

A Bibliometric Analysis of Academic Publications About Intoxication in the Period From 1975 to 2020: A Global and Medical View

1975-2020 Yılları Arasında Zehirlenme Üzerine Akademik Yayınların Bibliyometrik Analizi: Küresel ve Tıbbi Bir Bakış

¹Musa Zengin, ²Onur Karaca

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

²Aksaray University, Anesthesiology and Reanimation Clinic, Aksaray, Turkey

Abstract

Intoxication is still the major cause of morbidity and mortality worldwide. Despite the growing number of global studies about intoxication, comprehensive bibliometric studies are not available in the literature. This study aims to analyze scientific articles about intoxication/poisoning and to evaluate this subject matter from a holistic point of view. Studies about intoxication that were published in the years between 1975 and 2020 were downloaded from the Web of Science (WoS) database and analyzed by bibliometric methods. Spearman's correlation coefficient was used for correlation analyses. Regression analysis was used to estimate publication trends in the coming years. A total of 32,320 publications about medical research were obtained. Of these publications, 17,508 (54%) were articles. A non-linear growth trend was observed for the number of intoxication articles that have been published in recent years. The most active three institutions were the University of California San Francisco (137), Harvard University (133), and Oxford University (96). Clinical Toxicology was the journal that has published the highest number of articles (683). The most active author was Michael Eddleston (92). The most common subject matters were carbon monoxide, suicide, overdose, organophosphates, toxicology, alcohol, pesticides, epidemiology, children, paraquat, and lead poisoning. In this comprehensive bibliometric study about intoxication, which is a subject matter studied with a growing trend in the literature, we have presented a summary of 17,508 articles. This study can be a beneficial resource for clinicians and scientists by presenting global outputs about intoxication and future prospects and novel subject matters for research

Keywords: Bibliometric analysis; citation analysis; intoxication; poisoning; trend topics

Özet

İntoksikasyon tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Her geçen gün global araştırma sayısı artan intoksikasyon konusunda literatürde halen kapsamlı bir bibliyometrik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada intoksikasyon/poisoning konusunda yayınlanan bilimsel makaleleri analiz ederek konunun bütünsel olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İntoksikasyon konusunda 1975-2020 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar Web of Science (WoS) veritabanından indirilerek istatistiksel ve bibliyometrik yöntemler kullanılarak analiz edildi. Korelasyon araştırmaları için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Gelecek yıllardaki yayın trendini tahmin etmek için regresyon analizi kullanıldı. Tıp araştırma alanlarında yayınlanan toplam 32320 yayın elde edildi. Bu yayınların 17508 (54%)'i article idi. Intoxication konusunda üretilen makalelerin son yıllarda doğrusal olmayan bir trend ile arttığı görüldü. Literatüre en fazla katkı yapan ilk 5 ülke United States (4285), France (1221), United Kingdom (1350), Germany (1247), ve Japan (800) idi. En aktif ilk 3 kurum University of California San Francisco (137), Harvard University (133), ve University Oxford (96) idi. En fazla makale yayınlayan dergi Clinical Toxicology (683) idi. En aktif yazar Michael Eddleston (92) idi. En fazla çalışılan konular carbon monoxide, suicide, overdose, organophosphate, toxicology, alcohol, pesticide, epidemiology, children, paraquat ve lead poisoning idi. Literatürde her geçen gün makale sayısında artış trendi olan intoxication konusunda yaptığımız bu kapsamlı bibliyometrik çalışmada 17508 makalenin bir özet bilgisi sunuldu. Bu makale intoxication konusundaki global çıktıları, araştırmaların gelecekteki ilerlemesi ve yeni araştırma fikirleri hakkında klinisyenler ve bilim adamlarına faydalı bir kaynak olabilir.

Anahtar Kelimeler: İntoksikasyon; zehirlenme; bibliyometrik analiz; alıntı analizi; trend topik

Correspondence:

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

Received 10.09.2021 Accepted 25.10.2021 Online published 01.11.2021

1. Introduction

Damage caused by toxic substances that disrupt the vital functions of organisms upon their entry into the body is called intoxication. Intoxication or poisoning occurs when a hazardous substance that may cause illness or death (poison) is ingested, breathed, or touched by a person or when injected into a person (1). Common causes of intoxication include drugs, foods, fungi, corrosive substances, carbon monoxide (CO), insecticides, animal stings, alcohol (methanol and ethanol), gases, vapors, narcotics (heroin, etc.), stimulants (amphetamine, etc.), and volatiles (thinner, etc.) (2). Intoxication is the leading cause of unintentional injury-related deaths, emergency room visits, and hospitalizations (3). When treatment protocols per intoxication type are well implemented in emergency departments, relevant clinics, and intensive care units; mortality rates are reduced through timely and necessary interventions (4).

According to the 2019 Annual Report (37th Annual Report) of the American Association of Poison Control Centers (AAPCC; <http://www.aapcc.org>) based on the National Poison Data System (NPDS) receiving input from 55 poison control centers, human exposure cases leading to intoxication increased by 2.30% in 2019 compared to the figure in 2018 in the USA. The report noted that human exposures with less serious consequences have decreased by 2.08% per year since 2008, while exposures with more serious consequences (major or fatal) have increased by 4.61% per year since 2000. It has been reported that the first five classes of substances most frequently involved in all human exposures in 2019 were analgesics (11.0%), household cleaning substances (7.13%), cosmetics/personal care products (6.16%), antidepressants (5.32%), and sedatives/hypnotics/antipsychotics (5.21%). Over the past 10 years, antidepressant exposures constituted the category showing the fastest increase with 1,957 cases with more severe consequences per year (3.90% per year). The five most common exposures in 5-year-old and younger children were cosmetics/personal care products (11.4%), household cleaning substances (10.5%),

analgesics (8.97%), foreign bodies/toys/miscellaneous (7.17%), and dietary supplements/herbals/homeopathics (5.06%) (5).

Bibliometric analyzes are methods used to statistically analyze scientific publications, primarily articles (6-7). In parallel with the increasing number of publications in medicine in the literature, studies based on bibliometric analyzes have been conducted on many important subject matters in recent years (6-11). Bibliometric analyzes help to find out the most researched trending topics, the most cited impactful studies on a topic, and the most active authors, institutions, journals, and countries. Furthermore, international collaborations between authors, institutions, journals, and countries can be revealed by bibliometric analyzes (8-11). Bibliometric studies not only provide summary information about thousands of studies on a subject matter in the literature but also provide researchers with new ideas to study through a comprehensive list of past topics and current trends (10,11).

Poisoning has been one of the major health problems throughout history. Intoxication is an important global public health problem with unintentional and deliberate exposures continuing to be a major cause of morbidity and mortality worldwide (12). Despite the increasing number of global studies, comprehensive bibliometric studies about intoxication are not available in the literature today. In this study, it is aimed to summarize and interpret the subject matter of intoxication holistically by analyzing scientific articles about intoxication/poisoning published in the years between 1975 and 2020 by using statistical and bibliometric methods. This way, it was aimed to reveal trending subject matters, to identify the most influential studies, countries, journals, and institutions, and to find out collaborations between countries.

2. Material and Methods

Search Strategy

The Web of Science (WoS) database by Clarivate Analytics was used to perform the literature search. “Poisoning” and “intoxication” were the keywords for the literature search on WoS. The search was performed only in the “title” section of studies. Through this searching strategy, we obtained all publications that contained the words “poisoning” and “intoxication” in the title and that were published in the period between the years 1975 and 2020. All of the obtained publications were downloaded from the WoS database (access date: 01 March 2021). In order to allow researchers to obtain similar publications, the repeatability codes used in this study are offered as follows (search findings can be different on different access dates): “*You searched for: title: (poisoning) or title: (intoxication) Timespan: 1975-2020. Indexes: SCI-Expanded, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI.*” Studies that were indexed in research fields not relevant to medicine (Ecology, Substance abuse, Environmental sciences, Zoology, Electrochemistry, Energy Fuels, Plant sciences, Law, Economics, Fisheries, and Agronomy et al.) were excluded from this study.

Statistical Methods

VOSviewer (Version 1.6.15, Leiden University's Center for Science and Technology Studies) package software was used for bibliometric analyzes and network visualizations (13). The website, <https://app.datawrapper.de>, was used for drawing the world map. Statistical analyzes were performed using the SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package software. The normality of the data distribution was tested with the Shapiro-Wilk test. In order to determine the factors affecting the productivity about publishing academic publications about intoxication, worldwide data were obtained from the World Bank about the number of articles and about some economic development indicators of countries including the Gross Domestic Product (GDP), the Gross Domestic Product per capita (GDP

per capita), and the Human Development Index (HDI) (14). Correlations were tested by Spearman's correlation coefficient according to the distribution pattern of the data. Linear and non-linear regression analyses were used to estimate the number of publications in the coming years. The R^2 -value was used to compare the success of regression models. A p-value of <0.05 was accepted as the limit of statistical significance.

3. Results

General Features of the Literature

The literature search revealed a total of 46,592 publications about intoxication published in the WoS database in the period between the years 1975 and 2020. After excluding publications in research fields irrelevant to medicine, a total of 32,320 publications remained. Of these publications; 17,508 (54.17%) were articles, 6,944 (21.48%) were scientific meeting abstracts, 3,674 (11.37%) were letters, 1,169 (3.6%) were reviews, and 791 (2.4%) were proceedings papers. The remaining ones were categorized as others with the following types of publications including editorial materials, notes, book reviews, book chapters, corrections, news items, early access articles, reprints, discussions, corrections-additions, books, bibliographies, and biographical items. Bibliometric analyzes were conducted on 17,508 articles out of a total of 32,320 publications.

Of these articles, 86.1% (n=15,069) were in English. The remaining ones (13.9%) were written in French (755), German (748), Russian (412), Spanish (277), Portuguese (70), Turkish (63), Italian (27), Polish (16), Japanese (11), Korean (9), Czech (8), Chinese (7), Ukrainian (6), Norwegian (5), Serbian (5), Slovenian (5), Afrikaans (3), Croatian (3), Dutch (2), Hungarian (2), Icelandic (2), Indonesian (2), and Lithuanian (1).

Trajectory of Publishing Trends and Estimations for the Future

The distribution of articles by year is shown in Figure 1. The linear and non-linear (quadratic model) regression analysis results used to

estimate the number of articles in 2021 and beyond are shown in Figure 1.a and Figure 1.b. The quadratic model was the one that best fitted the model amongst all non-linear curves (quadratic: $R^2=89.2\%$). Furthermore, the fit of the quadratic model to the real data was better compared to the linear model (linear: $R^2=47.3\%$). Based on the results of the linear

regression analysis, we estimated that 692 (CI%: 602-782) articles would be published in 2021 and 729 (CI%: 420-1038) articles would be published in 2025 (Figure 1.a). Based on the results of the nonlinear regression analysis, we estimated that 789 articles would be published in 2021 and 952 articles would be published in 2025 (Figure 1.b).

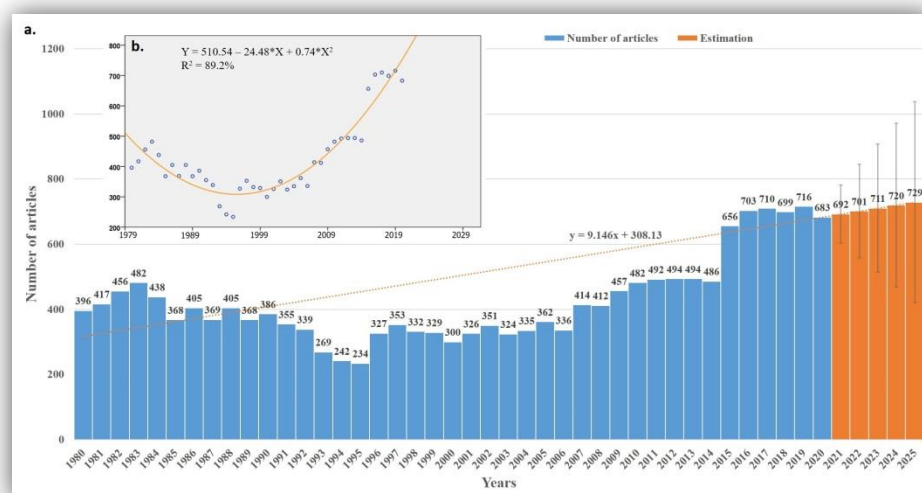


Figure 1. a. Linear regression model with the number of the published articles on intoxication by years and the estimation of the number of articles that can be published in the future **b.** Non-Linear regression model (quadratic curve)

Research Areas

The first 20 fields about intoxication research (fields, in which 200 or more articles were published) were Toxicology (3605, 20.6%), General Internal Medicine (2872, 16.4%), Pharmacology and Pharmacy (1981, 11.3%), Public Environmental Occupational Health (1192, 6.81%), Emergency Medicine (1135, 6.48%), Pediatrics (973, 5.55%), Forensic Medicine (907, 5.18%), Neuroscience (763, 4.35%), Experimental Medical Research (691, 3.94%), Clinical Neurology (690, 3.94%), Biochemistry and Molecular Biology (665, 3.79%), Psychiatry (647, 3.69%), Pathology (446, 2.54%), Critical Care Medicine (434, 2.47%), Urology and Nephrology (312, 1.78%), Surgery (271, 1.548%), Anesthesiology (250, 1.42%), Cardiac and Cardiovascular Systems (210, 1.19%), Cell Biology (205, 1.17%), and Infectious Diseases (202, 1.15%).

Active Authors

The top 10 authors, who produced the highest number of articles about intoxication (more than 50 articles) were Eddleston M (n=92), Buckley NA (n=82), Jacobsen D (n=59), Worek F (n=59), Dawson AH (n=56), Forrester MB (n=56), Garnier R (n=56), Kassa J (n=55), Thiermann H (n=53), and Hawton K (n=51) respectively.

Active Institutions

The top most active 15 universities with the highest numbers of publications about intoxication (producing 80 or more articles) were the University of California San Francisco (137), Harvard University (133), University Oxford (96), University Colorado (95), the University of California San Diego (93), Hôpital Fernand-Widal (92), Shahid Beheshti University of Medical Sciences (90), University of Copenhagen (88), Newcastle University (88), University of Helsinki (86), University of Pittsburgh (86), University of

Washington (84), University of Maryland (81), National Yang-Ming University (80), and University of Oslo (79).

Active Journals

A total of 17,508 articles about intoxication were published in 3,034 different journals. The first 55 most active journals that have published 40 or more articles, the number of

articles published by the journals, the total number of citations received by the journals, and the average number of citations per article in the journals are presented in Table 1. The citation network visualization map presented in Figure 2 shows the increase in efficiency (in a spectrum from blue to red) based on the average number of citations per year received by respective journals, which are presented in Table 1.

Table 1. The top 55 most active journals that have published 40 or more articles on intoxication

Journals	RC	C	AC	Journals	RC	C	AC
Clinical Toxicology	683	10481	15.3	Intensive Care Medicine	59	1282	21.7
Journal of Toxicology-Clinical Toxicology	410	9024	22.0	Hong Kong Journal of Emergency Medicine	58	128	2.2
Human & Experimental Toxicology	401	6604	16.5	Postgraduate Medical Journal	57	796	14.0
Forensic Science International	303	5409	17.9	Archives de Pediatrie	56	226	4.0
American Journal of Emergency Medicine	234	6525	27.9	Schweizerische Medizinische Wochenschrift	56	375	6.7
Toxicon	232	7908	34.1	Journal of Forensic and Legal Medicine	53	596	11.2
Journal of Forensic Sciences	170	2333	13.7	Lancet	51	4445	87.2
Annals of Emergency Medicine	168	5510	32.8	South African Medical Journal	50	635	12.7
Bulletin of Experimental Biology and Medicine	142	119	0.8	Southern Medical Journal	49	726	14.8
Toxicology	126	4571	36.3	Annales Francaises D Anesthesie et de Reanimation	48	282	5.9
Toxicology Letters	124	2266	18.3	Farmakologiya I Toksikologiya	48	28	0.6
Archives of Toxicology	117	2485	21.2	Voprosy Meditsinskoi Khimii	48	44	0.9
Journal of Emergency Medicine	109	1254	11.5	Toxicologie Analytique et Clinique	47	61	1.3
Human Toxicology	108	2321	21.5	Clinical Pediatrics	46	439	9.5
Pediatrics	107	3390	31.7	American Journal of Industrial Medicine	45	1165	25.9
Journal de Toxicologie Clinique et Experimentale	103	278	2.7	European Journal of Pediatrics	45	592	13.2
Pediatric Emergency Care	103	985	9.6	Chemico-Biological Interactions	44	1180	26.8
Neurotoxicology	100	2295	23.0	Western Journal of Medicine	44	933	21.2
Deutsche Medizinische Wochenschrift	92	559	6.1	Acta Clinica Belgica	43	173	4.0
Toxicology and Applied Pharmacology	92	2835	30.8	Emergency Medicine Journal	43	742	17.3
American Journal of Forensic Medicine and Pathology	90	821	9.1	Vrachebnoe Delo	43	11	0.3
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	90	953	10.6	Journal of Medical Toxicology	42	250	6.0
British Medical Journal	80	2384	29.8	Medicina Clinica	42	156	3.7
Medical Journal of Australia	77	2001	26.0	Presse Medicale	42	385	9.2
International Journal of Legal Medicine	73	894	12.2	Journal of Biological Chemistry	40	2192	54.8
Medicine	68	392	5.8	Psychopharmacology	40	1022	25.6
Journal of Applied Toxicology	66	880	13.3	Zeitschrift fur Rechtsmedizin-Journal of Legal Medicine	40	177	4.4
Critical Care Medicine	62	1723	27.8				

RC: Record Count, C: Number of Citation, AC: Average Citation Per Document

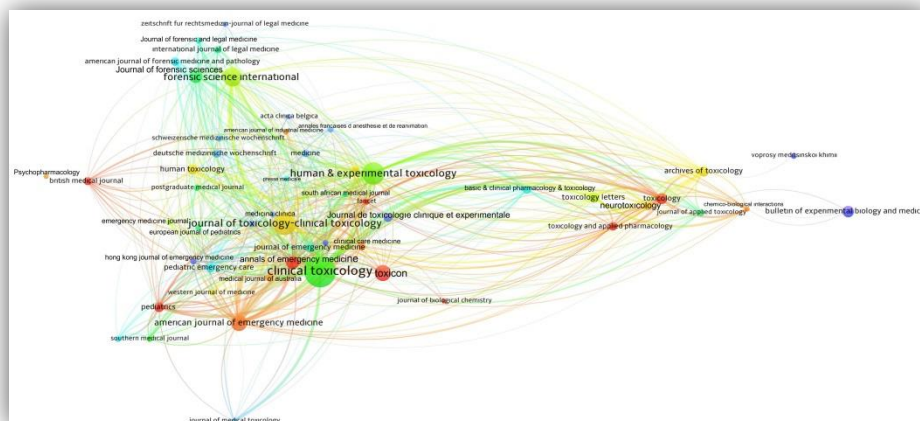


Figure 2. Network visualization map for the citation analysis of active journals that have published articles about intoxication. Footnote: A large circle shows that the number of articles is high (For example, Clinical Toxicology has the largest circle size, which indicates that the majority of the articles have been published in this journal). The number of citations increases as the color changes from blue to red (blue-green-yellow-red). For example, the following journals including Lancet, Journal of Biological Chemistry, Toxicology, Toxicon, Annals of Emergency Medicine, Paediatrics, Toxicology and Applied Pharmacology, British Medical Journal, American Journal of Emergency Medicine, and Critical Care Medicine are shown in red color because they received the majority of citations per article.

The indicator for the interpretation of colors is given at the bottom right.

Global productivity and performances of the countries

The distribution of the articles by country is shown in Figure 3. The top 20 most productive countries based on the number of articles were United States (4,285), France (1,221), United Kingdom (1,350), Germany (1,247), Japan (800), Turkey (742), China (733), India (588), Australia (530), Canada (484), Italy (447), Spain (423), Taiwan (357), South Korea (347), Iran (307), Sweden (289), Brazil (285), Belgium (283), Switzerland (269), and Netherlands (246) respectively

(Figure 3). There were 170 countries that produced publications about intoxication. The international collaboration network visualization map of 65 countries, which included those countries that produced 20 articles and attended international collaborations, is presented in Figure 4. A statistically positive and highly significant correlation was found between the number of articles about intoxication per country and the following parameters including GDP, GDP per capita, and HDI of the respective country ($r=0.763, p<0.001; r=0.707, p<0.001, r=0.703, p<0.001$, respectively).

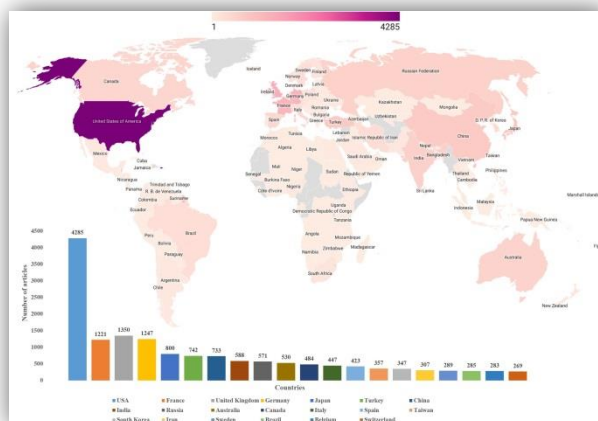


Figure 3. a. World map showing the distribution of articles about intoxication by the country. **Footnote:** The indicator is given at the top left. Darker colors indicate higher numbers of articles produced by respective countries. **b.** Top 20 countries publishing the highest number of articles.

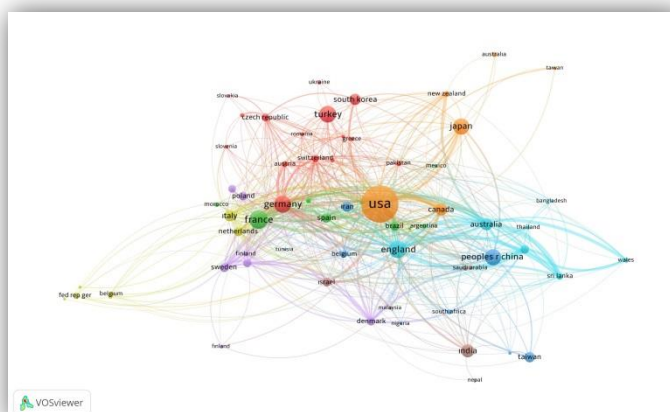


Figure 4. Network visualization map showing international collaborations about the subject matter of intoxication across countries. **Footnote:** The size of the circle is directly proportional to the increasing number of articles. The thickness of the lines indicates the strength of the relationship. The colors indicate different clusters. **b.** Density map showing international collaborations about the subject matter of intoxication. **Footnote:** Increasing international collaboration efforts are denoted by the changing color in the spectrum from blue to red (blue-green-yellow-red)

Citation Analysis

Among the 17,508 articles published during the 1975-2020 period, the first 20 articles with

the highest number of citations are presented in Table 2. In the last column of Table 2, the average number of citations per article per year is presented.

Table 2. Top 20 most cited articles on intoxication according to total number of citations

No	Article	Author	Journal	PY	TC	AC
1	Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke	Manley GT. et al.	Nature Medicine	2000	1089	49.5
2	Mechanism of antitumor drug-action - poisoning of mammalian DNA topoisomerase-II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-meta-anisidide	Nelson EM. et al.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences	1984	690	18.16
3	Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil	Pouria S. et al.	Lancet	1998	535	22.29
4	Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning	Weaver LK. et al.	New England Journal of Medicine	2002	525	26.25
5	Biomarkers of oxidative stress study II. Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning?	Kadiiska MB. et al.	Free Radical Biology and Medicine	2005	507	29.82
6	Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil	Azevedo SMFO. et al.	Toxicology	2002	483	24.15
7	Poisoning severity score. Grading of acute poisoning	Persson HE. et al.	Journal of Toxicology-Clinical Toxicology	1998	472	19.67
8	Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism	Gasche Y. et al.	New England Journal of Medicine	2004	430	23.89
9	Involvement of nucleic-acid synthesis in cell killing mechanisms of topoisomerase poisons	Darpa P. et al.	Cancer Research	1990	426	13.31
10	Aluminum poisoning - dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anemia	Wills MR. et al.	Lancet	1983	425	10.9
11	Neurologic sequelae of domoic acid	Teitelbaum	New England Journal	1990	409	12.78

	intoxication due to the ingestion of contaminated mussels	JS. et al.	of Medicine			
12	Choosing area based socioeconomic measures to monitor social inequalities in low birth weight and childhood lead poisoning: The Public Health Disparities Geocoding Project (US)	Krieger N. et al.	Journal of Epidemiology and Community Health	2003	403	21.21
13	Carbon monoxide intoxication: An updated review	Prockop LD. et al.	Journal of the Neurological Sciences	2007	394	26.27
14	Carbon monoxide poisoning	Weaver LK.	New England Journal of Medicine	2009	383	29.46
15	2004 Annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system	Watson WA. et al.	American Journal of Emergency Medicine	2005	370	21.76
16	Chronic central-nervous-system effects of acute organophosphate pesticide intoxication	Rosenstock L. et al.	Lancet	1991	355	11.45
17	Delayed neurologic sequelae in carbon-monoxide intoxication	Choi IS	Archives of Neurology	1983	354	9.08
18	2003 Annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system	Watson WA. et al.	American Journal of Emergency Medicine	2004	353	19.61
19	Ethanol intoxication in Drosophila: Genetic and pharmacological evidence for regulation by the cAMP signaling pathway	Moore MS. et al.	Cell	1998	350	14.58
20	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution	Soar J. et al.	Resuscitation	2010	349	29.08

PY: Publication year, TC: Total citation, AC: Average citations per year

Co-citation Analysis

A total of 254,281 publications were cited in the references section of the 17,508 articles included in the analysis. Out of these articles, the top 7 studies that received the highest number of co-citations (more than 150 citations) were performed by Lowry (1951) [Number of co-citations (NC): 275], Persson (1998) (NC: 235), Ellman (1961) (NC: 223), Ernst (1998) (NC: 176), Weaver (2002) (NC: 171), Eddleston (2000) (NC: 163), and Weaver (2009) (NC: 154), respectively (2, 15-20).

Trend research topics

In the 17,508 articles published on intoxication, 18,336 different keywords were used. Of these, 123 were the most commonly used keywords and they were used in at least 30 different articles. These keywords and the numbers of use are listed in Table 3. The cluster network visualization map of these keywords is shown in Figure 5. The trend visualization network map created to identify trend topics is shown in Figure 6.a and the citation network visualization map is shown in Figure 6.b.

Table 3. Top 123 most used keywords on intoxication

Keywords	NU	Keywords	NU	Keywords	NU	Keywords	NU
poisoning (s)	1676	seizure (s)	82	hepatotoxicity	47	fatal intoxication	35
intoxication	712	acetylcholinesterase	81	mercury	46	cholinesterase	34
carbon monoxide	255	neurotoxicity	79	cyanide	45	colchicine	34
suicide	254	poison center	79	lipid peroxidation	45	GC-MS	34
overdose	223	soman	76	human	44	HI-6	34
carbon monoxide poisoning	222	forensic toxicology	74	pharmacokinetics	44	methanol intoxication	34
organophosphate (s)	212	acetaminophen	72	acute intoxication	43	pesticide poisoning	34

toxicology	206	mushroom poisoning	72	oximes	43	renal failure	34
toxicity	200	treatment	71	aluminum phosphide	42	emergency medicine	33
alcohol	197	adolescent (s)	70	brain	42	HPLC	33
pesticide (s)	186	ethylene glycol	69	mice	42	hyperbaric oxygen therapy	33
epidemiology	178	nerve agent (s)	69	magnetic resonance imaging	41	organophosphorus compounds	33
rat (s)	171	self-poisoning	69	pregnancy	41	sarin	33
children	166	outcome	68	acute kidney injury	39	urine	33
paraquat	160	rhabdomyolysis	67	cadmium	39	benzodiazepines	32
lead poisoning	145	food poisoning	66	drug abuse	39	blood	32
mortality	140	hemoperfusion	65	methanol poisoning	39	carbon monoxide intoxication	32
ethanol	138	opioid (s)	62	risk factors	39	Iran	32
acute poisoning	137	paracetamol	61	arsenic	38	management	32
forensic science	136	prognosis	60	drugs	38	childhood	31
poison control center (s)	123	death	57	organophosphorus	38	diagnosis	31
hemodialysis	117	liver	57	prevention	38	mitochondria	31
antidote (s)	113	metabolic acidosis	54	carboxyhemoglobin	37	n-acetylcysteine	31
oxidative stress	110	autopsy	53	lactate	37	surveillance	31
emergency department	99	public health	52	pralidoxime	37	carbamate	30
child	97	fatal poisoning	50	water intoxication	37	fomepizole	30
lead	97	acute renal failure	48	forensic pathology	36	herbicide	30
methanol	92	apoptosis	48	hyperbaric oxygen	36	infant	30
alcohol intoxication	91	coma	48	LC-MS/MS	36	mass spectrometry	30
organophosphate poisoning	84	lithium	48	paraquat poisoning	36	methadone	30
atropine	82	poison	48	drug overdose	35		

NU: Number of uses

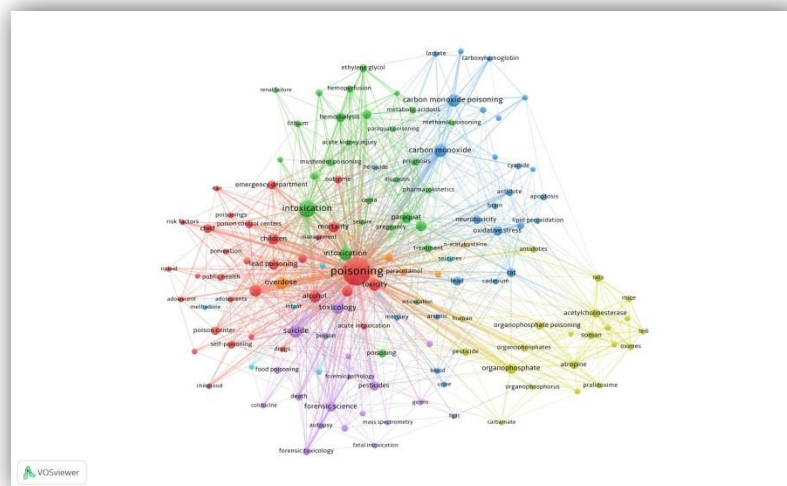


Figure 5. Network visualization map of the cluster analysis of the most commonly used keywords in intoxication research. Footnote: Colors show clustering. Keywords in the same cluster are shown in the same color.

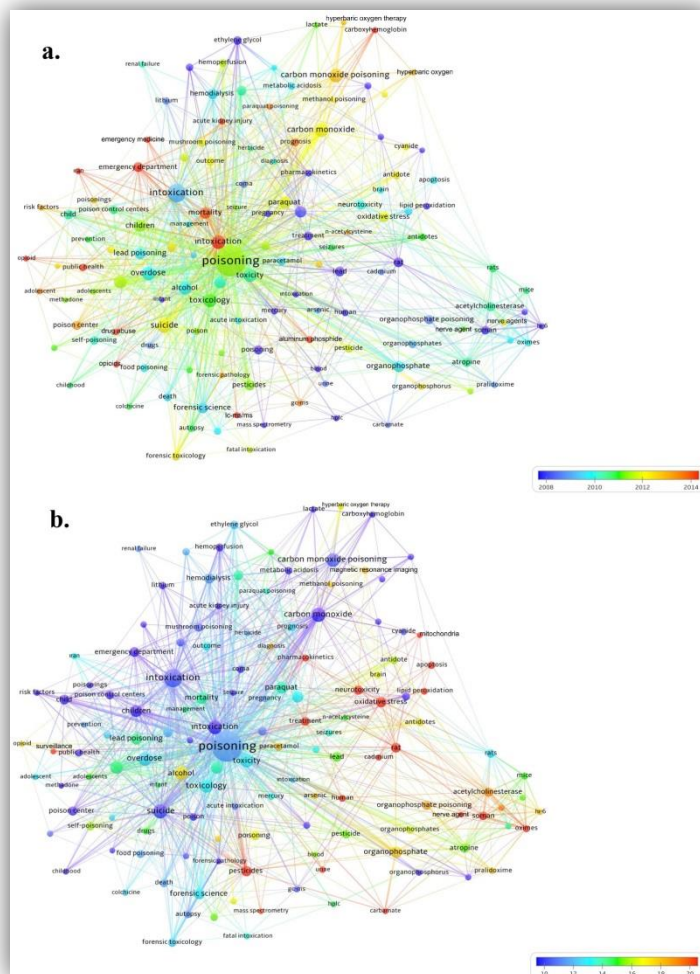


Figure 6. a. Trend network visualization map for the distribution of the most frequently used keywords in intoxication research by years. Footnote: Indicator shows current publications from blue to red (blue-green-yellow-red). b. Network visualization map of the most frequently cited topics about intoxication Footnote: The number of citations increases in the spectrum from blue to red.

4. Discussion

Our study results have shown an increasing trend in the availability of articles about intoxication over the past years. Until the year 2014 so far (1980-2014), 381 articles were published on average. The number of articles has started to show a trend for a gradual increase since the year 2015 and reached an average of 695 articles per year in recent years (2015-2020). The highest number of published articles belongs to the year 2019 (716 articles). The results of the regression analysis lead to the suggestion that the increasing trend in the number of articles will continue.

The journals that published the highest numbers of articles about intoxication were

Clinical Toxicology, Journal of Toxicology-Clinical Toxicology, Human & Experimental Toxicology, Forensic Science International, American Journal of Emergency Medicine, Toxicon, Journal of Forensic Sciences, and Annals of Emergency Medicine in decreasing order of frequency. We may suggest that authors wishing to publish articles about intoxication should consider these journals in the first place. Based on the average number of citations per article, the citation analysis of the journals showed the most effective journals, which were listed as Lancet, Journal of Biological Chemistry, Toxicology, Toxicon, Annals of Emergency Medicine, Paediatrics, Toxicology and Applied Pharmacology, British Medical Journal,

American Journal of Emergency Medicine, Critical Care Medicine, Chemico-Biological Interactions, Medical Journal of Australia, American Journal of Industrial Medicine, and Psychopharmacology in decreasing order of frequency (Figure 2). We can recommend that researchers wishing to have their articles to be cited more frequently should primarily consider submitting their manuscripts to these journals.

An examination of the distribution of published articles by countries showed that; of the most active 20 countries in publishing articles about intoxication, 15 were developed countries (United States, France, United Kingdom, Germany, Japan, Australia, Canada, Italy, Spain, Taiwan, South Korea, Sweden, Brazil, Belgium, and Switzerland) and 5 were developing countries (Turkey, China, India, Russia, and Iran). These developing countries were those with large economies. A bibliometric study on many different medical subjects in the literature demonstrated that developed countries or countries with great economic power were the ones that were most active in publication productivity. A high level of significant correlation was reported between the publication productivity and the economic power of the respective country (7,9,11). Based on the correlation levels found between economic and developmental indicators and the article productivity in a specific country, we suggest that the economic scale of a country is the primary factor affecting the publication productivity about intoxication. The distribution of publications on the world map supports our findings (Figure 3).

