 altında tutmaya çalışması faydalı olabilir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı (Ethical Approval)

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.10.2020 tarih ve 21/310 numarası ile onaylanmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.



## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward, E. Cancer statistics 2010. CA: a cancer journal for clinicians 2010; 60: 277–23. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. JAMA Oncol. 2017;3:524–48. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. Aust Dent J. 2014;59:20-8. <https://doi.org/10.1111/adj.12134>
- Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76 (3 Suppl):S58-S63. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.090
- De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Baciagalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 100: 147-66. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.010>
- Yeh SA. Radiotherapy for head and neck cancer. Semin Plast Surg. 2010; 24:127-36. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255330>
- Ozseven A & Kara Ü. Verification of Percentage Depth-Doses with Monte Carlo Simulation and Calculation of Mass Attenuation Coefficients for Various Patient Tissues in Radiation Therapy . Süleyman Demirel University Journal of Health Sciences 2020; 11: 224-6 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdusbed/issue/54917/705468>
- Palta JR & Mackie TR. Intensity-modulated radiation therapy—the state of the art. Madison (WI): Medical Physics Publishing; 2003.
- Keçeci A , Özdemir F . Ağız kuruluşunun etiyolojisi ve tedavisinde günümüzdeki yaklaşım. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 12(4): 58-67.
- Millunchick CH, Zhen H, Redler G, Liao Y, Turian JV. A model for predicting the dose to the parotid glands based on their relative overlapping with planning target volumes during helical radiotherapy. J Appl Clin Med Phys. 2018;19(2):48-53. doi:10.1002/acm2.12203
- Ugurlu M, Ozkan EE, Ozseven A. The effect of ionizing radiation on properties of fluoride-releasing restorative materials. Braz Oral Res. 2020; 34:e005. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0005>
- Stephens LC, Schultheiss TE, Price RE, Ang KK, Peters LJ. Radiation apoptosis of serous acinar cells of salivary and lacrimal glands. Cancer. 1991; 67:1539–4
- Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister D, Carper E, Raben A, Kraus DH, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. Head Neck. 1997;19:169–175.
- Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? Semin Radiat Oncol. 2003;13:226–234.
- Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:907–916.
- Stock M, Dörr W, Stromberger C, Mock U, Koizar S, Pötter R, et al. Investigations on parotid gland recovery after IMRT in head and neck tumor patients. Strahlenther Onkol. 2010;186(12):665-671. doi:10.1007/s00066-010-2157-7
- Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard Chris HJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:938–946.
- Eisbruch A, Ten H, Randall K, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volumes, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45:577–587.
- Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:127-36.
- Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:847-56.
- Gensheimer MF, Hummel-Kramer SM, Cain D, Quang TS. Simple tool for prediction of parotid gland sparing in intensity-modulated radiation therapy. Med Dosim. 2015;40:232–234.
- Hunt MA, Jackson A, Narayana A, Lee N. Geometric factors influencing dosimetric sparing of the parotid glands using IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66:296–304.
- Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62:1055–1069
- Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmäki A, Atula T, Joensuu H, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):270-5. doi: 10.1016/j.radonc.2006.02.017. Epub 2006 Mar 27. Erratum in: Radiother Oncol. 2006 Jul;80(1):107-8. PMID: 16564589.



## THE EFFECTS OF HUMAN AMNIOTIC FLUID AND MEMBRANE ON CHONDRAL HEALING IN A RABBIT KNEE CARTILAGE DEFECT MODEL

### İNSAN AMNİYOTİK SIVISI VE MEMBRANININ BİR TAVŞAN DİZİ KIKIRDAK DEFEKTİ MODELİNDE KONDRAL İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ

İsmail Safa SATOĞLU<sup>1</sup>, Abdullah Meriç ÜNAL<sup>2</sup>, İbrahim ÇOBAN<sup>3</sup>, Duygu GÜREL<sup>4</sup>, Alper GÜLTEKİN<sup>5</sup>, Necmettin TURGUT<sup>6</sup>, Osman KARAOĞLAN<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Özel Sağlık Hospital, İzmir, TURKEY

<sup>2</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Özel Meddem Hospital, Isparta, TURKEY

<sup>3</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Özel İzan Sağlık Hospital, Muğla, TURKEY

<sup>4</sup> Department of Pathology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, İzmir, TURKEY

<sup>5</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, TURKEY

<sup>6</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Isparta City Hospital, Isparta, TURKEY

<sup>7</sup> Clinic of Orthopaedics and Traumatology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, İzmir, TURKEY

**Cite this article as:** Satoğlu İS, Ünal AM, Çoban İ, Gürel D, Gültekin A, Turgut N, Karaoğlan O. The Effects of Human Amniotic Fluid and Membrane on Chondral Healing in a Rabbit Knee Cartilage Defect Model. Med J SDU 2021; 28(4): 663-671.

#### Öz

#### Amaç

Artiküler kıkırdağın kısıtlı intrinsek iyileşmesi ve tamir kapasitesinin az olması nedeniyle çoğu tedavi yöntemleri ile normal hyalen kıkırdak rejenerasyonu sağlanamamakta ve sonuç olarak osteoartroz gelişebilmektedir. Bu çalışmada insan amniyotik sıvısı ve membranının tavşanlardaki kondral defektlerdeki etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

32 immatür albino Yeni Zelanda tavşanının 64 dizi bu çalışmaya dahil edildi. Tam kat kıkırdak defektleri tavşanların medial kondillerinin yük taşıma yüzeylerinde cerrahi olarak oluşturuldu. Tavşanlar randomize olarak dört gruba bölündü: ek tedavi verilmeyenler Grup 1, 0,3 ml insan amniyotik sıvısı (İAS) verilenler Grup 2, sadece insan amniyotik membranı (İAM) verilenler Grup 3, hem 0,3 ml İAS hem İAM verilenler Grup 4'ü oluşturdu. Kondiller histopatolojik olarak 4. ve 12. haftalarda modifiye O'Driscoll evreleme skalası ile

değerlendirildi. Sonuçlar Mann-Whitney U ve ANOVA testleri ile istatistiksel olarak analiz edildi.

#### Bulgular

Gruplar arasında rejenerasyon dokunun kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grupların ortalama sonuçları 12. haftada, 4. hafta sonuçlarından daha kötü olarak saptandı; buna rağmen bu farkın, sadece Grup 1 (sham grubu) ve Grup 4 açısından anlamlı olduğu görüldü (İAS+İAM) (sırasıyla,  $p=0,007$  ve  $p=0,014$ ).

#### Sonuç

Sadece İAS, sadece İAM ve her iki biyomateryalin kombine edildiği tedavi yöntemlerinin hiçbirinde kıkırdak defekt iyileşmesi daha iyi ve kaliteli olmadığı ve birbirlerine de bir üstünlüğü olmadığı görüldü. Bu çalışmada gösterilmiş olan 4. hafta sonuçlarının 12. hafta sonuçlarından daha iyi olmasının çalışmada kullanılan immatür tavşanlardaki intrinsek tamir mekanizmasındaki erken rejenerasyon kapasitesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** N.T. / drnecmettinturgut@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.11.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 04.12.2021

**ORCID IDs of the authors:** İ.S.S: 0000-0002-6511-440X; A.M.Ü: 0000-0001-9576-5994;

İ.Ç: 0000-0002-6826-7524; D.G: 0000-0002-1992-7338; A.G: 0000-0001-9460-3192;

N.T: 0000-0003-4994-5059; O.K: 0000-0002-0881-2076

**Anahtar Kelimeler:** Hyalen kırıkırdak; Kırıkırdak rejenerasyonu; Kondral defekt; İnsan amniyotik sıvısı; İnsan amniyotik membranı

## Abstract

### Objective

Due to the limited intrinsic healing and repair capacity of the articular cartilage, most treatment methods cannot achieve reliable regeneration of normal hyaline cartilage, resulting in early development of osteoarthritis. The purpose of this study was to determine the effects of human amniotic fluid and membrane on chondral defects.

### Material and Methods

Sixty-four knees of 32 immature New Zealand rabbits were included in the study. Full thickness chondral defects were created in the weight-bearing surface of the medial condyles of the rabbits. The rabbits were divided randomly into four groups: no adjunct treatment was given in group 1, 0.3 ml human amniotic fluid (HAF) alone in group 2, human amniotic membrane (HAM) alone in group 3 and both of 0.3 ml HAF and HAM in group 4 was administered. The condyles were histopathologically evaluated at 4th and 12th week using the modified O'Driscoll Grading Scale.

### Results

There were no significant differences in the quality of the regenerated tissue within and between groups ( $p>0.05$ ). The mean results of groups at the 12th week were worse than results at the 4th week; however, the difference was statistically significant for only the sham group (group 1) and the combined therapy group (group 4) ( $p=0.007$  and  $p=0.014$ , respectively).

### Conclusion

HAF alone, HAM alone, and combined administration of both biomaterials neither affected chondral defect healing nor had any differences between each other. Nevertheless, we believe that some early regeneration due to an intrinsic repair mechanism is possible in immature rabbits as this study showed better results at 4th week than those at 12th week, although they are prone to degenerative processes in long-term follow-up. We suggest that a larger sample size in an experimental study would probably display a statistically significant difference when investigating effects of HAF, HAM, or both.

**Keywords:** Hyaline cartilage; Cartilage regeneration; Chondral defect; Human amniotic fluid; Human amniotic membrane

## Introduction

Articular hyaline cartilage defects are among the most common injuries encountered in orthopedic practice. Treatment of cartilage problems has always been a challenge for orthopedic surgeons. Various conservative and surgical treatment modalities were attempted to treat hyaline cartilage lesions; however, depending on the limited intrinsic repair capacity of the articular cartilage, they still do not achieve reliable regeneration of normal hyaline cartilage, resulting in early development of osteoarthritis (1).

Hyaluronic acid was first introduced in the 1960s and is still widely used for the clinical treatment of osteoarthritis. Hyaluronic acid is claimed to moderate joint fluid viscosity, proliferate synovial cells, and contribute to joint proprioception (2). It prevents cartilage erosion, chondrocyte apoptosis and contributes to cartilage repair (3). HAF (obtained by amniocentesis especially in the 2nd trimester) contains high amounts of hyaluronic acid and hyaluronic acid-stimulating activator (4). Several studies have shown that HAF decreases scar tissue

formation and enhances tissue healing by increasing endogenous and exogenous hyaluronic acid concentrations in the wound (5,6). HAF also include cartilage cell promoters such as growth factors (EGF, FGF, IGF etc.), fibronectin and laminin. Similarly, HAM is clinically used to treat intractable wounds and ulcers. Beneficial effects were also shown on nerve and tendon healing in experimental studies (7). Potential efficacy of HAM for cartilage defects were evaluated in some studies (8,9)

The aim of this study was to determine the effects of HAF injection, HAM wrapping, and combined application of both techniques on chondral defects and compare the advantages and disadvantages of these three application techniques.

### Material and Methods

After the approval of Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Animal Research Ethics Committee (date: 18.11.2004, number: 49) for animal experiments and the Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Clinical and Laboratory Research Ethics Committee

(date: 30.11.2004, number: 158) for harvesting HAF and HAM, the study was carried out at Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Multidisciplinary Experimental Animals Laboratory.

#### *Human Amniotic Fluid Harvesting:*

Sterile HAF was collected from amniocentesis of seronegative healthy pregnant women at between 16th and 24th weeks of pregnancy. The fluid was stored at -20 °C and was used within 1 week as described in the literature (10,11).

#### **Human Amniotic Membrane Preparation**

Sterile human amniotic membranes were harvested from placentas of seronegative parturients during cesarean sections. The amniotic membrane was meticulously dissected from the chorionic layer under sterile conditions. Then it was cleaned of blood by washing under sterile isotonic NaCl, and 10% gentamycin sulfate solution was added. It was kept at 4 °C and used within 4 hours as described in the literature (12).

#### **Experiment Protocol**

Sixty-four knees of 32 immature albino New Zealand rabbits weighing 1600-1800 g were included in the study. They were allowed to acclimatize to the environment, were kept under standard laboratory conditions (12 hours day/night illumination, 20-22 °C room temperature, and 50-60% humidity) for 1 week and were given food and water ad libitum. All rabbits were operated on bilaterally under general anesthesia by giving xylazine (5 mg/kg, im, Rompun, Bayer Türk Kimya San. Tic. Ltd. Şti., Gebze, Turkey) and ketamine (35 mg/kg, im, Ketalar, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. A.Ş., Lüleburgaz, Turkey). The surgical field was shaved and cleaned with povidone iodine, an anterior longitudinal incision of 4 cm was applied to the skin, a medial parapatellar capsular approach was used to visualize the knee joint, and the patella was moved to the lateral side. Following maximum flexion of the knee joint, chondral defects of 3 mm in width and 7 mm in length were created with a scalpel at the weight-bearing surface of the medial femoral condyles of the rabbits. A previously prepared template with the sizes given above was used to determine the outer borders of the defect (Figure 1). As described in the literature, a No. 15 scalpel was used to create a full thickness chondral defect without damaging the subchondral bone (13).

The rabbits were randomly divided into four groups, each group containing 16 knees of 8 rabbits. Rabbits in each group were further divided into 2 subgroups: those euthanized and evaluated at 4 (early) and at 12 (midterm) weeks, respectively.



**Figure 1**

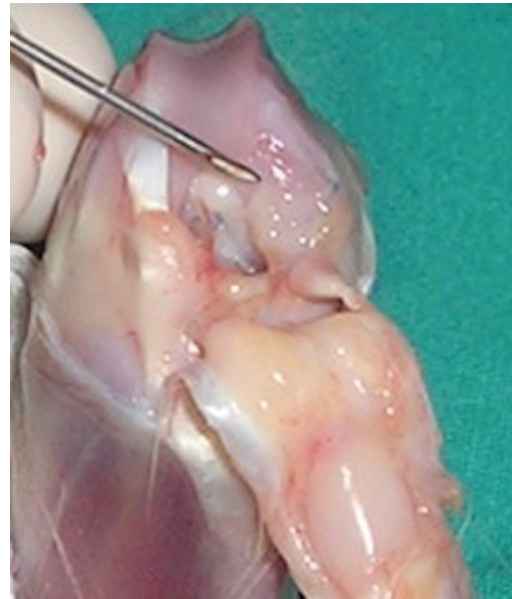
Template punch used to determine the outer borders of the cartilage defect (size: 3 mm × 7 mm)

*Group 1 (sham control):* The joint capsule was repaired and the defect was left untreated.