It has been shown in the literature that geographical neighborhood plays a role in taking part in research through international cooperation (9,10). When the international cooperation of countries is examined for co-authorship in publications about intoxication, it is observed that cooperation most commonly occurs among neighboring countries. However, cooperation among not neighboring countries is observed, too (Figure 4).

The examination of the articles based on the total number of citations revealed that the most cited study was the one conducted by

Manley et al., with the title "Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke", which was published in 2000 in *Nature Medicine* (21). The second most impactful study was the one conducted by Nelson et al. (1984) and that study was published in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences*, with the title "Mechanism of antitumor drug-action - poisoning of mammalian DNA topoisomerase-II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-metanisidide" (22). The third most commonly cited study was conducted by Pouria et al. (1998) and published in *Lancet*, with the title "Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil" (23). The following most impactful studies were those conducted by Weaver et al. (2002) and Kadiiska et al. (2005) in the *New England Journal of Medicine* and *Free Radical Biology and Medicine*, respectively (19,24). The examination of the studies based on the mean number of citations per year revealed that the most impactful article was the study reported by Manley et al. (2000) (21). The second, third, and the fifth most impactful articles were the 34th, 32th, and 30th Annual Reports of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS), which were published in *Clinical Toxicology* in years 2016, 2014, and 2012, respectively (25-27). The fourth most impactful study was the one, which was performed by Zhao et al. (2019), with the title "Chaos enhanced grey wolf optimization wrapped ELM for diagnosis of paraquat-poisoned patients" (28). The following most impactful studies were the ones performed by Kadiiska et al. (2005), Weaver (2009), and Rose et al. (2017) (24,20,29). We suggest that clinicians interested in intoxication may prioritize reading the abovementioned studies.

When the keywords were analyzed by the cluster analysis, 5 main clusters were observed as visualized in 5 different colors (Figure 5). The cluster centers were the following subject matters including children/adolescents (alcohol, epidemiology, mortality, emergency department), forensic science (suicide, pesticides, autopsy), organophosphate, and carbon monoxide,

paraquat/mushroom). The most commonly cited keywords were pesticides, oxidative stress, neurotoxicity, nerve agents, pharmacokinetics, soman, cadmium, oximes, carbamate, urine, mass spectrometry, rat, treatment, apoptosis, lipid peroxidation, mitochondria, and surveillance. The keyword analysis to find out trending subjects revealed that the following were the most commonly studied subject matters in recent years including opioids, lc-ms/ms, gc-ms, drug abuse, public health, mortality, Iran, emergency department/medicine, acute kidney injury, prognosis, carboxyhemoglobin, and aluminum phosphide. The analysis of the trending keywords revealed that emergency medicine and mortality were the most commonly studied subject matters in recent years. It was found out that liquid chromatography/double-mass spectrophotometry (LCMS/MS) and gas chromatography/mass spectrophotometry (LCMS/MS) devices were used quite frequently over the past years. Drug abuse, acute kidney injury, and carboxyhemoglobin (COHb), measured in CO intoxication cases at emergency department admissions, were the other most commonly studied subject matters. It is observed that the keyword, Iran, was used in articles commonly over the past years.

The literature review did not reveal any bibliometric studies about general intoxication. It can be argued that this comprehensive study, which we have performed, is the first bibliometric research in the literature. Zyoud et al. (2015, 2017, 2018) carried out bibliometric studies about calcium channel blocker poisoning, cocaine intoxication, and paraquat intoxication (30-32). Sa'ed et al. (2015, 2016) performed bibliometric studies about methanol poisoning and paracetamol poisoning (33,34). Our study covered all intoxication types including paracetamol (acetaminophen), glyphosate, mushroom, calcium channel blockers, cocaine, paraquat, methanol, and paracetamol. Considering the coverage and the number of articles included in the analysis, our study is the most comprehensive one amongst similar studies in the literature. The use of

comprehensive statistical methods including cluster analyses, correlation analyses, regression analyses, and the keyword analysis to determine trends, as well as the use of descriptive statistics and citation analyses, contributed to the superiority of the present study.

A limitation of our study is that we used only the WoS database. We have not used the PubMed database in our study because PubMed does not allow citation and co-citation analyses. Furthermore, only journals with low impact factors and not indexed in the SCI-Expanded, SSCI, and E-SCI are listed in the Scopus database. Therefore, we did not use the Scopus database. Compared to other databases, the WoS database indexes the articles, which are published in journals with relatively higher impact factors (35,36). Besides, the WoS database has been preferred more widely in bibliometric analyzes in recent years (6-11,35,36). Finally, when more than one database is used in a bibliometric analysis study, the reliability is compromised because of the possibility that an article could be included in the study more than once.

5. Conclusion

In this comprehensive bibliometric study about intoxication, which is a subject matter showing an increasing trend in the number of relevant articles in the literature, we have shared a summary of 17,508 articles published in the years between 1975 and 2020. This article can be a useful resource for clinicians and scientists about global outputs and future advances in research about intoxication. According to World Health Organization data, 84% of deaths from unintentional poisoning worldwide in 2012 occurred in low- and middle-income countries. Our results show that the global research productivity was relatively low in low- and middle-income countries. Promotion of research about intoxication in such countries may be suggested to contribute to the build-up of epidemiological data about intoxication and to achieve a decline in the number of deaths due to intoxication in underdeveloped or developing countries.

REFERENCES

1. Ahmed MB, Haile M, Tegene E. Prevalence and patterns of poisoning cases among patients presented to Jimma University specialized hospital: A five years retrospective data analysis. *J Clin Toxicol*. 2018;8; 2161-0495.
2. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*. 2000;93:715-31.
3. Lamireau T, Llanas B, Kennedy A, et al. Epidemiology of poisoning in children: a 7-year survey in a paediatric emergency care unit. *Eur J Emerg Med*. 2002;9:9-14.
4. Clinical management of acute pesticide intoxication: Prevention of suicidal behaviours. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2019 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 ;58:1360-1541.
6. Kiraz M, Demir E. A bibliometric analysis of publications on spinal cord injury during 1980-2018. *World Neurosurg*. 2020 ;136:e504-e513.
7. Demir E, Yaşar E, Özkoçak V, et al. The evolution of the field of legal medicine: A holistic investigation of global outputs with bibliometric analysis. *J Forensic Leg Med*. 2020;69:101885.
8. Demir E, Comba A. The evolution of celiac disease publications: a holistic approach with bibliometric analysis. *Ir J Med Sci*. 2020 ;189:267-76.
9. Doğan G, Karaca O. Análise bibliométrica no campo da anestesiologia no período de 2009-2018 [A bibliometric analysis of the field of anesthesia during 2009-2018]. *Braz J Anesthesiol*. 2020;70:140-152.
10. Demir E, Akmeşe ÖF, Erbay H, et al. Bibliometric analysis of publications on house dust mites during 1980-2018. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48:374-83.
11. Doğan G, İpek H. The Development of necrotizing enterocolitis publications: A holistic evolution of global literature with bibliometric analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2020 ;30:293-303.
12. WHO <https://www.who.int/ipcs/poisons/en/>
13. van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010 ;84:523-538.
14. The World Bank (2020). <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD> [accessed 1 Mart 2021]
15. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265-75.
16. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:205-13.
17. Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961;7:88-95.
18. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 1998;26;339:1603-8.
19. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2002; 3;347:1057-67.
20. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2009; 19;360:1217-25.
21. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000;6:159-63.
22. Nelson EM, Tewey KM, Liu LF. Mechanism of antitumor drug action: poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984 ;81:1361-5.
23. Pouria S, de Andrade A, Barbosa J, et al. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet*. 1998; 4;352:21-6.
24. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, et al. Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? *Free Radic Biol Med*. 2005; 15;38:698-710.
25. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2016 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 ;55:1072-1252
26. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, et al. 2014 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:962-1147.
27. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2012 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:949-1229.
28. Zhao X, Zhang X, Cai Z, et al. Chaos enhanced grey wolf optimization wrapped ELM for diagnosis of paraquat-poisoned patients. *Comput Biol Chem*. 2019;78:481-490.
29. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 1;195:596-606

30. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, et al. Scientific research related to calcium channel blockers poisoning: Bibliometric analysis in Scopus, 1968-2012. *Hum Exp Toxicol.* 2015 ;34:1162-70.
31. Zyoud SH, Waring WS, Al-Jabi SW, et al. Global cocaine intoxication research trends during 1975-2015: a bibliometric analysis of Web of Science publications. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2017; 2;12:6.
32. Zyoud SH. Investigating global trends in paraquat intoxication research from 1962 to 2015 using bibliometric analysis. *Am J Ind Med.* 2018;61:462-470.
33. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, et al. Bibliometric profile of the global scientific research on methanol poisoning (1902-2012). *J Occup Med Toxicol.* 2015; 3;10:17.
34. Zyoud SH, Waring WS, Al-Jabi SW, et al. The 100 most influential publications in paracetamol poisoning treatment: a bibliometric analysis of human studies. *Springerplus.* 2016;13;5:1534.
35. Golpınar M, Demir E. Global research output of the cerebellum: Yesterday, today, and tomorrow. *J Anat Soc India* 2020;69:155-65.
36. Doğan G, İpek H. The evolution of hypospadias publications: A bibliometric approach. *Rev Int Androl.* 2020;17:S1698-031X(20)30023-6.

Arrested Pneumatization of the Skull Base and its Relationship with Sphenoid Sinus Hypoplasia; A Cross-Sectional Retrospective Study.

Kafa Tabanı Arrested Pnömatizasyonu ve Sfenoid Sinüs Hipoplazisi ile İlişkisi Kesitsel Retrospektif Çalışma

¹Basak Atalay, ²Umut Percem Orhan Soylemez

¹Istanbul Medeniyet University, School of Medicine. Goztepe Prof.Dr.Suleyman Yalcin City Hospital Department of Radiology, Istanbul, Turkey

²Goztepe Prof.Dr.Suleyman Yalcin City Hospital Department of Radiology, Istanbul, Turkey

Abstract

Arrested pneumatization is a developmental condition that can be an incidental finding on CT and MR imaging and may be confused with aggressive skull base diseases. This study aimed to detect the prevalence of arrested pneumatization of the skull base and to find out the relationship with sphenoid sinus aeration. Paranasal sinus CTs performed between January 2020 to June 2020 were evaluated in a retrospective manner. 841 CT exams were included in the study. The included CT examinations were evaluated independently by two observers for the presence of arrested pneumatization in the skull base. The sides, localization, and dimensions of the arrested pneumatization in the skull base were noted. Localization was grouped as basisphenoid, right and left pterygoid processes. The lesions with sclerotic margins, with the presence of fat, soft tissue densities and curvilinear internal calcifications were accepted as arrested pneumatization. The correlation between the presence of arrested pneumatization with sphenoid sinus aeration and the location and size of the lesion was evaluated. Sixty-two (7.4%) arrested pneumatization were detected. Sphenoid sinus hypoplasia was seen in 8 (0.95%) patients and was significantly more frequent in patients with arrested pneumatization ($p=0.0001$). There wasn't any significant difference for age and gender between individuals with arrested pneumatization and other individuals. Arrested pneumatization of the sphenoid sinus was seen at a rate of 7.4 percent. This is an anatomical variation that can be considered as a pseudo-lesion and may be associated with sphenoid sinus hypoplasia.

Keywords: Arrested pneumatization, Computed tomography, Skull base, Sphenoid sinus

Özet

Kafa tabanında arrested pnömatizasyon, BT ve MR incelemeler esnasında rastlantısal olarak karşılaşılabilen ve agresif kafa tabanı lezyonları ile karıştırılabilen gelişimsel bir durumdur. Bu çalışma kafa tabanı arrested pnömatizasyonunun prevalansını çalışma grubunda saptamayı ve sfenoid sinüs hipoplazisi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ocak-Haziran 2020 tarih aralığında hastanemizde çekilmiş olan paranasal sinüs BT tetkikleri geriye dönük olarak tarandı. Çalışmaya 841 BT tetkiki dahil edildi. Tüm imajlar iki araştırmacı tarafından bağımsız şekilde değerlendirildi. Her iki araştırmacı; kafa tabanında arrested pnömatizasyon varlığını, sonrasında boyutu ve lokalizasyonunu değerlendirdi. Lokalizasyon; bazisfenoid yerleşimli, sağ ve sol pterygoid proses yerleşimli olarak üç gruba ayrıldı. Sklerotik kenarları olan, içerisinde yağ dansitesi, yumuşak doku dansitesi ve kalsifikasyon bulunan lezyonlar arrested pnömatizasyon olarak kabul edildi. Arrested pnömatizasyon varlığı, varlığında sfenoid sinüs havalanması ile ilişkisi, lokalizasyonu değerlendirildi ve boyutu ölçüldü. 62 (%7.4) hastada arrested pnömatizasyon, 8 (%0.95) hastada ise sfenoid sinüs hipoplazisi izlendi. Sfenoid sinüs hipoplazisi arrested pnömatizasyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıkı ($p=0.0001$). Arrested pnömatizasyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya dahil ettiğimiz grupta %7.4 oranında görülen, kafa tabanı lezyonları ile karıştırılabilen arrested pnömatizasyon nadir görülmeyen bir anatomik varyasyon olup sfenoid sinüs hipoplazisi ile ilişkili olması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Arrested pnömatizasyon, Bilgisayarlı Tomografi, Kafa tabanı, Sfenoid sinüs

Correspondence:

Başak ATALAY
Istanbul Medeniyet University,
School of Medicine. Goztepe
Prof.Dr.Suleyman Yalcin
City Hospital Department of
Radiology, Istanbul, Turkey
e-mail: basak_hosgoren@yahoo.com

Received 17.05.2021 Accepted 31.08.2021 Online published 31.08.2021

1. Introduction

Aeration follows the fatty transformation of the bone marrow during the development of the sphenoid sinus. This is a process that begins at the first year of life and continues until the adolescent period (1,2). When this development period is interrupted, fatty bone marrow can be trapped, which is named as “arrested pneumatization” (2). In some individuals, fatty marrow adjacent to the sinus persists for unknown reasons. Absent or hypoplastic sinuses, accessory pneumatization are well-known anatomical variations of the skull base. Arrested pneumatization is a less recognized condition that may confused with other osseous pathologies like fibrous dysplasia or chondrosarcoma (3). It is named as one of the pseudo- lesions (don’t touch lesion) in head and neck radiology, especially since the MR image can be misleading (4).

It is ambiguous why arrested pneumatization has been occurred frequently in the sphenoid sinus, though it may be due to greater variances of pneumatization of the sphenoid sinus (2,3). Besides, there is a theory claiming that; aeration triggers fatty conversion in the sphenoid sinus (5), another hypothesis suggests that the ratio of trabecular bone to cortical bone is the driving mechanism (6). Also there is an ongoing debate that the local blood flow changes lead the persistence of atypical fatty bone marrow until adulthood (7). Although the exact mechanism for arrested pneumatization is yet to be explained, some studies had found out that, its prevalence is increased in patients with some

hematological disorders such as sickle cell anemia (2,8).

This study aimed to determine the prevalence of arrested pneumatization of the skull base in a screened population and the hypothesis of this study was that arrested pneumatization of the skull base may have a relation with aeration of the sphenoid sinus.

2. Materials and Methods

This retrospective study was conducted after the university local ethics committee approval (approval ID: 2020/0435).

Since sphenoid sinus aeration may extend until adolescence, patients aged 16 years and over were included in the study (7). Images with inadequate image quality (without thin section, with artefacts, doesn’t include all sphenoid sinus), patients under the age of 16, with skull base fracture, with lesions such as metastasis, tumor, Paget disease, osteoradionecrosis, fibrous dysplasia involving skull base were excluded the study. Finally 841 Paranasal sinus CT images were included.

All paranasal sinus CT scans in this study were performed on a GE Optima CT660 device (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) at our university hospital using an axial-plane bone window and reformatted images of the paranasal sinuses. The CT acquisition parameters are summarised in Table 1.

Table 1. Paranasal sinus CT imaging parameters

mAS	kV	Pitch	Slice thickness	Matrix	FOV	Scan time
100	100	0,984	1,25 mm (0,625 reformatted)	512x512	200 mm	2,8 sec

Arrested pneumatization and sphenoid sinus evaluation

Welker’s criteria were used to detect the arrested pneumatization (3). Lesions are located in a site of pneumatization of the skull base, a region of asymptomatic abnormal density that is incidentally found on CT imaging with the following criteria; 1) well-

circumscribed and sclerotic borders, 2) internal fat density zones, 3) internal soft tissue density zones, 4) curvilinear internal calcifications (Fig. 1). Expansion and the adjacent neural foramina were also evaluated for destruction or invasion. The location of

arrested pneumatization was classified as; located at basisphenoid, right and left pterygoid process (Fig. 2). Axial and anterior-posterior diameters of the lesion were measured as well. Lesions were classified as < 1 cm and ≥ 1 cm. Sphenoid sinus aeration was

interpreted as normal, aplasia, or hypoplasia. In sagittal reformatted images a vertical line through the tuberculum sella was drawn; sphenoid sinus aeration located in front of this line is accepted as hypoplasia (9) (Fig. 3).

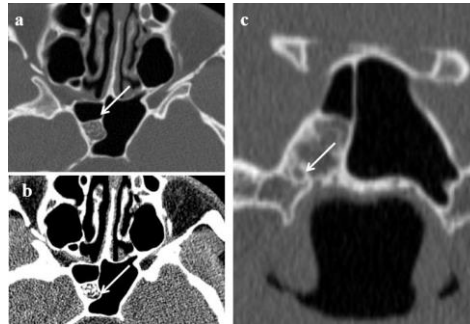


Fig. 1; The description of arrested pneumatization **1a**; a lesion with curvilinear internal calcifications protruding into the right half of the sphenoid sinus (arrow) **1b**; In soft tissue window, fat densities in the lesion (arrow) **1c**; the lesion does not show any destruction or invasion with the adjacent neural foramen (arrow).

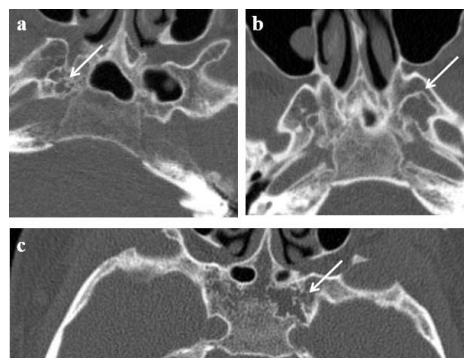


Fig.2; Definition of sphenoid sinus aeration with a drawn vertical line touching the anterior border of tuberculum sella in midsagittal CT images
2a; Normal aerated sphenoid sinus; there are pneumatization in front and behind of the line **2b**; pneumatization can be seen in the front of the line but there is no pneumatization in the posterior, compatible with hypoplasia of the sphenoid sinus **2c**; there is no pneumatization both in front and behind the line, it is compatible with sphenoid sinus aplasia.

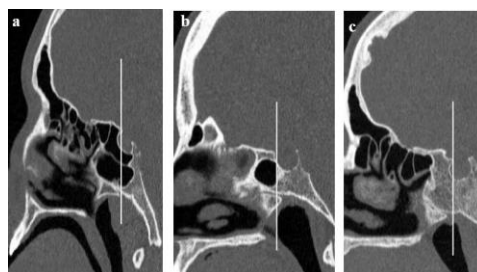


Fig. 3: Localization of the arrested pneumatization **3a**;right pterygoid (arrow) **3b**;left pterygoid (arrow) **3c**; basisphenoid (arrow)

The CT images were examined independently by two radiologists experienced in head and neck radiology. Differences were discussed in a consensus meeting and a joint decision was made.

Statistics

The data were analyzed using SPSS software (ver. 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Pearson chi-squared test was used to evaluate the relationship between sphenoid sinus hypoplasia and presence of arrested pneumatization. One way ANOVA test was used to compare the quantitative data between two groups. Duncans test was used for Post Hoc analysis. Data are expressed as numbers (n), medians, ranges, or percentages. P-values < 0.05 were considered to indicate statistical significance. Inter-rater reliability was assessed using the kappa coefficient (κ) for

qualitative variables and Intraclass coefficient (ICC) for quantitative variables. An ICC and a κ with ≤ 0 was defined as no agreement, 0.01–0.20 as none to slight, 0.21–0.40 as fair, 0.41–0.60 as moderate, 0.61–0.80 as substantial, and 0.81– 1.00 as almost perfect agreement.

3. Results

Among the 841 CT exams (386 (45.9%) female, 455 (54.1% male), 62 arrested pneumatization (27 female, 35 male) in sphenoid bone were detected (age range 16-81, mean age 39.5±16). Thirty-four lesions were located in the basisphenoid region, 28 of them were located in the pterygoid bone (14 right and 14 left) (Fig. 2). Axial and anterior-posterior dimensions were measured for all lesions; 40 of them were ≤ 1 cm while 22 of them were ≥ 1 cm (Table 2).

Table 2. Gender, age distribution and presence of sphenoid sinus hypoplasia

	Arrested pneumatization positive (n=62, 4%)	Arrested pneumatization negative (n=779, 92.5%)	Total number of CTs (n=841)
Age (Mean,SD)	39.5±16	42.6±18.6	42.4±18.5
Gender (F/M,%)	27/35 43.5%/56.4%	360/419 46.2%/53.7%	386/455 45.9%/54.1%
Sphenoid sinus hypoplasia (number,%)	6 9.6%	2 0.25%	8 0.9%

There was almost perfect agreement between two observers for the evaluation of presence of the arrested pneumatization ($\kappa=0.846$) and sphenoid sinus hypoplasia ($\kappa=0.896$). Also, a perfect agreement was found between observers for dimensions of lesions (ICC; 0.87).

Sphenoid sinus hypoplasia was detected in 6 patients with arrested pneumatization (9.6%) and in only two individuals without arrested pneumatization (0.25%) (Fig. 3). One individual without arrested pneumatization had both sphenoid and maxillary sinus hypoplasia. Statistical analyses using Pearson Chi-Square test revealed that sphenoid sinus hypoplasia was significantly more common

among patients with arrested pneumatization ($p=0.0001$) (Table 2).

In the Pearson Chi-Square test, there was no difference for gender between two groups ($p = 0.693$). ANOVA test revealed no significant difference between the groups with and without pneumatization in terms of age ($p = 0.214$).

In the Posthoc analysis performed with Duncan test, it was determined that there was a statistically more probability of hypoplasia, especially in lesions larger than 1cm in size ($p = 0.001$). Lesions smaller than 1 cm did not have a statistically significant relationship with the presence of hypoplasia ($p = 0.1$)

(Table 3). Also, it was determined that the possibility of hypoplasia was statistically less in patients with lesions located in the right pterygoid ($p = 0.001$). However, there was no

difference between the left pterygoid location and the basisphenoid location in terms of the presence of hypoplasia ($p=0.07$) (Table 3).

Table 3. Evaluation of the relationship between the presence of sphenoid sinus hypoplasia and the location and size of the lesion in patients with arrested pneumatization

	Sphenoid sinus hypoplasia (n=6)	Normal aerated sphenoid sinus (n=56)	Total number of arrested pneumatization positive patients (n=62)	p
Basiphonoid (n,%)	5 (83.3%)	29 (51.7%)	34 (54.8%)	0.14
Right pterygoid (n,%)	0 (0%)	14 (25%)	14 (22.5%)	0.001*
Left pterygoid (n,%)	1 (16.6%)	13 (23.2%)	14 (22.5%)	0.07
< 1cm (n, %)	4 (6.6%)	36 (64.2%)	40 (64.5%)	0.1
≥ 1 cm (n, %)	2 (3.3%)	20 (35.7%)	22 (35.4%)	0.001*

Post Hoc analysis with Duncan test. * statistically significant

4. Discussion

This study evaluated the prevalence of arrested pneumatization in a screened population and determined the relation with sphenoid sinus aeration in a cross-sectional study design. The prevalence of arrested pneumatization was 7.4% in our study population. There was a significant correlation between the arrested pneumatization and sphenoid sinus hypoplasia. To the best of our knowledge, this is the first study that evaluates the correlation of sphenoid sinus hypoplasia and the presence of arrested pneumatization in English-speaking literature.

Although arrested pneumatization can be observed in all bones that develop aerated cavities following fat involution, it is much more defined for sphenoid bone (5). This mechanism was shown also for frontal sinus (1,10) and maxillary sinus (8). The signal intensity changes (SI) of bone marrow in MRI enabled us to understand the mechanism of the aeration process of paranasal sinuses. In a retrospective MRI study, Szolar et al. investigated the bone marrow changes under the age of 15. They reported that; at the age of four months the SI was similar to that of red bone marrow then SI gradually changed from hypointense to hyperintense by the age. This signal intensity changes support the fatty involution of bone marrow precedes the appearance of aeration. At the beginning, sphenoid sinus is small, and fat involution is

still present in the periphery. Thus, pneumatization of the sphenoid bone appears to occur after occupation of bone marrow cavity with fatty bone marrow. Arrested pneumatization of the skull base is considered to be the non-aerated areas of bone marrow involution (11).

In a recent MRI study, analyzed the prevalence of arrested pneumatization in children with hematologic disorders, authors reported that patients with hematologic diseases like sickle cell anemia and thalassemia involving red-blood-cells had a higher prevalence of arrested pneumatization of the sphenoid sinus and the authors attributed these results to regional blood-flow changes (8). Also, Prabhu et al. investigated the CT prevalence of arrested pneumatization in patients with sickle cell anemia. Authors had reported the prevalence of arrested pneumatization in patients with sickle cell anemia around 9.6%, while the range was 2.1% in the control group. Although these results support the regional blood flow differences as a potential cause of arrested sinus, it has not been proven yet. In addition, it is unclear whether increased serum erythropoietin levels in sickle cell anemia patients have a potential role in this condition (2). Moreover, some authors had defended a possible reactive response to temperature and circulatory changes during the pneumatization

period as to be a reason for the development of arrested pneumatization (5). We found the prevalence of arrested pneumatization in a screened population as 7.4% with an unknown history of hematologic disorders.

Kuntzler et al. examined not only sphenoid sinus but also maxillary, frontal and ethmoidal sinuses for arrested pneumatization by CT imaging. Authors reported that the maxillary and frontal sinuses were also possible localizations for arrested pneumatization as well as the sphenoid sinus. They did not detect arrested pneumatization at the location of the ethmoid sinus and attributed this to the fact that the ethmoid sinuses were present at birth and development was different from other paranasal sinuses (10). In the current study, we did not evaluate the arrested pneumatization in the maxillary, frontal and ethmoid sinuses, while we found arrested pneumatization in 62 of sphenoid sinuses which most of the lesions were located in the basisphenoid (34/62). As distinct from previous studies, we also evaluated the correlation of sphenoid sinus hypoplasia with arrested pneumatization. With the comparison of patients without arrested pneumatization, the hypoplasia of the sphenoid sinus was seen significantly more in the patients (6/62) with arrested pneumatization.

Absence and hypoplasia of sphenoid sinuses are rare in adults. In a dental volumetric CT study, authors reported the prevalence of a percentage for sphenoid sinus hypoplasia 0.52% in 384 CT images (9). We used a

similar technique in determining the hypoplasia or aplasia of the sphenoid sinus with the authors. We found 0.25% sphenoid sinus hypoplasia in patients without arrested pneumatization and the percentage was 9.6 in patients with arrested pneumatization. Similar to the previous study the prevalence of sphenoid sinus hypoplasia was found to be around 0.9% for the whole population in our series.

Benign lesions such as osseous lipoma and hemangioma, and local aggressive tumors such as fibrous dysplasia and chordoma, as well as more aggressive tumors such as chondrosarcoma, may be confused with arrested pneumatization by causing similar radiological findings (2,12). Although accustomed to pneumatization variations, recognition of arrested pneumatization is very important in order to avoid unnecessary investigations and interventional procedures by radiologists. MRI findings of arrested pneumatization may be more confusing than CT findings. Therefore, its described as a 'pseudo lesion' and CT confirmation and follow-up should be performed to prevent misdiagnosis of osseous tumoral lesions (Fig. 4). Cone beam CT and MRI findings of two cases were described by Tahmasbi-Arashlow et al.; authors suggested that sometimes not all of the diagnostic features defined for arrested pneumatization may be found and the recommended follow-up of the lesions to avoid unnecessary intervention in such cases (4).

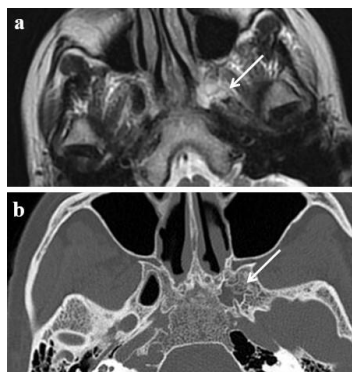


Fig.4a; In the T2 weighted axial MR image, there is an asymmetrical hyperintensity on the left pterygoid process **b;** on CT examination, it is seen that this belongs to an obvious arrested pneumatization with a sclerotic rim around it in the left pterygoid bone (arrow).

Despite the fact that the retrospective design seems to be the main limitation of the study, including a large number of images increase the strength of the analyses. As this was a cross-sectional anatomical study, it was impossible to relate the results with suggested potential clinical aetiologies.

REFERENCES

1. Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1101-4.
2. Prabhu AV, Branstetter BF 4th. The CT Prevalence of Arrested Pneumatization of the Sphenoid Sinus in Patients with Sickle Cell Disease. *Am J Neuroradiol*. 2016;37:1916-1919.
3. Welker KM, DeLone DR, Lane JI, Gilbertson JR. Arrested pneumatization of the skull base: imaging characteristics. *Am J Roentgenol*. 2008 ;190:1691-6.
4. Tahmasbi-Arashlow M, Barghan S, Bennett J, Katkar RA, Nair MK. Arrested Pneumatization of the Sphenoid Sinus on Large Field-of-View Cone Beam Computed Tomography Studies. *Dent J (Basel)*. 2015; 11;3:67-76.
5. Aoki S, Dillon WP, Barkovich AJ, Norman D. Marrow conversion pneumatization of the sphenoid sinus: assessment with MR imaging. *Radiology* 1989;172:373-5.
6. Gurevitch O, Slavin S, Feldman AG. Conversion of red bone marrow into yellow - Cause and mechanisms. *Med Hypotheses* 2007;69:531-6.
7. Yonetsu K, Watanabe M, Nakamura T. Age-related expansion and reduction in aeration of the sphenoid sinus: volume assessment by helical CT scanning. *Am J Neuroradiol*.2000;21:179-82.
8. Arpacı T. Arrested pneumatization of the sphenoid sinus mimicking skull base tumours: MRI prevalence in children with haematologic diseases. *Int J Neurosci*. 2018 ;128:1040-43.
9. Cakur B, Sümbüllü MA, Yılmaz AB. A retrospective analysis of sphenoid sinus hypoplasia and agenesis using dental volumetric CT in Turkish individuals. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17:205-8.
10. Kuntzler S, Jankowski R. Arrested pneumatization: witness of paranasal sinuses development? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131:167-70.
11. Szolar D, Preidler K, Ranner G, Braun H, Kern R, Wolf G, Stammberger H, Ebner F. Magnetic resonance assessment of age-related development of the sphenoid sinus. *Br J Radiol*. 1994;67:431-5.
12. Jalali E, Tadinada A. Arrested pneumatization of the sphenoid sinus mimicking intraosseous lesions of the skull base. *Imaging Sci Dent*. 2015;45:67-72.

5. Conclusion

This study showed that arrested pneumatization has a relation with sphenoid sinus aeration. This situation may be due to the ongoing development process of aeration of the sphenoid sinus with the fatty conversion of the sphenoid bone

Clinical Significance and Prevalence of Frailty Syndrome in Type 2 Diabetes Patients

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kırılabilirlik Sendromunun Sıklığı ve Klinik Önemi

Betul Alaca, Mehmet Zahid Kocak, Mujgan Gurler

Abant İzzet Baysal University Hospital,
Department of Internal Medicine, Bolu,
Turkey

Abstract

In this study, we aimed to evaluate the prevalence of frailty in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to investigate the relations between frailty and T2DM. One hundred twenty-five patients with T2DM diagnosis were included in the study. According to the Fried's frailty scale, the patients were grouped as frail, pre-frail and non-frail, and their prevalence was determined. Demographic data, anthropometric measurements and laboratory data were compared between the groups. The harmonic mean of the group sizes is used as the group size was not equal. The frail patients' number was 11 (8%), the pre-frail patients' number was 83 (66%), and the non-frail patients' number was 31 (26%) in the study. The median age of the frail group was 65 (51-88) years, the pre-frail group was 61 (50-78) years, and the non-frail group was 61 (50-80) years ($p = 0.15$). There was no statistically significant difference between in body mass index, diabetes duration, systolic and diastolic blood pressure, and co-morbidity between the groups ($p > 0.05$ for all). Fasting plasma glucose, HbA1c, triglyceride, hand grip strength and gait speed were statistically significantly different between groups ($p < 0.05$ for all). Impaired glucose regulation, low gait speed and hand grip strength test were detected in patients with pre-frail T2DM. Patients with T2DM are candidates for frailty at an earlier age.

Keywords: frailty, gait speed, handgrip strength, type 2 diabetes mellitus

Özet

Bu çalışmada tip 2 diyabetes mellitusta (T2DM) kırılabilirlik sendromunun sıklığını ve kırılabilirlik ile T2DM arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya T2DM tanılı yüz yirmi beş hasta dahil edildi. Fried'in kırılabilirlik ölçeğine göre hastalar kırılabilir, pre-kırılabilir ve kırılabilir olmayan olarak gruplandırıldı ve sıklıkları belirlendi. Gruplar arasında demografik veriler, antropometrik ölçümler ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Grup büyüklüğü eşit olmadığı için grup büyüklüklerinin harmonik ortalaması kullanılmıştır. Çalışmada kırılabilir hasta sayısı 11 (%8), pre-kırılabilir hasta sayısı 83 (%66), kırılabilir olmayan hasta sayısı 31 (%26) idi. Kırılabilir grubun ortalama yaşı 65 (51-88) yıl, pre-kırılabilir grubun 61 (50-78) yıl ve kırılabilir olmayan grup 61 (50-80) yıl ($p=0.15$) idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi, diyabet süresi, sistolik ve diyalistolik kan basıncı ve komorbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (hepsi için $p > 0.05$). Açlık plazma glukozu, HbA1c, trigliserit, el kavrama gücü ve yürüme hızı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu (tümü için $p < 0.05$). Pre-frail T2DM'li hastalarda bozulmuş glukoz regülasyonu, düşük yürüme hızı ve el kavrama gücü saptandı. T2DM'li hastalar daha erken yaşta kırılabilirlik için adaydır.