*Group 2:* HAF (0.3 mL) was injected into the knee joint following capsular repair.

*Group 3:* The defect was covered with HAM by suturing with 8/0 nylon suture and then the joint capsule was repaired.

*Group 4:* The defect was covered with HAM (Figure 2) and then the capsule was repaired. HAF (0.3 mL) was injected into the joint after capsular repair.



**Figure 2**

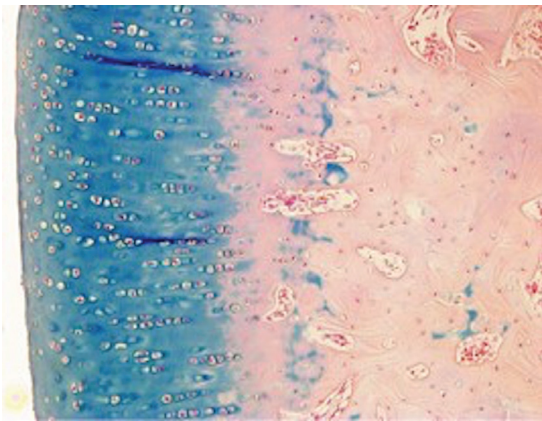
Amniotic membrane-wrapped femoral condyle defect shown with an injector needle

The joint capsule was repaired by 4/0 polyglactin suture and the skin was sutured with 4/0 polypropylene suture. No splint was applied and all rabbits were left free in the cage following the surgical procedure. All rabbits received cefazolin sodium at 50 mg/kg/day for two days for prophylaxis. Rabbits experiencing local or systemic infection were excluded from the study, and those dying in the early postoperative period were replaced with new rabbits. Neither HAF nor HAM caused any allergic or immunological reactions. All surgeries were performed by the same surgeon.

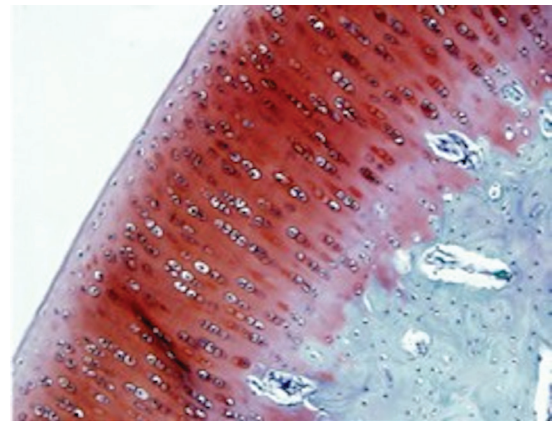
**Histopathological Evaluation**

Half of the rabbits in the groups were euthanized at the 4th week (early) and the rest were euthanized at the 12th week (midterm) by injection of a high dose of sodium thiopental (80-100 mg/kg, iv, Pental® Sodyum, İ.E. Ulagay ilaç Sanayi A.Ş, İstanbul, Turkey). Distal

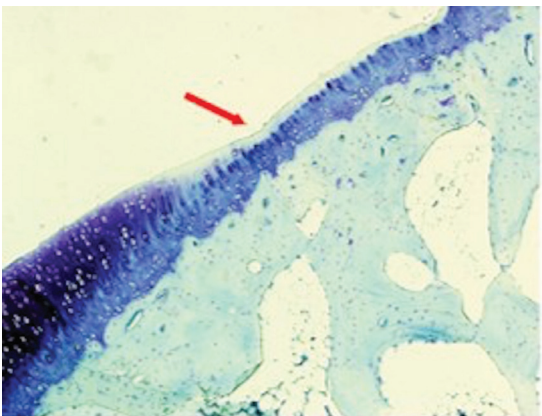
femoral condyles of the euthanized rabbits were stored in 10% neutral tamponized formalin solution in the pathology laboratory for 48 hours, then decalcified in 10% formic acid solution. Following 3 weeks of decalcification, the femoral condyles were embedded in paraffin blocks. Five sagittal cuts of 5-6 µm in slice thickness were taken from the medial femoral condyles, where the defect was created. Two of these slices were stained with hematoxylin-eosin and toluidine blue and evaluated for cell morphology, while the other two were stained with Safranin O and Sirius Red for matrix proteoglycans and collagen and the final slice was stained with Alcian blue (Figures 3a, 3b, 4a, and 4b). Some of the medial femoral condyles (n=36) were scored histopathologically under light microscope at the 4th week (early results) and the rest (n=28) were evaluated at the 12th week (midterm results) using the Modified O’Driscoll Grading Scale



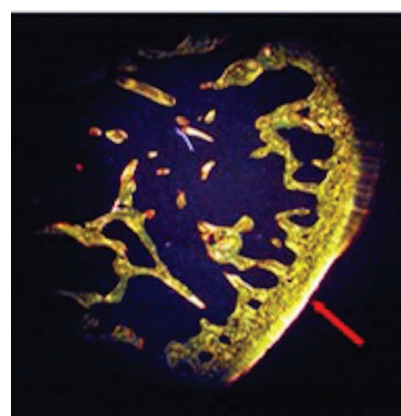
**Figure 3a**  
Matrix staining of normal cartilage with Alcian blue at 20× magnification



**Figure 3b**  
Staining of proteoglycan of normal cartilage with Safranin O at 20× magnification



**Figure 4a**  
Toluidine blue staining of the cartilage defect (red arrow) at 10× magnification demonstrating intact calcified cartilage layer



**Figure 4b**  
Defect area (red arrow), stained with Sirius Red at 2× magnification under polarized light

(13). This grading scale scores samples between 0 to 16 in five categories including cell morphology, matrix staining, surface regularity, thickness of the cartilage, and bonding. A score of 16 points means perfect healing or normal articular cartilage (Table 1).

### Statistical Analysis

Histopathological scores of all specimens were analyzed statistically with the nonparametric Mann-Whitney U test and the effectiveness and statistical differences of each treatment protocol were determined. Secondly, the three experimental

treatment protocols, excluding the controls, were evaluated for early and midterm results with the ANOVA test. Data analysis was done with SPSS 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values of  $p \leq 0.05$  were accepted as statistically significant.

### Results

All of the 64 rabbits were histopathologically scored using the Modified O'Driscoll Grading Scale and scores of the experimental groups were processed in comparison with both the control group for every

**Table 1** Modified O'Driscoll Grading Scale

<b>Cell morphology</b>	
Hyaline cartilage	4 points
Mostly hyaline cartilage	3 points
Hyaline and fibrocartilage	2 points
Mostly fibrocartilage	1 points
Mostly non-cartilage	0 points
<b>Matrix staining</b>	
Same as the normal area	4 points
Slightly reduced	3 points
Reduced	2 points
Significantly reduced	1 points
None	0 points
<b>Surface regularity</b>	
Smooth	2 points
Slightly irregular	1 points
Irregular	0 points
<b>Thickness of the cartilage</b>	
100% (300-400 $\mu\text{m}$ )	4 points
75%	3 points
50%	2 points
25%	1 points
0%	0 points
<b>Bonding</b>	
Both edges integrated	2 points
One edge integrated	1 points
Both edges not integrated	0 points
<b>Total</b>	<b>16 Points</b>

**Table 2** Comparison of 4th and 12th week mean scores

	4th week	12th week	P value
<b>GROUP 1 (SHAM)</b>	6.750± 1.035	4.625± 1.408	0.007*
<b>GROUP 2 (HAF)</b>	6.625± 2.066	4.625± 2.446	0.124
<b>GROUP 3 (HAM)</b>	7.100± 2.558	4.833± 1.329	0.069
<b>GROUP 4 (HAF+HAM)</b>	7.200± 2.201	4.000± 1.414	0.014*

treatment type and with the scores of same treatment at a different time point. First of all, results of the 4th week were compared with the 12th week. Results of the 12th week were worse than those of the 4th week; however, a statistically significant decrease was detected only in the sham group (group 1) and the group in which HAM was used with HAF (group 4) ( $p=0.007$  and  $p=0.014$ , respectively). Comparisons of all results, standard deviations, and p-values are given in Table 2.

Secondly, all treatment groups were compared with the control group. In the comparison of results at the 4th week, the average score of the HAF treatment group (group 2) ( $6.625\pm 2.066$ ) was slightly lower than the average score of the sham group (group 1) ( $6.750\pm 1.035$ ), while the average scores of the HAM treatment group (group 3) ( $7.100\pm 2.558$ ) and the HAM+HAF treatment group (group 4) ( $7.200\pm 2.201$ ) were slightly higher. However, when the treatment groups were compared to the sham group, no statistically significant difference was seen ( $p>0.05$ ).

In the comparison of results of treatment at the 12th week with the sham group, the average score of the HAF treatment group (group 2) ( $4.625\pm 2.446$ ) was similar to the average score of the sham group (group 1) ( $4.625\pm 1.408$ ), while the average score of the HAM treatment group (group 3) ( $4.833\pm 1.329$ ) was slightly higher. In contrast, the average score of the HAM+HAF group (group 4) ( $4.000\pm 1.414$ ) was slightly lower. None of these differences were statistically significant ( $p>0.05$ ).

Then, treatment groups at 4th and 12th weeks were compared to each other. No statistically significant difference was detected ( $p>0.05$ ).

As the final analysis, treatment groups at 4th and 12th weeks were compared by using ANOVA testing

without the sham group. This yielded values of  $p=0.859$  for the 4th week and  $p=0.730$  for 12th week and these were statistically insignificant.

## Discussion

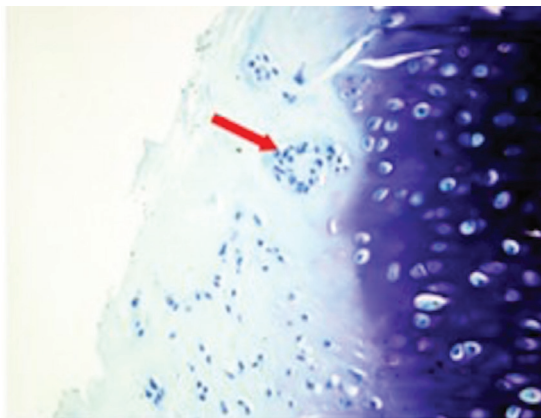
The rabbit knee is similar to the human knee in terms of bone geometry, cartilage, and tendon structure. They show bone accretion and peak bone mass profiles similar to human (14). Many studies used rabbits before while investing effects of amniotic materials (11,15). Therefore, rabbits were preferred in this study.

The defect area, which was tried to be healed with intrinsic repair, degenerated with time (Figures 5a, 5b, 5c, 6a, and 6b) because the healed fibrocartilage tissue could not reflect accurate biomechanical properties of the hyaline cartilage (16). This study showed histologically better results at 4th week than those of 12th week. This was probably due to the fact that immature rabbits were used in this study as younger people are affected more by chondral defects. Wei et al. compared immature, adolescent and adult rabbits in terms of their healing capacity on a chondral defect model; they showed that the fastest and best healing was in immature rabbits (16). Also, the structural integrity was better in immatures than adults at 12th week and immature rabbits had significantly better bonding to adjacent cartilage than adolescent and adult rabbits at 6th week. However, many publications in the literature suggested the opposite result that this degeneration appeared at later weeks (17,18). O'Driscoll et al. found that chondrocyte numbers were maintained until the 12th week but decreased rapidly after the 18th week in a study of periosteal graft impacts on rabbit chondrogenesis (19). In the same study, mineral deposition and degeneration of chondrocytes were seen after the 12th week and degeneration of cartilage also increased with time.

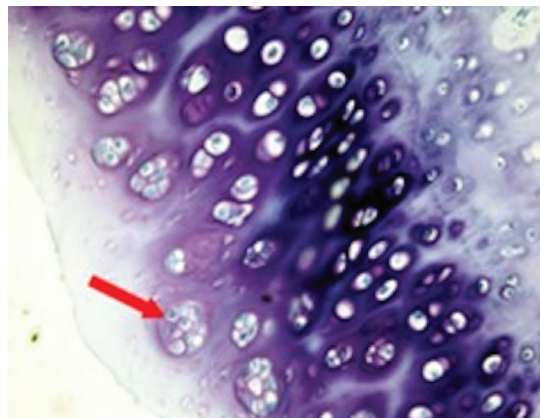


HAF application, which was the first treatment applied in this study, can be considered as viscosupplementation. Recently, hyaluronic acid injections are widely used in the treatment of cartilage diseases and knee osteoarthritis. Solchaga et al. showed that spongiuous substances including hyaluronic acid were more effective compared to a control group considering hyaline cartilage production (17). Besides these effects, growth factors are also thought to have a positive impact on cartilage healing. It is reported that IGF-I, TGF- $\beta$ , BMP-2, and EGF increase chondrocyte proliferation and stimulate type II collagen and proteoglycan synthesis (2,21,22). It has also been shown that IGF-I increases proliferative and metabolic activity (2,23). As per our hypothesis,

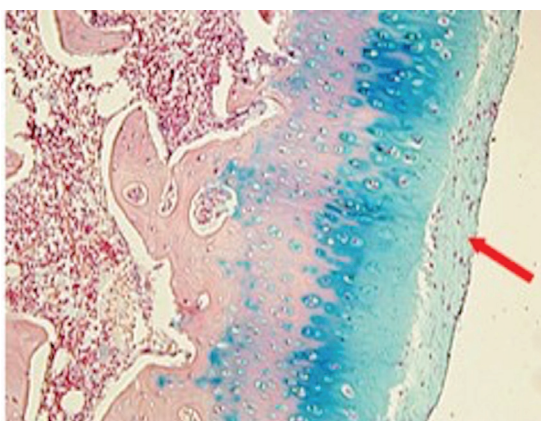
the existence of several growth factors in amniotic fluid suggests that it may be effective on cartilage healing. These growth factors are NGF, IGF-I and -II, FGFs (acidic and basic FGF), and extracellular molecules like fibronectin and laminin. HAF is thought to decrease scar formation and increase the speed of tissue healing by increasing hyaluronic acid production exogenously and endogenously (5,6). It is also experimentally shown that HAF fosters peripheral nerve and tendon healing and helps tissue healing, decreases peritendinous adhesions, and increases cartilage tissue production on perichondrial flaps (10,11). These positive effects, and especially those on perichondrial flaps, encouraged us to pursue similar results for joint cartilage. In an animal study,