Anahtar Kelimeler: kırılabilirlik, yürüme hızı, el kavrama gücü, tip 2 diyabetes mellitus

Correspondence:

Mehmet Zahid KOÇAK
Abant İzzet Baysal University
Hospital, Department of Internal
Medicine, Bolu, Turkey
e-mail: mehmetzahidkocak@hotmail.
com

Received 24.08.2021 Accepted 14.09.2021 Online published 16.09.2021

Alaca B, Kocak MZ, Gurler M, Clinical Significance and Prevalence of Frailty Syndrome in Type 2 Diabetes Patients,
Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(2): 169- 176 Doi: 10.20515/otd.986794

1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an important public health problem, as its prevalence is globally increasing (1). The development of diabetic complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) increases dramatically after 10 years of the disease (2). These complications are associated with disability, functional decline, and loss of quality of life (QoL) (3). Among older diabetic adults, frailty syndrome is arising as a major complication, in addition to the macro- and microvascular issues leading to considerable disability. Frailty is a state of reduced reserve and resistance to stressors from cumulative decline across several physiologic systems, coinciding with aging (4); this also leads to vulnerability to adverse outcomes, such as hospital admissions, falls, additional disabilities, and death (4-6). In contrast to disability, frailty is a dynamic process, but is potentially reversible (7). Diabetes pathophysiology is tightly related to frailty: long-term duration increases the loss of skeletal muscle function and mass, leading to decreased gait speed and mobility (8). Autonomic neuropathy may cause orthostatic hypotension, syncope, bladder dysfunction, and the absence of typical hypoglycemic symptoms such as sweating, tachycardia, and tremors; it is also related to adverse events, such as urinary incontinence, malnutrition, and falls, which finally lead to frailty (9).

Several studies shows that T2DM patients are more likely to become frail than non-diabetic older adults (10-12). The prevalence of frailty in adults (≥ 65 years) is 3- to 5-fold higher with T2DM than in the general population (13, 14). The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and The Cardiovascular Heart Study (CHS) data indicate that frailty and pre-frailty are present in 25% and 18.2% of T2DM, respectively (15, 16). Another study shows that the highest prevalence of frailty with T2DM (19.3%) compares to 11.4% and 11.9% in prediabetic and nondiabetic individuals, respectively (17).

The significance of frailty has been steadily recognized in guidelines for diabetes management (18); its prevalence varies in

T2DM, due to significant heterogeneity between population characteristics and frailty definitions. There are very few articles that correlate frailty syndrome and clinical outcomes in elderly adults with T2DM in our population. In this study, we aimed to assess the prevalence of frailty and its clinical significance in diabetic patients.

2. Materials and methods

This cross-sectional study was conducted between Aug 2019 and Feb 2020 in Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital department of Internal Medicine in Bolu, Turkey. Ethics committee approval was obtained for our study (approval number: 2019/02). It was planned to include diabetic patients 50 years and older in the study. 300 patients were evaluated for the study. 40 (15%) patients refused to participate in the study. 20 (7.5%) patients with active infection, 14 (5.2%) patients with previous cerebrovascular events, 18 (6.7%) patients with acute coronary syndrome in the last 3 months, 45 (16.9%) patients with severe gonatrosis and 3 (%) with malignancy 1.1) patients were excluded from the study. 125 patients were included in the study. The number of patients required was calculated as at least 110 using the alpha value of 0.08 according to the t test for 90% power using the G-power program. Age, gender, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) chronic comorbidity, medication (oral antidiabetic drugs, insulin therapy), diabetic microvascular complications, and anthropometric measurements (height, waist circumference, hip circumference, weight, calf circumference, mid arm circumference, triceps, and biceps skin thickness) and laboratory data were recorded. By measuring the height and weight of the patients, body mass index (BMI) was calculated with the formula $\text{weight (kg)} / [\text{height (m)}]^2$.

Hand grip strength test was performed with CARMY brand Electronic hand dynamometer. Skin fold thicknesses were measured with Body Fat Caliper. Frailty was evaluated with Fried's frailty scale (16), which

has high validity and reliability in many patient populations. Five components are considered in the Fried's Frailty phenotype (16). The five parameters to be examined in this scale are as follows: 1. Unintended weight loss (involuntary loss of 4.5 kg or more than 5% of total body weight in the last 1 year). 2. Weakness (Hand grip strength measurement with hand dynamometer: evaluated according to BMI and gender). 3. Self-reported exhaustion: Patients are asked questions 7 and 20 in the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale to determine their fatigue. These questions: 'I felt that everything I did was an effort' and 'I could not get going'. 4. Slowness: Walking time 4.57m (adjusted for sex and height) in the lowest quintile. 5. Low physical activity: (Energy expenditure: Men: <383kcal/week, Women: <270kcal/week). The patient was classified as "Not-frail" no criteria are met, "Pre-frail" one or two criteria are met, and "Frail" at least three criteria are met (16).

Statistical analysis

Descriptive statistics are given as mean \pm standard deviation, median (min-max) for numerical variables, and as number and percentage values for categorical variables. In study groups, distribution of study variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used in comparison of the variables. Tukey HSD post hoc analysis was performed for data that were normally distributed, and Games-Howell analysis was performed for data that were not normally distributed. The harmonic mean of the group sizes is used as the group size was not equal. Chi-square test

was used to compare categorical variables between groups. Correlation analysis was conducted by Pearson correlation test. $P < 0.05$ was determined as the statistical significance level. Analyses were made using SPSS v.21.

3. Results

There were 125 subjects in the study. Out of 125 subjects, only 11(8%) were frail. Most patients were pre-frail (n=83, 66%) and 31(26%) were not-frail ($p < 0.001$). Mean age of our population was 61.9 ± 7.6 years. Most patients were female (n=79, 63%). Demographic and clinical characteristics of the study population are presented in table 1. Nine (11.4%) of 11 in frail group were female and 2 (4.3%) were male, 52 (65.8%) of 83 in pre-frail group were female, 31 (67.4%) were male, 18 (22.8%) of 32 in not-frail group were female, 13 (28.3%) were male. Gender was not statistically different between groups ($p=0.36$). In study group, female BMI (33.3 [20.5-44.7]) was significantly higher than male BMI (29.5 [21.2-47.5]) ($p < 0.001$). Female handgrip strength was 22.6 (10.3-49.6) kg, was 36.2 (14.3-78.8) kg in male ($p < 0.001$). SBP ($p=0.8$), DBP ($p=0.9$), BMI ($p=0.32$), retinopathy ($p=0.36$), neuropathy ($p=0.7$), nephropathy ($p=0.15$), medication ($p > 0.05$ for all) and chronic comorbidity ($p > 0.05$ for all) number of the frail, pre-frail and not-frail groups were not statistically different. There was no major influence on the limb functions in the visual performance of the patients with microvascular complications. The general characteristics of the study population are summarized in table 2.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Study population

Study population [n, %, Mean \pm St.D., Median (mi-max)]		
Gender (n)	Female (%)	79 (63)
	Male (%)	46 (37)
Body Mass Index (kg/m ²)	Female	33.3 (20.5-44.7)
	Male	29.5 (21.2-47.5)
Hand Muscle strength (kg)	Female	22.6 (10.3-49.6)
	Male	36.2 (14.3-78.8)
Microvascular complication (n)	Retinopathy (%)	23 (18)
	Neuropathy (%)	85 (68)
	Nephropathy (%)	49 (39)

Frailty Status (n)	Frail (%)	11 (8)
	Pre-frail (%)	83 (66)
	Not-frail (%)	31 (26)
Chronic comorbidity (n)	Hypertension	91
	Hyperlipidemia	25
	Coronary artery disease	42
Age (year)		61.9 ± 7.6
Diabetes duration (year)		11.6 ± 6.9
Systolic Blood pressure (mm/Hg)		140.6 ± 19.5
Diastolic blood pressure (mm/Hg)		82.7 ± 10.3
Fasting plasma glucose (mg / dl)		192 (84-536) 6
HbA1c (%)		8.9 (5.9-14.2)
LDL-cholesterol (mg / dl)		110.2 (29.9-229.6)
HDL-cholesterol (mg / dl)		44.2 (18.9-76.9)
Triglyceride (mg / dl)		142 (44-429)
Total cholesterol (mg / dl)		185 (93-324)
Oral antidiabetic drug monotherapy		47 (36.7)
Combined oral antidiabetic drug		61 (48.8)
Oral antidiabetic drug + Insulin		54 (43.2)
Insulin monotherapy		12 (9.6)
Intensive insulin therapy		61 (48.8)

Table 2. Distribution of Demographic and Clinical Characteristics of the Study Groups

		Not Frail (%)	Pre-Frail (%)	Frail (%)	p
Gender (n)	Female	18 (22.8)	52 (65.8)	9 (11.4)	0.36
	Male	13 (28.3)	31 (67.4)	2 (4.3)	
Age (year)		61.8±6.7	61.3±7.6	66±9.7	0.15
Body Mass Index (kg/m ²)		31.8 (24.8-44.4)	32.8 (20.8-47.5)	28.8(22.9-45.3)	0.32
Systolic Blood Pressure (mm/Hg)		140 (100-180)	140 (100-190)	130 (120-190)	0.8
Diastolic blood Pressure (mm/Hg)		80 (70-110)	80 (60-110)	80 (60-100)	0.9
Retinopathy (n)	Yes	5 (21.7)	15 (65.2)	3 (13)	0.7
	No	26 (25.5)	68 (66.7)	8 (7.8)	
Neuropathy (n)	Yes	17 (20)	59 (69.4)	9 (10.6)	0.15
	No	14 (35)	24 (60)	2 (5)	
Nephropathy (n)	Yes	6 (19.4)	41 (49.4)	2 (18.2)	0.2
	No	25 (80.6)	42 (50.6)	9 (81.8)	
Oral antidiabetic drug monotherapy (n)	Yes	13 (27.7)	31 (66.0)	3 (6.4)	0.68
	No	18 (23.1)	52 (66.7)	8 (10.3)	
Combined oral antidiabetic drug (n)	Yes	16 (26.2)	38 (62.3)	7 (11.5)	0.5
	No	15 (23.4)	45 (70.3)	4 (6.3)	
Oral antidiabetic drug + Insulin (n)	Yes	10 (18.5)	39 (72.2)	5 (9.3)	0.36
	No	21 (29.6)	44 (62.0)	6 (8.5)	
Insulin monotherapy(n)	Yes	3 (25.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	0.63
	No	28 (24.8)	76 (67.3)	9 (8.0)	
Intensive insulin therapy (n)	Yes	10 (16.4)	47 (77.0)	4 (6.6)	0.05
	No	21 (32.8)	36 (56.3)	7 (10.9)	
Hypertension (n)	Yes	22 (24.2)	60 (65.9)	9 (9.9)	0.77
	No	9 (26.5)	23 (67.6)	2 (5.9)	
Coronary Artery Disease (n)	Yes	9 (21.4)	30 (71.4)	3 (7.1)	0.69
	No	22 (26.5)	53 (63.9)	8 (9.6)	
Hyperlipidemia (n)	Yes	7 (28.0)	14 (56.0)	4 (16.0)	0.29
	No	24 (24.0)	69 (69.0)	7 (7.0)	

Mean fasting plasma glucose (FPG) levels of frail group, pre-frail group and not-frail group were 280.18 ± 26 mg / dl, 218.12 ± 10.5 mg / dl, and 156.71 ± 10.2 mg / dl, respectively ($p < 0.001$). In Post Hoc analysis, FPG level of not-frail group was significantly lower than pre-frail ($p < 0.001$) and frail group ($p = 0.002$), however there was not significant difference between pre-frail and frail group in Post Hoc analysis ($p = 0.1$). Median HbA1c levels of not-frail, pre-frail and frail group were 7.6% (5.9 - 11.9), 9.5% (6.3 - 14.2) and 11.7% (8.4 - 14.2), respectively ($p < 0.001$). In subgroup analysis, median HbA1c of frail group was significantly higher than both pre-frail ($p = 0.04$) and not-frail group ($p < 0.001$). Median HbA1c of pre-frail group was significantly higher than not-frail group ($p < 0.001$). Triglyceride levels were statistically different between groups ($p = 0.021$), however, in Post Hoc analysis, there was only a significant difference between pre-frail and frail group (p

$= 0.03$). Hand grip strength was statistically significant between the groups in female ($p = 0.022$) (Table 3-4). Hand grip strength numerically lower in frail group than pre-frail and not-frail group in female. However, in subgroup analysis, there was not statistically different between study groups. ($p > 0.05$ for all) (Table 4). In male patients, hand grip strength was not statistically different between pre-frail, frail, and not-frail group ($p = 0.39$) (Table 3). Walking time was 9.25 (7 - 14) sec in the not-frail group, 10.1 (6.6 - 19) sec in the pre-frail group and 12 (7.5 - 20) seconds in the frail group in female ($p = 0.002$). Walking time numerically higher in frail group than pre-frail and not-frail group in female. But in subgroup analysis, there was not significant difference between groups ($p > 0.05$). (Table 3). In male patients, walking time was not statistically different between pre-frail, frail, and not-frail group ($p = 0.23$) (Table 3).

Table 3. Laboratory and anthropometric measurements between study groups

	Not-frail	Pre-Frail	Frail	p
	Mean± St.D.			
Leukocyte (K / u)	7.68 ± 2.11	8.23 ± 2.14	6.84 ± 1.35	0.07
Glomerular filtration rate ml/ min / 1.73	82.84 ± 13.13	82.13 ± 12.95	79.33 ± 11.10	0.7
Uric Acid (mg / dl)	4.66 ± 1.20	4.87 ± 1.34	4.61 ± 1.54	0.25
Fasting Plasma Glucose (mg / dl)	156.71 ± 10.2	218.12 ± 10.5	280.18 ± 26	<0.001
LDL- Cholesterol (mg/dl)	115.54 ± 27.54	115.35 ± 36.31	94.88 ± 37.01	0.18
Total Cholesterol (mg / dl)	188.71 ± 31.13	192.2 ± 48.11	165.18 ± 44.29	0.16
	Median (Min-Max)			
Hemoglobin (g / dl)	13.5 (8.7 - 16.3)	13.5 (8.8 - 17.9)	13.4 (11.3 - 14.5)	0.9
Creatinine (mg / dl)	0.82 (0.6 - 1.2)	0.82 (0.2 - 1.2)	0.78 (0.5 - 1.1)	0.57
Urea (mg / dl)	30 (15 - 43)	30 (17 - 83)	34 (24 - 54)	0.29
HbA1c %	7.6 (5.9 - 11.9)	9.5 (6.3 - 14.2)	11.7 (8.4 - 14.2)	<0.001
HDL- Cholesterol (mg/dl)	44.2 (27.5 - 69.3)	44.2 (18.9 - 76.9)	47.2 (28.4 - 73.8)	0.81
Triglyceride (mg / dl)	127 (44 - 300)	154.5 (58 - 427)	104 (64 - 280)	0.021
Albumin (g / dl)	4.3 (3.4 - 4.8)	4.4 (2.8 - 5)	4.2 (3.5 - 4.3)	0.06
Total Protein (g / dl)	7.2 (5.7 - 8.1)	7.3 (5.4 - 8.6)	7.3 (6.7 - 8.2)	0.65
AST (u / L)	19 (8 - 89)	17 (8 - 72)	20 (10 - 23)	0.93
ALT (u / L)	19 (7 - 64)	17 (7 - 53)	16 (11 - 23)	0.53
Proteinuria (mg / dl)	11.12 (2.56 - 390.55)	29.32 (1.23 - 1424.5)	12.08 (2.34 - 225.13)	0.23
Middle arm circumference (cm)	31 (24 - 41)	31 (22 - 40)	30 (21 - 36)	0.66
Calf circumference (cm)	36 (10 - 47)	36 (8 - 55)	35 (14 - 50)	0.77
Biceps skinfold thickness (mm)	18 (12 - 41)	18 (6 - 45)	18 (12 - 40)	0.28
Triceps skinfold thickness (mm)	18 (8 - 28)	16 (6 - 32)	16 (10 - 24)	0.36
Hand Muscle strength				
Female	29 (12 - 49.6)	21.9 (10.3 - 45.2)	21.8 (10.6 - 45.9)	0.022
Male	38.6 (30.8-68.1)	33.6 (14.3-78.7)	46.85 (20.6-52.5)	0.39
Walking time (sec)				
Female	9.25 (7 - 14)	10.1 (6.6 - 19)	12 (7.5 - 20)	0.002
Male	9 (7.9 - 11)	9.7 (7 - 20)	10.65 (8.3 - 13)	0.23

Table 4. Subgroup analysis of dependent variables between patient groups

	Frailty status		p
	Not-frail	Pre-frail	
Fasting Plasma Glucose	Not-frail	Pre-frail	<0.001
		Frail	0.002
	Pre-frail	Not-frail	<0.001
		Frail	0.1
	Frail	Not-frail	0.002
		Pre-frail	0.10
HbA1c	Not-frail	Pre-frail	<0.001
		Frail	<0.001
	Pre-frail	Not-frail	<0.001
		Frail	0.04
	Frail	Not-frail	<0.001
		Pre-frail	0.04
Hand Muscle strength for Female	Not-frail	Pre-frail	0.05
		Frail	0.84
	Pre-frail	Not-frail	0.05
		Frail	0.80
	Frail	Not-frail	0.84
		Pre-frail	0.80
Hand Muscle strength for Male	Not-frail	Pre-frail	0.56
		Frail	0.9
	Pre-frail	Not-frail	0.56
		Frail	0.98
	Frail	Not-frail	0.9
		Pre-frail	0.98
Walking time for Female	Not-frail	Pre-frail	0.1
		Frail	0.06
	Pre-frail	Not-frail	0.1
		Frail	0.26
	Frail	Not-frail	0.06
		Pre-frail	0.26
Walking time for Male	Not-frail	Pre-frail	0.56
		Frail	0.99
	Pre-frail	Not-frail	0.56
		Frail	0.98
	Frail	Not-frail	0.99
		Pre-frail	0.98
Triglyceride	Not-frail	Pre-frail	0.20
		Frail	0.43
	Pre-frail	Not-frail	0.20
		Frail	0.03
	Frail	Not-frail	0.43
		Pre-frail	0.03

4. Discussion

In present study, we estimated the prevalence of not-frail, pre-frail, and frail in T2DM patients, based on a widely used Fried's frailty phenotype. Pre-frail group was higher in patients with T2DM than not-frail and frail group. FPG and HbA1c levels were higher in frail group than in the pre-frail and not-frail groups, and higher than in pre-frail group than not-frail group. Another substantial outcome of the study was reduced hand grip strength in frail female subjects compared to pre-frail and not-frail female subjects. Again, walking time

was found to be higher in the female frail group compared to the other groups.

Frailty is heterogeneous concept, and there is no standard description or measure (19). Multiple definitions of frailty exist. Some are based on physical assessments such as grip strength and walking pace or self-reported measures. Some are based on medical records. The distribution of prevalence is wide due to differences in definition and determination of frailty. In some studies frailty prevalence was 4-16% in patients over 65 years, and pre-frail prevalence was between 28-44% (20).

Another study with diabetic patients found a prevalence of frailty between 32% and 48% (10). In our study, frail group prevalence was 8% of the study population. Pre-frail group prevalence was 66%. Our study showed that pre-frail prevalence was higher in patients with T2DM than other studies. In our study group, the prevalence of not-frail group was lower than other studies. The reason for the low prevalence of not-frail group may be due to the regional and patient characteristics and frailty screening tool.

Especially, higher HbA1c goals are recommended in the context of frailty, in part due to the increased risks related with hypoglycemia (18). Contrarily, poor glycemic control and related vascular complications may cause or accelerate the progression of frailty (21). In a recent study, a 'U-shaped' relation between frailty and plasma glucose as evaluated by frailty scale, glucose levels <8.8 mmol/L and >10 mmol/L, was associated with an increased risk of frailty (22, 23). The significance of frailty is identified in diabetes guidelines (18). Especially, broader HbA1c goals are recommended, and the risks of hypoglycemia are emphasized (18). In our study, HbA1c and FPG levels were higher in frail group than pre-frail and not-frail group and were higher in pre-frail group than not-frail group. Mean age of our study group is 61.9 ± 7.3 year. The target HbA1c level in this age group is <6.5%. Therefore, the high FPG and HbA1c levels in the frail and pre-frail

groups were thought to be a result of frailty status. T2DM is associated with loss of skeletal muscle mass and function (24, 25). Hand grip strength screening test has been reported to be an effective protective factor to determine muscle weakness and decline muscle function (25-27). Studies show that hand grip strength correlates with T2DM regulation (25, 28). In our study, the hand grip strength of the pre-frail patient group was significantly lower than the not-frail group in female, not significantly in male.

There are limitations to our study. 1. The number of patients in the study group was relatively few. 2. The number of patients was not homogeneous in the frail, pre-frail, and not-frail groups (The harmonic mean of the group sizes is used). 3. The effect of our patients' comorbidities on frailty is not fully known, even if comorbidities are equally distributed in the entire patient group.

5. Conclusions

In this study, frail patient prevalence in T2DM was consistent with the literature. In addition to the literature another important outcome, pre-frail patient prevalence was found more than frail and not-frail group. Glucose regulations of frail and pre-frail diabetic patients should be approached exhaustively by clinicians. Considering that pre-frail patients may be more common in patients with T2DM, treatment goals should be evaluated accordingly.

REFERENCES

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabet Res Clin Pract.* 2010;87:4-14.
2. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabet.* 2008;26:77-82.
3. Wong E, Backholer K, Gearon E et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:106-14.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752-62.
5. Morley J, Kim M, Haren M et al. Frailty and the aging male. *Aging Male.* 2005;8:135-40.
6. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47:193-200.
7. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2018;16:140.
8. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:819-29.
9. Yoon SJ, Kim KI. Frailty and Disability in Diabetes. *Ann Geriatr Med Res.* 2019;23:165-9.
10. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Pub Health.* 2009;99:673-9.

11. Cacciatore F, Testa G, Galizia G et al. Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta Diabetol.* 2013;50:251-60.
12. Hubbard R, Andrew M, Fallah N et al. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med.* 2010;27:603-6.
13. Saum K-U, Dieffenbach AK, Müller H et al. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:171-9.
14. Bouillon K, Kivimäki M, Hamer M et al. Diabetes risk factors, diabetes risk algorithms, and the prediction of future frailty: the Whitehall II prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:851. e1- e6.
15. Crow RS, Lohman MC, Titus AJ et al. Mortality risk along the frailty spectrum: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:496-502.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M57.
17. Chhetri JK, Zheng Z, Xu X et al. The prevalence and incidence of frailty in Pre-diabetic and diabetic community-dwelling older population: results from Beijing longitudinal study of aging II (BLSA-II). *BMC Geriatr.* 2017;17:47.
18. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T et al. An international position statement on the management of frailty in diabetes mellitus: summary of recommendations 2017. *J Frailty Aging.* 2018;7:10-20.
19. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019;394(10206):1365-75.
20. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48.
21. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative effectiveness for glycemic control in older adults with diabetes. *Curr Geriatr Rep.* 2017;6:175-86.
22. Steiner G. Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88:37-40.
23. Kocak MZ. Letter to the editor regarding the article 'Frailty and skeletal muscle in older adults with cancer'. *J Geriatr Oncol.* 2020;11:1041.
24. Peterson MD, McGrath R, Zhang P et al. Muscle weakness is associated with diabetes in older Mexicans: the Mexican health and aging study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:933-8.
25. Peterson MD, Zhang P, Choksi P et al. Muscle weakness thresholds for prediction of diabetes in adults. *Sport Med.* 2016;46:619-28.
26. McGrath R, Vincent BM, Al Snih S et al. The association between muscle weakness and incident diabetes in older Mexican Americans. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:452. e7-. e12.
27. Kocak MZ. Comment on "Frailty screening by Geriatric-8 and 4-meter gait speed test is feasible and predicts postoperative complications in elderly colorectal cancer patients". *J Geriatr Oncol.* 2021.
28. Machii N, Kudo A, Saito H, Tanabe H et al. Walking Speed is the Sole Determinant Criterion of Sarcopenia of Mild Cognitive Impairment in Japanese Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2020;9:2133.

Cyberostracism and Self-Esteem: A Study on Medical Faculty Students in Western Turkey

Siber Dışlanma ve Benlik Saygısı: Türkiye'nin Batısında Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yapılan Araştırma

Didem Oktar, Alaettin Unsal, Didem Arslantas, Aysegül Mutlu, Feyza Nehir Oznur Muz



Abstract

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

The technological advancements of this era made the use of Internet an essential part of our lives. It is known that the Internet is used for social media applications at most. It is thought that the use of social media has increased with the effect of decreasing face-to-face socialization due to the COVID-19 pandemic in the period, in which the present study was carried out. The use of social media plays an important role in the socialization and the development of belongingness and self-esteem in online groups but it also brings several threats with it. One of these threats is cyberostracism, which is defined as not belonging to a group in social media, being ignored, and being ostracized. The present study is a cross-sectional one carried out with students studying in the Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University in educational year of 2020-2021. Ethics committee approval was obtained. The study group involved 1092 students. Making use of the literature, a questionnaire form was prepared. The questionnaire was filled out online by students. The data analysis was performed using Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Spearman's Correlation Analysis, and Multiple Linear Regression Analysis. 593 (54.3%) of the students were female. Their ages were ranging between 17 and 27 years and the mean age was found to be 21.6 ± 2.0 years. The scores in the cyberostracism scale range between 14 and 70 points and the mean score was 24.8 ± 9.9 points. The social media applications used most during the day were Instagram, WhatsApp, and YouTube. In advanced analyses, character type, family type, devoting time for hobbies during the day, face-to-face communication with friends, behaviors of parents towards the participant, age of the first use of a smartphone, time of smartphone use in a day, and creating a social media membership by concealing the identity were found to be the predictors of cyberostracism. A negative relationship was found between students' level of cyberostracism and self-esteem. The increase in the use of internet and social media applications also brought the concept of "digital health" forward. This subject is important for public health. It is recommended to develop intervention programs in order to protect from the harmful effects of social media and decrease cyberostracism.

Keywords: Cyberostracism; ostracism; self-esteem; medical faculty; student

Özet

Çağımızın getirdiği teknolojik gelişmeler internet kullanımını hayatımızın vazgeçilemez bir parçası haline getirdi. İnternet kullanımının en sık sosyal medya uygulamaları kullanımı için olduğu bilinmektedir. Çalışmanın yapıldığı sürede yaşanan COVID-19 Pandemisinde yüz yüze sosyalleşmenin azalmasının da etkisiyle sosyal medya kullanımının arttığı düşünülmektedir. Sosyal medya uygulamaları kullanımı; çevirim içi gruplarda sosyalleşme, aidiyet duygusu ve benlik saygısının gelişmesinde önemli olmakla birlikte birçok tehlikeyi de beraberinde getirmektedir. Bu tehlikelerden biri sosyal medyada bir gruba dahil olamama, görmezden gelinme ve dışlanma şeklinde tanımlanan siber dışlanmadır. Çalışma 2020-2021 döneminde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi'nde öğrenim gören öğrencilerde gerçekleştirilen kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma grubu 1092 öğrenciden oluştu. Literatürden faydalanılarak bir anket form hazırlandı. Anket öğrenciler tarafından online olarak dolduruldu. Verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Spearman Korelasyon analizi ve Çoklu Doğrusal Regresyon analizi kullanıldı. Öğrencilerin 593'ü (%54.3) kadındı. Yaşları 17-27 arasında değişmekte olup, ortalama 21.6 ± 2.0 yıldır. Siberostracizm ölçeğinden alınan puanlar 14-70 arasında değişmekte olup ortalama 24.8 ± 9.9 puandı. Gün içerisinde en çok vakit geçirilen sosyal medya uygulamalarının instagram, whatsapp ve youtube idi. İleri analizde; kişilik tipi, aile tipi, gün içinde hobilerine vakit ayırma, arkadaşları ile yüz yüze iletişim, ebeveynlerinin kendine karşı davranışları, akıllı telefon ilk kullanma yaşı, günde akıllı telefon kullanma süresi ve sosyal medyada kimliğini gizleyerek üyelik oluşturma Siber dışlanma için prediktör olarak bulundu. Öğrencilerin siber dışlanma düzeyleri ile benlik saygısı düzeyleri arasında negatif bir ilişkili bulundu. İnternet ve sosyal medya uygulamalarının kullanımının artması ile dijital sağlık kavramı gündeme gelmiştir. Konu halk sağlığı açısından önemlidir. Sosyal medyanın zararlı etkilerinden korunmaya ve siber dışlanmayı azaltmaya yönelik müdahale programlarının geliştirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siber dışlanma; dışlanma; benlik saygısı; tıp fakültesi; öğrenci

Received 07.09.2021 Accepted 25.10.2021 Online published 26.10.2021

Correspondence:

Didem OKTAR
Eskisehir Osmangazi University
Faculty of Medicine Department of
PublicHealth, Eskisehir, Turkey
e-mail: ddmoktar@hotmail.com

1. Introduction

Thanks to various factors such as interactive use of social media, rapid access, and free expression of personal opinion, many individuals (especially the young individuals) carried a large portion of their lives into the digital environment (1).

The individuals' sources of access to the Internet gradually increase by means of the rapid and extraordinary advancements in technology (2). The ease of accessing the Internet because of the gradually increasing use of smartphones also comes with advantages and disadvantages (3).

Social media became an important communication instrument for the self-esteem development of young people by establishing communication, socializing, and expressing themselves by sharing posts (4). However, it also allows some persons to overexpose themselves and be aggressive more than normal (5). Furthermore, it forces individuals to stereotype and to ostracize the different persons; this might cause a delay in gaining the right identity at young ages when the self-esteem develops (3).

Ostracism, which is a universal social phenomenon in societal life, is very common among young individuals (6). Ostracism is defined as being ignored by one or more individuals, being overlooked, and not being involved in a group (7). Cyberostracism is, however, the ostracism observed or perceived in non-face-to-face communication (e-mail, social media, WhatsApp groups, etc.) and might be on purpose or arise from a technological problem (8).

Considering that many individuals spend a long time in social media nowadays, it can be seen that the effects of cyberostracism would be as high as or higher than physical and social ostracism and the importance of this subject will increase gradually. For this reason, the number of studies on cyberostracism has increased in recent years (9, 10). In previous studies, it was reported that, when subjected to cyberostracism, individuals feel bad and lose their self-esteem and sense of belonging (8, 11). Within this context, ostracism may cause mental problems

such as anxiety, depression, and anxiety disorders, loss of performance and motivation, and academic and professional failures (12).

As a result of the gradually increasing use of the Internet, the cyberostracism becomes an important public health problem. The low number of studies carried out on this subject in Turkey motivated us for this subject. This study carried out online, it was aimed to determine the level of cyberostracism among the students studying in a medical faculty in Turkey, to examine several variables thought to be related to this subject, and to analyze the relationship between cyberostracism and self-esteem.

2. Methods

Study Design, Population, and Sample Size

The present study is a cross-sectional study carried out in the spring semester of the educational year 2020-2021 on students studying at the Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University. The universe of this study consists of 1580 students studying at this faculty. No sampling was taken and it was aimed to reach the entire universe. Voluntariness was taken as the basis in participation and 488 (30%) students not accepting the participation or not completely answering the questionnaire questions were excluded and the study group involved 1092 students (70%).

Questionnaire and Data Collection

By making use of the literature, a questionnaire form was prepared as a data collection instrument (2, 13-16). The questionnaire form consists of three sections. The first section incorporates students' several sociodemographic characteristics and several variables thought to be related to cyberostracism. In this study, A-type character was defined as flurried, enthusiastic, competitive, and impatient, whereas B-type character was defined as calm, planned, systematic, and patient. The second section consists of the items of the Cyberostracism Scale and the third section includes the items of the Rosenberg Self-Esteem Scale. The form

was sent online to the students via the WhatsApp application. The consent of students volunteering for participation were obtained.

Cyberostracism Scale

It was developed by Hatun and Demirci in 2020 in order to assess the level of cyberostracism. The scale consists of 14 5-point Likert-type items and it has three sub-dimensions as Cyber Direct Excluded (1-4), Cyber Indirect Excluded (5-8), and Cyber Ignored (9-14). The scale includes no reverse-scored item. The answers given to the items were as follows: 1 – never, 2 – rarely, 3 – sometimes, 4 – mostly, and 5 – always. The total score ranges between 14 and 70 points; the higher the score is, the higher the level of cyberostracism in terms of the total scale and its sub-dimensions (15).

Rosenberg Self-Esteem Scale

The reliability and validity of the scale, which was developed by Rosenberg in 1963 in order to assess the level of self-esteem, in the Turkish language was tested in 1986 by Çuhadaroğlu. The scale consists of 10 4-item Likert-type propositions and items 1,2,4,6, and 7 are positive and 3, 5, 8, 9, and 10 are negative. The answers for negative items are as follows: 4 – I completely agree, 3 – I agree, 2 – I do not agree, and 1 – I do not agree at all, whereas the positive items are answered oppositely. The total score ranges between 10 and 40 points and the increasing scores refer to the increasing level of self-esteem (16, 17).

Statistical Analysis

The data obtained were analyzed using SPSS (v15.0) statistical package software. All the variables examined here were expressed as numbers and percentages. The normality of the distribution of scores from the Cyberostracism Scale, which is the dependent variable of this study, was tested using the Shapiro Wilk test. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Spearman's Correlation analysis, and Multiple Linear Regression analysis. In regression analysis, in order to approximate the score distribution to the normal, the logarithms of scale and sub-dimensions were taken before establishing the model. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Ethics Approval

Before the study, the ethics committee approval was obtained from Eskisehir Osmangazi University's Non-Interventional Clinical Researches Ethics Committee (date: 04.06.2021, number: E-25403353-050.99-174633).

3. Results

The total scores in the Cyberostracism Scale range between 14 and 70 points and the mean score was found to be 24.8 ± 9.9 points (median: 22.0 points). The distribution of students' scores from the Cyberostracism Scale in total and its sub-dimensions is presented in Table 1.

Table 1. The distribution of students' scores from the Cyberostracism Scale in total and its sub-dimensions

The Cyberostracism Scale's Sub-Dimensions	The Cyberostracism Scale Score Median (Min-Max)
Cyber Direct Exclusion	7.0 (4.0-20.0)
Cyber Indirect Exclusion	6.0 (4.0-20.0)
Cyber Disregard	9.0 (6.0-30.0)
Total	22.0 (14.0-70.0)

Of the study group, 593 (54.3%) were female and 499 (45.7%) were male. The ages of participants were ranging between 17 and 27 years and the mean age was found to be

21.6 ± 2.0 years. It was determined that 51.6% of students were at 1st, 2nd and 3rd year of university, 51.3% reported that they have A-type character, 66.3% were living in a nuclear

family, and 57.8% reported that they have middle family income level. The distribution of the scores of participants in study group

from the Cyberostracism Scale by certain sociodemographic characteristics is presented in Table 2.