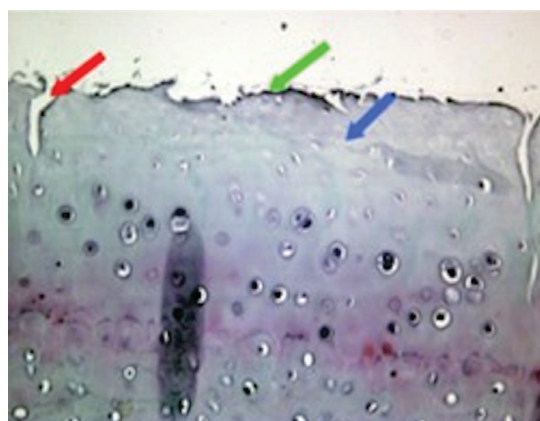
**Figure 5a**  
Chondrocyte clusters (red arrow) in fibrocartilage area stained with toluidine Blue, indicating intrinsic repair, under 20 $\times$  magnification



**Figure 5b**  
Chondrocyte clusters (red arrow) in fibrocartilage area stained with toluidine Blue, indicating intrinsic repair, under 40 $\times$  magnification



**Figure 6a**  
Healing of chondral defect with fibrocartilage surface layer (red arrow), demonstrated as less staining with Alcian blue under 20 $\times$  magnification



**Figure 6b**  
Degenerated cartilage stained with Safranin O under 40 $\times$  magnification showing cracks (red arrow), surface irregularity (green arrow), and focal chondrocyte necrosis (blue arrow), which all indicate degeneration

HAF was used to detect the effects on cartilage regeneration in rabbits. HAF was found to enhance neochondrogenesis from free perichondrial grafts. The rich content of hyaluronic acid and growth factors in HAF were the possible causes of this result (12). Vines et al. performed amniotic suspension allograft injections to treat Kellgren-Lawrence grade 3-4 knee osteoarthritis. Their study demonstrated the feasibility of intraarticular injection of amniotic suspension allografts for the treatment of knee osteoarthritis (24). Kavakli et al. administered HAF into the perichondrial bed of the costal cartilage of rabbits and found increased chondrogenesis in the perichondrial beds (25). You et al. had success in treatment of chondral defect by using human amnion derived mesenchymal stem cell sheets encapsulating cartilage particles (26). In our study, however, we did not obtain statistically significant results for the groups that underwent HAF treatment.

HAM is reported as a successful treatment modality for intractable wounds and ulcers (7). It is easy to produce and obtain. There are not many ethical issues that neither donor nor baby sees harm. It is osteoconductive, osteoinductive and also has antimicrobial, antiimmunogenic features; thus it carries no risk when transplanted. It behaves like a scaffold and serves as a barrier to unpleasant conditions of joint hypothetically and can be combined with stem cells or grafts in order to increase its influence. The advantages of HAM have been experimentally shown in nerve and tendon healing (11,12). HAM enhances bone regeneration in large bone defects (27). HAM supported chondrocyte proliferation and regeneration of hyaline cartilage in vivo in a study (28). Zhang et al. investigated whether amniotic membrane-derived stem cells would be effective in a rabbit cartilage model and stated that the chondrocytes increased in damaged areas (29). Unfortunately in our study, we detected that both HAM alone application and HAM with HAF application had no statistically significant effect on joint cartilage healing.

After the comparison of these three treatments with each other and with the control group, no statistically significant values were seen. The most important reason for this was the similarity of the histologic points. Moreover, based only on these limited results, it should not be said that these agents are useless.

There are some limitations of this study. There had to be a control group to reveal whether the created cartilage defects could be standardized because creating standard cartilage defects with a scalpel in small animals is difficult. A small sample size was

used in this study and we needed more rabbits to achieve statistically significant numbers. It was a histological study that biomechanical properties were not evaluated. Another probable reason why amnion derived treatments were not found useful in this study that cell populations in HAF and HAM show great diversity and variation among different donors and cultivation, therefore we do not have the knowledge of amount of ingredients of HAF and HAM in our study (30).

## Conclusion

Application of HAF, HAM, and both of them together was ineffective for chondral healing with this number of animals. None of the treatments were superior to the others regarding these results. However, as the results were similar, the statistically insignificant results are not enough to lead us to say that these treatment modalities are useless. To show the effects of these agents, larger series are necessary in future studies.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approvals

Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Animal Research Ethics Committee (date: 18.11.2004, number: 49) and Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Clinical and Laboratory Research Ethics Committee (date: 30.11.2004, number: 158) approved this study.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: Average 11-year follow-up. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 2003 May;19(5):477–84.
2. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Apr;(385):130–43.
3. Leighton R, Fitzpatrick J, Smith H, Crandall D, Flannery CR, Conrozier T. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarth-

- ritis. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2018 May;10:43–54.
4. Dahl LB, Kimpton WG, Cahill RNP, Brown TJ, Fraser RE. The origin and fate of hyaluronan in amniotic fluid. *J Dev Physiol*. 1989 Oct;12(4):209–18.
  5. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL, Stair SE, Crombleholme TM, Duncan BW, Bradley SM, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing, VII. Fetal wound healing may be modulated by hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatr Surg*. 1990 Apr;25(4):430–3.
  6. Longaker MT, Scott Adzick N. The biology of fetal wound healing: A review. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Apr;87(4):788–98.
  7. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: A versatile wound dressing. *Can Med Assoc J*. 1978 May 20;118(10):1237–46
  8. Tabet SK, Conner DM, Guebert DA. The Use of Human Amniotic Membrane for Cartilage Repair: A Sheep Study. *Stem Cell Discov*. 2015;05(04):40–7.
  9. Willett NJ, Thote T, Lin AS, Moran S, Raji Y, Sridaran S, Stevens HY, Guldberg RE. Intra-articular injection of micronized dehydrated human amnion/chorion membrane attenuates osteoarthritis development. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R47.
  10. Özgenel GY, Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg*. 2003 Feb;98(2):371–7.
  11. Özgenel GY, Şamli B, Özcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am*. 2001 Mar;26(2):332–9.
  12. Özgenel GY, Filiz G. Combined Application of Human Amniotic Membrane Wrapping and Hyaluronic Acid Injection in Epineurectomized Rat Sciatic Nerve. *J Reconstr Microsurg*. 2004 Mar;20(2):153–7.
  13. Grigolo B, Roseti L, Fiorini M, Fini M, Giavaresi G, Aldini NN, Giardino R, Facchini A. Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivative (Hyaff®-11) into cartilage defects in rabbits. *Biomaterials*. 2001 Sep;22(17):2417–24.
  14. Norris S., Pettifor J., Gray D., Buffenstein R. Calcium metabolism and bone mass in female rabbits during skeletal maturation: effects of dietary calcium intake. *Bone*. 2001 Jul;29(1):62–9.
  15. Karaçal N, Koşucu P, Çobanoğlu Ü, Kutlu N. Effect of human amniotic fluid on bone healing. *J Surg Res*. 2005;
  16. Wei X, Gao J, Messner K. Maturation-dependent repair of untreated osteochondral defects in the rabbit knee joint. *J Biomed Mater Res*. 1997 Jan;34(1):63–72.
  17. Solchaga LA, Yoo JU, Lundberg M, Dennis JE, Huijbregtse BA, Goldberg VM, Caplan AL. Hyaluronan-based polymers in the treatment of osteochondral defects. *J Orthop Res*. 2000 Sep;18(5):773–80.
  18. Tuncel M, Halici M, Canoz O, Yıldırım Turk C, Oner M, Ozturk F, Kabak S. Role of insulin like growth factor-I in repair response in immature cartilage. *Knee*. 2005 Apr;12(2):113–9.
  19. O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS. The Role of Periosteum in Cartilage Repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Oct;391(391 SUPPL.):S190–207.
  20. Elmalı N, Kaygusuz MA, Ozen S, Baysal O, Inan M, Karakaplan M, Şarlak O. The healing effect of intraarticular hyaluronic acid injection on osteoarthritic knee: a study on rabbit knees. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 1999; 33: 211-215
  21. Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of cross-linked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:16-8.
  22. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, Vetter G, Balazs E. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of Hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999 Sep;21(9):1549–62.
  23. Fortier LA, Mohammed HO, Lust G, Nixon AJ. Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Mar;84(2):276-88.
  24. Vines J, Aliprantis A, Gomoll A, Farr J. Cryopreserved Amniotic Suspension for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2015 Dec 18;29(06):443–50.
  25. Kavakli K, Gurkok S, Caylak H, Genc O, Gamsizkan M, Yucel O, Karasahin E, Gozubuyuk A, Tasci C. Effects of human amniotic fluid on costal cartilage regeneration (an experimental study). *Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Dec;59(8):484-9.
  26. You Q, Liu Z, Zhang J, Shen M, Li Y, Jin Y, Liu Y. Human Amniotic Mesenchymal Stem Cell Sheets Encapsulating Cartilage Particles Facilitate Repair of Rabbit Osteochondral Defects. *Am J Sports Med*. 2020 Mar 15;48(3):599–611.
  27. Ghanmi S, Trigui M, Baya W, Ellouz Z, Elfeki A, Charfi S, Fricain JC, Keskes H. The periosteum-like effect of fresh human amniotic membrane on bone regeneration in a rabbit critical-sized defect model. *Bone*. 2018 May;110:392-404.
  28. Cheng ZJ, So RP, Byung HC, Lee KY, Choong KK, Min BH. Human amniotic membrane as a delivery matrix for articular cartilage repair. *Tissue Eng*. 2007 Apr;13(4):693-702.
  29. Zhang Z, Zeng L, Yang J, Guo L, Hou Q, Zhu F. Amniotic membrane-derived stem cells help repair osteochondral defect in a weight-bearing area in rabbits. *Exp Ther Med*. 2017 Jul;14(1):187–92.
  30. Pipino C, Pierdomenico L, Di Tomo P, Di Giuseppe F, Cianci E, D'Alimonte I, Morabito C, Centurione L, Antonucci I, Mariggio MA, Di Pietro R, Ciccarelli R, Marchisio M, Romano M, Angelucci S, Pandolfi A. Molecular and phenotypic characterization of human amniotic fluid-derived cells: A morphological and proteomic approach. *Stem Cells Dev*. 2015 Jun 15;24(12):1415–28.



## CERRAHİ REZEKSİYON YAPILAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ KADIN HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

### PROGNOSTIC FACTORS FOR THE SURVIVAL OF SURGICALLY TREATED FEMALE PATIENTS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Cemal AKER<sup>1</sup>, Celal Buğra SEZEN<sup>1</sup>, Mustafa Vedat DOĞRU<sup>1</sup>, Ece Yasemin DEMİRKOL<sup>1</sup>, Semih ERDUHAN<sup>1</sup>, Melek ERK<sup>1</sup>, Yaşar SÖNMEZOĞLU<sup>1</sup>, Özkan SAYDAM<sup>1</sup>, Levent CANSEVER<sup>1</sup>, Muzaffer METİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Aker C, Sezen CB, Doğru MV, Demirkol EY, Erduhan S, Erk M, Sönmezoğlu Y, Saydam Ö, Cansever L, Metin M. Cerrahi Rezeksiyon Yapılan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kadın Hastalarda Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörler. Med J SDU 2021; 28(4): 673-680.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmadaki amacımız, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle rezeksiyon uygulanmış hastalarda prognostik faktörlerin cinsiyete bağlı olarak etkilerinin ve kadınlarda sağkalıma etki eden faktörlerin literatür eşliğinde değerlendirilmesidir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2018 yılları arasında hastanemizde KHDAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanmış hastalar dahil edilmiştir. 1491 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

#### Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 60,0±8,41 (aralık:26-84) yıl idi. 1324 (%88,8) erkek hasta, 167 (%11,2) kadın hasta çalışmada mevcuttu. 406 (%27,2) hastaya pnömonektomi, 1077 (%72,2) hastaya lobektomi ve 8 hastaya (%0,5) segmentektomi yapılmıştır. Ortalama 5 yıllık sağkalım süresi % 57.5 idi. Çalışmada kadın hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %66,8 iken erkek-

lerde %56,4 idi (p=0.005). pN2 durumu değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranı %34,3 iken, pN0 olan hastalarda sağkalım oranı %64,1 olarak saptanmıştır (p<0.001). Cox regresyon analizinde sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörler; cinsiyet, ileri yaş, geniş rezeksiyon yapmak, pN2 varlığı ve ileri evre olarak saptanmıştır. Subgrup analizinde kadın hastalardaki sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %32.9 olarak saptanmıştır (p<0.001). Histopatoloji değerlendirildiğinde adenokarsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %67,1 iken, skuamöz hücreli kanserlerde %70,7 olarak izlenmiştir.

#### Sonuç

Çalışmamız sonucunda kadın hastalarda görülen ana histopatolojik hücre tipi adenokarsinomadır. Özellikle kadınlarda ileri yaş, büyük hücreli kanserler, ileri evre ve pN2 durumu sağkalımda kötü prognostik faktörlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer Kanseri, Sağkalım, Prognostik Faktörler

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** C.A. / cemalaker@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 11.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.07.2021

**ORCID IDs of the authors:** C.A: 0000-0003-1269-7442; C.B.S: 0000-0002-2461-2031;

M.V.D: 0000-0002-2722-3058; E.Y.D: 0000-0003-1030-7906; S.E: 0000-0002-8799 -476X;

M.E: 0000-0003-0210-6899; Y.S: 0000-0002-0744-4531; Ö.S: 0000-0002-5171-6805;

L.C: 0000-0003-4928-1790; M.M: 0000-0003-0804-2654

## Abstract

### Objective

This study aims to evaluate the effects of prognostic factors depending on gender and the factors affecting survival in women patients who underwent resection for non-small cell lung cancer (NSCLC).

### Material and Methods

Patients who underwent lung resection due to NSCLC in our hospital between January 2007 and December 2018 were included in the study. 1491 patients were included in the study.