Table 2. The distribution of the scores of participants in study group from the Cyberostracism Scale by certain sociodemographic characteristics

Some Sociodemographic Characteristics	n (%)	The Cyberostracism Scale Score Median (Min-Max)	Test Value z / KW; p
Age Group (year)			
≤ 20	342 (31.3)	22.0 (14.0-70.0)	1.352; 0.509
21-22	360 (33.0)	22.0 (14.0-51.0)	
≥ 23	390 (35.7)	22.0 (14.0-62.0)	
Gender			
Female	593 (54.3)	22.0 (14.0-70.0)	-2.023;0.043
Male	499 (45.7)	21.0 (14.0-62.0)	
Grade			
1-2-3	564 (51.6)	21.0 (14.0-70.0)	0.741;0.459
4-5-6	528 (48.4)	23.0 (14.0-62.0)	
Type of personality			
A	560 (51.3)	23.0 (14.0-70.0)	-2.604;0.009
B	532 (48.7)	21.0 (14.0-52.0)	
Family Type			
Nuclear	724 (66.3)	21.0 (14.0-62.0) ^a	18.262;<0.001
Extended	264 (24.2)	25.0 (14.0-56.0) ^b	
Fragmented	104 (9.5)	23.0 (14.0-70.0) ^{a,b}	
Family income status			
High	367 (33.6)	21.0 (14.0-56.0) ^a	19.441;<0.001
Middle	631 (57.8)	22.0 (14.0-70.0) ^a	
Low	94 (8.6)	28.0 (14.0-56.0) ^b	
Total	1092 (100.0)	22.0 (14.0-70.0)	

a, b, c; The difference between groups that do not have the same letter in each column is significant (p<0.05)

It was determined that 50.2% were spending time for their hobbies during the daytime, 45.1% have friends generally from the same sex, 56.2% have bad face-to-face communication with their friends, 69.8% reported their parents' behaviors towards them as positive, 31.9% have used a smartphone at the age of 12 years or younger

for the first time, 49.7% were using a smartphone for 5 hours or longer a day, and 29.9% created a social media membership by concealing their identities. The distribution of study group participants' scores in the Cyberostracism Scale by several variables, which are thought to be related with the cyberostracism, is presented in Table 3.

Table 3. The distribution of study group participants' scores in the Cyberostracism Scale by several variables, which are thought to be related with the cyberostracism

Some Variables Considered to be Associated with the Cyberostracism	n (%)	The Cyberostracism Scale Score Median (Min-Max)	Test Value z / KW; p
Spending Time For Their Hobbies During The Daytime (Doing sports, playing musical instruments, etc.)			
Yes	548 (50.2)	21.0 (14.0-62.0)	3.704;<0.001
No	544 (49.8)	23 (14.0-70.0)	
Gender Distribution in the Fellowship			
Predominantly same-sex	493 (45.1)	22.0 (14.0-70.0)	1.375;0.503
Predominantly of the opposite sex	323 (29.6)	23.0 (14.0-56.0)	
Balanced number	276 (25.3)	21.0 (14.0-56.0)	
How She Describes Her Face-to-Face Communication with Her/His Friends			
Good	478 (43.8)	20.0 (14.0-56.0)	4.047;<0.001
Bad	614 (56.2)	23.0 (14.0-70.0)	
How Her Parents Evaluate Their Behavior Towards Herself/Himself			
Positive	762 (69.8)	21.0 (14.0-56.0)	-6.163;<0.001
Negative	330 (30.2)	28.0 (14.0-70.0)	

Smartphone First Use Age (years)			
≤ 12	348 (31.9)	25.0 (14.0-56.0)	-6.527;<0.001
≥ 13	744 (68.1)	21.0 (14.0-70.0)	
Smartphone Usage Time per Day (hours)			
≤ 4	549 (50.3)	21.0 (14.0-56.0)	5.933;<0.001
≥ 5	543 (49.7)	24.0 (14.0-56.0)	
Membership Story Created by Hiding Your Identity on Social Media			
Yes	326 (29.9)	29.0 (14.0-70.0)	-10.850;<0.001
No	766 (70.1)	20.0 (14.0-62.0)	
Total	1092 (100.0)	22.0 (14.0-70.0)	

In the present study, the social media applications that the students use at most were found to be Instagram (26.2%), WhatsApp (25.0%), and YouTube (18.5%). The social media applications that the students use are presented in Table 4.

Table 4. The social media applications that the students use

Social Media Applications	n*	%
Instagram	857	26.2
Whatsapp	818	25.0
Youtube	607	18.5
Twitter	421	12.9
Facebook	211	6.4
Telegram	157	4.8
Tiktok	92	2.8
Snapchat	48	1.5
Pinterest	33	1.0
Discort	31	0.9
Total	3275	100

*The numbers are evaluated on the answers given, not on the individuals.

In the multiple linear regression analysis, it was determined that having a type-A personality, living in a large family, not spending time on hobbies during the day, having poor face-to-face communication with friends, negative attitudes of parents towards their children, using a smartphone 12 and under 5 hours or more of using the phone and

the presence of a membership created by hiding one's identity on social media were found to be predictors of the Cyberostracism scale score ($p<0.05$). The results of multiple linear regression analyses established using the variables, which were found to be related to the level of cyberostracism, are presented in Table 5.

Table 5. The results of multiple linear regression analyses established using the variables, which were found to be related with the level of the cyberostracism

Variables Detected to be Associated with the Level of the Cyberostracism	The Cyberostracism Scale			
	Standardize beta	Unstandardize beta	%95 CI	p
Gender	0.014	0.005	-0.013-0.022	0.609
Type of personality	0.062	0.020	0.003-0.038	0.025
Family Type	0.065	0.013	0.002-0.023	0.019
Family income status	0.039	0.011	-0.004-0.026	0.165
Spending Time For Their Hobbies During The Daytime	0.088	0.029	0.011-0.047	0.002
Face to Face Communication with Friends	0.110	0.036	0.018-0.055	<0.001
Her Parents' Behavior Against Herself/Himself	0.150	0.054	0.035-0.073	<0.001
Smartphone First Use Age	0.148	0.052	0.033-0.072	<0.001
Smartphone Usage Time per Day	0.112	0.037	0.019-0.055	<0.001
Creating a Membership by Hiding Your Identity on Social Media	0.291	0.105	0.085-0.125	<0.001
R ²		0.212		<0.001
F		30.400		

CI: Confidence interval

The scores of study group participants in Rosenberg Self-Esteem Scale ranged between 10 and 40 points and the mean score was found to be 20.4 ± 5.4 points and the median score to be 21.0 (10.0-40.0) points. A positive and medium-level relationship was found

between students' scores in the Cyberostracism Scale and Rosenberg Self-Esteem Scale ($r: 0.49$, $p: 0.001$). The distributions of students' scores in Cyberostracism Scale and Rosenberg Self-Esteem Scale are illustrated in Figure 1.

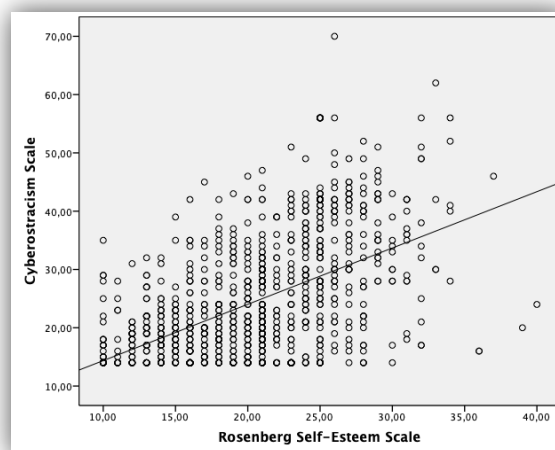


Figure 1. The distributions of students' scores in Cyberostracism Scale and Rosenberg Self-Esteem Scale

4. Discussion

Cyberostracism is an important public health problem. From this aspect, it is important to define cyberostracism, to determine the risk factors, and to examine the effects on individuals in different populations. Given the present study, it can be stated that the effect of cyberostracism was at a medium level among the medical faculty students.

There also are studies reporting that the problematic use of the Internet and the Internet addiction are more common among men (18, 19). For this reason, men are expected to have more problems in a virtual environment (cyberostracism). In a study carried out by Niu et al. on 1626 adolescents, the level of cyberostracism was reported to be higher (20). Similar results were reported in a previous study carried out in Turkey on university students (15). In the present study, different from the literature, the level of cyberostracism was found to be higher among women. In some of the studies, it was reported that there was no difference between the cyberostracism levels of men and women (21, 22). The reason for differences between the results reported in various studies may include the differences in measurement tools and

preferred social media applications. The fact that the studies were conducted in different socio-cultural groups may also have resulted in this result.

Since the persons having A-type characters are flurried, enthusiastic, competitive, and impatient, they are predicted to tend to risky behaviors, and these individuals are expected to have a higher level of cyberostracism. Moreover, in the present study, it was determined that the cyberostracism level of those having A-type characters was higher. In literature, no study relating cyberostracism to the character types could be found.

It is thought that the individuals living in large families might have stricter intra-familial control mechanisms and it might prevent their face-to-face and online communication development. The individuals living in such families are expected to have a higher level of cyberostracism. In the present study, the cyberostracism level among the participants living in large families was found to be higher than those living in nuclear families. Literature information on the subject could not be found.

Poverty negatively affects mental health and it poses a risk factor from the aspect of peer victimization (23). The students with poor familial income status are assumed to not be able to sufficiently express themselves in social life and they are expected to be subjected to the high level of cyberostracism. In the present study, the level of cyberostracism was found to be higher among the participant having such a familial income level.

It is known that individuals, who cannot have a healthy relationship with parents and live a conflict with them, spend more time in a virtual environment and they are more vulnerable to cyber threats (24). A similar result was reported in a study carried out by Buelga et al. (25). Similar to the literature, it was determined in the present study that the level of cyberostracism was higher among the students considering the attitudes of their parents towards them as negative.

Internet addiction, which is observed as a result of long and unconscious use of a smartphone, also causes several negative results such as cyberostracism (22, 26). In the present study, the level of cyberostracism was found to be higher among those having the age of first smartphone use at 12 years or younger and those spending 5 hours/day or more with a smartphone. A similar result was reported in a previous study carried out by Ni and Yan in China (27).

The virtual environments, which allow the creation of membership by concealing the real identity through fake names or pictures, also bring several cyber threats with them (28). In a study carried out by Gölcü et al. on university students, 1/3 of the participants stated that they have created an account using a different name in social media (29). A similar result was achieved in the present study and the level of cyberostracism was found to be higher in this group.

Among the young individuals, who are still at the age when the skill of coping with stress that is one of the mental problems arising from the exclusion, the peer relationships are given more importance when compared to adults and they might have emotional

problems more in case of exclusion (30). In the present study, the level of cyberostracism was found to be higher among the students having a poor face-to-face relationship with friends.

In parallel with the advancement of technology, a new social media application is introduced every day. In the present study, the social media applications that the students use most frequently were found to be Instagram, WhatsApp, and YouTube. In a previous study carried out in Turkey, the most frequently used social media applications were reported to be Instagram, YouTube, and Twitter, respectively (31), whereas the most frequently used social media applications in the USA were reported to be Facebook, Twitter, and Pinterest, respectively (32). In a study carried out in South Africa, the most frequently used apps were found to be WhatsApp, Facebook, and YouTube (33). The difference between the results reported might be the diversity of social media apps, time of the study, the sociocultural structure of countries, and tendencies of individuals.

Self-esteem is an important factor in an individual's behaviors and preferences in social life and in perceiving events. Low self-esteem is known to have a negative relationship with perceived exclusion (34). It is thought that feeling ostracized in an environment with limited self-expression chance would threaten self-esteem more than the face-to-face environments. In the present study, a negative relationship was found between students' levels of cyberostracism and self-esteem. In a previous study carried out by Schneider et al., it was reported that the participants ostracized in social media have lower self-esteem when compared to those, who are not subjected to cyberostracism (35). In studies carried out on Facebook, it was reported that the levels of self-esteem and sense of belonging among the experimentally ostracized individuals were found to be lower (11, 36). In a previous study, Filipkowski et al. reported that there was no change in self-esteem levels of individuals subjected to cyberostracism (21).

Given the fact that the use of the Internet and social media gradually increases nowadays,

the results reported here are very important. Interventions addressing the protection from harmful effects of social media, which is an integral part of our lives, on individuals and to decrease cyberostracism should be planned.

5. Conclusions

In the present study, it can be seen that cyberostracism is an important public health problem. The character type, family type, devoting time for hobbies during the day, face-to-face communication with friends, behaviors of parents towards the participant,

age of the first use of a smartphone, time of smartphone use in a day, and creating a social media membership by concealing the identity were found to be the predictors of cyberostracism.

More comprehensive studies on cyberostracism, which is a new concept for digital health, should be carried out. It is thought that the public health policies to be developed for decreasing the level of cyberostracism would contribute to future physicians for achieving a higher level of self-esteem.

REFERENCES

1. İnce M, KOÇAK MC. Üniversite öğrencilerinin sosyal medya kullanım alışkanlıkları: Necmettin Erbakan Üniversitesi örneği. *Karabük Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2017;7:736-49.
2. Güney M, Taştepe T. (2020). Ergenlerde Sosyal Medya Kullanımı ve Sosyal Medya Bağımlılığı. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;9:183-90.
3. Kırık AM. Aile Ve Çocuk İlişkinde İnternetin Yeri: Nitel Bir Araştırma. 2014;3:337-47
4. Özdemir SS, Özdemir M, Polat E, Aksoy R. Sosyal Medya Kavramı Ve Sosyal Ağ Sitelerinde Yer Alan Online Reklam Uygulamalarının İncelenmesi. *Ejovoc (Electronic Journal of Vocational Colleges)*. 2014;4:58-64.
5. Suler J. The online disinhibition effect. *Cyberpsychology & behavior*. 2004;7:321-6.
6. Zhang X, Dai L. The relationship between neuroticism and experience of workplace ostracism in new employees. *Open Journal of Social Sciences*. 2015;3:80.
7. Williams KD, Nida SA. Ostracism: Consequences and coping. *Current Directions in Psychological Science*. 2011;20:71-5.
8. Williams KD, Cheung CK, Choi W. Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet. *Journal of personality and social psychology*. 2000;79:748.
9. Wesselmann ED, Bagg D, Williams KD. "I feel your pain": The effects of observing ostracism on the ostracism detection system. *Journal of Experimental Social Psychology*. 2009;45:1308-11.
10. Gonsalkorale K, Williams KD. The KKK won't let me play: Ostracism even by a despised outgroup hurts. *European Journal of Social Psychology*. 2007;37:1176-86.
11. Reich S, Schneider FM, Heling L. Zero Likes–Symbolic interactions and need satisfaction online. *Computers in Human Behavior*. 2018;80:97-102.
12. Erdemli Ö, Kurum G. Okul Yöneticisi ve Öğretmenlerin Gözünden Okulda Dışlanma: Nedenleri ve Sonuçları Ostracism at School from School Administrators' and Teachers' point of view: Causes and Results. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2021;36:350-68
13. Kaşıkçı F, Denli ÖS, Karaman NG. Gençlerde Sosyal Medya Bağımlılığı ve Sosyal Dışlanma: Öz-Kontrolün Aracılık Rolünün Değerlendirilmesi. *Başkent University Journal of Education*. 2021;8:147-59.
14. Öztosun, A. Ergenlerde algılanan sosyal destek ve sosyal dışlanma deneyimlerinin internet bağımlılığını yordayıcılığı (Master's thesis, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı). 2018
15. Hatun O, Demirci İ. Developing the Cyberostracism Scale and Examining its Psychometric Characteristics. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2020:1-20.
16. Rosenberg M. 2. The Measurement of Self-Esteem. Society and the adolescent self-image: Princeton University Press; 2015. p. 16-36.
17. Çuhadaroğlu, F. Adolesanlarda benlik saygısı. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara. 1986
18. Batıgün AD, Kılıç N. İnternet Bağımlılığı ile Kişilik Özellikleri, Sosyal Destek, Psikolojik Belirtiler ve Bazı Sosyo-Demografik Değişkenler Arasındaki İlişkiler. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2011;26:1-13
19. Durkee T, Kaess M, Carli V, Parzer P, Wasserman C, Floderus B, et al. Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: demographic and social factors. *Addiction*. 2012;107:2210-22.

20. Niu G-F, Zhou Z-K, Sun X-j, Yu F, Xie X-C, Liu Q-Q, et al. Cyber-ostracism and its relation to depression among Chinese adolescents: The moderating role of optimism. *Personality and Individual Differences*. 2018;123:105-9.
21. Filipkowski KB, Smyth JM. Plugged in but not connected: Individuals' views of and responses to online and in-person ostracism. *Computers in Human Behavior*. 2012;28:1241-53.
22. Tas B, Öztosun A. Predictability of Internet Addiction with Adolescent Perception of Social Support and Ostracism Experiences. *Turkish Online Journal of Educational Technology-TOJET*. 2018;17:32-41.
23. Jiang S. Psychological well-being and distress in adolescents: An investigation into associations with poverty, peer victimization, and self-esteem. *Children and Youth Services Review*. 2020;111:104824.
24. Çırak ZD, Yetiş G, Gürbüz P. Üniversite Öğrencilerinin İnternet Kullanımlarının Aile İlişkileri Ve Sorumluluklarını Yerine Getirmelerindeki Etkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*. 2018;6:1-8.
25. Buelga S, Martínez-Ferrer B, Cava MJ. Differences in family climate and family communication among cyberbullies, cybervictims, and cyber bully-victims in adolescents. *Computers in Human Behavior*. 2017;76:164-73.
26. Poon K-T. Unpacking the mechanisms underlying the relation between ostracism and Internet addiction. *Psychiatry research*. 2018;270:724-30.
27. Ni X, Yan H, Chen S, Liu Z. Factors influencing internet addiction in a sample of freshmen university students in China. *Cyberpsychology & behavior*. 2009;12:327-30.
28. Erbiçer ES. Siber Zorbalık ve Siber Mağduriyetin Sosyal Uyuma ve Bazı Demografik Değişkenlere Göre İncelenmesi. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2019:1-24.
29. Gölcü A, Balcı Ş, Gölcü AA. Sosyal Medya Kullanımı İle Kendini Gizleme ve Yaşam Doyumu Arasında Bir Bağlantı Var mı? *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2019;21:173-90.
30. Sebastian C, Viding E, Williams KD, Blakemore S-J. Social brain development and the affective consequences of ostracism in adolescence. *Brain and cognition*. 2010;72:134-45.
31. Aktaş B, Kadir K, Turan AH. Üniversite Öğrencilerinin Sosyal Medya Kullanım Tercihlerinin İncelenmesi. *Yönetim Bilişim Sistemleri Dergisi*. 2019;5:1-15.
32. Jesse GR, editor Smartphone and app usage among college students: Using smartphones effectively for social and educational needs. Proceedings of the EDSIG Conference; 2015.
33. Chukwuere JE, Mbukanma I, Enwereji PC. The financial and academic implications of using smartphones among students: A quantitative study. *Journal of Economics and Economic Education Research*. 2017;18:1-26
34. Leary MR, Tambor ES, Terdal SK, Downs DL. Self-esteem as an interpersonal monitor: The sociometer hypothesis. *Journal of personality and social psychology*. 1995;68:518.
35. Schneider FM, Zwillich B, Bindl MJ, Hopp FR, Reich S, Vorderer P. Social media ostracism: The effects of being excluded online. *Computers in Human Behavior*. 2017;73:385-93.
36. Tobin SJ, Vanman EJ, Verreynne M, Saeri AK. Threats to belonging on Facebook: Lurking and ostracism. *Social Influence*. 2015;10:31-42.

Discontinuation of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Retrospective Analysis

Parkinson Hastalığı'nda Dopamin Agonistlerinin Kesilmesi: Retrospektif Bir Analiz

¹Fazma Nazli Durmaz,²Muge Kuzu, ¹Ozlem Aykac, ¹Serhat Ozkan

¹Department of Neurology, Eskişehir
Osmangazi University Faculty of Medicine,
Eskişehir, Turkey

²Department of Neurology, Lokman Hekim
University Faculty of Medicine, Ankara,
Turkey

Abstract

The most significant difficulty in dopamine agonist (DA) treatment is its adverse effects which may outweigh its efficacy or even be disabling leading to discontinuation. Limited data is available to provide a head-to-head comparison of the discontinuation rates for DAs. We aimed to investigate the prevalence and characteristics of the discontinuation of pramipexole and ropinirole treatments and to determine the risk factors related to their discontinuation in patients with Parkinson's disease (PD). The data of 329 patients that underwent DA treatment (pramipexole or ropinirole) were retrospectively determined. Demographics, disease duration, levodopa equivalent dose, dopamine agonist dosage, related adverse effects, duration of DA treatment, and the Hoehn and Yahr (HY) scale scores were compared between the two DA groups. The rate of discontinuation of the DAs due to adverse effects was 51.6%. Psychiatric side effects (14.3%) were the most common reason for discontinuation, and impulse control disorders (ICD) and pedal edema were the other prominent reasons. The discontinuation rate was higher among the patients with HY stage 2 and 3 in the pramipexole group, increased age at onset, and increased disease duration. In the ropinirole group, ICD had higher prevalence. The odds ratio of the ICD risk was found to be 2.58 times higher in the ropinirole group. Common side effects such as daytime sleepiness, constipation, and headache were not found to be reasons for the discontinuation of DAs; rather, the patients mostly discontinued these treatments due to psychosis, impulse control disorder, and pedal edema. It is noteworthy that adverse effects led to the discontinuation of treatment in over half of the patients. Further prospective randomized controlled studies on the reasons for DA discontinuation and related risk factors will be beneficial.

Keywords: Discontinuation, dopamine agonists, Parkinson's disease, adverse effect

Özet

Parkinson hastalığında dopamin agonisti (DA) tedavisindeki en önemli zorluk, etkisinden daha ağır basabilen ve hatta tedavinin kesilmesine yol açabilen yan etkileridir. DA'lar için kesilme oranlarının bire bir karşılaştırılan çalışmaları ise çok sınırlıdır. Parkinson hastalığı (PH) olan hastalarda pramipeksol ve ropinirol tedavilerinin kesilme sıklığını ve özelliklerini araştırmayı ve bunların kesilmesine ilişkin risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık. DA tedavisi (pramipeksol veya ropinirol) uygulanan 329 hastanın verileri geriye dönük olarak belirlendi. İki DA grubu arasında demografik özellikler, hastalık süresi, levodopa eşdeğer dozu, dopamin agonist dozu, ilgili yan etkiler, DA tedavi süresi ve Hoehn ve Yahr (HY) ölçek skorları karşılaştırıldı. Olumsuz etkilere bağlı olarak DA'lerin kesilme oranı % 51,6 idi. Psikiyatrik yan etkiler (%14,3) tedaviyi bırakmanın en sık nedeniyken, dürtü kontrol bozuklukları (DKB) ve pedal ödemi diğer öne çıkan nedenlerdi. Pramipeksol grubunda HY evre 2 ve 3 olan hastalarda tedaviyi bırakma oranı daha yüksekti, yine başlangıç yaşı ve hastalık süresi arttıkça bırakma oranı artmaktaydı. Ropinirol grubunda DKB daha yüksek prevalansa sahipti. Gündüz uyukluluk, kabızlık ve baş ağrısı gibi sık görülen yan etkiler DA'lerin kesilmesinin nedeni olarak bulunmadı; daha ziyade psikoz, dürtü kontrol bozukluğu ve pedal ödemi nedeniyle hastalar bu tedavileri çoğunlukla bırakmıştı. Hastaların yarısından fazlasında yan etkilerin tedavinin kesilmesine yol açması dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi kesilmesi, dopamin agonistleri, Parkinson hastalığı, yan etki

Correspondence:

Fatma Nazlı DURMAZ
Department of Neurology, Eskişehir
Osmangazi University Faculty of
Medicine, Eskişehir, Turkey
e-mail: doktornazli@hotmail.com

Received 26.05.2021 Accepted 18.08.2021 Online published 24.08.2021

1. Introduction

Dopamine agonists (DAs) have been proven to effectively treat the motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD). These molecules are the first-line treatment for relatively early-onset (<65 years) PD cases without dementia, since they delay levodopa-related motor complications [1]. The greatest difficulty in the use of DAs is their adverse effects which may outweigh their efficacy or even be disabling. The most common side effects are nausea, hypotension (orthostatic), impulse control disorders, daytime sleepiness, psychosis, and pedal edema, which can develop in any stage of the treatment and lead to discontinuation [2]. However, there are only a few studies in the literature that provide a head-to-head comparison of the discontinuation rates of DAs [3,4]. In addition, the differences between DAs with regard to the frequency and severity of their adverse effects are yet to be fully elucidated. Therefore, our study primarily aimed to investigate the prevalence and characteristics of the discontinuation of pramipexole and ropinirole treatments in patients with PD. The secondary aim of our study was to determine the risk factors related to the discontinuation of these treatments.

2. Material and Methods

In this study, the data of 596 patients with PD were retrospectively evaluated from the outpatient records of the movement disorders unit of the neurology department of Osmangazi University Medical Faculty between 2008 and 2018. The PD diagnosis was based on the United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria [5]. Patients with a diagnosis of vascular parkinsonism and those with drug-induced or atypical parkinsonism were excluded. Patients without any DA treatment and/or DA treatment history other than ropinirole and pramipexol were also excluded. Of the 596 patients, 329 were determined to have undergone DA treatment with pramipexole extended release or ropinirole.

The demographic data, disease duration, levodopa equivalent dose (LEDD), dopamine agonist dosage, related adverse effects, duration of DA treatment, and the Hoehn and Yahr (HY) scale scores of these patients when experiencing side effects were recorded from the hospital database, and the data were compared between the ropinirole and pramipexole treatment groups.

Ethical aspects

This study was approved by the local ethics committee of Osmangazi University (protocol number: 25403353-050.99-E46792).

Statistical analysis

The Shapiro-Wilk normality test was applied for continuous variables. Variables with a normal distribution were analyzed with the independent-samples t-test and expressed as mean \pm standard deviation. For variables without a normal distribution, the Mann-Whitney U test was applied, and the data were expressed as median (25-75%) values. The chi-square test was conducted for the analysis of categorical variables expressed as frequency and percentages. Spearman's correlation test was used to test the relationship between variables. SPSS Statistics v. 22.0 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL) was used for the risk factor analysis. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

The descriptive data of the patients who underwent DAs treatment is provided in Table 1. There were no statistical differences between the two DA groups in terms of age, sex, H&Y score, treatment duration, and LEDD, and only disease duration was significantly longer in the pramipexole group ($p = 0.005$). These results indicated that the data of the two groups were similar.

Table 1. Demographic data of the patients

	Ropinirole group (n=80)	Pramipexole group (n=249)	p value	Total (n=329)
Age years				
Mean ± SD	63.6 ± 9.4	64,1 ± 10.3	0.81 ^a	64 ± 10.1
Median (min-max)	62 (37-88)	64(35-90)		64 (35-90)
Sex (n-%)				
Male	41 (51.2)	131 (52.6)	0.90 ^b	172 (52.3)
Female	39 (48.8)	118 (47.4)		157 (47.7)
Hoehn & Yahr stage (n-%)				
1	16 (20)	57 (22.9)		72 (22.2)
2	25 (31.3)	95 (38.2)	0.36 ^b	120 (36.5)
3	29 (37.3)	75 (30.1)		104 (31.6)
4	10 (12.5)	19 (7.6)		29 (8.8)
5	-	3 (1.2)		3 (0.9)
Disease duration, years Mean ± SD	10.36 ± 5.5	8.65 ± 5.45	0.01^c	9.07 ± 5.51
Median (min-max)	9 (2-33)	7 (1-31)		8 (1-33)
Treatment duration, years				
Mean ± SD	5.4 ± 3.2	5.5 ± 0.4	0.19 ^c	5.1 ± 3.47
Median (min-max)	5 (0.3-12)	4 (0.3-15)		5 (0.3-15)
LEDD mean ± SD	1103.0 ± 49.1	976.6 ± 523.5	0.06 ^a	1007.4 ± 517.9
DA-LEDD mean ± SD	317.3 ± 158.0	309.6 ± 125.6	0.659 ^a	311.0 ± 191.9

SD, standard deviation; LEDD, levodopa equivalent daily dose; DA-LEDD, dopamine agonist levodopa equivalent daily dose.

a: Independent-samples t-test; b: Chi-square test; c: Mann-Whitney U

The rate of the discontinuation of the DAs due to adverse effects was 51.6% (169/329). When all the patients were evaluated (n=329), psychiatric side effects were the most common reason for discontinuation, seen in a total of 47 patients (14.3%). A total of 39 (11.9%) patients discontinued treatment due to impulse control disorder (ICD), 33 (10.0%) due to pedal edema, 18 (5.5%) due to deep brain stimulation treatment (DBS), 12 (3.6%) due to dementia, 10 (3.0%) due to headache/somnolence, and nine (2.7%) for other reasons.

When the ropinirole- and pramipexole-treated patient groups were compared, there was no statistically significant difference according to the discontinuation rate when all the reasons

for discontinuation were evaluated together (p > 0.05). Forty-eight (59.2%) of the 80 patients using ropinirole and 121 (48.5%) of the 249 patients using pramipexole discontinued treatment due to adverse effects or DBS treatment. When evaluated separately, the rate of discontinuation due to ICD was significantly greater in the ropinirole group compared to the pramipexole group (p = 0.049). There were no statistically significant differences between the groups in terms of psychiatric side effects (hallucinations, delusions, and psychosis), headache, pedal edema, dementia, discontinuation due to DBS or other reasons (p > 0.05). The prevalence of each adverse effect and their comparison between the groups are presented in Table 2.

Table 2. Reasons for discontinuation in the ropinirole and pramipexole groups

Side Effect	Ropinirole (n, %)	Pramipexole (n, %)	p**
Drug discontinued	48 (59.2)	121 (48.5)	0.08
		N (%)	P
Psychiatric side effects (hallucinations, delusions, and psychosis)	13 (27.1)	34 (25.3)	0.87**
Headache/somnolence	1 (2.1)	9 (7.4)	0.18**

Pedal edema	7 (14.6)	26 (21.5)	0.31**
Dementia	2 (4.2)	10 (8.3)	0.34*
Impulse control disorder	16 (33.3)	22 (18.2)	<0.01*
Deep brain stimulation	4 (8.3)	15 (12.4)	0.59*
Other	5(10.4)	5 (4.1)	0.15*

*p** = 0.261

*Fisher's exact Test

** Chi-square test

The discontinuation rate was found to be higher in patients with HY stage 2 and 3 in the pramipexole group and those with increased age at disease onset and increased disease duration ($p < 0.05$). In contrast, in the ropinirole group, there was no significant difference in discontinuation frequency according to the HY stages.

Risk factors of discontinuation

In the ropinirole group, 11.9% of the patients discontinued treatment due to ICD, which was higher than observed in the pramipexole

group. The odds ratio of the ICD risk was 2.58 times higher in the ropinirole group.

According to the results of the logistic regression analysis, the prevalence of ICD was 2.5 times greater in the males compared to the females for the whole sample, and 5.5 times greater in the ropinirole group. Early onset of the disease, disease duration, treatment duration, and patient age were not found to be risk factors. The descriptive data of the patients who discontinued DA therapy are summarized in Table 3.

Table 3. Demographic data of the patients that discontinued dopamine antagonist treatment

	Ropinirole group (n=48)	Pramipexole group (n=121)	Total (n=329)
Age -years	64.6 ± 10.1	67.2 ± 10.3	66.4 ± 10.3
Mean ± SD	63 (37-88)	68 (36-90)	66 (36-90)
Median (min-max)			
Sex (n-%)			
Male	27 (56.3)	58 (47.2)	85 (50.3)
Female	21 (43.8)	63 (52.1)	84 (49.7)
Disease duration, years (mean ± SD)	11.2 ± 6.1	9.9 ± 5.3	10.3 ± 5.5
Median (min max)	10 (2-33)	9 (2-26)	9 (2-33)
Treatment duration years, Mean ± SD	5.3 ± 3.8	5.415 ± 3.5	5.4 ± 3.6
Median (min-max)	4.5 (0.3-12)	5 (3-15)	5.(0.3-15)
LEDD			
Mean ± SD	1092.7 ± 482.8	1020.1 ± 549.2	1040.9 ± 530.7
DA-LEDD			
Mean ± SD	289.6 ± 156.6	276.7 ± 129.8	280.4 ± 37.6

SD, standard deviation; LEDD, levodopa equivalent daily dose; DA-LEDD, dopamine agonist levodopa equivalent daily dose

While age and disease duration were not risk factors for discontinuation in the ropinirole group, they were found to be risk factors in

the pramipexole group ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). The comparison of the risk factors of discontinuation for both groups is summarized in Table 4.

Table 4. Association between risk factors and drug discontinuation in ropinirole and pramipexole groups

	Pramipexol p values	Ropinirole p values
Age	<0.001	0,273*
Gender	0.37**	0.151**
Disease duration	0.001*	0.096*
Treatment duration	0.078*	0.732*
Levodopa equivalent daily dose	0.205*	0.820*

* Independent-samples t-test

** Pearson's chi-Square test

Statistically significant at $p < 0.05$ *Dopamine agonists-levodopa equivalent daily dose: 0.000* p/ r*

4. Discussion

Although the side effects of DAs are well defined, the frequency of drug discontinuation due to side effects has not been sufficiently discussed. This study focused on the frequency and causes of DA discontinuation. The discontinuation rate was determined to be 59.2% for ropinirole and 48.5% for pramipexole. In retrospective studies with a follow-up of up to three years, the rate of discontinuation was reported to range from 7 to 69% for ropinirole and 0 to 60% for pramipexole, which was consistent with our results [3,4].

Multicenter randomized, double-blind, controlled studies investigating the efficacy and safety and discontinuation reasons for pramipexole have reported a discontinuation rate of 4.8-12% due to adverse effects. However, these studies did not indicate the variety of adverse effects that resulted in discontinuation and evaluated data from a maximum of 33-week follow-up period [6–11]. The rate of discontinuation in our study was similar to previous retrospective studies, but our results were markedly higher than randomized controlled trials (RCTs). The follow-up periods of RCTs were much shorter compared to our study. For this reason, it may not be appropriate to compare them with our findings. Another possible reason is that increasing awareness of the adverse effects of DAs in recent years may have led patients and doctors to attach more importance to this subject and make a decision to discontinue these treatments.