### Results

The mean age of the patients was 60.0±8.41 (range: 26-84) years. There were 1324 (88.8%) male patients and 167 (11.2%) female patients. Pneumonectomy was performed in 406 (27.2%) patients, lobectomy in 1077 (72.2%) patients, and segmentectomy in 8 patients (0.5%). The mean 5-year survival time was 57.5%. In the study, the 5-year survival rate of female

patients was 66.8%, while it was 56.4% in males (p=0.005). When the pN2 status was evaluated, the 5-year survival rate was 34.3%, while the survival rate was 64.1% in patients with pN0 (p<0.001). The most important prognostic factors affecting survival in Cox regression analysis were gender, advanced age, wider resection, pN2, and advanced stage. When the factors affecting survival in female patients were evaluated in the subgroup analysis, the 5-year survival rate was 32.9% in patients aged 65 and over (p<0.001). When the histopathology was evaluated, the 5-year survival rate was 67.1% in adenocarcinomas, while 70.7% in squamous cell cancers.

### Conclusion

As a result of our study, the main histopathological cell type seen in female patients is adenocarcinoma. Especially in women, advanced age, large cell cancers, advanced stage, and pN2 status are poor prognostic factors in survival.

**Keywords:** Lung Cancer, Survival, Prognostic Factors

## Giriş

Akciğer kanseri günümüzde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır (1,2). Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) altın standart tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Akciğer kanserinin erkek cinsiyette görülme sıklığı ve akciğer kanserine bağlı mortalite oranı, kadın cinsiyete göre daha fazladır.

Son yıllarda yapılan yayınlarda ise kadın ve erkek cinsiyet arasındaki farkın giderek azaldığı ve kadın hastalarda akciğer kanseri görülme sıklığının artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (3,4). Sigara içme oranının erkek popülasyondan daha düşük olması sebebiyle genel olarak kadınların daha iyi solunum fonksiyonlarına sahip olduğu ve eşlik eden komorbiditelerin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Bu sebeplerle kadın cinsiyetin akciğer kanserine bağlı rezeksiyon sonrası iyi bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (4-6). Ancak literatürde rezeksiyon yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında kadın cinsiyetin sağkalıma etkisi ile ilgili geniş çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle de sağkalıma etki eden prognostik faktörler konusunda net bir konsensus bulunmamaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle rezeksiyon uygulanmış hastalarda prognostik faktörlerin cinsiyete bağlı olarak etkilerinin ve kadınlarda sağkalıma etki eden faktörlerin literatür eşliğinde değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma için İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.07.2021 tarih ve 2021-129 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2018 yılları arasında hastanemizde KHDAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanmış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların dataları arşiv kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Arşiv kayıtlarına ulaşamayan, takipten çıkan hastalar, non-anatomik ve inkomplet rezeksiyon yapılan hastalar, neoadjuvan tedavi alan ve ilk 30 günde mortalite gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 1491 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar cinsiyete göre kadın ve erkek olarak iki gruba ayrılmıştır. Grupların yaş, histopatoloji, tümör evresi, anatomik rezeksiyon genişliği ve sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır.

### Hasta Seçimi

Tüm hastalara preoperatif değerlendirme amacıyla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istenmiştir. Uzak metastazların değerlendirilmesi için pozitron emisyon tomografisi (PET-BT), kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme istenmiştir. Pulmoner rezervi değerlendirmek için ise solunum fonksiyon testleri uygulanmıştır. Hastalar ekokardiogram ile değerlendirilip, kardiyak hastalık öyküsü olan ya da 60 yaş ve üzerindeki hastalar ise kardiyoloji ile konsülte edilmiştir. Operasyon öncesi endobronşial lezyonları değerlendirme amacıyla fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılmıştır.

Hastalara tedavi amacıyla cerrahi rezeksiyon olarak segmentektomi, lobektomi ya da pnömonektomi uygulanmıştır. ESTS ve ATS rehberlerine uygun preoperatif mediastinal evreleme yapılmıştır (7). Biri subkarinal bölge olmak üzere en az 3 istasyona peroperatif mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Sağ taraf operasyonlarda standart olarak paratrakeal ve subkarinal lenf nodları, sol taraf rezeksiyonlarda ise subaortik, paraaortik ve subkarinal lenf nodlarına ek olarak diğer mediastinal ve hil lenf nodlarının örnekleme yapılmıştır. Hastaların tümör evresi 8. TNM evrelendirmesine göre revize edilerek yapılmıştır.

Hastaların takipleri ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında 6 ayda bir, 5 yıldan sonra da yılda 1 olmak üzere toraks BT ve fizik muayene ile birlikte yapılmıştır. Hastalar postoperatif dönemde onkoloji hekimleri ile birlikte takip edilmiştir.

### İstatistik

Hastaların demografik ve klinik verileri ile tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlı ki  $\chi^2$  test veya Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde Mann Whitney U analizi kullanılmıştır. Overall survival değerlendirmek amaçlı Kaplan Meier analizi, faktörleri karşılaştırmak için log-rank analizi uygulanmıştır. Sağkalıma etki potansiyelini göstermek amaçlı Cox regresyon analizi uygulanmıştır. Çalışmada p değeri <0.05 olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar için SPSS programı (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

### Bulgular

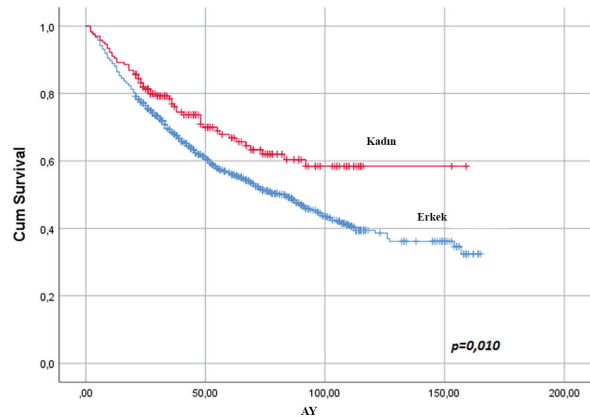
Çalışmaya 1491 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı  $60,0 \pm 8,41$  (aralık:26-84) yıl idi. 1324 (%88,8) erkek hasta, 167 (%11,2) kadın hasta çalışmada mevcuttu. 406 (%27,2) hastaya pnömonektomi, 1077 (%72,2) hastaya lobektomi ve 8 hastaya

(%0,5) segmentektomi yapılmıştır. 599 hasta adenokarsinom (%40,2) iken, 825 hasta (%55,3) skuamöz hücreli karsinom idi. 67 hasta ise (%4,5) büyük hücreli karsinom ve adenoskuamöz hücreli kanser idi. Ortalama tümör çapı  $4,6 \pm 2,4$  cm (0,1-18) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Hastalar ortalama 46 ay takip edildi. Ortalama 5 yıllık sağkalım süresi % 57,5 idi. Çalışmada kadın hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %66,8 iken erkeklerde %56,4 idi ( $p=0,005$ ). pN2 durumu değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranı %34,3 iken, pN0 olan hastalarda sağkalım oranı %64,1 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Tablo 2'de sağkalıma etki eden prognostik faktörler yer almaktadır.

Cox regresyon analizinde sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörler; cinsiyet, ileri yaş, geniş rezeksiyon yapmak, pN2 varlığı ve ileri evre olarak saptanmıştır (Şekil-1). Tablo 3'de sağkalımın multivariate analizi yer almaktadır.

Subgrup analizinde kadın hastalardaki sağkalıma etki eden faktörler değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzerinde olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %32,9 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Histopatoloji değerlendirildiğinde adenokarsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %67,1 iken, skuamöz hücreli kanserlerde %70,7 olarak izlenmiştir. Büyük hücreli ve adenoskuamöz hücreli kanserlerde ise 5 yıllık sağkalım oranı saptanmamıştır. Histopatolojinin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,040$ ). Tablo 4'de kadınlarda sağkalıma etki eden faktörler yer almaktadır.



**Şekil 1**  
Kaplan Meier Grafiği  
Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi

Tablo 1 Demografik ve histopatolojik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler	Erkek		Kadın		p-Değeri
	(n)	%	(n)	%	
Yaş (Mean)	60,9±8,31		59,8±9,18		0,267
<65 yıl	983	74,2	126	75,4	0,737
>65 yıl	341	25,8	41	24,6	
<b>Taraf</b>					
Sağ	676	51,1	86	51,5	0,915
Sol	648	48,9	81	48,5	
<b>Rezeksiyon Şekli</b>					
Lobektomi-Segmentektomi	937	70,8	148	88,6	0,001
Pnöminektomi	387	29,2	19	11,4	
<b>Morfoloji</b>					
Adenokarsinom	481	36,3	118	70,7	<0,001
Skuamöz Hücreli Karsinom	780	58,9	45	26,9	
Diğer	63	4,8	4	2,4	
<b>pN Evresi</b>					
N0	752	56,8	110	65,9	0,001
N1	428	32,3	31	18,6	
N2	144	10,9	26	15,6	
<b>T Evresi</b>					
T1	359	27,1	73	43,7	<0,001
T2	433	32,7	57	34,1	
T3	289	21,8	26	15,6	
T4	243	18,4	11	6,6	



Tablo 2 Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

Değişkenler	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	Ortalama Ay	%95 CI	p-Değeri
<b>Cinsiyet</b>				0,005
Erkek	56,4	89	85-93	
Kadın	66,8	108	97-118	
<b>Yaş (Yıl)</b>				<0.001
<65	61,6	98	84-111	
>65	44,3	52	45-58	
<b>Taraf</b>				0,056
Sağ	58,9	94	77-110	
Sol	56,1	76	65-86	
<b>Rezeksiyon Şekli</b>				<0.001
Lobektomi-Segmentektomi	59,9	93	79-106	
Pnöminektomi	51	67	54-79	
<b>Morfoloji</b>				<0.001
Adenokarsinoma	56,6	87	71-102	
Skvamöz hücreli karsinoma	60,2	90	77-102	
Diğer	31,1	45	32-57	
<b>pN Durumu</b>				<0.001
N0	64,1	111	95-126	
N1	53,8	73	56-89	
N2	34,3	36	28-43	
<b>Evre</b>				<0.001
1	68	126	96-155	
2	58,9	88	74-101	
3	46,8	52	40-63	

CI Confidence Interval

Tablo 3 Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin multivariate analizi

Değişkenler	HR	CI		p-Değeri
		Lower	Upper	
Cinsiyet (Erkek)	0,6	0,5	0,9	0,010
Yaş (>65 Yıl)	1,8	1,5	2,1	<0,001
Rezeksiyon (Pnöminektomi)	1,2	1,0	1,4	0,036
<b>Morfoloji</b>				
Adenokarsinoma				<0,001
Skumöz hücreli karsinoma	0,7	0,6	0,9	0,004
Diğer	1,7	1,3	2,4	<0,001
<b>pN Durumu</b>				
N0				<0,001
N1	1,2	1,0	1,5	0,036
N2	1,9	1,5	2,6	<0,001
<b>Evre</b>				
1				0,013
2	1,3	1,1	1,7	0,004
3	1,3	1,0	1,7	0,017

CI Confidence Interval

Tablo 4 Kadınlarda Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Değişkenler	5 Yıllık Sağkalım Oranı (%)	Ortalama Ay	%95 CI	p-Değeri
<b>Yaş (Yıl)</b>				
<65	74,9	118	106-129	<0,001
>65	32,9	58	44-73	
<b>Taraf</b>				
Sağ	68,3	110	96-124	0,225
Sol	65,4	101	84-117	
<b>Rezeksiyon Şekli</b>				
Lobektomi-Segmentektomi	67,9	105	94-116	0,503
Pnöminektomi	58,6	102	69-135	
<b>Morfoloji</b>				
Adenokarsinoma	67,1	81	73-90	0,040
Skumöz hücreli karsinoma	70,7	117	98-137	
Diğer	0	30	7-52	
<b>pN Evresi</b>				
N0	75,5	91	83-99	<0,001
N1	68,3	111	86-135	
N2	29,3	56	33-80	
<b>Evre</b>				
1	77,2	91	82-101	<0,001
2	84,7	95	84-106	
3	35,9	68	48-89	

CI Confidence Interval

## Tartışma

Cinsiyetin akciğer kanseri prognozu üzerindeki etkisini değerlendiren birçok çalışmada kadınların hayatta kalma avantajına sahip olduğu öne sürülmüştür (8–11). Cerfolio ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada evre 1,2 ve 3 KHDAK hastalarında kadın popülasyonu prognozunun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (12). Ancak bu hayatta kalma avantajının nedenleri halen bilinmemektedir.

Sakurai ve ark. ı çalışmasında tüm cinsiyetlerde adenokarsinomların en sık izlenen histopatolojik hücre tipi olduğunu belirtmiştir (10). Adenokarsinom hücre tipi erkeklerin sadece %54'ünde izlenirken, kadın hastaların %90'ında saptanmıştır. Benzer şekilde Minami ve ark. çalışmasında da adenokarsinomlar her iki cinsiyette en sık saptanan akciğer kanseri olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda erkek popülasyonda skuamöz hücreli kanserler daha sık olarak izlenirken, kadınlarda adenokarsinomlar daha fazla saptanmıştır. Histopatolojik farklılığın en önemli nedeni ise hastaların sigara içiciliği olduğunu düşünmekteyiz. Radkiewicz ve ark.'sı da çalışmasında kadınlarda hiç sigara içmemiş olma oranının daha yüksek olduğunu bildirerek kadın hastalarda adenokarsinom histopatolojik alt tipin daha fazla görüldüğünü, hastaların daha iyi performans durumuna sahip olduğunu ve bunların sonucu olarak da sağkalım avantajı sağladığını bildirmişlerdir (8).

Histopatoloji, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu KHDAK'de hastalığın prognozunu belirleyen temel unsurlar olduğu bilinmektedir (13). Yoshida ve ark. ı cinsiyete göre cerrahi sonrası prognostik faktörleri değerlendirdikleri çalışmada patolojik evre ile birlikte kadın cinsiyetin sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olduğunu ortaya koymuşlardır (14). Çalışmamızda da kadın cinsiyet, tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumu ile birlikte daha ileri evrede yer almanın sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir.

65 yaş ve üzerinde olan hastalarda eşlik eden komorbiditelerin artmasıyla birlikte cerrahi sonrasında genç hastalara göre sağkalımın azaldığı bildirilmiştir (2,15,16). Çalışmamızın multivariate analizine göre tüm hastalar değerlendirildiğinde, 65 yaş ve üzerinde olmanın sağkalımı azalttığı saptanmıştır, ek olarak sadece kadın hastaların yer aldığı subgrupta da ileri yaşta olmanın kötü prognostik faktör olduğu tespit ettik ( $p < 0,001$ ).

Çalışmamızda segmentektomi sayımızın az, pnömo-nektomi oranının fazla olmasının nedeni hastalarımızın çoğunlukla ileri evre olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bu bulgu çalışmada bias oluşturmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda heterojeniteyi azaltmak için segmentektomi hastaları ile lobektomi hastaları aynı grupta değerlendirilmiştir. Pnömo-nektomi uygulanmasının mortalite ve morbiditeyi arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir fakat tümör evresi ileri olan hastalarda komplet rezeksiyon sağlamak amacı ile uygulanmaktadır (17–20). Calarella ve ark. ı KHDAK'de cinsiyete bağlı değişiklikleri incelediği çalışmasında rezeksiyon genişliğinin prognostik faktörlerden biri olduğunu bildirmişlerdir (21). Çalışmamızda pnömo-nektomi uygulanmasının sağkalımı azaltan faktörlerden olduğunu tespit ettik.

KHDAK hastalarının klinikopatolojik özelliklerinde ve sağkalımında cinsiyete bağlı farklılıklar olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (22). Çalışmamızda yer alan 167 kadın hastanın subgrup analizinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli kanser grubu dışında kalan adeno-skuamöz ve büyük hücreli grupta sağkalımın genel popülasyona benzer şekilde daha kötü olduğu tespit edildi. Histopatoloji ile birlikte tümör çapı ve lenf nodu tutulumu kadın hastaların sağkalımını etkileyen temel prognostik faktörler olarak tespit edildi. Çalışmamızda daha önce yapılan benzer çalışmalarda olduğu gibi kadın hasta subgrubunda adenokarsinom hücre tipinin daha fazla görüldüğü ve prognostik faktörlerin genel popülasyona paralel olarak tümör evresi ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (8,14).

### Kısıtlılıklar

Çalışmanın retrospektif olması, kadın hasta popülasyonunun az olması çalışmanın ana kısıtlayıcı faktörleridir. Operasyonların farklı cerrahlar tarafından yapılmış olması, hastaliksız sağkalım sürelerinin hesaplanamaması diğer kısıtlayıcı faktörlerdendir. Ayrıca kadın cinsiyetin azlığı nedeniyle çalışmada sağkalıma etki eden faktörlerin multivariate analizi yapılamamıştır.

### Sonuç

Çalışmamız sonucunda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörlerden biri kadın cinsiyettir. Kadın hastalarda görülen ana histopatolojik hücre tipi adenokarsinomdur. Özellikle kadınlarda ileri yaş, büyük hücreli kanserler, ileri evre ve pN2 durumu sağkalımda kötü prognostik faktörlerdir. Ancak kadın hastalarda KHDAK de klinikopatolojik özellikler ve prognostik faktörlerin farkını ortaya koyabilmek açısından daha fazla sayıda hasta ile multimerkez çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çatışması Beyanı**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Kurul Onayı**

Bu araştırma için İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.07.2021 tarih ve 2021-129 karar numarası ile onay alınmıştır.

**Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Kaynaklar**

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016;4(8).
2. Sezen CB, Kalafat CE, Doğru MV, Aker C, Erdogru V, Saydam O, et al. The Effect of Lymph Node Ratio on Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Acta Chir Belg.* 2021;(just-accepted):1–18.
3. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer.* 2013;81(1):32–8.
4. Lautamäki A, Gunn J, Sipilä J, Rautava P, Sihvo E, Kytö V. Women have a higher resection rate for lung cancer and improved survival after surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;32(6):889–95.
5. Fibla JJ, Molins L, Quero F, Izquierdo JM, Sánchez D, Hernández J, et al. Perioperative outcome of lung cancer surgery in women: results from a Spanish nationwide prospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1475.
6. Belot A, Fowler H, Njagi EN, Luque-Fernandez M-A, Maringe C, Magadi W, et al. Association between age, deprivation and specific comorbid conditions and the receipt of major surgery in patients with non-small cell lung cancer in England: A population-based study. *Thorax.* 2019;74(1):51–9.
7. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(5):568–77.
8. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, Wagenius G, Edgren G, Lambe M. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0219206.
9. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(5):469–80.
10. Sakurai H, Asamura H, Goya T, Eguchi K, Nakanishi Y, Sawabata N, et al. Survival differences by gender for resected non-small cell lung cancer: A retrospective analysis of 12,509 cases in a Japanese lung cancer registry study. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10):1594–601.
11. Chatkin JM, Abreu CM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JALF. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gend Med.* 2004;1(1):41–7.
12. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest.* 2006;130(6):1796–802.
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51.
14. Yoshida Y, Murayama T, Sato Y, Suzuki Y, Saito H, Nomura Y. Gender differences in long-term survival after surgery for non-small cell lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(06):507–14.
15. van Rens MTM, van den Bosch JMM, de la Rivière AB, Elbers HRJ. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest.* 2000;117(2):374–9.
16. Bonanno L, Attili I, Pavan A, Sepulcri M, Pasello G, Rea F, et al. Treatment strategies for locally advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: translating scientific evidence into clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;103378.
17. Kalathiya RJ, Saha SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J.* 2012;105(7):350–4.
18. Alexiou C, Beggs D, Rogers ML, Beggs L, Asopa S, Salama FD. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: predictors of operative mortality and survival. *Eur J cardio-thoracic Surg.* 2001;20(3):476–80.
19. Aker C, Sezen CB, Ceritoglu A, Dogru MV, Aksoy Y, Kalafat CE, et al. Prognostic value of Glasgow Prognostic Score in patients with non-small cell lung cancers undergoing pN2 pneumonectomy. *Curr Thorac Surg.* 4(1).
20. Dogru MV, Sezen CB, Aker C, Girgin O, Kilimci U, Erduhan S, et al. Evaluation of Factors Affecting Morbidity and Mortality in Pneumonectomy Patients. *Acta Chir Belg.* 2020;(just-accepted):1–16.
21. Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, Janni A, Pegna AL, Paci E. Gender differences in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(6):763–8.
22. Hsu L-H, Chu N-M, Liu C-C, Tsai SYC, You D-L, Ko J-S, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer.* 2009;66(2):262–7.

## GASTRIC METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

### RENAL HÜCRELİ KARSİNOMUN MİDEYE METASTAZI: OLGU SUNUMU

Gamze ERKİLİNÇ<sup>1</sup>, Sema BİRCAN<sup>1</sup>, Şirin BAŞPINAR<sup>1</sup>, Şehnaz EVRİMLER<sup>2</sup>, Altuğ ŞENOL<sup>3</sup>,  
Onur ERTUNÇ<sup>1</sup>, Bülent ÇETİN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji A.D., Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.D., Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Erkilinç G, Bircan S, Başpınar Ş, Evrimler Ş, Şenol A, Ertunç O, Çetin B. Gastric Metastasis of Renal Cell Carcinoma: A Case Report. Med J SDU 2021; 28(4): 681-685.

#### Öz

Primer mide tümörlerine, metastatik tümörlerinden daha sık rastlanır. Berrak hücreli renal hücreli karsinomun (BHRHK) mideye metastazı çok nadirdir. Bu yazıda BHRHK'un mideye metastazı olgusunu sunduk. Altmış yaşında erkek hasta radikal nefrektomi geçirdi ve adjuvan kemoterapi aldı. Takibinde ikinci yılda pulmoner metastaz izlendi ve relaps için interferon alfa-2a kullanıldı. Akciğer metastazlarından iki yıl sonra dispepsi ile başvuran hastanın bilgisayarlı tomografik incelemesinde mide duvarında (boyunca) 11 mm kalınlık saptandı. Endoskopik inceleme nöroendokrin tümörü düşündürdü.

Histopatolojik incelemede berrak vakuolize sitoplazmalı solid paternde tümöral hücre grupları gözlemlendi. Tümör hücreleri RCC, PAX8, CD10, Vimentin ile pozitif olup immünohistokimyasal sonuçlar ilk tümör ile benzerdi. Sonuç olarak olguya BHRHK'un mide metastazı tanısı verildi ve çok hedefli bir reseptör tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Mide metastazı, berrak hücre, renal karsinom, immünohistokimya.

#### Abstract

Primary gastric tumors are encountered more frequently than metastatic tumors. The gastric metastasis of clear cell renal cell carcinoma (CCRC) is very rare. We herein report a case of gastric metastasis of CCRC.

A sixty-year-old man patient underwent a radical nephrectomy and received adjuvant chemotherapy. Pulmonary metastasis occurred at the second-year follow-up, and interferon alpha-2a was used for relapse. The Computed Tomography examination of the patient presented with dyspepsia two years after pulmonary metastases revealed 11 mm thickness in the (along) gastric wall. Endoscopic examination was suggestive of a neuroendocrine tumor.

Histopathologic evaluation of endoscopic biopsies showed tumoral cell groups in a solid pattern composed of clear, vacuolated cytoplasm. These tumor cells were positive for RCC, PAX8 CD-10, Vimentin, and immunohistochemistry findings were similar to the initial tumor at diagnosis. Finally, the patient was diagnosed with CCRC's gastric metastasis and treated with a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor.

**Keywords:** gastric metastasis, clear cell, renal carcinoma, immunohistochemistry

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** G.E. / gamzecirak@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.01.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** G.E: 0000-0003-4704-7415; S.B: 0000-0001-5834-1308;

Ş.B: 0000-0002-4947-7569; Ş.E: 0000-0002-9907-0011; A.Ş: 0000-0002-1006-9429;

O.E: 0000-0002-4159-1711; B.Ç: 0000-0002-4679-2555

## Introduction

Primary gastric malignancies have been observed more commonly than metastatic gastric tumors (1). The incidence of metastatic gastric tumors was reported as 0.2-0.7% in the autopsy series (2-4). The most common origins of gastric metastasis were reported to be breast (27.9%), lungs (23.8%), and esophagus (19.1%) (1). The gastric metastasis of clear cell renal cell carcinoma (CCRC) is very rare (2). We present here a rare case of a CCRC with multifocal gastric metastasis.

## Case Report

### Clinical Findings

A 60 years old man with a history of CCRC had treated with radical nephrectomy and adjuvant chemotherapy. In the second year of patient follow-up, multiple bilateral pulmonary nodules with the largest diameter of 24 mm without increased metabolic activity were detected on Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) and considered as pulmonary metastasis. The patient underwent interferon (IFN) alpha-2a therapy. On the control PET-CT at the third month of IFN therapy, significant regression in the pulmonary nodules' size was considered a partial response to the IFN therapy. The patient was monitored for two years with stable disease following second-year pulmonary relapse.

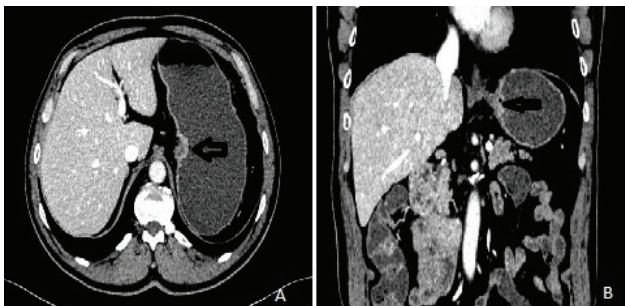
The patient was admitted to the hospital with dyspepsia 4 years after the diagnosis of CCRC. Laboratory findings were as; hemoglobin; 12.5(13,6-17,2) g/dL, hematocrite; 37.8 (39,5-50,3) %, and MCV; 68.3 (80,7-95,5) fL, urea; 41.25 (10-40) mg/dL, BUN; 19 (5-18) mg/dL, creatinin; 1.38 (0,67-1,17) mg/dL, uric acid; 8.9 (3.5-7.2) mg/dL. Hypochromic microcytic

anemia and mild elevation in kidney function were detected.

Abdominal CT evaluation revealed 11 mm gastric wall thickening of the cardia. Further evaluation with endoscopy was suggested (Figure 1A). Endoscopy showed gastric mucosal edema of the corpus and 3-4 mm hyperemic polypoid lesion originating from the cardia's anterior wall, the proximal of the greater curvature, and lesser curvature of the corpus (Figure 1B). Numerous endoscopic biopsies were taken with a pre-diagnosis of neuroendocrine tumor.

### Histopathological Findings

The biopsies have been taken from the stomach, cardia, corpus, and antrum, with the largest 0,4 cm and the smallest 0,2 cm in diameter. The samples were dirty-white-colored. Microscopic findings of endoscopic biopsies were in Hematoxylin & eosin (H&E) stained section samples taken from the gastric cardia and corpus; tumoral cell groups in solid pattern beneath the surface epithelium, which had abundant vacuolated cytoplasm, prominent nucleoli, indistinct cell borders were observed (Figure 2A, 2B). Gastric xanthomas, signet-ring cell (poorly cohesive) carcinoma of the stomach, renal cell carcinoma metastasis were considered in the differential diagnosis. For ruling out the differential diagnosis, some ancillary immunohistochemical markers were solicited. RCC, PanCK, CD10, vimentin, PAX8, AMACR, CDX2, CK20, CK7, chromogranin, SATB2, and CD68 were applied in the panel. Tumor cells showed diffuse expression with RCC (Figure 3A), PanCK (Figure 3B), CD10, vimentin, PAX8 (Figure 3C), and local expression with AMACR. No specific staining was observed in tumor cells with CDX2, CK20, CK7 (Figure 3D), chromogranin, SATB2, and CD68. As a result of the immunohistochemical



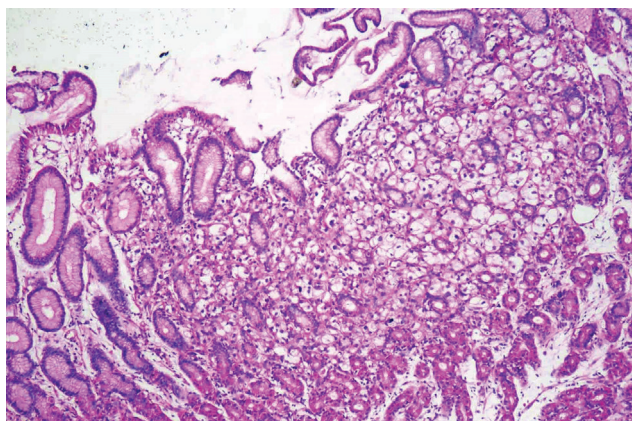
**Figure 1a**

Gastric wall thickening was seen at cardia (arrow) on axial and coronal contrast-enhanced Abdomen CT (1A: Axial contrast-enhanced Abdomen CT, 1B: Coronal contrast-enhanced Abdomen CT).