In our study, psychiatric side effects and ICD were the most common reason for the discontinuation of DAs, which is also consistent with the literature [12]. In PD patients using dopamine agonists, psychiatric side effects (hallucinations, delusions, and psychosis) develop secondary to the activation of the dopaminergic receptors of the mesocorticolimbic pathway [3]. In RCTs, the prevalence of psychiatric side effects was 4–10.7% for pramipexole and 7% for ropinirole [6,10,11,13–16]. Both head-to-head comparison and placebo-controlled studies of DAs reported increased risk of hallucinations in pramipexole rather than ropinirole [17–19]. We did not come across a study in the literature that reported discontinuation due to psychosis; therefore, we were not able to conduct a direct comparison. In our study, the rate of discontinuation due to psychiatric side effects was 14.3% for the whole study group. Furthermore, psychiatric side effects constituted 27.8% of all reasons for discontinuation.

In studies on PD patients treated with DAs, the ICD prevalence have been reported in a wide range of 8-39% [1,14,20,21]. In our study, ICD was assessed with the Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, and the ICD prevalence among all patients was 10.9%, consistent with the literature. Although the incidence of ICD has been reported in previous studies, there is only one study that evaluated drug discontinuation due to ICD,

which reported this rate as 2.6% (31). In our study, treatment was conservatively discontinued in all patients who developed ICD ($n = 36$), which was the second most common reason for discontinuation, constituting 21.3% of all discontinuation cases.

When the discontinuation rate associated with ICD was evaluated separately for the ropinirole and pramipexole groups, the discontinuation rate was determined as 17% for ropinirole and 33.6% for pramipexole. In previous studies, the ICD prevalence has been reported to be 17.8-43.1% for pramipexole and 15.5-42% for the ropinirole group [1,14]; however, the authors did not indicate whether or not treatment was discontinued in these patients. Early onset of disease, being single, having a family history of gambling, and smoking were reported as risk factors [14].

A new meta-analysis conducted in 2018 by Grall-Bronnec et al. examining 90 recent studies reported that male gender, young age, history of psychiatric disorder, long disease duration, drug dosage, and early age of onset were risk factors for the development of ICD [22]. In our study, the discontinuation rate due to ICD was significantly greater in the ropinirole group compared to the pramipexole group ($p = 0.049$). Additionally, our results showed that ropinirole use resulted in 2.58 times greater risk of ICD development compared to pramipexole. These results are not in agreement with the reports in the literature indicating that pramipexole has higher ICD prevalence [1,23–25]. This may be due to the differences in the number of patients in our two groups (pramipexole: 249; ropinirole: 80) or our follow-up period being longer than in previous studies.

In the literature, the pedal edema prevalence has been reported as 7.9-22.5% in patients using DAs (35-38). Consistent with the

literature, in our study, the prevalence of pedal edema was 10.4% in the pramipexole group and 8.75% in the ropinirole group. In previous studies, 5.7- 37% of patients that developed pedal edema were seen to have discontinued DAs [9,26]. The prevalence of pedal edema may have been higher since the additional diseases of the patients were not recorded, and although the drugs were discontinued after excluding other causes of pedal edema in our clinic, this was undocumented.

Limitations

The most important limitation of our study was that the reasons for discontinuation were evaluated retrospectively and only the data on discontinuation rates were examined without the further assessment of patients that chose to cope with side effects by decreasing the DA dose. Also, The UPDRS scores of the patients were not mentioned in the study due to deficiencies in the medical records. The difference in the number of the patients between the two groups is another limitation for our study.

5. Conclusion

Adverse effects that developed due to the use of DAs in our patient group were consistent with the literature. Common side effects such as daytime sleepiness, constipation, and headache were not reasons for discontinuation; rather, psychosis, impulse control disorder, and pedal edema resulted in the discontinuation of DAs. It is noteworthy that adverse effects led to the discontinuation of treatment in over half of the patients. Increasing awareness of these symptoms and conducting research during follow-up can be helpful in early detection and management of side effects. Further prospective randomized controlled studies on the reasons for DA discontinuation and related risk factors will be beneficial.

REFERENCES

1. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcnas A, Vela L, Sanchez Alonso P, Mata M, Olmedilla Gonzalez N, Mahillo Fernandez I. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:840-4
2. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V,

- Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15.
3. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016 ;24;89:37-47.
 4. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, Linazasoro G, López Del Val J, Vela L, Martínez Castrillo JC. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia*. 2014;29:230-41.
 5. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-52.
 6. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Salin L, Juhel N, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011; 23;77:767-74.
 7. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, Salin L, Juhel N, Schapira AH; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*. 2011; 23;77:759-66.
 8. Hauser RA, Schapira AH, Barone P, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuve C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014 ;21:736-43.
 9. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, Massey DH, Mizuno Y, Poewe W, Rascol O, Marek K. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:747-55.
 10. Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Kagimura T, Sarashina A, Rascol O, Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Poewe W; Pramipexole ER Study Group. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:174-81.
 11. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH. prepared: Comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:1259-65.
 12. Chaudhuri KR, Todorova A, Nirenberg MJ, Parry M, Martin A, Martinez-Martin P, Rizos A, Henriksen T, Jost W, Storch A, Ebersbach G, Reichmann H, Odin P, Antonini A. A Pilot Prospective, Multicenter Observational Study of Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015; 16;2:170-174.
 13. [13] Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15:869-72.
 14. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63:969-73.
 15. [15] Ambermoon P, Carter A, Hall WD, Dissanayaka NN, O'Sullivan JD. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. *Addiction*. 2011;106:283-93.
 16. Stocchi F, Radicati FG, Torti M. Drug safety evaluation of ropinirole prolonged release. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:383-9.
 17. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2003;26:439-44.
 18. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, Shah BB, Fox S, Prashanth LK, Phielipp N, Lang AE. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:130-5.
 19. Hollingworth SA, McGuire TM, Pache D, Eadie MJ. Dopamine Agonists: Time Pattern of Adverse Effects Reporting in Australia. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2:199-203.
 20. [20] Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in Parkinson's disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 4:S111-5.
 21. Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol*. 2011;69:986-96.
 22. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, Zreika N, Derkinderen P, Challet-Bouju G. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf*. 2018;41:19-75.
 23. Moore TJ, Glennmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1930-3.
 24. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, Voon V, Kaasinen V. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:155-60.
 25. Bharmal A, Lu C, Quickfall J, Crockford D, Suchowersky O. Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can J Neurol Sci*. 2010;37:473-7.
 26. Tan EK, Ondo W. Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema. *Arch Neurol*. 2000;57:729-32.

Flow Cytometric Analysis of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients

Kronik Faz Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarının Akış Sitometrik Analizi

¹Nur Oguz Davutoglu, ¹Eren Gunduz, ¹Fatih Yaman, ²Serap Arslan, ²Oguz Cilingir,
²Sevgi Isık, ²Beyhan Durak Aras

¹Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Hematology, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Medical Genetics, Eskisehir, Turkey

Abstract

Bone marrow aspirate for morphology and cytogenetics and qualitative reverse transcriptase polymerase chain reaction on peripheral blood cells is mandatory for the diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML). Bone marrow biopsy and fluorescence in situ hybridisation may be necessary in selected patients. Performing other tests and diagnostic procedures depends on characteristics of the individual patient. Although flow cytometry is an essential tool in the diagnosis and monitoring of many hematological malignancies, it has a limited role in CML. In this study, we evaluated the CD45 side scatter results of our CML patients at diagnosis and during follow up. Totally 56 CML patients (22 female and 34 male) in chronic phase treated with imatinib were included. Patients were also evaluated after 8 (3-19) months follow up. Complete blood count parameters and CD45/SSC results of the patients at diagnosis and follow up were evaluated retrospectively. The Wilcoxon T test was used to compare the means between the two groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant. All of them had decreased leukocyte and platelet counts. There was no difference in hemoglobin value. Comparison of CD45/SSC results at diagnosis and follow up revealed a decrease in granulocyte and blast percentages, and an increase in lymphocyte, monocyte, normoblast percentages. Complete blood counts and CD45/SSC results were not different when we divided patients into 2 groups according to being MMR positive or MMR negative. Survival of MMR positive and negative patients were also found similar. According to the results of our study, we were unable to suggest using CD45/SSC as a routine diagnostic and/or follow up tool. However, there were limitations of our study such as the limited number of patients, the variance between the time of MMR evaluation and the evaluation at only one time point. The results may change in larger studies with serial CD45/SSC analysis and with different tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: chronic myeloid leukemia, CD45/SSC, imatinib.

Özet

Morfoloji ve sitogenetik için kemik iliği aspiratı ve periferik kan hücrelerinde kalitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, kronik miyeloid lösemi (KML) tanısı için zorunludur. Seçilmiş hastalarda kemik iliği biyopsisi ve floresan in situ hibridizasyon gerekli olabilir. Diğer testlerin ve teşhis prosedürlerinin uygulanması, bireysel hastanın özelliklerine bağlıdır. Akış sitometrisi birçok hematolojik malignitenin tanısında ve izlenmesinde önemli bir araç olmasına rağmen, KML'de sınırlı bir rolü vardır. Bu çalışmada KML hastalarımızın tanı anında ve takip sırasındaki CD45 dağılım sonuçlarını değerlendirdik. İmatinib ile tedavi edilen kronik fazdaki toplam 56 KML hastası (22 kadın ve 34 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastalar ortalama 8 (3-19) aylık takiptiydi. Hastaların tanı ve takipteki tam kan sayımı parametreleri ile CD45/SSC sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. İki grup arasındaki ortalamaları karşılaştırmak için Wilcoxon T testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hepsinde lökosit ve trombosit sayıları azalmıştı. Hemogloblin değerinde farklılık görülmedi. Tanı ve takipteki CD45/SSC sonuçlarının karşılaştırılmasında granülosit ve blast yüzdelerinde azalma, lenfosit, monosit, normoblast yüzdelerinde artış saptandı. Hastaları MMR pozitif veya MMR negatif olarak 2 gruba ayırdığımızda tam kan sayımı ve CD45/SSC sonuçları farklı değildi. MMR pozitif ve negatif hastaların sağkalımı da benzer bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre, CD45/SSC'nin rutin tanı ve/veya takip aracı olarak kullanılmasını öneremedik. Ancak çalışmamızın sınırlı hasta sayısı, MMR değerlendirme zamanı ile sadece bir zaman noktasındaki değerlendirme gibi kısıtlılıkları vardı. Seri CD45/SSC analizi ve farklı tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan daha büyük çalışmalarda sonuçlar değişebilir.

Anahtar Kelimeler: kronik miyeloid lösemi, CD45/SSC, imatinib.

Correspondence:

Eren GÜNDÜZ
Eskisehir Osmangazi University
School of Medicine, Department of
Internal Medicine, Hematology,
Eskisehir, Turkey
e-mail:erengunduz26@gmail.com

Received 06.08.2021 Accepted 24.08.2021 Online published 27.08.2021

1. Introduction

When chronic myeloid leukemia (CML) is diagnosed, a bone marrow aspirate is required for morphology to distinguish chronic phase (CP) from accelerated phase (AP) or blastic phase (BP) and for cytogenetics. A core biopsy may be done to evaluate the degree of fibrosis and may identify blasts not evident in the aspirate (1-3). A qualitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) on peripheral blood cells is mandatory to identify the type of Breakpoint Cluster Region-Abelson1 (BCR-ABL1) transcripts. If a molecular assay demonstrates BCR-ABL1, but the Philadelphia (Ph) chromosome cannot be identified by cytogenetics, Fluorescence in situ Hybridisation (FISH) is required. The diagnostic work-up is completed by physical examination, a standard biochemical profile including hepatitis B serology, cholesterol, lipase, and hemoglobin A1c values and an electrocardiogram. Performing other tests and diagnostic procedures depends on characteristics of the individual patient (4).

Several prognostic systems (Sokal, Euro, EUTOS, ELTS) including peripheral blood blasts have been used to estimate the survival risk at baseline (5-8). Blasts are usually defined morphologically.

Blood cell counts and differential cell counts are required every 2 weeks until a complete hematologic response is achieved, quantitative PCR on blood cells must be performed at least every 3 months. FISH monitoring may be needed in patients with atypical transcripts (4).

Although flow cytometry is an essential tool in the diagnosis and monitoring of many hematological malignancies, it has a limited role in CML especially in CP. In this study, we evaluated the flow cytometry (CD45 side scatter (SSC)) results of our CML patients at diagnosis and during follow up and aimed to find a role for flow cytometry in CML.

2. Methods

The study group comprised 56 CML patients (22 female and 34 male) in CP treated with imatinib. Age at diagnosis was 52 (24-82) years. Patients were also evaluated after 8 (3-

19) months follow up. Treatment responses were categorized according to European Leukemia Net criteria (4). Informed consent was obtained from all patients. No additional bone marrow biopsy was needed and all tests were performed during routine diagnostic and monitoring procedures. Ethics committee approval was obtained from the Non-interventional Clinical Studies Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine with the number 2020-55 on 30.12.2020.

BCR-ABL expression was quantitated using real-time quantitative reverse-transcriptase PCR according to the Europe against Cancer Protocol using ABL as a control gene. The BCR-ABL/ABL ratio was expressed as a percentage and normalized to the international scale using a correction factor established during external standardization.

Flow cytometry was performed on 50 microliter bone marrow aspirate in EDTA on Becton Dickinson flow cytometer using 20 microliter CD45FITC/CD14PE Becton Dickinson monoclonal antibodies. Further processing was done using whole blood lyse method. A total count of 1×10^4 cells per tube was obtained and analyzed on CD45/SSC gate. The SSC versus CD45 plots were evaluated for CD45 expression, side scatter expression, normoblasts, granulocytes, lymphocytes, monocytes and the blasts if present. The Wilcoxon T test was used to compare the means between the two groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

Fifty (89.3%) patients were still alive at the time of data collection. Causes of death were pneumonia (n=2), heart failure (n=1), colon perforation (n=1) and unknown in 2 patients. Sokal risk score was low in 26 (46.4%), intermediate in 22 (39.3%) and high in 8 (14.3%) patients. Bone marrow biopsy revealed fibrosis in 23 (41.1%) and dysplasia in 19 (33.9%) patients. Bone marrow cytogenetics was evaluable in 20 (35.7%) patients and revealed 46,XX,t(9;22)(q34;q11) in 16 patients, 46,XY,t(9;22)(q34;q11) in 2

patients, 46,XY,t(1;9;22) in 1 patient and 46,XY,t(9;22;10) in 1 patient. Hematologic

parameters at diagnosis and follow up are listed in Table 1.

Table 1. Hematologic parameters at diagnosis and follow up

Parameter	At diagnosis				At follow up				p
	Min	Max	Mean	Standard deviation	Min	Max	Mean	Standard deviation	
Hemoglobin (g/dl)	7	16	11.53	2.06	8.1	20.9	12.26	2.01	0.089
White blood cell (/mm ³)	3400	600000	82810.71	108511.04	1500	96000	8816.07	14254.78	<0.001
Absolute neutrophil(/mm ³)	1100	580000	73324.11	102233.83	600	47000	4317.86	6055.72	<0.001
Absolute lymphocyte(/mm ³)	1800	55000	5551.10	7731.77	800	4600	1736.78	723.04	<0.001
Absolute monocyte (/mm ³)	0	30300	2213.21	4074.12	0	3300	455	477.68	<0.001
Absolute eosinophil (/mm ³)	0	26500	1585.89	3732.14	0	900	158.21	156.33	<0.001
Absolute basophil(/mm ³)	0	8700	1211.07	2122.80	0	2400	80.18	321.68	<0.001
Platelet (/mm ³)	34000	2023000	485928.57	351508.02	14000	1243000	236339.29	161803.17	<0.001

Major molecular response (MMR) was obtained in 25 (44.6%) patients. Control bone marrow biopsies were obtained in only 26 (46.4%) patients. Fibrosis was observed in 11

(42.3%) and dysplasia was observed in 3 (11.5%) patients. CD45 SSC results at diagnosis and follow up are shown in Table 2.

Table 2. CD45 SSC results at diagnosis and follow up

Parameter (%) (n=56)	At diagnosis				At follow up				p
	Min	Max	Mean	Standard deviation	Min	Max	Mean	Standard deviation	
Granulocyte	31.6	92	78.20	12.91	19.7	74.9	58.09	11.57	<0.001
Lymphocyte	0	32.2	3.82	50.04	6	42.1	17.36	7.92	<0.001
Monocyte	0	6.1	1.36	1.21	1.6	9.6	3.53	1.33	<0.001
Normoblast	0	47	8.68	9.60	4	39	12.4	6.66	<0.001
Blast	0	9.6	1.56	2.44	0	3.7	0.18	0.67	<0.001

When we divided patients into 2 groups as MMR positive and negative, we found no difference between MMR positivity and Sokal risk groups at diagnosis (p=0.378).

MMR positivity was not different between the patients with fibrosis (p=0.33) and dysplasia (p=0.087) in the bone marrow biopsy at diagnosis.

Complete blood count parameters and CD45 SSC results at diagnosis and follow up in MMR positive and negative patients are shown in Table 3 and 4.

Survival of MMR positive and negative patients was not found different (101.43±8.42 months vs 109.36±7.44 months) (Figure 1).

Table 3. Hematologic parameters of MMR positive and negative patients

Parameter	MMR positive (n=25)				MMR negative (n=31)				p
	Min	Max	Mean	Standard deviation	Min	Max	Mean	Standard deviation	
Hemoglobin (g/dl)	8.5	16.5	12.1	1.61	8.1	20.9	12.3	2.30	0.96
White blood cell (/mm ³)	2400	96000	10556	18859.41	1500	55000	7412.9	9134.13	0.81
Absolute neutrophil(/mm ³)	1300	8700	3492	1751.89	600	47000	4983.87	7984.32	0.54
Absolute lymphocyte(/mm ³)	800	4600	1751.6	808.48	800	3900	1724.83	659.68	0.99
Absolute monocyte (/mm ³)	100	3300	506.4	608.28	100	1750	420	336.81	0.45
Absolute eosinophil (/mm ³)	0	900	186.4	194.65	0	400	138	112.77	0.55
Absolute basophil(/mm ³)	0	100	41.6	43.27	0	2400	111.29	431.24	0.181
Platelet (/mm ³)	14000	338000	205120	73341.84	67000	1243000	261516.12	205491.42	0.63

Table 4. CD45 SSC results of MMR positive and negative patients

Parameter (%)	MMR positive (n=25)				MMR negative (n=31)				p
	Min	Max	Mean	Standard deviation	Min	Max	Mean	Standard deviation	
Granulocyte	26	71	59.06	10.45	19.7	74.9	57.3	12.50	0.77
Lymphocyte	8	42.1	16.36	6.97	6	35.4	18.1	8.63	0.42
Monocyte	2.1	9.6	3.6	1.61	1.6	6.4	3.46	1.07	0.66
Normoblast	4	19.8	11.4	4.35	4	39	13.2	8.03	0.77
Blast	0	1	0.04	0.2	0	3.7	0.28	0.86	0.27

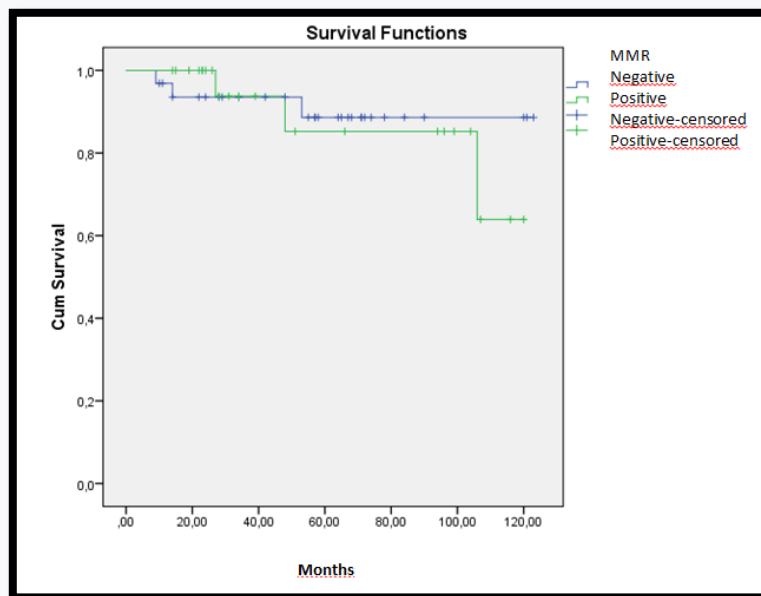


Figure 1. Survival of MMR positive and negative patients

4. Discussion

Flow cytometric analysis data in CML patients is scarce. Dybko et al (9) evaluated 54 CML patients and indicated that CD34+CD117+ cells must be eliminated through an apoptotic pathway to achieve optimal treatment response in CML patients.

Shima et al (10) demonstrated that granulocyte-macrophage progenitor (GMP) predominance in CML progenitors at diagnosis and sustained expression of cMpl in bone marrow progenitors at 3 months may be predictive of poor outcome in children with chronic phase CML treated with imatinib.

Sun et al (11) demonstrated that flow cytometric analysis of phosphotyrosine levels is a reliable and convenient adjuvant technique for diagnosis of BCR-ABL positive leukemias and shows promise for serial evaluation of patients undergoing treatment.

In another study (12), the results of flow cytometry analysis showed that in patients with the acquisition of resistance to imatinib the number of CD34+ cells increases in the bone marrow and peripheral blood.

Oka et al (13) showed that decrease in CD19 positive B lymphoid cells in the blast region is associated with a poor response to imatinib.

Cell compositions in the blast region in some patients were similar to those in myelodysplastic syndrome and healthy volunteers and they concluded that cell compositions in the blast region of bone marrow may be directly related to the proliferation of CML progenitors, leading to response to imatinib.

The flow cytometry with a CD45/SSC gate separates immature cells including blasts from other cells in bone marrow and is superior to flow cytometry with a forward scatter/side-scatter gate to identify small populations of the immature cells in bone marrow (14,15).

Janssen et al (16) found that in 24 of 40 newly diagnosed CML patients residual normal CD34+CD38- stem cells could be identified by lower CD34 and CD45 expression, lower forward/sideward light scatter and by differences of lineage marker expression (CD7, CD11b and CD56) and of CD90. Patients with residual non-leukemic stem cells had lower clinical risk scores (Sokal, Euro), lower hematological toxicity of imatinib and better molecular responses to imatinib than patients without.

In this study we only used CD45/SSC gate in CP CML patients because it is widely used for

determining leukemia phenotypes as well as detecting minimal residual disease in leukemia as a routine practice in flow cytometry laboratories at hospitals. Therefore, physicians can easily order the analysis of bone marrow in CML using flow cytometry with a CD45/SSC gate. Moreover, flow cytometry results are obtained within one or two days and data can be easily re-analysed if needed.

Firstly we compared the complete blood count parameters of patients at diagnosis and follow up. All white blood cell and platelet counts were decreased as expected and hemoglobin was not different. Comparison of CD45/SSC results at diagnosis and follow up revealed a decrease in granulocyte and blast percentages, and an increase in lymphocyte, monocyte, normoblast percentages. However complete blood counts and CD45/SSC results were not

different when we divided patients into 2 groups according to being MMR positive or MMR negative. Survival of MMR positive and negative patients were also found similar.

In conclusion, our results were not enough to suggest using CD45/SSC as a routine diagnostic and/or follow up tool. The reasons for this result can be the limited number of patients, the variance between the time of MMR evaluation and the evaluation at only one time point. The results may change in a larger study with more CML patients, serial CD45/SSC analysis and with different tyrosine kinase inhibitors.

Acknowledgement

We would like to thank to Associate Professor Cengiz Bal from Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Statistics for the statistical analysis.

REFERENCES

1. Buesche G, Hehlmann R, Hecker H, et al. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia- prospective long-term results from a randomized-controlled trial. *Leukemia*. 2003;17:2444–53.
2. Buesche G, Ganser A, Schlegelberger B, et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2007;21:2420–7.
3. Hidalgo-Lopez JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: assessment of potential value. *Cancer*. 2018;124:3849–55.
4. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34:966–84.
5. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63:789–99.
6. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst*. 1998;90:850–8.
7. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118:686–92.
8. Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30:48–56.
9. Dybko J, Haus O, Jazwiec B, et al. CD117 (c-kit) expression on CD34+ cells participates in the cytogenetic response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in the first chronic phase. *Acta Haematol* 2014;132:166–71.
10. Shima H, Kiyokawa N, Miharuru M, et al. Flow cytometric analysis as an additional predictive tool of treatment response in children with chronic-phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:264–78.
11. Sun X, Li J, Chen J, et al. Flow cytometric assay of phosphotyrosine levels in Bcr-Abl-positive chronic myelogenous leukemias: a potential prognostic marker. *Ann Hematol* 2009; 88:29–36.
12. Sviezhentseva IO, Perekhresten TP, Bilko DI, et al. Functional activity of CD34-positive cells in chronic myeloid leukemia patients with different response to imatinib therapy. *Exp Oncol* 2015; 37: 70–72.
13. Oka S, Muroi K, Mori M, et al. Prediction of response to imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia by flow cytometric analysis of bone marrow blast cell phenotypes. *Leukemia Lymphoma* 2009; 50: 290–3.
14. Stelzer GT, Shults KE, Loken MR. CD45 gating for routine flow cytometric analysis of human bone marrow specimens. *Ann N Y Acad Sci* 1993;677:265–80.
15. Borowitz MJ, Guenther KL, Shults KE, et al. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three-color analysis. *Am J Clin Pathol* 1993;100:534–40.
16. Janssen JJWM, Deenik W, Smolders KGM, et al. Residual normal stem cells can be detected in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients by a new flow cytometric approach and predict for optimal response to imatinib. *Leukemia* 2012; 26: 977-98.

Is Iron Deficiency A Cause of Chronic Inflammation?

Demir Eksikliği Kronik İnflamasyonun Bir Nedeni midir?

Mehmet Bankir, Didar Yanardag Acik

¹Department of Internal Medicine,
University of Health Sciences Adana City
Training and Research Hospital, Adana,
Turkey.

²Department of Internal Medicine and
Hematology, University of Health Sciences
Adana City Training and Research
Hospital Hematology, Adana, Turkey.

Abstract

Iron is an essential mineral required for a variety of vital biological functions. C-reactive protein (CRP) is widely used as a routine marker of chronic or acute inflammation. Both iron deficiency and excess induce proinflammatory activity in the body. We clinically observed that C-reactive protein, which was high before iron treatment, decreased after iron treatment. We aimed to investigate the authenticity of this clinical observation and compare our results with the literature. In this single-center, prospective study, 170 female patients of reproductive age who were found to have iron deficiency anemia according to the 2001 WHO iron deficiency criteria were included in this study, with the approval of the ethics committee. Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, leukocyte, platelet, ferritin, folate, C-reactive protein values were recorded at the time of first admission and 4-8 weeks after the treatment. An increase in the levels of mean hemoglobin (11.7 ± 1.4 vs 9.5 ± 1.7 ; $p < 0.001$), mean HCT (36.0 ± 3.6 vs 30.7 ± 4.7 ; $p < 0.001$), mean MCV (76.7 ± 7.8 vs 70.0 ± 9.2 ; $p < 0.001$), and median ferritin (43 vs 3.6; $p < 0.001$) was observed in addition to a decrease in the levels of median platelet (273 vs 302; $p < 0.001$) and median CRP (0.9 vs 1.3; $p < 0.001$) in all patients after the treatment versus baseline. In the light of the results of our study and the literature, we can say that iron deficiency causes a chronic inflammatory process.

Keywords: Iron, iron deficiency, inflammation, C-reactive protein

Özet

Demir, çeşitli hayati biyolojik işlevler için gerekli olan temel bir mineraldir. C-reaktif protein, kronik veya akut inflamasyonun rutin bir belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hem demir eksikliği hem de fazlalığı vücutta proinflamatuvar bir duruma neden olur. Demir tedavisi öncesi yüksek olan C-reaktif proteinin, demir tedavisi sonrası düştüğünü klinik olarak gözlemledik. Bu klinik gözlemi gerçekliğini araştırmayı ve sonuçlarımızı literatürle karşılaştırmayı amaçladık. Tek merkezli, prospektif planlanmış bu çalışmaya etik kurul onayı alınarak, 2001 WHO demir eksikliği kriterlerine göre demir eksikliği anemisi saptanan reproduktif çağda 170 kadın hasta dahil edildi. Hastaların ilk başvuru sırasındaki ve tedaviden 4-8 hafta sonraki hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, lökosit, trombosit, ferritin, folat, C-reaktif protein değerleri kaydedildi. Tüm hastalarda tedavi sonrası tedavi öncesine kıyasla ortalama hemoglobin ($11,7 \pm 1,4$ vs $9,5 \pm 1,7$; $p < 0,001$), ortalama HCT ($36,0 \pm 3,6$ vs $30,7 \pm 4,7$; $p < 0,001$), ortalama MCV ($76,7 \pm 7,8$ vs $70,0 \pm 9,2$; $p < 0,001$) ve ortanca ferritin (43 vs 3,6; $p < 0,001$) düzeylerinde artış saptandı, ortanca platelet (273 vs 302; $p < 0,001$) ve ortanca CRP (0,9 vs 1,3; $p < 0,001$) düzeylerinde düşüş saptandı. Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri ışığında demir eksikliğinin kronik inflamatuvar bir sürece yol açtığını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Demir, demir eksikliği, inflamasyon, C-reaktif protein

Correspondence:

Didar YANARDAG ACIK
Department of Internal Medicine and
Hematology, University of Health
Sciences Adana City Training and
Research Hospital Hematology,
Adana, Turkey
e-mail: didaryanardag@gmail.com

Received 08.06.2021 Accepted 03.09.2021 Online published 03.09.2021

1. Introduction

Iron is an essential mineral required for a variety of vital biological functions (1). In humans, iron is required for various biochemical processes including cell-mediated immune response in addition to mitochondrial electron transfer reactions, citric acid cycle, gene expression, oxygen binding and transporting, regulation of cellular growth and differentiation (2). Iron excess induces oxidative stress, causing endothelial dysfunction and a chronic inflammation (3, 4). On the other hand, iron deficiency (ID) reduces mitochondrial respiration, respiratory chain complex mechanism, and membrane potential, which may affect the oxidant-antioxidant system. These changes can be regulated by iron treatment (5). ID is a common global public health problem. It is predominantly common among women of reproductive age (6).

ID may cause symptoms both in the presence and absence of anemia, or it may be asymptomatic. Common symptoms and signs include fatigue, drowsiness, reduced concentration, vertigo, tinnitus, paleness, and headache (7). C-reactive protein (CRP) is widely used as a routine marker of chronic or acute inflammation (8).

As iron is a pro-oxidant, it is associated with inflammation and oxidative stress with increased signal pathways. Both iron deficiency and excess induce proinflammatory activity in the body (9, 10).

We clinically observed that CRP, which was high before iron treatment, decreased after iron treatment. We aimed to investigate the authenticity of this clinical observation and compare our results with the literature.

2. Material Method

In this single-center, prospective study, 170 female patients of **reproductive age**, who were admitted to our hospital between July 2020 and February 2021 and found to have iron deficiency anemia (IDA) according to the 2001 WHO iron deficiency criteria (6) and , previously received either iron or iron and B12 combination treatment, were included in

this study with the approval of the ethics committee. Patients with HB levels under 12g/dL and ferritin levels under 30 µg/L were considered to have iron deficiency anemia. 85 patients with diagnosed iron deficiency were administered 200 mg/day oral ferrous fumarate, and 85 patients were administered 1000 mg/day, single-dose iv ferric carboxymaltose. Patient follow-up was after 4- 8 weeks after the treatment. Hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), mean corpuscular volume (MCV), leukocyte (WBC), platelet (PLT), ferritin, folate, c-reactive protein (CRP) values were recorded at the time of first admission and 4-8 weeks after the treatment.

Exclusion criteria

Patients who rejected participating in the study as well as those diagnosed with comorbidities other than ID, malignant diseases, those having developed ID following a gastrointestinal surgery, having an inflammatory gastrointestinal diseases, rheumatic diseases, pregnancy, menopause, amenorrhea, lactating women, those who receive erythrocyte transfusion, patients with acute or chronic infections, those using other medicines other than iron, those who smoke cigarettes, those with hemoglobinopathies, or those who were admitted for follow-up before the first 4 weeks of the treatment or after more than 8 weeks of the treatment were excluded from the study.

Statistical Analysis

Statistical evaluation was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Normal distribution of statistical data was evaluated based on Kolmogorov-Smirnov test. Numeric variables with normal distribution were indicated as mean±standard deviation (SD) and numeric variables without normal distribution were indicated as median (i.e., minimum, maximum). Variations in laboratory findings in the entire population and between treatment groups after iron replacement were evaluated by the repeated mixed model analysis. In statistical analyses,

$p < 0.05$ (*) value was determined to represent statistical significance.

3. Results

Study population consisted of 170 female patients diagnosed with iron deficiency

anemia with a mean age of 37.3 ± 9.0 (min.:18; max.:59). Mean age and baseline laboratory findings did not show any significant difference in patients who received oral and IV iron replacement (see Table 1).

Table 1. Distribution of demographic and baseline laboratory findings

Variables	All population n=170	Oral Iron n=85	IV Iron n=85	p
Age, years	37.3±9.0	37.0±9.5	37.6±8.3	0.947
Hemoglobin (g/dL)	9.5±1.7	9.6±1.9	9.4±1.6	0.556
HCT (%)	30.7±4.7	30.9±4.8	30.5±4.5	0.601
MCV (fL)	70.0±9.2	70.8±9.0	69.1±9.3	0.197
WBC ($10^3/\mu$)	6.7±2.0	6.7±1.9	6.8±2.1	0.650
PLT ($10^3/\mu$)	302(131-488)	287(131-488)	312(172-515)	0.961
FERRITIN (μ g/L)	3.6(0.5-17.2)	3.7(1.2-17.2)	3.6(0.5-15.7)	0.161
CRP (mg/L)	1.3(0.1-32.1)	1.3(0.1-11.8)	1.2(0.1-32.1)	0.412

Numerical variables were expressed as mean±standard deviation or median (min-max).

* $p < 0.05$ shows statistical significance. WBC: White blood cells, CRP: C-reactive proteins,

PLT:Platelets, MCV:Mean corpuscular volume, HCT:Hematocrit

An increase in the levels of mean hemoglobin (11.7 ± 1.4 vs 9.5 ± 1.7 ; $p < 0.001$), mean HCT (36.0 ± 3.6 vs 30.7 ± 4.7 ; $p < 0.001$), mean MCV (76.7 ± 7.8 vs 70.0 ± 9.2 ; $p < 0.001$), and median ferritin (43 vs 3.6; $p < 0.001$) was observed in

addition to a decrease in the levels of median platelet (273 vs 302; $p < 0.001$) and median CRP (0.9 vs 1.3; $p < 0.001$) in all patients after the treatment versus baseline (see Table 2).

Table 2. Change in laboratory findings of IDA patients after treatment

Variables	Baseline n=181	After treatment n=181	p
Hemoglobin (g/dL)	9.5±1.7	11.7±1.4	<0.001*
HCT (%)	30.7±4.7	36.0±3.6	<0.001*
MCV (fL)	70.0±9.2	76.6±7.8	<0.001*
WBC ($10^3/\mu$)	6.7±2.1	6.9±1.7	0.075
PLT ($10^3/\mu$)	302(131-488)	273(280-552)	<0.001*
Ferritin (μ g/L)	3.6(0.5-17.2)	43(2.4-286.3)	<0.001*
CRP (mg/L)	1.3(0.1-32.1)	0.9(0.1-17.8)	<0.001*

Numerical variables were expressed as mean±standard deviation or median (min-max).

* $p < 0.05$ shows statistical significance. WBC: White blood cells, CRP: C-reactive proteins, PLT: Platelets, MCV: Mean corpuscular volume, HCT: Hematocrit

The effects of age have been adjusted. In patients who were administered IV iron

replacement versus those who received oral iron replacement, a higher increase in the

levels of hemoglobin ($\Delta p=0.009$), MCV ($\Delta p=0.002$), and ferritin ($\Delta p<0.001$) were observed after treatment. In both treatment

groups, increase in HCT and WBC levels as well as decrease in platelet and CRP levels were similar (see Table 3).

Table 3. Change in laboratory findings after treatment by treatment sub-groups

Variables	Oral Iron Replacement		p	IV Iron Replacement		p	Δp
	Baseline n=181	After treatment n=181		Baseline n=181	After treatment n=181		
HGB (g/dL)	9.6±1.9	11.4±1.5	<0.001*	9.4±1.6	12.0±1.3	<0.001*	0.009*
HCT(%)	30.9±4.8	35.5±3.9	<0.001*	30.5±4.5	36.6±3.2	<0.001*	0.071
MCV(fL)	70.8±9.0	75.8±7.1	<0.001*	69.0±9.3	77.4±8.3	<0.001*	0.002*
WBC($10^3/\mu$)	6.7±1.9	6.9±1.5	0.095	6.8±2.3	7.0±1.8	0.086	0.318
PLT($10^3/\mu$)	287(131-488)	274(115-552)	<0.001*	312(172-515)	270(280-520)	<0.001*	0.467
Ferritin (μ g/L)	3.7(1.2-17.2)	24.9(2.8-215.6)	<0.001*	3.6(0.5-15.7)	56.1(2.4-286.3)	<0.001*	<0.001*
CRP (mg/L)	1.3(0.1-11.8)	0.9(0-12.6)	<0.001*	1.2(0.1-32.1)	1(0.1-17.8)	<0.001*	0.132

Numerical variables were expressed as mean±standard deviation or median (min-max).

* $p < 0.05$ shows statistical significance.

Δ = Difference between groups in the amount of change after treatment compared to pretreatment

The effects of age have been adjusted.

HGB: Hemoglobin, WBC: White blood cells, CRP: C-reactive proteins, PLT: Platelets, MCV: Mean corpuscular volume, HCT: Hematocrit

4. Discussion

We compared CRP levels of young women with IDA before and after iron treatment. We found out that CRP levels after iron treatment were lower in both groups compared to those before the treatment. Study results confirmed our clinical observations.

The results from a meta-analysis suggested that iron treatment in patients with cardiac failure could improve cardiac functions in cardiac dysfunction and reduce N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NTproBNP), an inflammatory prognostic marker, as well as a reduction in CRP serum levels (11). The results also indicated that the presence of chronic inflammation in cardiac failure was responsible for impaired iron absorption, recycling, and release from iron stores in the body (12). An experiment with lab rats showed that iron deficiency may cause non-apoptotic cell death and inflammation in cultured cells in addition to in-vivo

inflammation (13). Fan *et al.* described an increased activation of nuclear factor kappa beta (NF-kB), a proinflammatory transcription factor, in macrophages with iron deficiency (14).

As in iron deficiency, inflammation and endothelial dysfunction also develop in case of iron excess (9,10). For this reason, it is vital to ensure iron balance in the body. The main regulator between iron and inflammation is a peptide called hepcidin (15). Another regulator is hypoxia-inducible factor (HIF) (13). In iron deficiency anemia, inflammation may be induced by both iron deficiency and hypoxia. Hepcidin is an antimicrobial peptide that regulates systemic iron homeostasis. It induces anti-inflammatory response in macrophages. Hepcidin binds to ferroportin, an iron exporter, and causes internalization and impairment of iron by reducing the release of iron from macrophages, duodenal

cells, and hepatocytes (16). Hepsidin production is inhibited in cases of iron deficiency. Experiments proved that hepcidin response to inflammation remained insufficient in case of iron deficiency, causing a proinflammatory activity in case of iron deficiency (15, 17). Both acute and chronic hypoxia are associated with a strong hepcidin suppression (18,19). A decrease in hepcidin after having been exposed to acute hypoxia caused an increase in serum interleukin-6 (IL6) in the absence of any infection or

inflammatory condition. After the volunteers have returned to sea level, both IL6 and hepcidin returned to normal levels (19).

In the light of the results of our study and the literature, we can say that iron deficiency causes a chronic inflammatory process. We believe and suggest that comprehensive studies to be designed using high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) before and after iron treatment could contribute to more valuable knowledge to the literature.

REFERENCES

1. Kobayashi M, Suhara T, Baba Y, Kawasaki NK, Higa JK, Matsui T. Pathological Roles of Iron in Cardiovascular Disease. *Curr Drug Targets*. 2018;19:1068-76.
2. Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Dec; 11: 135.
3. Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;20:17:130.
4. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797.
5. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand. J. Gastroenterol*. 2003; 38: 543–8.
6. World Health Organization, World Health Organization, Geneva. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. *Google Sch*. 2001.
7. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 16;397:233-248.
8. Iqbal T, Stein J, Sharma N, Kulnigg-Dabsch S, Vel S, Gasche C. Clinical Significance of C-Reactive Protein Levels in Predicting Responsiveness to Iron Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency Anemia. *Dig. Dis. Sci*. 2015, 60, 1375–81.
9. Merono T, Dauteuille C, Tetzlaff W, et al. Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. *Clin Nutr*. 2017;36:552-58.
10. Cheng CF, Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:740573.
11. Zhou X, Xu W, Xu Y, Qian Z. Iron Supplementation Improves Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Am J Med*. 2019;132:955-63.
12. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2014;100:1414-20.
13. Yambire KF, Rostovsky C, Watanabe T et al. Impaired lysosomal acidification triggers iron deficiency and inflammation in vivo. *eLife*. 2019; 8: e51031.
14. Fan Y, Wang J, Wei L, He B, Wang C, Wang B. Iron deficiency activates proinflammatory signaling in macrophages and foam cells via the p38 MAPK α - β pathway. *Int J Cardiol* 2011;152:49-55.
15. Pagani A, Nai A, Corna G, Bosurgi L, Rovere-Querini P, Camaschella C, et al. Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency. *Blood* 2011;118:736-46.
16. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepsidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, vol. 306 5704(pg. 2090-2093)
17. Recalcati S, Pometta R, Levi S, Conte D, Cairo G. Response of monocyte iron regulatory protein activity to inflammation: abnormal behavior in genetic hemochromatosis. *Blood*. 1998;91:2565-72.
18. Robach P, Recalcati S, Girelli D, et al. Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin. *Blood*. 2009;113: 6707-15.
19. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood*. 2011;117:2953- 59.

Kan Grubu Farklılıkları Larinks Kanseri Gelişiminde Belirleyici Bir Faktör Olabilir Mi?

Can Abo Blood Grouping Be A Risk Factor For Laryngeal Cancer?

Hasan Çanakçı

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak
Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

Özet

Literatürde larinks kanseri ve kan grupları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızın amacı kan grubu farklılıkları ve larinks kanser gelişim evreleri arasındaki olası ilişkinin incelenmesidir. Çalışmamıza 3. Basamak bir sağlık kuruluşunda Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde 01 Ocak 2014- 31 Ekim 2020 yılları arasında, larinks patolojisi ön tanısı ile direkt laringoskopi altında biyopsi operasyonu geçirmiş olan 251 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, kan grubu verileri ve histopatolojik tanıları değerlendirilmiştir. Hastalar histopatolojik tanılarına göre % 32,65 oranında benign (n:64), %38,78 oranında premalign (n:76) ve %28,57 oranında malign (n:56) laringeal lezyon olarak gruplandırılmıştır. Gruplar yaş açısından karşılaştırıldığında yaş ortalaması malign laringeal lezyon grubunda premalign laringeal lezyon grubundan, premalign laringeal lezyon grubunda da benign laringeal lezyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek cinsiyet oranı malign laringeal lezyon grubunda premalign laringeal lezyon grubundan, premalign lezyon grubunda da benign laringeal lezyon grubundan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). Gruplar arasında kan grupları açısından kıyaslama yapıldığında A kan grubu taşıyan hasta oranı malign laringeal lezyon ve premalign laringeal lezyon gruplarında benign laringeal lezyon grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,025$). Diğer kan grupları dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgularla larinks kanseri gelişimi sürecinde ya da tanılı hastaların takiplerinde A kan grubuna sahip bireylerin malignleşme potansiyellerinin daha fazla olabileme ihtimali sebebiyle yakın takip edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Larinks kanseri; kan grubu; displazi; risk faktörü.

Abstract

There are controversial results in studies investigating the relationship between laryngeal cancer and blood group in the literature. The aim of our study is to examine the possible relationship between blood group and laryngeal cancer. 251 cases who had undergone direct laryngoscopy and biopsy with the diagnosis of laryngeal pathology, in the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of a 3rd level healthcare institution in the period between January 01,2014 and October 31,2020 were analyzed. The age, gender, blood group and histopathological diagnosis of the cases were evaluated. According to their histopathological diagnosis, the cases were grouped as benign (32.65%, n:64), premalignant (38.78%, n:76) and malignant laryngeal lesion (28.57%, n:56). When the groups were compared in terms of age, the mean age was significantly higher in the malignant laryngeal lesion group than in the premalignant group and in the premalignant laryngeal lesion group than in the benign group ($p<0.001$). Considering the gender distribution, male sex ratio was significantly higher in the malignant laryngeal lesion group than in the premalignant group, and in the premalignant lesion group compared to the benign group ($p<0.001$). When the blood groups were compared between the groups, the rate of the cases with blood group A was found to be significantly higher in the malignant laryngeal lesion and premalignant laryngeal lesion groups compared to the benign laryngeal lesion group ($p=0.005$, $p=0.025$, respectively). No statistically significant difference was found in the distribution of other blood groups. As a result, we think that the close follow up of the cases diagnosed premalign laryngeal lesions or laryngeal cancer with blood group A would be useful because of the high potential of the cancerization of the cases with the blood group A suffer from the laryngeal lesions.

Keywords: Larynx cancer; blood group; dysplasia; risk factors.

Correspondence:

Hasan ÇANAKÇI
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
e-mail:hsn_canakci@hotmail.com

Received 11.06.2021 Accepted 06.10.2021 Online published 25.10.2021

1. Giriş

Baş boyun bölgesi kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan larinksin yassı hücreli karsinomu dünyada tüm kanser türleri içerisinde %1-2, baş boyun kanserleri içerisinde ise yaklaşık olarak %20 sıklığında görülmektedir (1). Türkiye sağlık istatistikleri 2016 verilerine bakıldığında ise larinks kanserinin görülme sıklığı ülkemizde görülen tüm kanser türleri içerisinde % 2,4'lük bir oran ile 9. sırada yer almaktadır (2).

Larinks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörleri sigara ve alkol olarak gösterilmiştir. Bunu yanında erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum ve human papiloma virüs (HPV) varlığının da larinks kanserinde kanser gelişimi açısından anlamlı olduğu ortaya konmuştur (3-5). Bazı olgularda ise bu risk faktörleri bulunmamasına rağmen ileri evre larinks karsinomu ile karşılaşılabiliyor olunması farklı predispozan faktörlerin arayışına itmiştir. Bu bağlamda bireyler arasındaki en temel farklılıklardan olan kan gruplarındaki değişimlerin, bu kan grubunu taşıyan bireylerin farklı hastalıklara olan yatkınlıklarını artırabileceği veya tam tersi mantıkla hastalıklara karşı koruyucu bir rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. Özellikle kan gruplarının dağılımlarının coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık göstermesi ve bazı kan grubu antijenleri ile bazı kanser tipleri (mide, pankreas gibi) arasındaki ilişkinin ortaya konmuş olması son zamanlarda bu konuya olan ilgiyi arttırmıştır (6,7).

Larinks kanseri ve kan grupları arasındaki ilk çalışma 1964 yılında yapılmıştır (8). Sonraki yıllarda yapılan devam çalışmalarında kan grubu farklılıkları ve larinks kanseri arasındaki ilişkiye yönelik tartışmalı sonuçlar yayınlanmıştır (3,4,9). Fakat literatür taramamızda Türkiye popülasyonu özelinde larinks hastalıklarında bening, pemalign ve malign oluşumlara göre kan grubu farklılıklarının incelendiği bir çalışma bulunamamıştır. Bu sebeplerden dolayı, bu çalışmada hastanemizde direkt laringoskopi ve biyopsi operasyonu sonrası benign, premalign ve malign laringeal lezyon tanısı almış olan 251 hastanın geriye dönük incelenmesi yapılarak, ABO ve Rh grupları

farklılıkları ve larinks kanser gelişim evreleri arasındaki olası ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza 3. Basamak bir sağlık kuruluşunda Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde 01 Ocak 2014- 31 Ekim 2020 yılları arasında, 18-85 yaş aralığındaki, cinsiyet ayırımı yapılmadan, larinks patolojisi ön tanısı ile direkt laringoskopi altında biyopsi operasyonu geçirmiş olan hastalar dâhil edilmiştir. Larinks kanseri dışında ikincil malignitesi olan ya da metastatik laringeal lezyonu nedeniyle opere olan ve verilerinde eksiklik bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışma için referans merkez niteliğinde 3. basamak hastaneden 27.01.2021 tarih ve 2021/23 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışmada verileri kullanılan hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ABO ve Rhesus (Rh) kan grupları ile postoperatif histopatolojik tanıları incelenmiş ve kayıt edilmiştir. Hastaların ABO ve Rh kan grupları; lam aglütinasyon, tüp aglütinasyon veya jel santrifügasyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Hastalar postoperatif histopatolojik tanılarına göre, vokal kord nodülü, polip, reinke ödemi, retansiyon kisti, granulom tanısı alanlar benign laringeal lezyon (BLL); hiperplazi, keratozis, displazi ve karsinoma in situ tanısı konan hastalar premalign laringeal lezyon (PLL); invaziv karsinom tanısı alanlar ise malign laringeal lezyon (MLL) grubu olarak sınıflanmıştır (10).

Tüm istatistiksel analizler SPSS v 25.0 ile yapılmıştır. Grup verilerinin normallik varsayımı için kolmogorov smirnov testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma) olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak betimlenmiştir. Kategorik değişkenlerin

gruplar arası sıklık verileri Ki-kare testi ve Fisher exact test ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Opere edilmiş olan 251 hastanın dosya incelemeleri sonrasında dışlama kriterlerine bağlı olarak ek malignitesi olan 5 hasta,

metastatik laringeal lezyonu olan 5 hasta ve takip formlarında verilerinde eksiklik olan 45 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen 196 hastanın ortalama yaş aralığı $57,01 \pm 12,24$ (min:27, max: 85) ve 155'i erkek (%79,08), 41'i (%21,92) ise kadın olarak saptandı. Postperatif histopatolojik tanılarına göre BLL grubunda 64 (%32,65), PLL grubunda 76 (%38,78) ve MLL grubunda ise 56 (%28,57) hasta mevcuttu. Hastaların ayrıntılı tanıları tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların histopatolojik tanılarına göre gruplandırılması

BLL	n	%	PLL	n	%	MLL	n	%
Polip	42	65,62	Hafif Derece Displazi	41	53,98	Skvamöz Hücreli Karsinom	56	100
Reinke ödemi	7	10,94	Ağır Derece Displazi	35	46,02			
Kist	6	9,37						
Granülom	3	4,69						
Nodül	2	3,13						
Fibrokollajenoz doku artışı	2	3,13						
Miksoma	1	1,56						
Kavernöz Hemanjioma	1	1,56						
Toplam	64	35,65		76	38,78		56	28,57

BLL: Benign laringeal lezyon. PLL: Premalign laringeal lezyon. MLL: Malign laringeal lezyon

Hastaların yaş dağılımına bakıldığında MLL grubu yaş ortalaması PLL grubundan, PLL grubu yaş ortalaması da BLL grubundan anlamlı bir şekilde yüksektir ($p<0,001$). Cinsiyet dağılımında ise MLL ve PLL

gruplarında BLL grubuna göre erkek cinsiyet anlamlı bir şekilde yüksek iken ($P<0,001$) MLL ve PLL grupları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,093$) (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplardaki hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	BLL	PLL	MLL	p
Cinsiyet:	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek / Kadın	37 (%5,81) / 27 (%42,19)	65 (%85,53) / 11 (%14,7)	53 (%94,64) / 3 (%3,36)	p<0,001* p<0,001** p=0,093***
Yaş (ort±ss)	49.25±10.596	58.12±11.722	64.36±9.413	p<0,001

BLL: Benign laringeal lezyon. PLL: Premalign laringeal lezyon. MLL: Malign laringeal lezyon.

*: BLL-PLL karşılaştırması, **:BLL-MLL karşılaştırması, ***: PLL-MLL karşılaştırması.

ort ±ss: ortalama±standart sapma.

P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı olan p değerleri kalın olarak işaretlenmiştir

Gruplar arasında kan gruplarının dağılımına bakıldığında BLL grubunda en sık görülen O kan grubu (%43,75) iken PLL ve MLL gruplarında en sık görülen kan grubu A kan grubudur (sırasıyla %46,05 ve %42,9) . Gruplar arasında kan grupları açısından kıyaslama yapıldığında A kan grubu taşıyan hasta oranı PLL ve MLL gruplarında BLL grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek

bulunmuştur (sırasıyla p=0,005, p=0,025) (tablo 4). PLL ve MLL grupları arasında ise A kan grubu sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,715). Diğer kan gruplarının (B, AB, O ve Rh) gruplar arasındaki dağılım sıklıkları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplardaki hastaların kan grubu dağılımları

	BLL	PLL	MLL	p
Kan Grubu	n (%)	n (%)	n (%)	
A	15(%23,44)	35(%46,05)	24(%42,9)	0,005* 0,025** 0,715***
B	12(%18,75)	15(%19,74)	7(%12,5)	0,883* 0,349** 0,270***
O	9(%14,06)	4(%5,26)	4(%7,1)	0,074* 0,224** 0,722***
AB	28(%43,75)	22(%28,95)	21(%37,5)	0,069* 0,487** 0,3***
Rh(+)/ Rh(-)	56(%87,5) / 8 (%12,5)	68 (%89,47) / 8 (%10,53)	52 (%92,86) / 4 (%7,14)	0,715* 0,329** 0,604***

BLL: Benign laringeal lezyon. PLL: Premalign laringeal lezyon. MLL: Malign laringeal lezyon.

*: BLL-PLL karşılaştırması, **: BLL-MLL grubu karşılaştırması, ***: PLL-MLL karşılaştırması..

P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı olan p değerleri kalın olarak işaretlenmiştir.

4. Tartışma ve Sonuç

Baş boyun kanserleri dünyada tüm kanser tipleri arasında 6. sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Baş boyun kanserleri içerisinde en sık karşılaşılan kanser ise larinks kanseridir(4,11). 2017 yılında dünya çapında

toplam 210.606 yeni larinks kanseri olgusu teşhis edilmiştir (2.76/100.000). Aynı yılda prevelans 1.09 milyon olgu (14.33/100.000), ölüm sayısı 126.471 (1.66/100.000) olarak kayıtlara geçmiştir. Son 30 yıldaki

istatistikler incelendiğinde ise larinks kanseri tanısının insidans ve prevalans sırasıyla % 12,0 ve % 23,8 artarken, mortalite yaklaşık % 5 azalmıştır (12). Bu tanı konulma sıklığındaki artışla ters orantılı olarak mortalite sıklığındaki azalışta en önemli parametrelerden birisi, hastalığın erken teşhisi ve özellikle tedavi seçeneklerindeki ilerlemedir. Bunun yanında larinks kanserinde özellikle yüksek risk altındaki popülasyonlarda, prognostik kriterlerin tayini, hastalık progresyonunu önleyici tedbirlerin alınması ve özellikle hastaların yakın takibi kanserin tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (1). Dolayısıyla her hastalıkta olduğu gibi larinks kanserinde de özellikle hastalık progresyonu ve prognozunda önemli olan risk faktörlerinin aydınlatılması önem arz etmektedir.

Larinks kanserinin gelişiminde sigara ve alkol başta olmak üzere erkek cinsiyet, ileri yaş ve düşük sosyoekonomik durum gibi birçok etken larinks kanserinin artmış insidansı ile yakın ilişkili bulunmuştur. Risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ile hastalık gelişiminde %90'a varan oranlarda azalma olabileceği bildirilmiştir (13-15). Sigara ve alkol dışında herpes simplex virüs ve human papilloma virüs enfeksiyonları, sıcak buhar inhalasyonu, gastroözefageal reflü hastalığı, termal yanıklar, iyonize radyasyona maruziyet, asbestozis, nikel, tekstil ürünleri, formaldehit, vinil klorid ve benzopiren gibi çeşitli kimyasallar ve kan grubu farklılıklarının da larinks kanser gelişiminde etiyolojik risk faktörü olduğuna yönelik görüşler öne sürülmüştür (3,4,9). Çalışmamızda yukarıda bahsi geçen risk faktörleri içerisinde erkek cinsiyet ve yaş ortalaması literatür bulguları ile uyumlu bir şekilde MLL ve PLL grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (MLL>PLL>BLL) (3).

Çalışmamızın birincil amacı olan kan grubu farklılıklarının laringeal lezyonlar üzerindeki etkisinin incelenmesi, her hastalık özelinde olduğu gibi hastaların bu hastalığı geliştirmesinde etkili olabilecek ana farklılıklarının saptanması amacıyla gerçekleştirilmiştir. ABO kan grubu sistemi, 9q34.2 lokalizasyonunda haritalandırılmış olup eritrositlerin yüzeyindeki, hücre membranının yapısal bütünlüğünün

sağlanması, membrandan molekül transportu ve adezyon gibi fonksiyonlara sahip olan protein ve karbonhidrat içeren A veya B kan grubu antijenlerinin varlığına göre belirlenmektedir. (3,16,17). Ayrıca kan grubu antijenlerinin dağılımının coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu bağlamda Türkiye genelinde kan grubu dağılımına bakıldığında A kan grubu % 42,84 oranı ile en sık görülen kan grubudur. İkinci sırada O kan grubu (%32,67) görülürken, en az görülen kan grubu AB'dir (%8,03) (18). Amerika'da ise bu dağılım oranları incelendiğinde, etnik gruplara göre değişmekle birlikte en sık görülen kan grubunun O kan grubu olduğu görülmüştür (%46,7) (18,19).

ABO antijenleri insan vücudunda eritrositler ile birlikte epitelyal ve endotel hücrelerde de ekspresyon edilerek hücre diferansiyasyonu ve maturasyonunun düzenlenmesinde rol almaktadır (20-22). Bu perspektiften bakıldığında Alexzender ve ark. tarafından 1921 yılında ABO farklılıkları ile tümörögenез arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüş olup sonraki çalışmalarda bu mekanizmada A ve B grup antijen sisteminin yerleşik olduğu 9q34.2 genomundaki bozulmanın ve buna bağlı olarak antijen ekspresyonundaki bozulmanın normal hücreden maligniteye progresyonda anlamlı değişimler olduğu, hücre hareketliliğinin arttığı ve tümöral hücreler ile uzak organ endotel hücreleri arasındaki etkileşimin kolaylaştığı ortaya koyulmuştur (4,17,23, 24). Ayrıca tümörögenезde hücre yüzeyi karbonhidrat yapısı ile ABO kan grubu antijenleri karbonhidrat yapılarındaki sentez ve ekspresyon değiştiği ve bu karbonhidrat-protein etkileşiminin hücreler arası adezyonda ve tümör metastazında rol oynayabileceği gibi görüşleri destekleyen çalışmalar yapılmıştır. (25).

Literatür taramamıza göre larinks kanseri ile kan grubu arasındaki ilişkinin ise ilk olarak 1964'te Celestino D ve ark. tarafından incelendiği ve anlamlı bir ilişki olmadığı raporlandığı görülmüştür (8). Bu çalışmaya benzer şekilde Novinska E ve ark. kan grubu antijen ekspresyonunun larinks kanserinde risk faktörü olmadığını raporlamışlardır. (26). Adam ve ark. 143 larinks kanseri tanılı hasta

ile yaptıkları çalışmada A kan grubunun Afroamerikan hastalarda beyaz tenli Amerikalılara oranla daha sık oranda bulunduğu saptanmasına rağmen tüm hastalar değerlendirildiğinde kan grubu ve larinks kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını raporlamışlardır(4). Bu çalışmaların aksine Jin ve ark. tarafından Çin popülasyonunda yapılan ve Abd El Aal MS ve ark. tarafından Mısır popülasyonunda yapılan çalışmalarda O Rh(+) kan grubunun larinks karsinomunda risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3,9). Burada muhtemel mekanizma olarak genotiplendirme ile ABO genindeki ilk introna denk gelen nükleotid polimorfizmi ile kanserleşme arasındaki güçlü ilişkiye yer verilmiş olup altta yatan moleküler ve patojenik farklılıkların ABO kan grubunun kanser üzerindeki etkisinde önemli rolü olabileceği vurgulanmıştır (3). Roa MSS ve ark. ile Singh K ve ark. tarafından Hindistan’da yapılan çalışmalarda ise larinks kanseri olanlarda B Rh(+) kan grubunun daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (27,28).

Literatürdeki tartışmalı sonuçlara binaen kan grubu ve larinks kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda bölgesel etnik farklılıklara göre farklı sonuçlar raporlanmıştır. Fakat bahsi geçen çalışmalarda ve bizim literatür taramamıza göre, larinks kanserinin öncüsü olarak bilinen ve bazı çalışmalarda %30’a varan oranlarda invaziv kansere dönüşümün gösterilmiş olduğu. premalign laringeal lezyonlarla, kan grubu farklılıkları arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalara rastlanmamıştır (29). Ayrıca, literatürde Türk insanında kan grubu dağılımına göre larinks kanseri veya premalign laringeal lezyonların insidansı ile ilgili bir çalışma da bulunmamaktadır. Coğrafik bölge ve etnik kökene göre kan grubu dağılımında farklılık düşünüldüğünde çalışmamız Türkiye’de Marmara bölgesi özelinde yürütülmüş ilk çalışma olma

özelliğindedir. Çalışmamızın verilerine göre PLL ve MLL tanısı alan hastalarda BLL tanısı alan hastalara oranla istatistiksel olarak A kan grubu sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. Kan grubu A olan bireylerde hücre yüzeyinde eksprese edilen A benzeri antijen (Forssmann veya Tn antijen), malign hücrelerde de tespit edilmektedir. Kan grubu B ve O olan kişilerde ise A-antikor ekspresyonu mevcut olup bu antikoru A benzeri antijen taşıyan premalign veya malign hücreler ile etkileşime girerek bu hücrelerin ölmesine neden olduğu raporlanmıştır (30). Bu bağlamda A kan grubuna sahip bireylerde laringeal lezyonlarda malignite gelişme olasılığının daha yüksek oluşu premalign ve malign hücrelerde eksprese edilen A benzeri antijene karşı antikorumun bulunmaması ile açıklanabilir. Ayrıca baş boyun kanserlerinde özellikle oral kavite kanserlerinde koruyucu rolü olduğu raporlanmış olan H antijeninin A kan grubuna sahip kişilerde eksprese edilmemesinin (28). laringeal lezyonlar açısından A kan grubuna sahip hastalardaki yüksek malignite riski ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız pilot çalışma olduğundan tek merkezli olup hasta sayısının az olması, retrospektif dizaynı sebebiyle yaş, cinsiyet ve kan grubu dışındaki risk faktörlerinin araştırılmaması ve hasta sayısındaki kısıtlılık sebebiyle BLL, PLL ve MLL lezyonlarının progresyonları hakkındaki değerlendirilmenin yapılamaması bu çalışmamızın kısıtlayıcı taraflarıdır.

Sonuç olarak, Türkiye’de Mamara bölgesinde Balıkesir ilinde yapılmış çalışmamızda laringeal lezyonlar açısından bakıldığında MLL ve PLL hastalarında A kan grubuna sahip bireylerin istatistiksel olarak daha fazla sayıda yer aldığı gösterilmiştir. Bu bulgularla larinks kanseri gelişimi sürecinde ya da tanı hastaları takiplerinde A kan grubuna sahip bireylerin malignleşme potansiyellerinin daha fazla olabilme ihtimali sebebiyle yakın takip edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Kum NY, Yilmaz YF, Gungor V, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:7351-5.
2. Kara F, Keskinçilic B, Türkiye Kanseri istatistikleri 2016, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019.
3. Jin T, Li PJ, Chen XZ, Hu WH. ABO blood group is a predictor of survival in patients with laryngeal cancer. *Chin J Cancer*. 2016; 35: 90.

4. Adam SI, Wilson KM, Overholser SM, et al. Are laryngeal squamous cell carcinoma incidence and patient mortality a function of ABO blood grouping? A retrospective study. *J Laryngol Otol.* 2012 ;126:180-4
5. Li X, Gao L, Li H, Gao J, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2013;207:479–88.
6. Edgren G, Hjalgrim H Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172:1280-5.
7. Zhang BL, He N, Huang YB, Song FJ, Chen KX. ABO blood groups and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:4643-50
8. Celestino D, Silvagni C. On the distribution of blood groups of ABO system in individuals with laryngeal carcinoma. *Valsalva* 1964;40:211–6
9. Abd El Aal MS., Mohammed Roushdy MM., Mohamed El-Naggar, MS. Abd Allah Hussein, AA. ABO grouping as a risk factor for cancer larynx. *EJNSO.* 2020; 6: 20-6.
10. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumours: what is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 2017; 11:23–32
11. Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med,* 2008;359: 1143-54
12. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020 ;32:18-25.
13. Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, et al. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:580-95.
14. Licitra L, Bernier J, Grandi C, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;47:65-80.
15. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer.* 2002;87:1227.
16. Reid ME, Mohandas N. Red blood cell blood group antigens: structure and function. *Semin Hematol.* 2004;41:93–117.
17. Mansour AH, Mohammed AM, Anwar R, et al. ABO blood group and risk of malignancies in Egyptians. *International J of Cancer Research* 2014;10:81-95.
18. Ozkasap S, Dereci S, Sahin K, et al. Analysis of ABO and Rh blood groups distribution in East Karadeniz region of Turkey. *Dicle Med.* 2013; 40 : 100-4.
19. Garratty G, SA, McEntire R ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion.* 2004 May;44:703-6.
20. Ravn V, Dabelsteen E. Tissue distribution of histo- blood group antigens. *APIMS* 2000;108:1-28.
21. Strauchen JA, Bergman SM, Hanson TA. Expression of A and B tissue isoantigens in benign and malignant lesions of the breast. *Cancer.* 1980;45:2149–55.
22. Schuessler MH, Pintado S, Welt S, Real FX, Xu M, Melamed MR, et al. Blood group and blood-group-related antigens in normal pancreas and pancreas cancer: enhanced expression of precursor type 1, Tn and sialyl-Tn in pancreas cancer. *Int J Cancer.* 1991;47:180–7.
23. Kumar T, Puri G, Laller S, Bansal T, Malik M. Association of ABO blood grouping with oral lichen planus. *Univ Res J Dent.* 2014;4:93-6.
24. Guleria K, Singh HP, Kaur H, et al. ABO blood groups in gastrointestinal tract and breast carcinoma patients. *Anthropologist* 2005;7:189-92.
25. Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol* 1996;179:358–69.
26. Nowinska E, Namyslowski G, Scierski W, Kocierz S. ABO blood groups in patients with laryngeal cancer (in Polish). *Otolaryngol Pol* 2000;54:209–11.
27. Rao MSS, Abraham TT. A retrospective study of blood groups in head and neck malignancies. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2018; 5, 908-12.
28. Singh K, Kote S, Patthi B, et al. Relative Risk of various head and neck cancers among different blood groups: an analytical study. *J Clin Diagn Res* 2014;8:ZC25-8.
29. Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:843–52.
30. Marionneau S, Moullac-Vaidye LM, Pendu JL. Expression of histo-blood group A antigen increases resistance to apoptosis and facilitates escape from immune control of art colon carcinoma cells. *Glycobiology* 2002;12:851-56.

Kemik İliği Biyopsisi ile Tanı Alan Karsinom Metastazlı Hastalarımız

Patients with Carcinoma Metastasis Diagnosed By Bone Marrow Biopsy

¹Filiz Yavaşoğlu, ²Çiğdem Özdemir

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
Bilim Dalı,
Afyonkarahisar, Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Solid tümörlerin kemik iliğinde tutulum yaptığı bilinmektedir. Ancak kemik iliği tutulumu ile tanı alması nadirdir. Klinik ve laboratuvar bulguları karakteristik değildir ve farklı ön tanıların düşünülmesine yol açabilmektedir. Kemik iliğinde tutulum saptandığı zaman tedavi yaklaşımını da etkilemekte ve kötü prognozla ilişkilidir. AMAÇ: Kemik iliği tutulumu ile tanı alan solid tümörlü hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerini anlatmayı amaçladık. MATERYAL- METOD: Hematolojik malignite ön tanısı ile kemik iliği biyopsisi yapılan ve karsinom metastazı tanısı alan 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 3'ü erkek, 4'ü kadın hastanın median tanı yaşı 71 idi. Ortalama tanı yaşı $61,2 \pm 19,9$ idi. 6 hasta halsizlik, 2 hasta nefes darlığı, 1 hasta da iştahsızlık şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların hepsinde anemi, 6 hastada trombositopeni, 6 hastada eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği, 3 hastada lökositoz mevcut idi. 4 hastada meme kanseri, 2 hastada mide, 1 hastada prostat karsinom tutulumu saptandı. Tanı konan hastaların median sağ kalım süreleri 20 ay (2-33 ay) olarak saptanmıştır. 2 meme kanseri ve 1 prostat kanserli hasta hormonoterapi ile yaşamlarını sürdürmektedirler. SONUÇ: Kemik iliği biyopsisi; kemik iliğinde tutulum yapan hastalıkları saptamada ucuz, kolay uygulanabilen ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Kemik İliği Metastazı, Solid Tümör, Anemi, Trombositopeni

Abstract

It is known that solid tumors are involved in the bone marrow. However, it is rare to be diagnosed with bone marrow involvement. Clinical and laboratory findings are not characteristic and may lead to the consideration of different prediagnoses. When bone marrow involvement is detected, it also affects the treatment approach and is associated with a poor prognosis. We aimed to describe the clinical and laboratory characteristics of our patients with solid tumors diagnosed with bone marrow involvement. Seven patients who underwent bone marrow biopsy with the pre-diagnosis of hematological malignancy and were diagnosed with carcinoma metastasis were evaluated retrospectively. The median age at diagnosis of 3 male and 4 female patients was 71. The mean age at diagnosis was $61,2 \pm 19,9$. 6 patients presented with fatigue, 2 patients with shortness of breath, and 1 patient with anorexia. All patients had anemia, 6 patients had thrombocytopenia, 6 patients had increased sedimentation, and 3 patients had leukocytosis. Breast cancer in 4 patients, gastric carcinoma in 2 patients, and prostate carcinoma in 1 patient were detected. The median survival time of the diagnosed patients was 20 months (2-33 months). 2 breast cancer and 1 prostate cancer patients continue their lives with hormone therapy. Bone marrow biopsy; is a cheap, easily applicable and effective method for detecting diseases involving the bone marrow.