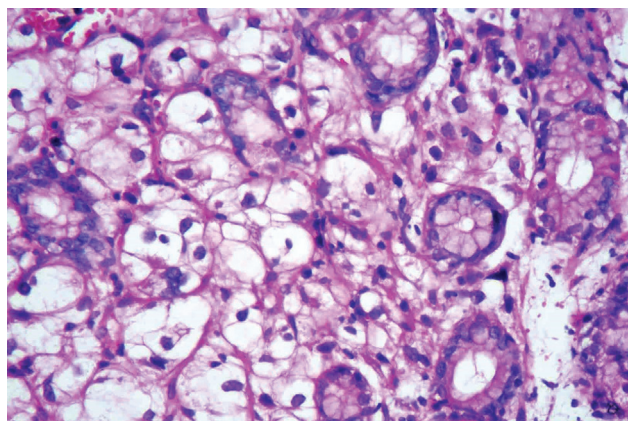


**Figure 1b**

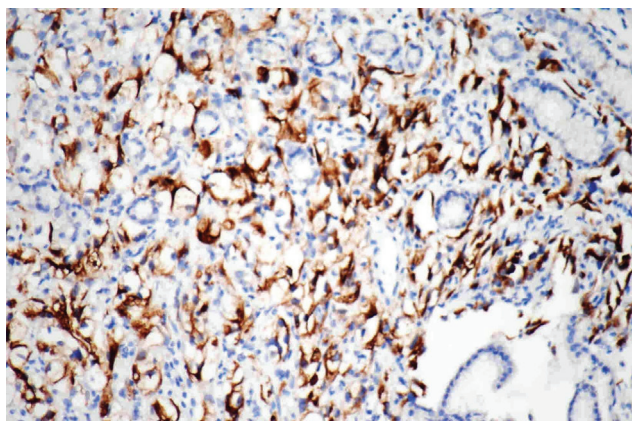
Gastric endoscopy showing a collapsed 3-4 mm polypoid lesion in the gastric cardia



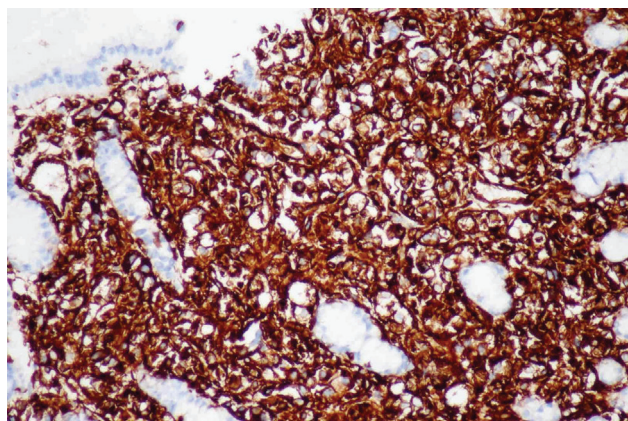
**Figure 2a**  
Tumor cell groups in solid pattern beneath the surface epithelium (H&E, 100x)



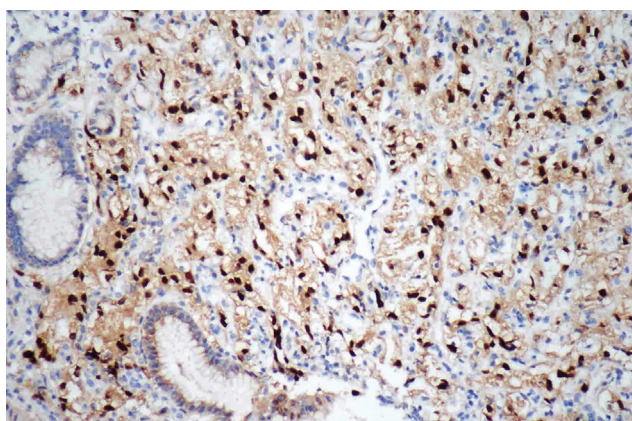
**Figure 2b**  
Tumor cell groups in solid pattern beneath the surface epithelium, which had an abundant cytoplasm, that is, vacuolated, prominent nucleoli, indistinct cell borders (H&E 400x)



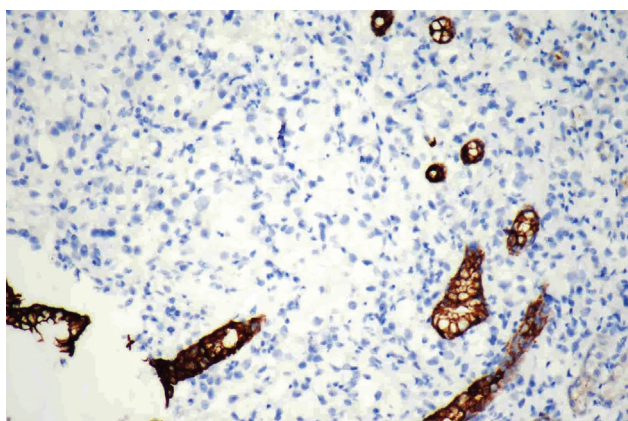
**Figure 3a**  
Diffuse expression was observed in tumor cells of immunohistochemical RCC (400x)



**Figure 3b**  
Diffuse expression was observed in tumor cells of immunohistochemical vimentin (400x)



**Figure 3c**  
Diffuse nuclear expression was observed in tumor cells of immunohistochemical PAX8 (400x)



**Figure 3d**  
While staining was observed in the normal gastric epithelial, there was no expression in tumor cells of immunohistochemical cytokeratin 7 (200x)

findings, suspicious for Renal Cell Carcinoma (RCC) concomitant evaluation of the current gastric biopsy and a previous nephrectomy slide was performed. It was observed that the tumor in the radical nephrectomy material and the tumor under the gastric epithelium showed similar histopathological and immunohistochemical findings. With this combination, the case was diagnosed with gastric metastasis of CCRC.

After the gastric CCRC metastasis was diagnosed, the patient underwent Sunitinib treatment, a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor. The patient was monitored for two years with stable. After the signed out, the patient was still alive for six months.

## Discussion

The incidence of tumor metastasis to the stomach in the clinical and autopsy series was reported to be 0.2-0.7%. Literature is observed considerably rarely (3, 4, 7, 8). RCC frequently metastasizes hematogenously to the lungs, bone, and liver (8). Metastasis to the stomach can develop years after the treatment of the primary tumor. RCC and breast tumor metastasis to the stomach can be given as examples of this type of metastasis (1). In our case, lung metastasis was detected two years after the diagnosis of CCRC. The gastric metastasis was detected four years after the diagnosis.

Primary gastric tumors can present with anemia, upper gastrointestinal bleeding, dyspepsia, and epigastric pain. It is impossible to differentiate gastric metastasis from the primary gastric tumors with clinical symptoms (9-11). Melena and microcytic anemia can be observed of the gastric metastasis of RCC in 64% and 45%, respectively (12, 13). Our case had microcytic anemia at the time of diagnosis.

In a previous study, 26 of the 35 cases with gastric metastasis were male, and the mean age was 67 (14). Our case was a 60-year old male and coherent with the cases in the literature.

Endoscopy, imaging findings, and histopathological findings can differentiate between primary and metastatic gastric tumors while it is almost impossible clinically (1, 10, 15). Doughnut-like, volcano-like ulcers observed on esophagogastroduodenoscopy (EGD) can be considered as findings of gastric metastasis (1). Metastatic tumors are mostly multifocal and seen in the gastric corpus and fundus (8). Metastatic tumors resemble submucosal tumors or present with

deep ulceration similar to the primary tumors (10). The general appearance of gastric metastasis from RCC usually consists of a polypoid submucosal-like tumor with a central depression (2). It is not always possible to differentiate primary and metastatic gastric tumors due to the different presentations of primary gastric tumors (10). 90-92.2% of the metastasis suspected cases on endoscopy are proven histopathologically (10). In our case, the endoscopist had suspected neuroendocrine tumors.

In our case, lung metastasis was detected on PET-CT 2 years after CCRC diagnosis, and there was no increased metabolic activity on PET-CT. PET is a promising method for the diagnosis of lung, breast, esophagus, and colorectal cancer. Unfortunately, its sensitivity for the detection of gastric tumors is low (16). Gastric wall thickening of the cardia was seen on abdominal CT after four years from the primary tumor diagnosis. Taken endoscopic biopsy results proved the gastric metastasis histopathologically.

Nonetheless, histopathological assessment is the gold standard for the differentiation between primary and metastatic gastric tumors. Suppose the microscopic examination shows the tumor with clear cytoplasm underneath the epithelium in the lamina propria. In that case, we should consider signet-ring (poorly cohesive) carcinoma, gastric xanthoma, and metastatic tumors, which are like RCC, the most common with cytoplasmic clearance. Routine H&E stained sections may not always be sufficient for diagnosis. Immunohistochemical methods have a crucial place in confirming the diagnosis. For signet-ring carcinoma in the differential diagnosis, we should need some immunohistochemical stain positivity like CDX2, CK7, and intracellular mucin as identified by periodic acid-Schiff (PAS) positivity histochemically. Immunohistochemical other ancillary stains are vimentin, CD10, AMACR, EMA positivity point out RCC metastasis. On the other hand, CD68 positivity will prove gastric xanthoma (17). In our case, both primary and metastatic tumor cells showed staining with RCC, Vimentin, AMACR, CD10, and no expression was observed with CK7, CDX2, SATB2, CD68.

The survival is less than one year in approximately half of the metastatic RCC cases, but survival has been reported to be more than five years in 10% of the cases (18). The median survival of metastatic RCC is 13 months (19). There is limited data on the clinical course of the cases with gastric metastasis. In a previous study, monitoring 22 cases demonstrated seven deaths within weeks after diagnosis, while other cases were still alive during the one year (10).



The five-year survival rate for kidney cancer has become two-fold over the last 60 years, from 2009 to 2015 (20). Our case has been still alive for six months after the detection of gastric metastasis.

In conclusion, primary signet ring cell carcinoma is primarily considered for the diagnosis when subepithelial cells with clear cytoplasm are seen in gastric biopsies in the clinical routine. However, gastric metastasis of RCC should also be kept in mind for the differential diagnosis. It is crucial to verify the diagnosis immunohistochemically.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from participant included in the study.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Authors Contributions

Conceptualization: GE, ŞB, SB, ŞE, OE, AŞ, BÇ

Methodology: GE, ŞB

Investigation: GE, ŞE

Resources: GE, ŞB, SB, ŞE, OE, AŞ, BÇ

Data Curation: GE, ŞB, SB, ŞE, OE, AŞ, BÇ

Writing- Original Draft: GE, ŞB, SB, ŞE, OE, AŞ, BÇ

### References

- Namikawa T, Hanazaki K. Clinicopathological features and treatment outcomes of metastatic tumors in the stomach. *Surgery today*. 2014;44(8):1392-9.
- Sakurai K, Muguruma K, Yamazoe S, Kimura K, Toyokawa T, Amano R, et al. Gastric metastasis from renal cell carcinoma with gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature. *International surgery*. 2014;99(1):86-90.
- Green LK. Hematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. *Cancer*. 1990;65(7):1596-600.
- Davis GH, Zollinger RW. Metastatic melanoma of the stomach. *The American Journal of Surgery*. 1960;99(1):94-6.
- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
- Zhou, Ming, et al. "Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Ureter and Renal Pelvis." (2017).
- Kobayashi O, Murakami H, Yoshida T, Cho H, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Clinical diagnosis of metastatic gastric tumors: clinicopathologic findings and prognosis of nine patients in a single cancer center. *World Journal of Surgery*. 2004;28(6):548-51.
- Pollheimer MJ, Hinterleitner TA, Pollheimer VS, Schlemmer A, Langner C. Renal cell carcinoma metastatic to the stomach: single-centre experience and literature review. *BJU international*. 2008;102(3):315-9.
- Menuck LS, Amberg JR. Metastatic disease involving the stomach. *The American Journal of digestive diseases*. 1975;20(10):903-13.
- Oda I, Kondo H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, et al. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy*. 2001;33(06):507-10.
- de Oliveira Campoli PM, Ejima FH, Cardoso DMM, da Silva OQ, Santana Filho JB, de Queiroz Barreto PA, et al. Metastatic cancer to the stomach. *Gastric Cancer*. 2006;9(1):19-25.
- Eslick GD, Kalantar JS. Gastric metastasis in renal cell carcinoma: a case report and systematic review. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2011;42(4):296-301.
- Blake M, Owens A, O'Donoghue D, MacErlean D. Embolotherapy for massive upper gastrointestinal haemorrhage secondary to metastatic renal cell carcinoma: report of three cases. *Gut*. 1995;37(6):835-7.
- Kim M-Y, Jung H-Y, Choi KD, Song HJ, Lee JH, Kim DH, et al. Solitary synchronous metastatic gastric cancer arising from t1b renal cell carcinoma: a case report and systematic review. *Gut and Liver*. 2012;6(3):388.
- De Palma GD, Masone S, Rega M, Simeoli I, Donisi M, Addeo P, et al. Metastatic tumors to the stomach: clinical and endoscopic features. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(45):7326.
- Dassen A, Lips D, Hoekstra C, Pruijt J, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35(5):449-55.
- Sakai Y, Kanomata N, Itami H, Kajimoto K, Sakuma T, Ohbayashi C. Signet-ring cell carcinoma of the stomach metastasizing to renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Kobe J Med Sci*. 2010;55(6):E122-31.
- Patel P, Chaganti R, Motzer R. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of cancer*. 2006;94(5):614-9.
- Cohen H. McGovern fJ: Renal-cell carcinoma. *N engl J Med*. 2005;353:2477-90
- SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.