Keywords: Bone Marrow Metastasis, Solid Malignancy, Anemia, Thrombocytopenia

Correspondence:

Filiz YAVAŞOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
e-mail: drfilizyavasoglu@gmail.com

Received 20.09.2021 Accepted 11.10.2021 Online published 26.10.2021

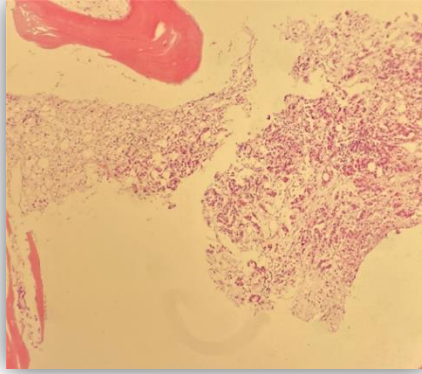
Yavasoglu F, Ozdemir C, Patients with Carcinoma Metastasis Diagnosed By Bone Marrow Biopsy,
Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(2): 211 - 216 Doi: 10.20515/otd.997795

1. Giriş

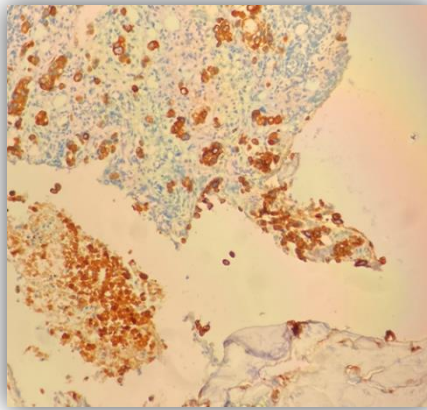
Kemik iliği, myeloid ve lenfoid hematolojik malignitelerde sıklıkla tutulum yerlerindedir. Kan hücrelerinin üretim yeri olması nedeniyle kemik iliğinde tutulum olan hastalar anemi semptomları, nötropeniye bağlı enfeksiyonlar, trombositopeniye bağlı kanama bulguları ile karşımıza gelebilmektedir. Solid tümörler de kemik iliğinde tutulum yapabilmektedir. Kemik iliğine en sık metastaz yapan tümörler akciğer, meme, mide ve prostattır (1-2). Ancak malignite tanısı olmayan vakalarda kemik iliği metastazı ile malignite tanısı almaları nadir rastlanan durumlar arasında yer almaktadır. Kemik iliğinde metastaz

saptandığı zaman, primer malignitenin orjini hakkında fikir verebilmektedir ve primer malignite, prognozu belirleyen ana etmenlerden biridir.

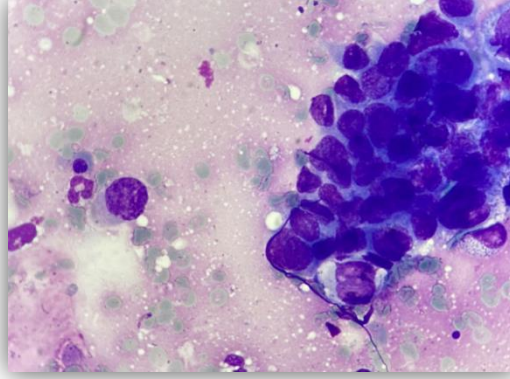
Kemik iliği tutulumu olsa bile bazen laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile primer tümörün yeri bulunamayabilmektedir. İmmünohistokimyasal incelemeler bize tümör orjini konusunda yol göstermektedir. Sitokeratin pozitifliği epitelyal bir tümörü düşündürürken, TTF-1; primer veya sekonder akciğer kanserini, PSA; prostattan köken aldığını düşündürmektedir (3-6) (Resim 1,2).



Resim 1. Kemik iliğine ait hücresel elemanların neredeyse tamamının yerini alan, bağ dokudan zengin stroma oluşturan, adenoid yapılardan oluşan infiltratif karsinom (HEX100).



Resim 2. Kemik iliği infiltrasyonu yapan karsinomda immünohistokimyasal çalışmada diffüz kuvvetli keratin ekspresyonu (X100)



Resim 3. Kemik iliği imprintinde bazen tek tek duran genellikle üç boyutlu büyük gruplar yapan, kemik iliği hücrelerine göre oldukça büyük boyutta, nükleolu belirgin pleomorfik nükleuslu, geniş sitoplazmalı malign hücre grupları (X1000, immersiyon yağı).

Biz de kliniğimizde hematolojik malignite ön tanısı ile kemik iliği biyopsisi yapılmış ve karsinom tanısı almış vakalarımızın klinikopatolojik bulgularını anlatmayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmamızda Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniğinde hematolojik malignite şüphesi ile kemik iliği biyopsisi yapılmış ve adenokarsinom tanısı almış hastaların klinikopatolojik bulguları, yaşam süreleri, kemik iliği fibrozis bulguları belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalara crista ilica posterior superiordan 10 cc lidokain ile lokal anestezi uygulandıktan sonra 11G uzunluğundaki kemik iliği biyopsi seti ile kemik iliği biyopsisi işlemi yapılmıştır. İşlem sonrası komplikasyon gelişmeyen hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi.

Erkeklerde Hb <13 g/dL, kadınlarda Hb <12 g/dL anemi olarak değerlendirildi. Lökosit sayısı <4000/mm³ lökopeni; nötrofil sayısı <1500/mm³ nütropeni ve trombosit sayısı <100,000/mm³ trombositopeni olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 21,0 kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak, kategorik veriler ise sayı ve % olarak ifade edildi. Hastaların ortalama yaşam sürelerinin belirlenmesinde Kaplan Meier analizi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Etik kurul onayı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu 05.05.2020 tarih ve 2020/172 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Sonuçlar

1 Ocak 2017- 1 Ocak 2020 tarihleri arasında kemik iliği biyopsisi yapılmış 433 hastadan 7 tanesine kemik iliği biyopsisi ile karsinom tanısı konmuştur. Median yaş: 71 (28-80) , ortalama tanı yaşı 61,2 \pm 19,9 olan 7 hastanın 4 'ü kadın 3'ü erkektir. 1 hastaya multipl myelom, 3 hastaya akut lösemi, 3 hastaya da Myelodisplastik sendrom ön tanısı ile kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Hastaların başvuru semptomları, laboratuvar bulguları ve tanıları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta no	Şikayet	Cinsiyet	ESH	Yaş	Wbc	Hb	Mcv	Neu	Plt	LDH	Periferik yayma bulguları	Primer malignite	Ön tanı	OS
1	iştahsızlık, halsizlik	kadın	76	38	8790	10,5	94	2470	102*10 ³	765	Eritrositler normositer, normokrom Trombositopeni	meme	MDS	33 ay
2	halsizlik	kadın	111	74	6700	7,6	97	3670	70*10 ³	224	Eritrositlerde rulo formasyonu, Trombositopeni	meme	MDS	31 ay
3	halsizlik	kadın	94	41	6990	9,7	93	3040	216*10 ³	278	Eritrositlerde rulo formasyonu	meme	Multipl myelom	31 ay
4	nefes darlığı	erkek	110	71	5000	6	99	3090	19*10 ³	2012	Eritrositlerde rulo formasyonu, Trombositopeni, atipik lenfosit	mide	Akut lösemi	3 ay
5	halsizlik	kadın	137	77	17890	9,1	94	8760	73*10 ³	528	Eritrositlerde rulo formasyonu, Trombositopeni, atipik lenfosit	meme	Akut lösemi	5 ay
6	halsizlik, nefes darlığı	erkek	19	80	4840	12,5	90	3340	78*10 ³	491	Trombositopeni	prostat	MDS	20 ay
7	halsizlik	erkek	41	58	12090	5,2	95	3340	9*10 ³	2150	Eritrositler normositer, nötrofillerde poikiloanizositoz, displastik değişiklikler, trombositopeni	mide	Akut lösemi	5 ay

(ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, WBC: lökosit sayısı, Hb: hemoglobün, MCV: ortalama eritrosit hacmi, Neu: absolü nötrofil sayısı, PLT: trombosit sayısı, LDH: Laktat dehidrogenaz)

3 hasta tanı konulduktan ortalama 5 ay sonra ex olmuştur. Ex olan hastaların primer tanılarına bakıldığında mide ca tanısı alan 2 hasta ve meme ca tanısı alan bir hasta hayatını kaybetmiştir. Tanı konan hastaların sağ kalım süreleri median 20 ay (2-33 ay) olarak saptanmıştır. Yapılan kemik iliği incelemelerinde fibrozis saptanmamıştır.

3. Tartışma

Kemik iliği biyopsisi sitopeniler, açıklanamayan anemiler, periferik yaymada kemik iliği tutulumunu düşündüren bulgular olduğunda, malign hematolojik hastalıkların tanısında, evrelemede ve takibinde kullanılan yöntemdir. Solid tümörlerin de kemik iliğinde tutulum yaptığı bilinmektedir. Dolaşımdaki tümör hücreleri kanlanması iyi olan kemik iliğine hematogen yayılım gösterebilmektedirler. Kemik iliğini infiltre eden tümör hücreleri ve salgılanan sitokinler nedeniyle; kemik iliği hücre yapısı ve mikroçevresi etkilenmekte, buna bağlı olarak da hematopoez inhibe olmaktadır (7). Anemi, trombositopeni, lökopeni ortaya çıkabilmektedir. Bazen de kemik iliğinde

tutulmuş olsa bile, hemograma yansımayaabilmektedir. Kemik iliği tutulumu solid tümörlerin sık tutulum yaptığı yerlerden biri değildir, ancak survey ve tedaviyi etkileyen tutulum yerlerinden biridir (8). Kemik iliğine en sık metastaz yapan tümörler meme ve prostat kanseridir. %70-80 kemik iliği tutulumu yapabilmektedir (9-10). Ancak kemik iliği tutulumu ile hastaların tanı alması nadirdir.

Kemik iliği tutulumu olan solid tümörlü 73 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada trombositopenisi olan hastalarda median yaşam süresi olmayanlara göre daha kısa bulunmuştur (11). 25 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da trombositopenisi olan hastalarda yaşam süresi daha kısa olarak saptanmıştır (12).

10112 kemik iliği örneğinin değerlendirildiği bir çalışmada 101 hastada kemik iliği metastazı saptanmış (%1), en sık metastaz yapan tümörler akciğer kanseri, mide kanseri, meme ve prostat kanseri olarak saptanmıştır (13). Fei ve arkadaşlarının 7006 tane kemik iliği incelemesinde nonhematolojik tümör

metastazı saptama oranı %0,3 olarak saptanmışlardır (14).

3345 kemik iliği biyopsisinin değerlendirildiği Türkiye’de yapılmış bir çalışmada 58 hastada kemik iliği metastazı saptanmış. En sık saptanan tümörler meme kanseri, primeri bilinmeyen, prostat ve akciğer kanseri imiş. 58 hastanın 39 tanesinin önceden kanser tanısı bilinmemekte imiş. 19 hastaya kemik iliği biyopsisi ile solid tümör tanısı konulmuştur. Kemik iliği biyopsisi ile solid tümör tanısı konma oranı %0,5 olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da kemik iliği biyopsisi ile solid tümör tanısı konma oranı %1 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık tutulum yapan malignite meme kanseridir. Çalışmamızda insidansın diğer çalışmalara göre yüksek çıkmasının nedeni yaşlanma ile birlikte kanser insidansının artmasıdır ki, bizim 4 hastamızın tanısı >70 idi.

Pek çok laboratuvar ve klinik bulgu kemik iliği tutulumu olduğunu düşündürebilmektedir; mikroanjiopatik hemolitik anemi, artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW), artmış laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), ürik asit, lökoeritroblastik değişiklikler kemik iliği tutulumunu düşündüren bulgulardır ancak tanısal önemleri net değildir (16). Chauhan ve ark. yaptığı çalışmada en sık saptanan biyokimyasal değişiklik LDH yüksekliğidir (17).

Özkalemkaş ve ark. yaptığı çalışmada en sık saptanan biyokimyasal değişiklik hiperkalsemi imiş (18). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan biyokimyasal değişiklik LDH yüksekliği idi. 7 hastanın 6’sında LDH yüksekliği mevcut idi.

Solid tümör kemik iliği tutulumu olan hastalarda klinik ve laboratuvar bulguları karakteristik değildir. Mevcut bulgular ile hematolojik maligniteleri taklit edebilmektedir. Kemik iliğinde tutulum saptandığı zaman; tedavi kararı için önemli etkilere sahiptir ve kötü prognozla ilişkilidir (18-20).

Meme kanseri kemik iliğine en sık metastaz yapan tümörlerden biridir. Ancak kemik iliğinden meme kanseri tanısı konması çok

nadirdir. Sadece %0.17 saptanabilen bir durumdur (21). Kemik iliği tutulumu olan meme kanserli 22 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların en sık bulgusu anemi idi ve 23-46 ayda tanı alabilmişler (22). Bizim çalışmamızda da 4 hastaya kemik iliği biyopsisi ile meme kanseri tanısı koyduk. Ve bu dört hastanın bir tanesinde memelerde kitlesel oluşum, meme kanseri bulgusu olmamasına rağmen kemik iliği biyopsisi ile meme kanseri tanısı almıştır (Resim 3). Memede kitlesel oluşum olmasa bile kemik iliğindeki hormonal duruma göre hastalar hormonoterapiden faydalanabilmektedir. Bizim hastamız hormonoterapi ile de 33 ay yaşam sürebilmiştir.

Prostat karsinomlu olgularda kemiklerde tutulum olmadan da kemik iliğinde tutulum saptanabilmektedir (23). Prostat spesifik antijen genellikle pozitifdir (24) . Bizim prostat ca tanısı koyduğumuz hastamızda tanı anında iskelet sisteminde de yaygın tutulum mevcuttu ve total prostat spesifik antijen düzeyi: 673 ng/mL (0-4) olarak saptanmıştı.

Meme kanseri tanısı alan 4 hastamızın östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif olarak saptanmıştır. Ve kemiklerde yaygın litik lezyonları mevcuttur. Kamby ve ark. yaptığı çalışmada meme kanseri kemik iliği tutulumu sonucunda; kemiklerde tutulum olabileceğini belirtmişlerdir (25).

Kopp ve ark. yaptığı kemik iliği tutulumu olan 22 meme kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada kemik iliği tutulumu olan hastaların hepsinde kemik tutulumunun da olduğunu belirtmişlerdir (26).

4. Sonuç

Kanser hastalarında kemik iliği tutulumu gösteren direkt bir bulgu bulunmamaktadır. Solid tümörlerde kemik iliği tutulumu sık rastlanmasına rağmen, kemik iliğinden solid tümör tanısı konması nadir bir durumdur. Kemik iliği biyopsisi; solid malignite evrelemesinde rutin kullanılan bir tanısal yöntem değildir. Açıklanamayan hematolojik bulgular, trombositopeni, klinisyeni uyarıcı bulgular olabilmektedir. Kemik iliğinden tanı aldıklarında hastalar açısından survey kısa, etkili kemoterapi alma şansı azalmaktadır.

Kemik iliği biyopsi hematolojik malignite tanısında etkili bir yöntem olduğu kadar solid

tümör kemik iliği tutulumunu saptamada da etkin, ucuz ve uygulanabilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Krishnan C, George TI, Arber DA. Bone marrow metastases: a survey of nonhematologic metastases with immunohistochemical study of metastatic carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 1–7.
2. Sharma S, Murari M. Bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46: 382–384 .
3. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol*. 2000 ;13:962-72.
4. Kitamura H, Yazawa T, Sato H, Okudela K, Shimoyamada H. Small cell lung cancer: significance of RB alterations and TTF-1 expression in its carcinogenesis, phenotype, and biology. *Endocr Pathol*. 2009 ;20:101-7.
5. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, La Vecchia C, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid HP, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014;15:484-92.
6. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1992;70:235-53.
7. Sterling JA, Edwards JR, Martin TJ, Mundy GR. Advances in the biology of bone metastasis: how the skeleton affects tumor behavior. *Bone*. 2011 ;48:6-15.
8. Banys M, Solomayer EF, Becker S, Krawczyk N, Gardanis K, Staebler A, Neubauer H, Wallwiener D, Fehm T. Disseminated tumor cells in bone marrow may affect prognosis of patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:948-52.
9. Kuchuk I, Hutton B, Moretto P, Ng T, Addison CL, Clemons M. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients-experience from a single cancer centre. *J Bone Oncol* 2013;2:137–44.
10. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165–76.
11. Kiliçkap, S., Erman, M., Dinçer, M., Aksoy, S., Harputluoğlu, H., & Yalçın, Ş. Bone marrow metastasis of solid tumors: Clinicopathological evaluation of 73 cases. *Turkish Journal of Cancer*, 2007;37:85–88.
12. Wong KF, Chan JK, Ma SK: Solid tumour with initial presentation in the bone marrow—a clinicopathologic study of 25 adult cases. *Hematol Oncol*. 1993, 11:35-42.
13. Xiao L, Luxi S, Ying T, Yizhi L, Lingyun W, Quan P: Diagnosis of unknown nonhematological tumors by bone marrow biopsy: a retrospective analysis of 10,112 samples. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009, 135:687-93.
14. 1Fei Y, Jia-cheng X, Xiao-long J et al. Pathologic diagnosis of bone marrow biopsy for metastatic carcinomas. *J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci* 2006; 26:444–47
15. Kucukzeybek BB, Calli AO, Kucukzeybek Y, Bener S, Dere Y, Dirican A, Payzin KB, Ozdemirkiran F, Tarhan MO. The prognostic significance of bone marrow metastases: evaluation of 58 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014 ;57:396-9.
16. Chernow B, Wallner SF. Variables predictive of bone marrow metastasis. *Cancer*. 1978 N;42:2373-8.
17. Chauhan K, Jain M, Grover S, Shukla P, Rusia U, Grover RK. Bone marrow metastasis in nonhematologic malignancies: Data from a cancer hospital. *Clin Cancer Investig J* 2016;5:103-9.
18. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkocaman V, Ozcelik T, Ozan U, Ozturk H, Kurt E, Evrensel T, Yerci O, Tunali A. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. *BMC Cancer*. 2005;5:144.
19. Chou WC, Yeh KY, Peng MT, Chen JS, Wang HM, Lin YC, Liu CT, Li SH, Chang PH, Wang CH, Chen PT, Hung YS, Lu CH. Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Survival in Adult Patients With Solid Tumors and Bone Marrow Metastases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 ;94:e966.
20. Gaiolla RD, Duarte ÍX, Bacchi CE, Paiva CE. A metastatic ovarian angiosarcoma mimicking hematologic neoplasia at diagnosis. *Case Rep Oncol* 2014;7:260–65.
21. H. G. Kopp, K. Krauss, T. Fehm et al., “Symptomatic bone marrow involvement in breast cancer – clinical presentation, treatment, and prognosis: a single institution review of 22 cases,” *Anticancer Research*, 2011;31: 4025–30.
22. L. Demir, M. Akyol, S. Bener et al., “Prognostic evaluation of breast cancer patients with evident bone marrow metastasis,” *The Breast Journal*, 2014;20:279–87.
23. Rundles RW, Jonsson U. Metastases in bone marrow and myelophthisic anemia from carcinoma of the prostate. *Am J Med Sci* 1949;218: 242-50.
24. Shah NT, Tuttle SE, Strobel SL, Gandhi L. Prostatic carcinoma metastatic to bone: sensitivity and specificity of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in decalcified material. *J Surg Oncol* 1985;29: 265-68.

Kronik Otitis Medialı Hastalarda Kan Grubu Tipleri ile Kolestatom Gelişimi Arasında İlişki Var Mı?

Is There A Relationship Between Blood Group Types and Cholestatoma Development in Patients with Chronic Otitis Media?

Erhan Arslan



Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak
Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

Özet

ABO ve Rh kan gruplarının kronik otitis media'lı hastalarda kolestatom gelişimi ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisinin incelenmesi. Kliniklerimizde 2013-2020 yılları arasında kronik otit nedeniyle ameliyat edilen 149 hastanın ve normal toplumla karşılaştırılması amacıyla kronik otit öyküsü olmayan 200 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar grup 1: kolestatomlu kronik otit, grup 2: kolestatomsuz kronik otit ve grup 3: kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Her hasta için yaş, cinsiyet, kan grubu verileri incelenerek karşılaştırıldı. Kolestatom tespit edilen hastaların orta kulak risk indeksleri (OKRİ) ve kolestatom evrelemeleri (KE) kaydedildi ve bu değerler ile kan grupları arasındaki ilişki incelendi. Grup 1'de 68 grup 2'de 81 hasta ve grup 3' de 200 hasta vardı. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu. Grup 1'de bayan hasta oranı grup 2 ve kontrol grubuna göre daha düşüktü (p:0,021). Grup 1'de O kan grubu, grup 2'ye ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, A kan grubu anlamlı derecede yüksekti (p:0,047). Diğer kan grupları açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Kolestatomlu hastalarda, OKRİ skorları ve KE açısından kan grupları arasında anlamlı fark görülmedi (sırasıyla p:0,149, p:0,157). Kan grupları farklılıklarının birçok hastalık gelişiminde risk faktörü olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Biz de yaptığımız çalışmada, kolestatom gelişimi açısından O kan grubuna sahip bireylerin daha az risk, A kan grubuna sahip bireylerin ise daha yüksek risk taşıdıklarını tespit ettik. Bu sonuçlar ışığında kronik otitli hastalarda kolestatom gelişimi açısından kan grupları farklılıklarının, hastaların takiplerinde bir risk faktörü olarak göz önünde tutulmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik İliği Metastazi, Solid Tümör, Anemi, Trombositopeni

Abstract

Investigation of the relationship of ABO and Rh blood groups with cholestatoma development and disease severity in patients with chronic otitis media. The files of 149 patients who were operated for chronic otitis in our clinic between 2013-2020 and in order to compare them with the normal population, 200 patients without a history of chronic otitis were investigated retrospectively. The patients were classified as group 1: chronic otitis media with cholestatoma, group 2: chronic otitis media without cholestatoma, and group 3: control group. Age, gender, and blood group data were analyzed and compared for each patient. Middle ear risk index (MERI) and cholestatoma staging (CS) of patients with cholestatoma were recorded and the relationship between these values and blood groups was examined. Group 1 had 68 patients, group 2 had 81 patients, and group 3 had 200 patients. There was no difference between the groups in terms of mean age. The ratio of female patients in group 1 was lower than group 2 and control group (p=0.021). In group 1, blood group O was significantly lower and blood group A was significantly higher than group 2 and control group (p=0.047). There was no significant difference between the groups in terms of other blood groups (p>0.05). In patients with cholestatoma, there was no significant difference between blood groups in terms of MERI scores and CS (p= 0.149, p= 0.157, respectively). Studies have been performed to show that differences in blood groups may be risk factors in the development of many diseases. In our study, we found that individuals with blood group O have less risk and individuals with blood group A have a higher risk of developing cholestatoma. In the light of these results, we think that it may be beneficial to consider differences in blood groups in terms of the development of cholestatoma in patients with chronic otitis media as a risk factor in the follow-up of patients.

Keywords: Cholestatoma; chronic otitis media; blood groups

Correspondence:

Erhan ARSLAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
e-mail: drarslanerhan@hotmail.com

Received 16.09.2021 Accepted 09.11.2021 Online published 10.11.2021

1. Giriş

Hastalıkların oluşumunda farklı birçok etiyojik faktör ve patolojik mekanizma rol almaktadır. Bu amaçla hastalıkların nedenleri araştırılırken ırk, yaş, cinsiyet, anatomik, genetik veya akkiz faktörler sorgulanmakta ve hastalar arasında bulunabilecek farklılıklar incelenmektedir. Toplumdaki bireylerin farklılıklarının belirlenmesinde incelenen değişkenlerden birisi de kan gruplarıdır. Kan grupları en sık ABO ve Rh kan grubu sistemleri adı verilen kompleks karbonhidrat molekülleri ile sınıflandırılmaktadır. Kan grubu antijenleri eritrositlerde, lökositlerde, trombositlerde, plazma proteinlerinde ve çeşitli doku ve hücre yüzey enzimlerinde bulunmaktadır. Ayrıca tükürük, ter, anne sütü, mide salgıları, idrar ve seminal sıvı gibi vücut salgılarında çözünür formda (sekretuar) bulunurlar (1). Farklı dokularda yaygın olarak bulunması sebebiyle önceki çalışmalarda kan grubu farklılıklarının enfeksiyon, kanser, pıhtılaşma bozuklukları gibi bazı farklı hastalık gruplarında hastalık oluşum ve gelişim süreçleri ile olan ilişkisine yönelik çalışmalar yapılmış ve anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir (2).

Literatür taramamıza göre kulak burun boğaz hastalıklarından tükürük bezi tümörleri (3), baş boyun tümörleri (4), işitme kaybı (5), effüzyonlu otitis media (EOM) (6), rekürren akut otitis media (7), gibi hastalıklarla kan grupları ilişkisi incelenmiş fakat kronik otitis media ve kolestatom ile ABO ve Rh kan grupları ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Kolestatom; konjenital, enfeksiyöz, anatomik nedenler gibi birçok farklı patogenezi ile ilişkilendirilen fakat etiopatogenezi tam olarak ortaya konulamamış bir hastalıktır. Histolojik olarak benign olmasına karşın lokal invazyon özellik gösterir ve önemli morbiditelere ve bazen mortalitelere yol açabilir (8). Özellikle de kronik otitin majör bir komplikasyonu olması ve kronik otit cerrahisi sonrası nüks etme potansiyeli olması sebebiyle hastaların takip edilme gereksinimi olan kolestatom vakalarında risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, önceki çalışmalarda diğer birtakım hastalıkların gelişimi ve seyri açısından risk faktörü olarak etkisi gösterilmiş olan ABO ve Rh kan grubu tiplerinin kolestatomlu ve kolestatomsuz kronik otitis media hastalarındaki bulunma oranlarının birbirileri ile ve normal toplumla karşılaştırılması ve kan grubu tipine göre kolestatomun yaygınlığı ve kolestatom evresinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza 2013-2020 yılları arasında kliniğimizde kronik otitis media nedeniyle ameliyat edilen 18-75 yaşları arasında hastalar dâhil edildi. Hastalar ameliyat esnasında tespit edilen kolestatom varlığına göre grup 1: kolestatomlu kronik otit, grup 2: kolestatomsuz kronik otit olarak sınıflandı. Ayrıca normal popülasyonla olan farklılıkları incelemek amacıyla kontrol grubu (grup 3) olarak kliniğimize başvuran ve kronik otit ve başka bir kronik hastalığı bulunmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve kan grubu verileri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Kolestatom tespit edilen hastalarda hastalığın ciddiyeti ile evresinin kan grupları ile ilişkisinin incelenmesi amacıyla hastaların orta kulak risk indeksleri (OKRİ, Middle ear risk index) (9) ve kolestatom evrelemeleri (KE, STAM evreleme sistemi) (10) belirlendi. Kardiyovasküler hastalık, kanser, nörolojik hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatizmal patoloji, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü gibi kronik hastalığı olanlar ve incelenen verilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışma için 2020/105 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS v 20.0 ile yapıldı. Grup verilerinin normallik varsayımı kolmogorov smirnov testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak betimlendi. Kategorik değişkenlerin gruplar

arası sıklık verileri Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskall Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. G*Power 3.1.9.4 programı ile örneklem büyüklüğü hesaplandı.

3. Bulgular

Örneklem büyüklüğü hesaplamasında 0,05 önemlilik düzeyi, %80 güç ve 0,2 etki büyüklüğü ile toplam örneklem sayısı 341

olarak bulundu. Çalışmamızda da kronik otitis media nedeniyle ameliyat edilen ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan birinci grupta 68, ikinci grupta 81 ve kontrol grubu olan üçüncü grupta 200 hasta olmak üzere toplam 349 hasta vardı. Hastaların demografik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p:0,580$) cinsiyet açısından değerlendirildiğinde grup 1’deki kadın hasta sayısı grup 2’ye ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük izlendi ($p:0,021$).

Tablo 1. Gruplardaki hastaların demografik verileri

	Grup 1 (n:68)	Grup 2 (n:81)	Grup 3 (n:200)	p
Cinsiyet n(%):				
Erkek/	42(61,8)/	33(40,7)/ 48(59,3)	89(44,5)/	0,021†
Kadın	26(38,2)		111(55,5)	
Yaş (yıl)*	41,05±15,88	40,72±14,74	39,23±15,03	0,580‡

†: Ki-kare testi, ‡: Kruskall Wallis testi, *: Ortalama ±standart sapma olarak sunulmuştur.

Gruplara göre kan grubu dağılımları incelendiğinde; O kan grubu, grup 1’de grup 2’ye ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük, A kan grubunun ise anlamlı derecede

yüksek olduğu saptandı ($p:0,047$) (Tablo 2). Diğer kan grupları açısından yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

Tablo 2. Gruplardaki hastaların kan grubu dağılımları

Kan grubu n(%)	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:81)	Grup 3 (n:200)	p*
A	40(58,8)	30(37,0)	82(41,0)	0,047
B	14(20,6)	20(24,7)	36(18,0)	
AB	4(5,9)	5(6,2)	18(9,0)	
O	10(14,7)	26(32,1)	64 (32,0)	
Rh: (+/-)	63/5	77/4	185/15	

* Ki-kare testi

Kolesteatomlu hastalarda hastalığın ciddiyeti ve kolesteatomun yaygınlığının kan grubu ile olan ilişkisinin incelenmesinde, OKRİ

değerleri ve kolesteatom evreleri ile kan grupları arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (sırasıyla $p:0,149$, $p:0,157$) (Tablo 3).

Tablo 3: Kolesteatom tespit edilen hastaların kan grubu dağılımlarına göre Orta Kulak Risk İndeksi ve Kolesteatom Evrelemeleri

	Kan grubu				p†
	A	B	AB	O	
OKRİ*	7,98±1,12	8,43±0,75	9,00±0,82	8,50±0,97	0,149
KE**	2(1-4)	2(2-3)	3(2-3)	2(1-3)	0,157
	Rh Grubu		p†		
	Rh (+)	Rh (-)			
OKRİ*	8,24±1,05	7,80±0,84	0,227		
KE**	2(1-4)	3(2-3)	0,253		

KE: Kolesteatom evresi, OKRİ: Orta kulak risk indeksi, *: ortalama±standart sapma ve **: ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. †: Kruskall Wallis testi, ‡: Mann Whitney U testi.

4. Tartışma

Hastalıkların etiopatogenezinin aydınlatılmasındaki önemli basamaklardan biri hastalar arasındaki fizyolojik farklılıkların tespiti ve bu farklılıkların patolojik süreçlerin gelişimine etkisinin saptanmasıdır. Dolayısıyla hastaların sağlıklı insanlara göre farklılıklarının belirlenmesi ve bu farklılıkların hastalık patogenezi olan etkisinin incelenerek risk faktörlerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. İnsanlar arasındaki temel farklılık parametrelerinin en bilinenlerinden birisi de kan grubu tipleridir. Önceki çalışmalarda kan grubu farklılıklarının hemolitik hastalıklar, dolaşım bozuklukları, bilişsel bozukluklar, bakteri, virüs ve parazit enfeksiyonları, kanserler, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (1). Fakat literatür taramamıza göre kolesteatom varlığı ve hastalığın ciddiyeti ile kan grubu tiplerinin ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Kolesteatom orta kulak boşluğu ve/veya mastoid kavitede keratinize yassı epitel, subepitelyal bağ doku ve keratin debris birikimi ile oluşan ve genellikle etrafında inflamasyonun eşlik ettiği bir kitlesel lezyondur (10). Histolojik olarak benign olmasına karşın lokal invazyon özelliği olup kemikçik hasarı ile işitme kaybı, labirentin bölge hasarı ile denge problemleri ve sensörinöral işitme kaybı, fasial sinir paralizisi, dura hasarı gibi intrakraniyal komplikasyonlara neden olabilmektedir (8,11). Kolesteatomun medikal tedavisi bulunmadığından cerrahi olarak temizlenmesi tek tedavi yöntemidir. Etiopatogenezi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte gelişimi açısından invajinasyon teorisi, bazal hücre hiperplazi teorisi, squamöz metaplazi teorisi, epitelyal invazyon teorisi gibi farklı teorik mekanizmalar tanımlanmıştır (12). Çalışmamız sonucunda yapılan istatistiksel analizlerde O kan grubunun kolesteatomlu kronik otit hastalarında, normal popülasyona ve kolesteatomsuz kronik otit hastalarına göre anlamlı derecede daha az olduğunu, A kan grubunun ise normal popülasyona ve

kolesteatomsuz kronik otit hastalarına göre anlamlı derecede fazla olduğunu tespit ettik.

Kan grubu belirteçleri olarak kabul edilen 30'dan fazla protein ve şeker vardır, ancak en antijenik olanları 1901 yılında Landsteiner tarafından tanımlanmış olan 9q34 ve 1p36 kromozomunda bulunan ABO ve Rh (D) sistemine ait belirteçlerdir. Fenotiplerin kolay tanımlanması nedeniyle ABO sistemi en çok araştırılan eritrosit antijen sistemidir. ABO ve Rh kan gruplarının dağılımı bölgeler ve ırklar arasında değişebilir fakat kan gruplarının kalıtımı herhangi bir çevresel faktörden etkilenmez (13). Dolayısıyla coğrafyaya göre de kan gruplarının incelenmesi ve hastalıklarla ilişkisinin ortaya konulması daha objektif sonuçlar vermektedir. Genel olarak dünyada en sık olarak karşımıza çıkan kan grubu 0 ve A olarak belirlenmiştir. Birçok toplumda O kan grubu en sık görülen kan grubu iken Avrupa'da A kan grubu daha sık izlenmektedir (14). Çalışmamızdaki kontrol grubu hastalarında tespit ettiğimiz kan grubu dağılımları Türkiye geneli ve Balıkesir ilinde yapılan önceki çalışmalarla benzer oranlarda görülmekteydi (15,16).