# COMPREHENDING COVID-19: IMMUNOPATHOGENIC MECHANISMS OF CYTOKINE ACTION

## COVID-19'U ANLAMAK: SİTOKİN ETKİSİNİN İMMÜNOPATOJENİK MEKANİZMALARI

Elisha Apatewen AKANBONG<sup>1</sup>, Alparslan Kadir DEVRİM<sup>1</sup>, Ali ŞENOL<sup>1</sup>, Tuba DEVRİM<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale University, School of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Kırıkkale, TURKEY

<sup>2</sup> Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Medical Pathology, Kırıkkale, TURKEY

**Cite this article as:** Akanbong EA, Devrim AK, Şenol A, Devrim T. Comprehending COVID-19: Immunopathogenic Mechanisms of Cytokine Action. Med J SDU 2021; 28(4): 687-694.

### Öz

Sitokin salınım sendromu (SSS) veya sitokin fırtınası, SARS-CoV-2 tarafından başlatılabilen, bağışıklık sisteminin orantısız tepkisinden kaynaklanan proinflatuar sitokinlerin aşırı üretiminin bir sonucudur. SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, sitokinlerle korelasyon göstermektedir. SARS-CoV-2, yaygın dağılım gösteren makrofajlar ve mast hücreleri sayesinde IL-1 üretimini tetiklemektedir. IL-1 ise, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimlerini etkileme eğilimindedir. COVID-19 şiddetinin ilerlemesi, IL-6 gibi bazı sitokin düzeylerini etkiler. IL-6, SSS oluşumundan başlıca sorumlu olan sitokindir. SSS, COVID-19 ile ilgili komplikasyonların ve COVID-19 ile ilişkili ölümlerin ana nedenidir. Bu zamana kadar literatürde bildirilmiş verilere rağmen, SARS-CoV-2 ve sitokinler arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu derleme ile söz konusu ilişkinin irdelenmesi amaçlanmıştır. COVID-19 tedavisi sırasında sitokinlerin hedeflenmesi, hastaların hayatta kalma oranlarını artırma ve COVID-19 ile ilişkili ölümleri azaltma potansiyelini taşımaktadır. COVID-19 hastalığında, sitokin salınım mekanizmalarına ve salınan sitokinlerin etkilerine odaklanılmasının, özellikle T lenfositler üzerindeki etkilerinin ve IFN- $\gamma$  üretiminin irdelenmesinin, hastalığın ölümcül etkilerini azaltmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Sitokinler, Sitokin Salınım Sendromu, Sitokin Fırtınası

### Abstract

Cytokine release syndrome (CRS) or cytokine storm is as a result of the excess production of pro-inflammatory cytokines which is due to the disproportionate response of the immune system which can be instigated by SARS-CoV-2. COVID-19 which is caused by SARS-CoV-2 has a correlation with cytokines. SARS-CoV-2 instigates the production of IL-1 by ubiquitous macrophages and mast cells. IL-1 tends to influence the production of IL-6 and TNF- $\alpha$ . The progression of COVID-19 severity influences the level of certain cytokines such as IL-6. IL-6 is the cytokine chiefly responsible for the occurrence of CRS. CRS is the cause of COVID-19-related complications and the main cause of COVID-19-related deaths. Despite the data reported in the literature so far, the relationship between SARS-CoV-2 and cytokines has not been fully elucidated. The aim of the present review is to examine the relationship in question. Targeting cytokines during COVID-19 treatment has the potential to increase patient survival and reduce COVID-19-related deaths. It is concluded that focusing on the mechanisms of cytokine release and the effects of released cytokines, especially examining the effects on T lymphocytes and IFN- $\gamma$  production in COVID-19 disease, may help reduce the lethal effects of the disease.

**Keywords:** COVID-19, Cytokines, Cytokine Release Syndrome, Cytokine Storm

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** T.D. / tubadevrim@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.09.2021

**ORCID IDs of the authors:** E.A.A: 0000-0002-2556-7236; A.K.D: 0000-0002-3293-7290;

A.Ş: 0000-0003-4080-7776; T.D: 0000-0002-5321-2002

## Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the novel human coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 belongs to the family Coronaviridae, which is an enveloped, positive-sense, and single-stranded RNA genome (1). Following its emergence in December 2019 in Wuhan-China, it rapidly spread to more than 196 countries. Due to its rapid spreading nature, the World Health Organization (WHO) declared it a global health emergency (2, 3). Research suggests that SARS-CoV-2 has a zoonotic origin and bats are major reservoirs of coronaviruses similar to the SARS-CoV-2. The transmission of SARS-CoV-2 from human to human may be via direct contact such as coughing and sneeze droplets, which may lead to the generation of aerosols, from an infected human. Again, contaminated surfaces such as door handles contribute to the indirect transmission of the virus (4). SARS-CoV-2 attacks and replicate in the upper and lower respiratory tract with infected individuals manifesting symptoms within 2 weeks. Thus, it has an incubation period of 2 weeks (5). According to WHO, as cited by Darif et al. (2) infected individuals show symptoms ranging from mild (and may recover without any special treatment) to moderate depending on their immune status. However, older individuals and people with chronic diseases like diabetes, chronic respiratory disease, cancer, and cardiovascular disease are more susceptible to developing severe symptoms due to compromised immunity. In such patients, the infection may result in pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) eventually, leading to organ failure which ultimately may lead to death (4).

Cytokines, which were previously referred to as lymphokines and monokines to depict their cellular sources were subsequently named 'cytokines' when it was obvious that almost all nucleated cells could synthesize and respond to them (6). The term cytokine stems from two Greek words: cyto (cell) and kinos (movement) (7). Generally, Cytokines are low molecular weight proteins secreted by immune cells, endothelial cells, fibroblasts, and other stromal cells (8) with pleiotropic and cell-specific functions including; cellular communications and the coordination of cellular responses (9,10). Also, they provide growth, differentiation, inflammatory or anti-inflammatory signals to relevant cells, and most often, they are released during defined periods in response to stimuli (11,12). Cytokines have their extent of an effect being short due to their limited half-life in circulation. Typically, cytokines exert an autocrine or

paracrine effect (11,13). Nonetheless, they may also signal distant cells thus, may exhibit an endocrine activity (14).

The expression of cytokines' gene is tightly regulated under basal homeostatic conditions and often not continuous. In other words, the constitutive expression of cytokines' gene is often absent. However, the transcription and translation rates of cytokines' gene may be affected by a variety of stimuli (9) such as growth factors, foreign stimuli, and/or cytokines (15). Cytokines are essential in the activation of immune cells, in other words, they contribute tremendously to immunity. Nonetheless, when their release is not regulated, they influence the occurrence of many inflammatory diseases (15) and cytokine release syndrome (CRS) or cytokine storm (17). CRS is a result of the excess production (exaggeration) of pro-inflammatory cytokines which is due to the disproportionate response of the immune system which can be instigated by SARS-CoV-2. CRS has been implicated in the severity and occurrence of deleterious effects of COVID-19 in some patients (2,18,19). Despite that, the relationship between SARS-CoV-2 and cytokines has not been well elucidated hence, this review aimed to achieve that.

### Initiation of Cytokine Release by SARS-COV-2

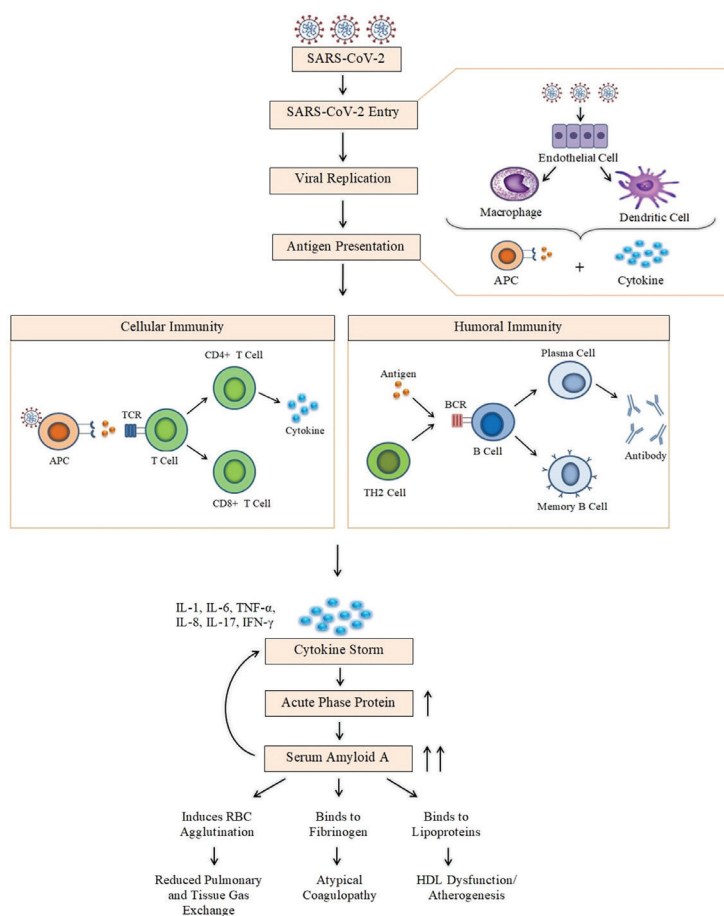
Angiotensin-converting enzyme 2 receptor (ACE 2) is expressed on the surface of the cell membranes of epithelial cells of the respiratory tract. SARS-CoV-2 binding to this receptor instigates the release of pro-inflammatory cytokines. The hormone angiotensin II (Ang II) aside from being a vasoconstrictor, also stimulates pro-inflammatory responses thus, the release of cytokines including IL-6, IL-8, and TNF $\alpha$  by up-regulating NF- $\kappa$ B. Ang 1-7 is a vasodilator that occurs from Ang II under the modulatory influence of ACE 2, the main modulator of the renin-angiotensin system (RAS). Hence, the blockade of Ang 1-7 production as a result of the inhibition or elimination of ACE 2 leads to an increase in the levels of Ang-II, which in turn causes the exaggeration of pro-inflammatory cytokines. Also, Ang 1-7 hormone triggers the release of anti-inflammatory cytokines by cells hence, prevents lung damage (20). SARS-CoV-2 infection inhibits the activities of ACE 2 via the ADAM Metallopeptidase Domain 17 (ADAM 18). This eventually results in the liberation of the membrane-bound ACE 2 in a soluble form (sACE2). The mitigation of ACE 2 production or release by SARS-CoV-2 which is mediated by the ADAM 17 hinders the synthesizes of Ang 1-7 from Ang II. Thus, the level of Ang II in the COVID-19 patients' increase which tends to increase or exacerbate the pro-inflammatory response in the

patients and eventually causes the organ or multi-organ failure to occur in COVID-19 patients (20). Aside from the virus itself, its degraded products can equally trigger the occurrence of CRS. The recognition of the SARS-CoV-2 by the germline-encoded host sensors, pattern recognition receptors (PRRs) play a vital role in the release of cytokines to stimulate both innate and adaptive immune responses (21).

In addition, CRS is a condition common in COVID-19 patients and this abnormality seems to be initiated by IL-1. SARS-CoV-2 induces the secretion of IL-1 by ubiquitous macrophages and mast cells (MCs) (22) and the secretion of IL-1 induced by SARS-CoV-2 is high in both severe and non-severe patients unlike in non-infected individuals (23). Following its secretion, it also triggers the secretion of TNF- $\alpha$  and IL-6 (22). IL-6 is largely the cause of CRS. IL-6 has two main receptors; IL-6R and the soluble form, SIL-6R. It also has two main signaling pathways namely; the classical and trans-signaling pathways. In COVID-19 patients, IL-6 binds to the SIL-6R (trans-signaling pathway) forming

the IL-6/SIL-6R complex which results in the activation of gp130. The activation of the gp130 leads to the instigation of many intracellular pathways such as the Janus kinase (JAK)/signal transducers, transcription activation (STAT), and the phosphatidylinositol-3 kinase pathway thus, causing the release of pro-inflammatory cytokines by all cells (2,24).

IL-6 also induces the synthesis and production of positive acute phase reactants such as serum amyloid A (SAA) which is also capable of triggering the overexpression of cytokines (CRS) and this contributes to the reasons why individuals with chronic diseases such as diabetes are at more risk of encountering COVID-19 severity. Aside from that, the production of SAA induced by IL-6 subsequently causes more complications such as reduced pulmonary and tissue gas exchange via red blood cell (RBC) agglutination, atypical coagulopathy by binding to fibrinogen and high-density lipoprotein (HDL) dysfunction or atherosclerosis by binding to lipoproteins (Summarized in figure 1) (25,27).



**Figure 1**

Schematic representation of SARS-CoV-2 induced cytokine release and the relationship with further complications (25,27).

In addition to the effect of IL-6 on positive acute phase reactants, it also instigates the transcription of C-reactive protein (CRP) gene in hepatocytes and high levels in CRP during the early stage of COVID-19 have been implicated in lung damage and the severity of the disease. CRP has also been found in high levels in patients with severe COVID-19 evolution (in which several organ systems were affected), and also in dead patients. CRP can contribute to the occurrence of severe outcomes of COVID-19 via the activation complement, induction of pro-inflammatory cytokines production and apoptosis (26).

### Cytokine Storm In Covid-19

Evidence suggests that infections, including the novel human coronavirus, SARS-CoV-2 instigate immune response exaggeration or hyperactivity which causes CRS or cytokine storm. CRS is due to the activation of many white blood cells such as B cells, T cells, neutrophils, macrophages, monocytes, dendritic cells, NK cells, and other cells of the infected tissues including epithelial and endothelial cells, which consequently release high amounts or excess amounts of pro-inflammatory cytokines (28,29). This abnormality involves the overexpression of chemokines, colony-stimulating factors (CSFs), interleukins (ILs), interferons (IFNs), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Increasing evidence implicate cytokine storm in the exacerbation or severity of COVID-19 infection in patients and has been recognized as the major cause of ARDS. Furthermore, cytokine storm and its associated complications have been referred to as the major cause of COVID-19-related deaths (4,19,30,31).

There is a correlation between immune response and the progression of COVID-19 severity. It has been proven that T lymphocytes; CD4+ T cells and CD8+ T cells reduced absolute count in all COVID-19 patients (mild, moderate, and severe) but there was a marked decrease in the severe patients. This implies that there is a negative correlation between these cells and the progression of severity. Accompanying that was a marked elevation in the levels of IL-6, IL-10, IL-2R, and TNF- $\alpha$ . Contrary, there was a lower expression of IFN- $\gamma$  (32) and this probably was a result of the decrease in the absolute count of the CD4+ T cells. Again, the absolute counts of T lymphocytes (CD4+ and CD8+ T cells) and B cells have been reported to have decreased gradually in severe and extremely severe COVID-19 patients with the severe patients having higher counts than the extremely severe patients. Despite that, the percentage of IFN- $\gamma$  producing CD8+ T cells increased in both severe and extremely severe patients than in mild patients.

Also, the percentage of IFN- $\gamma$  producing CD4+ T cells increased in extremely severe patients. Consequently, the counts and function of T lymphocytes which includes the production of IFN- $\gamma$  in COVID-19 patients are inconsistent. Moreover, the expression of IL-6, IL-10, and IL-2R increased in extremely severe patients (33). Furthermore, in a study conducted on 50 COVID-19 patients, it was observed that the production and activity of IFN- $\alpha$  were low in both severe and critically ill patients and there was no production of IFN- $\beta$ . These variations were associated with persistent blood viral load and overexpressed inflammatory response. Accompanying these variations was an increase in the production and signaling of TNF- $\alpha$  and IL-6 (34).

COVID-19 patients in extremely severe conditions have high levels of systematic cytokines including IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R, TNF- $\alpha$  (Table 1). Higher serum levels of IL-6, IL-10, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  were observed in COVID-19 patients. However, the serum levels of IL-6 and IL-10 were significantly higher in the critical patients' group of the study. In addition, the serum levels of IL-10 positively correlated with the amount of C-reactive protein (CRP) (35). A study conducted on 43 adult COVID-19 patients (28 milds and 15 severe patients) revealed that IL-6 significantly varied among the 2 groups with the severe group having the highest level of IL-6. Also, IL-6 was closely related to the occurrence of COVID-19 severity in adult patients (36). In a study on a death group (68 carcasses) and a discharged group (82 volunteers), who initially tested positive for COVID-19, the laboratory results revealed that the IL-6 level of the death group was significantly higher than that of the discharged group. After confirming the results by conducting an autopsy, it was suggested that SARS-CoV-2-activated CRS might be the cause of COVID-19 mortalities (37). Liu et al. (38) reported that 38 cytokines out of the total plasma cytokines measured in 12 COVID-19 patients elevated significantly. Also, 17 cytokines associated with SARS-CoV-2 load, and 15 of the cytokines had a strong correlation with lung injury. This included M-CSF, IL-10, IFN- $\alpha$ 2, IL-4, IP-10, IL-7, IL-1ra, G-CSF, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, HGF, PDGF-BB, and IL-17. The TH17 cells produce IL-17 in the lungs in response to viruses which includes SARS-CoV-2, leading to the induction of cytokines production to enhance the recruitment of immune cells to the inflammation site (2,39). IL-17 demonstrates its inflammatory activity via the activation of IL-6 and IL-8 producing cells such as fibroblastic cells, epithelial and endothelial cells (2). IL-17 in conjunction with IL-6 mitigates the apoptosis of virally infected cells hence, influencing the persistent survival of the virus as the virus gets

**Table 1** Levels of COVID-19 severity and their effects on cytokines.

COVID-19 Cases	Effect on Cytokines		Reference
	Increase	Decrease	
Moderate	IL-2R, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$	-	Chen et al., 2020 (32)
Severe	IL-2R, IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$ (*)	IFN- $\gamma$	
Severe	IFN- $\gamma$ -producing CD8+ T cells	-	Wang et al., 2020 (20)
Critical	IL-6, IL-10 and IL-2R IFN- $\gamma$ -producing CD8+ T cells and IFN- $\gamma$ - producing CD4+ T cells	-	
Severe	TNF- $\alpha$ and IL-6	IFN- $\alpha$ and no IFN- $\beta$	Hadjaji et al., 2020 (31)
Critical	TNF- $\alpha$ and IL-6	IFN- $\alpha$ and no IFN- $\beta$	
Moderate	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10	-	Han et al., 2020 (34)
Severe	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10	-	
Critical	TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 (*) and IL-10 (*)	-	
Mild	IL-6	-	Gao et al., 2020 (35)
Severe	IL-6 (*)	-	
Carcases	IL-6 (*)	-	Ruan et al., 2020 (36)
Discharged individuals	IL-6	-	
Severe	M-CSF, IL-10, IFN- $\alpha$ 2, IL-4, IP-10, IL-7, IL-1ra, G-CSF, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, HGF, PDGF-BB and IL-17	-	Liu et al., 2020 (36)
COVID-19 patients	IL-17	-	Ryzhakov et al., 2011; Darif et al., 2021 (2,38)

(\*)=Extremely higher

to replicate itself. Again, their synergism promotes CD8+ T cell-mediated target destruction (40).

Circulating biomarkers such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)

can represent inflammatory and immune status of COVID-19 patients. NLR, PLR and LMR are useful predictors used in the prognosis of systemic inflammation and are used widely in the prognosis of viral pneumonia. NLR elevates in severely ill COVID-19 patients. Thus, NLR is associated

with COVID-19 severity and can be used as an independent prognostic biomarker for poor clinical outcomes (41). Also, in a meta-analysis conducted on 29 studies, severe patients were reported to have had increased levels of NLR (42). PLR level is a novel, cost-effective and readily available prognostic biomarker for COVID-19 severity. Its level increases in response to the severity of COVID-19 and this has been demonstrated in a meta-analysis where the severe group presented higher levels of PLR than the non-severe group (43). LMR level seems to have a negative correlation with COVID-19 severity. Higher levels of NLR and lower levels of LMR have been observed in severe COVID-19 patients. Conversely, higher levels of LMR were observed in patients with mild or moderate COVID-19 cases. Although, levels of NLR, PLR and LMR are helpful in the prognosis of COVID-19, normal reference ranges for NLR, PLR and LMR remain elusive (44).

Extrapolating from the above, targeting cytokines during treatment can reduce the progression rate of COVID-19 disease in COVID-19 patients and decrease COVID-19 caused mortalities. For instance, tocilizumab is a recombinant humanized IL-6 receptor antagonist that can hamper IL-6 from binding to its receptor. Tocilizumab is mainly used in the treatment of rheumatoid arthritis but can be used during COVID-19 treatment since CRS is largely caused by IL-6 (45). This has been demonstrated by Xu et al. (45) where tocilizumab was reported to have provided encouraging results when it was used to treat 21 patients (severe and critical).

Aside from that, other alternatives such as corticosteroids therapy maybe adopted in the treatment of COVID-19. Corticosteroids are steroid hormones with anti-inflammatory effects, and are commonly used to suppress inflammation. The proper administration of glucocorticoids to severe SARS patients ameliorated their condition via the reduction of fever, relieving of infiltrated radiation of the lungs and improving oxygenation. However, the administration of glucocorticoids should be timed properly and the dosage should be carefully taken. A too early administration of glucocorticoids inhibits the body's defence mechanism thereby causing an increase in viral load and ultimately, leading to a surge in consequences. Hence, glucocorticoids are used mainly in the treatment of critically ill COVID-19 patients suffering from cytokine storm. Its timely administration to critically ill COVID-19 patients mitigated the occurrence of ARDS and protects the organs of patients (46). Intravenous immunoglobulin therapy also has a dual potential of immune

substitution and immunomodulation. However, the relevance of its application in COVID-19 patients has not been confirmed (47). Chloroquine has been reported to inhibit the production and release of TNF and IL-6 hence, chloroquine can suppress cytokine storm in COVID-19 patients. Again, the stem cell therapy can also prevent cytokine storm in patients. The mesenchymal stem cells (MSC) aside from their self-renewal potential, they have a strong anti-inflammatory and immune regulatory functions. MSC can inhibit the abnormal activation of T lymphocytes and macrophages, and can also activate their differentiation into regulatory T cells and anti-inflammatory macrophages, respectively. MSC can also inhibit the production of pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 and IFN- $\gamma$  (46).

## Conclusion

Just as it is in all infections, COVID-19 infection stimulates the release of cytokines but some patient groups manifest an exaggerated cytokine response, thus, the occurrence of cytokine storm. Also, the progression of COVID-19 severity has an influence on the level of certain cytokines mainly, IL-6. Hence, cytokines are relevant in the diagnosis of COVID-19, and targeting them during treatment at the right time to the right patient could yield more positive results. Cytokine storm causes COVID-19-related complications and it is the main cause of COVID-19-related deaths. Considering the reported preliminary data in the literature on cytokine release caused by COVID-19 infection, it is concluded that future studies focusing on the effect of this infection on T lymphocytes and the IFN- $\gamma$  levels produced by them would provide very significant findings.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Mol immune Pathog diagnosis COVID-19, J Pharm Anal. 2020; 10(2):102–8.
2. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? Microb Pathog [Internet]. 2021; 153:104799. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401021000711>
3. Kunnumakkara AB, Rana V, Parama D, Banik K, Girisa S, Sahu H et al. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related?. Life sciences. 2021 Feb 16:119201. <https://www>



- sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320521001867
4. Karabacak P, Kırdemir P. COVID-19 hastalarında akut solunum sıkıntısı sendromu yönetimi. *Med J SDU*. 2021 (özel sayı-1): 51-56. DOI: 10.17343/sdu.tfd.901174.
  5. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 514-23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301549>
  6. Dinarello CA. Impact of basic research on tomorrow's medicine. *Chest*. 2000; 118(2): 503-8.
  7. dos Santos G, Delay L, Yaksh TL, Corr M. Neuraxial Cytokines in Pain States. *Front Immunol* [Internet]. 2020; 10:3061. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.03061>
  8. Fares J, Cordero A, Kanojia D, Lesniak MS. The Network of Cytokines in Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(1): 142.
  9. Chauhan P, Nair A, Patidar A, Dandapat J, Sarkar A, Saha B. A primer on cytokines. *Cytokine*. 2021 Feb; 155:458.
  10. Devrim T, Ekici H, Devrim AK, Sozmen M, Senol A, Bozkurt KM, Duru O. Late effects of cutaneous 3-methylcholanthrene exposure on DNA damage-related pleiotropic growth factors and oxidative stress markers in mice. *Bratisl Med J*. 2020; 121(5): 325-330.
  11. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxebarria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *British journal of cancer*. 2019; 120(1): 6-15.
  12. Devrim T, Ataç F, Devrim AK, Balcı M. The concomitant use of USP28 and p53 to predict the progression of urothelial carcinoma of the bladder. *Pathol Pract*. 2020; 216(1): 152774.
  13. Simpson S, Kaislasuo J, Guller S, Pal L. Thermal stability of cytokines: A review. *Cytokine*. 2020; 125:154829.
  14. Katze M. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012; 76(1): 16-32.
  15. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 1-17.
  16. Rider P, Carmi Y, Cohen I. Biologics for targeting inflammatory cytokines, clinical uses, and limitations. *Int J Cell Biol*. 2016; 2016: 9259646.
  17. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M et al. Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018; 6(1):1-4.
  18. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020; 7(6): 1012-23.
  19. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80(6): 607-613.
  20. Mahmud-AI-Rafat A, Asim MM, Taylor-Robinson AW, Majumder A, Mukhtadir A, Mukhtadir H et al. A combinational approach to restore cytokine balance and to inhibit virus growth may promote patient recovery in severe COVID-19 cases. *Cytokine*. 2020; 15:155228.
  21. Sallenave J-M, Guillot L. Innate immune signaling and proteolytic pathways in the resolution or exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: key therapeutic targets? *Front Immunol*. 2020;11.
  22. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, Frydas I et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34(6): 1971-5.
  23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
  24. Ebihara N, Matsuda A, Nakamura S, Matsuda H, Murakami A. Role of the IL-6 classic-and trans-signaling pathways in corneal sterile inflammation and wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): 8549-57.
  25. Goncalves C-A, Sesterherm P. Serum amyloid A protein has been undervalued as a biomarker of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 26:e3376.
  26. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2021; e2221.
  27. Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM. Molecular Pathogenesis, Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against COVID-19. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2020; 7:196. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2020.00196>
  28. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7): 1564-81.
  29. Behrens EM, Koretzky GA. Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(6): 1135-43.
  30. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 25-32.
  31. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 2021; 1-2.
  32. Chen G, Wu Di, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020; 130(5): 2620-9.
  33. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight*. 2020; 5(10): e137799.
  34. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369(6504): 718-24.
  35. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging microbes & infections*. 2020; 9(1): 1123-30.
  36. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020; 92(7): 791-6.
  37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846-8.
  38. Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *National Science Review*. 2020; 7(6): 1003-11.
  39. Ryzhakov G, Lai CC, Blazek K, To K, Hussell T, Udalova I. IL-17 Boosts Proinflammatory Outcome of Antiviral Response in Human Cells. *J Immunol* [Internet]. 2011; 187(10): 5357-5362. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/187/10/5357.abstract>
  40. Hou W, Jin Y-H, Kang HS, Kim BS. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 Synergistically Promote Viral Persistence by Inhibiting Cellular Apoptosis and Cytotoxic T Cell Function. *Perlman S, editor. J Virol* [Internet]. 2014; 88(15): 8479 LP - 8489. Available from: <http://jvi.asm.org/content/88/15/8479.abstract>
  41. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020; 84: 106504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
  42. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2020; 7: 1-14.

43. Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1177/1751143720969587>
44. Kong J, Wang T, Di Z, Shi B, Yu X, Huang C, et al. Analysis of hematological indexes of COVID-19 patients from fever clinics in Suzhou, China. *Int J Lab Hematol.* 2020; 42(5): e204–6.
45. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020; 117(20): 10970-5. Available from: <http://www.pnas.org/content/117/20/10970.abstract>
46. Ye Q, Wang B, Mao J. Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *J Infect.* 2020;(January).
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507-513.