Kan grupları eritrosit yüzeylerinde bulunan antijen ve serumda bulunan antikör durumuna göre tanımlanırlar. Örneğin; A kan grubuna sahip bireyler eritrosit yüzeylerinde A antijeni taşırlarken serumlarında anti-B antikoru bulundurlar, B grubuna sahip bireyler eritrosit yüzeyinde B antijeni ve serumda anti-A antikoru, AB kan grubuna sahip bireyler eritrosit yüzeyinde hem A hem de B antijeni taşırlarken serumlarında antikör taşımazlar, O kan grubuna sahip bireyler ise eritrosit yüzeyinde antijen taşımazken serumlarında hem anti-A hem de anti-B antikörleri taşırlar (14). Bu özellik sayesinde, anti-A ve anti-B antikörleri taşıyan O kan grubu bireylerin, A ve B antijenlerine benzeyen yüzey antijenleri taşıyan birçok patojene karşı doğal bir direnç oluşturduğu ve enfeksiyonlara karşı daha dayanıklı oldukları öne sürülmüştür (17). Bu açıdan bakıldığında kolesteatom gelişiminde suçlanan patolojilerden birisi olan tekrarlayan

orta kulak enfeksiyonları sebebiyle kan grubu farklılıklarının hastalık gelişiminde bir etken olabileceği düşünülebilir. Kronik otit zemininde kolesteatom gelişim sürecinde en sık karşılaşılan organizmalar olan pseudomonas aeruginosa, staf aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde de bu görüşü destekler çalışmalar yayınlanmıştır (18). Nurjadi ve ark. kan grubu O/sekretuar (sekretuar= A ve B antijenlerini ve bunların öncülü olan H antijenlerini eritosit yüzeyleri dışında vücut sıvılarında da bulduran kişiler) olanların boğaz florasında S. Aureus taşıyıcılık riskinin daha az olduğunu ve böylece O/sekretuar grubun S. Aureus a karşı koruyucu olduğunu vurgulamışlardır (19). Bunun yanında P. Aeruginosa ve koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarına, A ve B kan grubu taşıyanlarda O kan grubu taşıyanlara göre daha yüksek oranda gözlemlendiği önceki yayınlarda gösterilmiştir (20-22). Dolayısıyla bu açıdan bakıldığında çalışmamızda gözlemlendiği gibi O kan grubuna sahip bireylerin kolesteatom gelişimi açısından enfeksiyon bağlamında daha az riske sahip olduğu makul bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

İnflamatuvar olarak hastalık gelişim riskleri değerlendirildiğinde ise bir meta-analiz çalışmada A kan grubuna sahip bireylerin myokard infarktüsü, periferik damar hastalıkları, venöz tromboemboli ve inme açısından daha yüksek riske sahip oldukları ve bunun bir nedeni olarak da A kan grubunda artmış inflamasyon ve adezyonun olabileceğini belirtilmiştir (23). Bir diğer çalışmada inflamasyon ve adezyonu azaltan soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) ve soluble P-selectin (sP-selectin) moleküllerinin A kan grubunda en az O kan grubunda en fazla düzeyde bulunduğu tespit edilmiş ve bunun da O kan grubunda azalmış, A kan grubunda artmış inflamasyon ve adezyona neden olabileceği belirtilmiştir (24). Kolesteatom patogenezindeki inflamatuvar sürecin önemi ve hastalığın ilerlemesinde çevre dokulara olan adezyon özelliği düşünüldüğünde, kolesteatomun inflamasyona karşı daha dirençli olarak raporlanan O kan grubunda daha az ve inflamatuvar hastalıkların daha fazla görüldüğü A grubunda

daha fazla görülmesi bu patogenezi desteklemektedir.

Kolesteatom gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinden birisi de orta kulak havalanma bozukluklarıdır ve bu durum aynı zamanda EOM gelişimi için de geçerlidir (12,25). Mortensen ve ark. EOM gelişiminde A kan grubuna sahip bireylerin O kan grubu sahip bireylere göre 1,49 kat daha riskli olduklarını tespit etmişlerdir (6). Wiesen ve ark. otitis media gelişimi ile ABO kan grubu türleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, O kan grubunu rekürren akut otitis media için koruyucu bir faktör olarak belirlerken A kan grubu bireylerin kronik EOM için diğer kan gruplarına göre daha yüksek risk taşıdıklarını belirtmişlerdir (7). Apostolopoulos ve ark. O kan grubunun EOM gelişimine karşı koruyucu rolü olduğunu ve AB grubunun ise aksine EOM gelişimi için diğer kan gruplarına göre daha yüksek risk taşıdığını belirtmişlerdir (26). Bunun sebebi olarak da AB kan grubu için artmış, O kan grubu için azalmış enfeksiyon riskinin olduğunu belirtmişlerdir. Orta kulaktaki havalanma bozukluğunun EOM ve kolesteatom gelişimi için ortak risk faktörü olduğunu düşünürsek, benzer bir şekilde çalışmamız sonucunda da kolesteatom gelişimi açısından O kan grubunun daha az risk, A kan grubunun daha fazla risk taşımakta olması EOM ile yapılan önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Her ne kadar çalışmamız tasarımında kolesteatom etiyojisi açısından EOM öyküsü sorgulanmamış olsa da, kolesteatom gelişimi açısından EOM hastalarının takiplerinde kan grubu farklılıklarının göz önünde bulundurulmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kolesteatom gelişim sürecinde açığa kavuşmamış noktalardan birisi ise, orta kulakta negatif basınç nedeniyle kulak zarında retraksiyon cebi gelişen hastaların bir kısmında kolesteatom gelişirken bir kısmında neden gelişmediğidir. Bu durumun epidermisi oluşturan keratinosit hücrelerinin fizyolojik turn over' ında meydana gelen proliferasyon, maturasyon ve apoptozis mekanizmalarının etkilenmesinden dolayı olduğu hipotezi öne sürülmüştür (27,28). Kolesteatom dokusundaki keratinize yassı epitelin normal

cilt epiteline göre proliferasyon kapasitesinde artış ve bu epitelin orta kulak ve mastoide migrasyonu, kolesteatom dokusu örneklerinde proliferasyon markerlarının ve tümör ilişkili genlerin arttığı gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (27,28). A kan grubu bireylerde patolojik hücrelerin adezyon ve migrasyon potansiyellerinin arttığı, O kan grubu bireylerde ise tam tersine azaldığı gösterilmiştir (29). Bunun sebebi olarak da patolojik dokuların A antijenine benzer yüzey antijeni taşıması sebebiyle immün sistemden kaçışı olabileceğini vurgulanmıştır. Bu açıdan bakıldığında da kan grubu farklılıklarının epitel dokusundaki adezyon ve migrasyon özelliklerindeki değişimlerle birlikte olabilmesi sebebiyle, retraksiyon cebi veya havalanma bozukluğu olan kulaklarda kolesteatom gelişimi açısından kan gruplarının risk ya da koruyucu bir faktör olabileceği ve hasta takiplerinde göz önünde bulundurulması fayda sağlayabilir.

Çalışmamızda kolesteatom tespit edilen hastalarda hastalığın ciddiyeti ve kolesteatomun evresi açısından hastaların STAM evreleme sistemi ve MERI değerleri incelenmiştir. Fakat iki değer açısından da kan grupları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu bulgular kolesteatom gelişimi açısından kan gruplarının ayırıcı bir faktör olabileceği fakat kolesteatom gelişen hastalarda hastalığın seyri açısından kan gruplarına göre bir farklılık olmadığı ve hastalık seyrinde diğer farklı etiyolojik faktörlerin göz önünde bulundurulmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubundaki hasta sayımızın düşük olması, kolesteatom gelişmiş hastalarda hangi patolojik mekanizmanın hastalığa sebep olduğunun aydınlatılmamış olması, kolesteatom gelişimi ve süresi açısından yeterli verilerin elde edilememiş olması çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktörlerdendir. Ayrıca kontrol hastalarında ve kronik otitli hastalarda ileride gelişebilmesi muhtemel olan kolesteatomun öngörülememesi de bir kısıtlama olarak değerlendirilmelidir. Bu açıdan daha fazla sayıda hastanın ve sağlıklı gönüllünün katılımının sağlandığı geniş kapsamlı prospektif planlanmış çalışmalar konu hakkında daha aydınlatıcı veriler sağlayacaktır.

5. Sonuç

Çalışmamız sonucunda O kan grubuna sahip bireylerin kolesteatom açısından daha az risk, A kan grubuna sahip bireylerin ise daha yüksek risk taşıdıklarını tespit ettik. Bu bulgularla kronik otit ve eşlik eden retraksiyon, adezyon veya sık enfeksiyon şikâyeti olan ve timpanoplasti sonrası nüks veya rezidü kolesteatom açısından risk taşıyan bireylerin takiplerinde kan gruplarının da bir risk faktörü olarak göz önünde tutulmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak ileri çalışmalarda daha geniş kapsamlı gruplarda ve toplumlarda, farklı kan grubu alt tiplerinin de incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8:517-35.
2. Garratty G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus Med Rev*. 2000;14:291-301.
3. Pinkston JA, Cole P. ABO blood groups and salivary gland tumors (Alabama, United States). *Cancer Causes Control*. 1996;7:572-4.
4. Bakhtiari S, Far SM, Alibakhshi Z et al. Salivary Secretor Status of Blood Group Antigens in Patients with Head and Neck Cancer. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:373-7.
5. Chen WW, Chow KT, McPherson B. ABO Blood Group and Cochlear Status: Otoacoustic Emission Markers. *Ear Hear*. 2018;39:555-62.
6. Mortensen EH, Lildholdt T, Gammelgård NP et al. Distribution of ABO blood groups in secretory otitis media and cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1983;8:263-5.
7. Wiesen BM, Hafrén L, Einarsdottir E et al. ABO Genotype and Blood Type Are Associated with Otitis Media. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23:823-7.
8. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope*. 2015;125:234-40.
9. Becvarovski Z, Kartush JM. Smoking and tympanoplasty: implications for prognosis and the Middle Ear Risk Index (MERI). *Laryngoscope*. 2001;111:1806-11.

10. Yung M, Tono T, Olszewska E et al. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol.* 2017;13:1-8.
11. Kuo CL, Liao WH, Shiao AS. A review of current progress in acquired cholesteatoma management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:3601-9.
12. Semaan MT, Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39:1143-59.
13. Ozyurt K, Oztürk P, Gül M et al. ABO blood groups, Rhesus factor, and Behçet's disease. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013;22:63-4.
14. Daniels G. (2013), *ABO, H. Lewis systems.* In *Human Blood Groups*, Daniels G. Ed. 3rd ed. Wiley-Blackwell:Chichester, UK, pp. 11-95.
15. Akbay T, Demiröz P, Güney Ç. Türkiye'de kan gruplarının coğrafi bölgelere göre dağılımı. *GATA Bül.* 1989;31:391-402.
16. Alpdemir M, Alpdemir MF, Kocaöz S et al. Balıkesir Bölgesinde ABO ve Rh Kan Grupları Dağılımı. *Balıkesir Sağlık Bil Derg.* 2014;3:69-73.
17. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:801-70.
18. Neeff M, Biswas K, Hoggard M et al. Molecular Microbiological Profile of Chronic Suppurative Otitis Media. *J Clin Microbiol.* 2016;54:2538-46.
19. Nurjadi D, Lependu J, Kremsner PG et al. Staphylococcus aureus throat carriage is associated with ABO-/secretor status. *J Infect.* 2012;65:310-7.
20. Geisel J, Steuer MK, Ko HL et al. The role of ABO blood groups in infections induced by Staphylococcus saprophyticus and Pseudomonas aeruginosa. *Zentralbl Bakteri.* 1995;282:427-30.
21. Steuer MK, Beuth J, Hofstädter F et al. Blood group phenotype determines lectin-mediated adhesion of Pseudomonas aeruginosa to human outer ear canal epithelium. *Zentralbl Bakteri.* 1995;282:287-95.
22. Kuo KC, Kuo HC, Huang LT et al. The clinical implications of ABO blood groups in Pseudomonas aeruginosa sepsis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46:109-14.
23. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA et al. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:62-9.
24. Zhang W, Xu Q, Zhuang Y et al. Novel association of soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble P-selectin with the ABO blood group in a Chinese population. *Exp Ther Med.* 2016;12:909-14.
25. Mills R, Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. *J Laryngol Otol.* 2016;130:418-24.
26. Apostolopoulos K, Labropoulou E, Konstantinos B et al. Blood group in otitis media with effusion. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64:433-5.
27. Zang J, Hui L, Yang N et al. Downregulation of MiR-203a Disinhibits Bmi1 and Promotes Growth and Proliferation of Keratinocytes in Cholesteatoma. *Int J Med Sci.* 2018;15:447-55.
28. Chen X, Li X, Qin Z. MicroRNA-21 promotes the proliferation and invasion of cholesteatoma keratinocytes. *Acta Otolaryngol.* 2016;136:1261-6.
29. Jaff MS. Higher frequency of secretor phenotype in O blood group- its benefits in prevention and/or treatment of some diseases. *Int J Nanomedicine.* 2010;5:901-5.

Obezite ACSL4 ve GPX4 Aracılı Ferroptosis ile Oksidatif Stresi İndükler

Obesity Induces Oxidative Stress By ACSL4 and GPX4-Mediated Ferroptosis

¹Gülây Sezgin, ²Fatih Kar, ³Ceyhan Hacıoğlu, ⁴Sema Uslu

¹İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fakülte: Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Kütahya, Türkiye

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Bu çalışmada, vücut kitle indeksine (VKİ) göre oluşturulmuş yetişkin bireylerden oluşan deney gruplarında oksidatif stres belirteçleri ve ferroptoz parametreleri toplam 39 yetişkin birey normal kilolu veya hafif kilolu (VKİ:18.5-29.9), birinci derece obez (VKİ 30-34.9) ve ikinci derecede obez (VKİ:35-39.9) olmak üzere on üç kişilik üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ve obezite gruplarındaki hastaların serum örneklerinden malondialdehit (MDA), total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), glutatyon (GSH), asil-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) ve glutatyon peroksidaz 4 (GPx4) seviyeleri ölçülmüştür. TOS seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. derece obez ve 2. derece obez hastalarda artarken (p<0.0001) TAS seviyeleri, 1. derece obez ve 2. derece obez hastalarda azalmıştır (p<0.001). MDA seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla 1. derece obez (p<0.001) ve 2. derece obez hastalarda (p<0.0001) artmıştır. GSH seviyeleri ise obezite derecesi arttıkça düşüş göstermiştir (p<0.001). Kontrol grubuna kıyasla 1. derece obez ve 2. derece obez hastaların ACSL4 seviyeleri artış gösterirken (p<0.001), GPx4 seviyeleri her iki obez grupta da azalmıştır (p<0.001). Obezite derecesi arttıkça lipit peroksidasyonu ve oksidatif stres artmaktadır. Ek olarak kontrol grubuna kıyasla obez bireylerde GPx4 seviyelerinin azalışı ve ACSL4 seviyelerinin artışı birlikte değerlendirildiğinde obezitenin ferroptozu indüklediği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: ACSL4; ferroptoz; GPx4; obezite; oksidatif stres; lipit peroksidasyonu

Abstract

In this study, the parameters of oxidative stress markers and ferroptosis were evaluated in experimental groups of adult individuals, which were formed according to the body mass index (BMI). A total of 39 adult patients were normal weight or overweight (BMI: 18.5-29.9), first degree obese (BMI 30-34.9) and second degree obese (BMI: 35-39.9) were divided into three groups of thirteen each. From the serum samples of healthy individuals in the control group and patients in the obesity groups, malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS), glutathione (GSH), Acyl-CoA synthetase long chain family member 4 (ACSL4) and glutathione peroxidase 4 (GPx4) levels were measured. Compared to the control group, TOS levels increased in grade 1 and grade 2 obese patients (p<0.0001), while TAS levels decreased in grade 1 obese and grade 2 obese patients (p<0.001). MDA levels were increased in grade 1 obese (p<0.001) and grade 2 obese patients (p<0.0001) compared to the control group. GSH levels decreased as the degree of obesity increased (p<0.001). Compared to the control group, ACSL4 levels of 1st and 2nd obese patients increased (p<0.001), while GPx4 levels decreased in both obese groups (p<0.001). As the degree of obesity increases, lipid peroxidation and oxidative stress increase. In addition, when the decrease in GPx4 levels and the increase in ACSL4 levels in obese individuals compared to the control group are evaluated together, it can be thought that obesity induces ferroptosis.

Keywords: ACSL4; ferroptosis; GPx4; obesity; oxidative stress; lipid peroxidation

Correspondence:

Fatih KAR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Fakülte: Mühendislik ve Doğa
Bilimleri Fakültesi, Kütahya, Türkiye
e-mail:fatihkarahasanoglu_@hotmail.
com

Received 25.08.2021 Accepted 16.09.2021 Online published 20.09.2021

1. Giriş

Obezite sağlığı bozabilecek ve mortaliteyi artıracak aşırı yağ birikimi ile karakterize multifaktöriyel kökenli kronik bir hastalıktır (1). Artan kanıtlar, oksidatif stresin obezite ile ilişkili komplikasyonların meydana gelmesinde kritik faktör olarak rol oynadığını göstermektedir. Obezite başlı başına NADPH oksidazlardan süperoksit oluşumu, oksidatif fosforilasyon, gliseraldehit oto-oksidasyonu, protein kinaz C aktivasyonu, poliol ve heksozamin yolları gibi çeşitli biyokimyasal mekanizmalar yoluyla sistemik oksidatif stresi indükleyebilir (2). Obezitede oksidatif strese katkıda bulunan diğer faktörler hiperglisemi, yüksek lipit seviyeleri, vitamin ve mineral eksiklikleri, kronik inflamasyon, hiperleptinemi, aşırı vücut ağırlığını taşımak için artan kas aktivitesi, bozulmuş mitokondriyal fonksiyon ve diyet türüdür (1, 3-10). Oksidatif stres obezitenin bir sonucu olabileceği gibi aynı zamanda obezitenin bir tetikleyicisi de olabilir. Oksidatif stres, beyaz yağ dokusu birikimini uyararak ve gıda alımını değiştirerek obezitenin gelişiminde nedensel bir rol oynayabilir. Hücre kültürü ve hayvan çalışmaları, oksidatif stresin adiposit öncesi proliferasyonunu, adiposit farklılaşmasını ve olgun adipositlerin boyutunu arttırdığını göstermektedir (11-13). Reaktif oksijen türleri (ROS), tokluk ve açlık davranışını kontrol eden hipotalamik nöronlar üzerinde farklı etkiler uygulayarak vücut ağırlığının denetimine etki edebilir (14). MDA, iyi bilinen bir oksidatif stres biyobelirtecidir. VKİ ve MDA arasında önemli bir pozitif korelasyon gözlenmiştir (15). Cu-Zn süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri, obez deneklerin eritrositlerinde obez olmayan kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (11,16).

Ferroptozis, son yıllarda keşfedilen genellikle büyük miktarda demir birikimi ve lipit peroksidasyonunun eşlik ettiği GPx4 tarafından kontrol edilen, düzenlenmiş nekrotik hücre ölümünün bir şeklidir (17,18). ACSL4, ferroptoz duyarlılığını belirleyen çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) metabolizması için önemli bir izozimdir (19). ACSL4, ferroptozun hassas bir biyobelirteci

olmasının yanında ferroptozu önemli bir katkı sağlar (20). Bu çalışmanın amacı obezite derecesine bağlı olarak oksidatif stres ve ferroptoz biyobelirteçlerinin nasıl değiştiğini saptamak, obezite ile oksidatif stres ve ferroptoz arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntemler

Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya 01.10.2017- 30.04.2018 tarihleri arasında özel bir Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi'ne obezite tedavisi amacıyla başvuran 25-65 yaş arasındaki 39 kadın dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce katılımcılardan yazılı onay alınmıştır. Aktif olarak kanser tedavisi görenler veya kanser öyküsüne sahip bireyler, herhangi bir böbrek hastalığı, diyabet (Tip I, Tip II) veya ağır kardiyovasküler hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler VKİ'lerine göre üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu normal ($18,5 \leq \text{VKİ} \leq 24,99 \text{ kg/m}^2$) ve hafif kilolu ($25 \leq \text{VKİ} \leq 29,99 \text{ kg/m}^2$) on üç sağlıklı bireyden, ikinci grup ($30 \leq \text{BKİ} \leq 34,99 \text{ kg/m}^2$) ve üçüncü grup ise ($35 \leq \text{BKİ} \leq 39,99 \text{ kg/m}^2$) obez on üçer bireyden oluşmaktadır. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırma Komitesi tarafından 10.08.2017 tarih ve 80558721/212 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3. Materyal Metot

Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin ve obezite gruplarındaki hastaların serum örneklerindeki TOS, MDA, TAS, GSH, ACSL4 ve GPx4 seviyeleri ticari olarak mevcut kitler (sırasıyla RelAssay Total OxidantStatus (TOS), MBS263626, RelAssay Total AntioxidantStatus (TAS), MBS042904, MBS9331516, CSB-EL009869HU) kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda mikropilaka okuyucu yardımıyla ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz sırasında GraphPad Prism 7 programı kullanılmıştır. Deneysel veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. Sonuçların normallik analizi

Kolmogorow-Smirnov normallik testi yardımıyla yapılmıştır. Normal olarak dağıtılan veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirilmiş ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey post-hoc testi ile analiz edilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

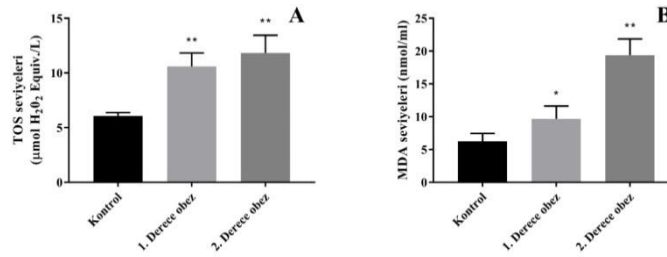
4. Bulgular

Obezitenin oksidatif stres biyobelirteçleri üzerindeki etkileri

Obez hastalarda obezitenin derecesine bağlı TOS seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1A). Serum TOS seviyeleri,

prooksidan/oksidan dengesinin ve vücuttaki oksidatif yükün bir göstergesidir. TOS seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1. derece obez hastalarda %66.6 ve 2. derece obez hastalarda %108.3 oranında artmıştır ($p < 0.0001$).

Lipit peroksidasyonunun biyokimyasal analizi için sağlık ve obez bireylerde MDA seviyeleri ölçülmüştür (Şekil 1B). Sağlıklı kişilerle kıyaslandığında obez hastaların MDA seviyelerinde artış kaydedilmiştir. MDA seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla 1. derece obez hastalarda %28.5 ($p < 0.001$) ve 2. derece obez hastalarda %142.8 ($p < 0.0001$) oranında artmıştır.

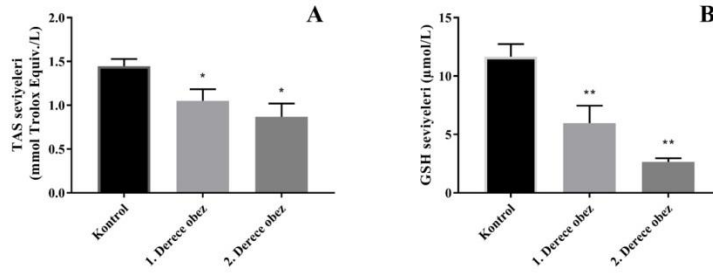


Şekil 1. Obezite derecesine bağlı oksidatif stres parametreleri. A: TOS seviyeleri; B: MDA seviyeleri. * $p < 0.001$ ve ** $p < 0.0001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Obezitenin antioksidan seviyeleri üzerindeki etkileri

Şekil 2A'da görüldüğü gibi, TAS seviyelerinde obezite derecesine bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu saptanmıştır. TAS seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla 1. derece obez hastalarda %29.4 ve 2. derece obez hastalarda %40.2 oranında azalmıştır ($p < 0.001$).

GSH seviyeleri, obezite derecesindeki artış ile birlikte azalış göstermiştir (Şekil 2B). Obez hastalardaki GSH seviyeleri, kontrol grubundan önemli bir farklılık göstermiştir ($p < 0.0001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1. derece obez hastalardaki ve 2. derece obez hastalardaki GSH seviyeleri sırasıyla %60.8 ve %294.5 oranında düşüş göstermiştir.



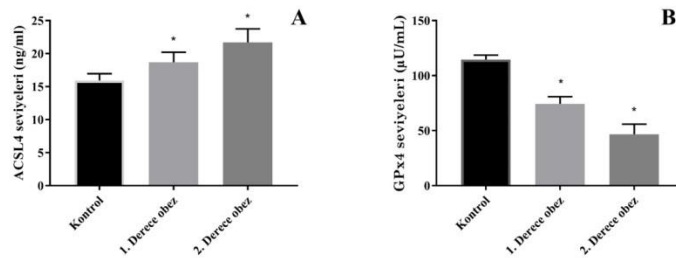
Şekil 2. Obezite derecesine bağlı antioksidan parametrelerin seviyeleri. A: TAS seviyeleri; B: GSH seviyeleri. * $p < 0.001$ ve ** $p < 0.0001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Obezitenin ferroptoz biyobelirteçleri üzerindeki etkileri

ACSL4 seviyeleri, obezite derecesine bağlı olarak ile artış göstermiştir (Şekil 3A). Obez hasta gruplarındaki ACSL4 seviyeleri, kontrol grubundan önemli bir farklılık göstermiştir ($p < 0,001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1. derece obez ve 2. derece obez gruplarındaki ACSL4

seviyelerinde sırasıyla %22.5 ve %39.1'lik artış göstermiştir.

Şekil 3B'de görüldüğü gibi, ferroptozun önemli parametrelerinden biri olan GPx4 seviyeleri, obezite derecesine bağımlı bir azalış göstermiştir. GPx4 seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla 1. derece obez hastalarda %30.7 ve 2. derece obez hastalarda %55.2 oranında azalmıştır ($p < 0.001$).



Şekil 3. Obezite derecesine bağlı ferroptoz seviyeleri. A: ACSL4 seviyeleri; B: GPx4 seviyeleri. * $p < 0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

5. Tartışma ve Sonuç

Oksidatif stres, hücresel düzeyde oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği ifade eder (21). Birçok çalışma, obez kişilerin obez olmayan kişilere göre daha yüksek oksidatif stres düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir (11, 22, 23). MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozunmasında son ürün olarak üretilen lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (24). Obez olmayan sağlıklı kontrollere

kıyasla obez deneklerde oksidatif stresin bir belirteci olarak MDA düzeylerinde önemli bir artış ve ayrıca obezitenin kendi başına plazma lipid peroksidasyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (25,26). Çalışmamızda obezite derecesi arttıkça MDA düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda obezitenin derecesine bağlı olarak TOS seviyeleri artarken, TAS seviyeleri azalmıştır. Sonuçlarımıza paralel olarak alkole

bağlı olmayan karaciğer hastalığı olan obez çocukların kontrol grubuna göre TOS düzeylerinin daha yüksek TAS düzeylerinin ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (27). Obez ve metabolik sendromlu çocukların total oksidan ve antioksidan durumları üzerine yapılan bir başka çalışmada ise VKİ artışı ile TAS, TOS düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (28). Erişkin bireylerde VKİ'nin oksidatif stres belirteçlerine etkisini araştıran bir başka çalışma TOS seviyelerinin VKİ arttıkça yükseldiğini ancak TAS seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığını sağlamıştır (29).

GSH, protein olmayan tiyol gruplarının yaklaşık %90'ını temsil eder, oksidatif ve serbest radikal aracılı hasara karşı koruyucu bir role sahiptir. GSH düzeylerindeki genel bir düşüş, obezite dahil kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Glutasyon metabolizması karmaşık olmakla birlikte obezite ile ilgili yanıtları düzenlemede işlev gören çeşitli enzimler için bir kofaktördür. Örneğin, GSH'nin azalması enerji metabolizmasını artırır ve yağ birikimini azaltırken, GPx aktivitesinin artması insülin direncini indükler (30-32). VKİ ve glutasyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma normal, hafif kilolu ve obez bireyler arasında GSH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır. Ancak bireyler VKİ'ye göre değil vücut yağ oranına göre normal, hafif kilolu ve obez olarak sınıflandırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ($p<0,05$) ve obez bireylerin en düşük GSH seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (33). Hem obez hem de normal kiloda olmasına rağmen vücut yağ yüzdesi %30'dan fazla olan kadınlarda normal kiloda olan kadınlara göre daha düşük GSH seviyeleri gösterilmiştir (34). Benzer şekilde çalışmamızda obezite derecesindeki artış ile birlikte GSH seviyeleri, azalış göstermiştir. Buna karşın obezitesi olan çocuklarda daha yüksek eritrosit GPx aktivitesi ve GSH seviyeleri bildirilmiştir. Bu durum obezite nedeniyle artan oksidatif yüke yanıt olarak telafi edici bir mekanizma olarak açıklanabilir (35).

Lipit hidroperoksitler, lipit peroksidasyonu sürecinde anahtar ara ürünlerdir. Lipit

hidroperoksitler glutasyon peroksidaz 4 (GPX4), lipit hidroperoksitleri lipit alkollere dönüştürür ve bu işlem, toksik lipit ROS'larının demire (Fe^{2+}) bağımlı oluşumunu engeller (36). Yağ metabolizması disfonksiyonu ve obezite komorbiditelerinde enzimatik ve enzimatik olmayan lipit peroksidasyonunun potansiyel rolü olmasına rağmen obezitede GPx4 aktivitesinin etkisi hakkında halen çok az şey bilinmektedir (37). GPx4'ün iki polimorfizmi obezite ile ilişkilendirilmiştir (38). Çalışmamızda GPX4 polimorfizmlerine bakılmamış olmasına rağmen kontrol grubuna kıyasla obez gruplarda GPx4 seviyeleri azalmıştır ($p<0,001$). GPx4 fonksiyonunun inhibisyonu, lipit peroksidasyonuna yol açar ve demire bağımlı, apoptotik olmayan bir hücre ölümü formu olan ferroptozun indüklenmesine neden olabilir (39). Çalışmamızda ek olarak obez hasta gruplarındaki ACSL4 seviyelerinin kontrol grubundan önemli derecede yüksek olduğunu bulduk ($p<0,001$). Son çalışmalar, spesifik olarak ACSL4 tarafından fosfolipite katılan araşidonik asit lipit peroksidasyonunun, ferroptozu aracılık ettiğini göstermiştir. (18,40-41). Ratlarda yapılan in vivo bir çalışma yüksek yağ ile beslenme sonucu ratların adipositlerinde ACSL4 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını saptamıştır (42). Bu çalışmada da benzer şekilde ACSL4 seviyeleri, obezite derecesine bağlı olarak artış göstermiştir ($p<0,001$).

Sonuç olarak obezite derecesi arttıkça MDA ve TOS seviyelerinin artması ve TAS, GSH, seviyelerinin azalması lipit peroksidasyonunun ve oksidatif stresin obezlerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Son yıllarda ACSL4 ve GPx4'ün ferroptoz mekanizmasındaki rolleri araştırılmasına rağmen obezite ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Sağlıklı bireylere kıyasla obez bireylerde GPx4 seviyelerinin azalması ve ACSL4 seviyelerinin artışı birlikte değerlendirildiğinde obezitenin ferroptozu indüklediği düşünülebilir. Ancak obezite ve ferroptoz ilişkisinin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, 2011;12:3117-32.
- Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2015;13:423-44.
- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular diabetology*, 2002;1:1-10.
- Bełtowski J, Wójcicka G, Górny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51:883-96
- Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez-Ortega AI, Palermos C, Perea JM, et al. Young children with excess of weight show an impaired selenium status. *International journal for vitamin and nutrition research*, 2012;82:121.
- Strauss RS. Comparison of serum concentrations of α -tocopherol and β -carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *The Journal of pediatrics*, 1999;134:160-65.
- Bouloumié A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *The FASEB Journal*, 1999;13:1231-38.
- Salvadori A, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, et al. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration*, 1999;66: 25-33.
- Martinez JA. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. *Journal of physiology and biochemistry*, 2006;62:303-6.
- Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2006;19:62-65.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 2004;114:1752-61.
- Lee H, Lee, Y. J., Choi, H., Ko, E. H., & Kim, J. W.. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *Journal of Biological Chemistry*, 2009;284;10601-609.
- Higuchi, M., Dusting, G. J., Peshavariya, H., Jiang, F., Hsiao, S. T. F., Chan, E. C., & Liu, G. S. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem cells and development*, 2013;226;878-88.
- Horvath, T. L., Andrews, Z. B., & Diano, S. (2009). Fuel utilization by hypothalamic neurons: roles for ROS. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 20(2), 78-87.
- Vincent, H. K., & Taylor, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, 2006;303:400-18
- Olusi, S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International journal of obesity*, 2002;269:1159-64.
- Li, J., Cao, F., Yin, H. L., Huang, Z. J., Lin, Z. T., Mao, N., ... & Wang, G. Ferroptosis: past, present and future. *Cell death & disease*, 2020; 112: 1-13.
- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., ... & Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature chemical biology*, 13(1), 91-98.
- Cui, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shao, L., Liu, G., Sun, C., ... & Zhang, Z. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021; 93:312-21.
- Yuan, H., Li, X., Zhang, X., Kang, R., & Tang, D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 2016; 478: 1338-43.
- Sies, H. Biochemistry of oxidative stress. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1986;25: 1058-71.
- Keaney Jr, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W., Lipinska, I., Corey, D., ... & Benjamin, E. J. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2003; 23: 434-39.
- Olusi, S. O. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International journal of obesity*, 2002;26: 1159-64.
- Horton, A. A., Fairhurst, S., & Bus, J. S. (). Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 1987;18, 27-79.
- Bhale, DV, Patil, DS ve Mahat, RK Obez erkek bireylerde oksidatif stresin bir belirtici olarak malondialdehitin (MDA) incelenmesi. *Int J Son Trendler Sci Technol*, 2014;10 : 51-2
- Sankhla, M., Sharma, T. K., Mathur, K., Rathor, J. S., Butolia, V., Gadhok, A. K., ... & Kaushik, G. G. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical laboratory*, 2012; 58: 385-92.
- Pirgon, Ö., Bilgin, H., Çekmez, F., Kurku, H., & Dündar, B. N. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2013;5: 33.

28. Eren, E., Abuhanan, M., Solmaz, A., & Taşkın, A. Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2014;6, 163.
29. Söğüt, İ., Aydın, A. Ş., Gökmen, E. S., Atak, P. G., Erel, Ö., & DeGrigo, U. G. Evaluation of Oxidative Stress and Thiol-Disulfide Parameters According to the Body Mass Index in Adult Individuals. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*, 2018;40.
30. Galinier, A., Carrière, A., Fernandez, Y., Carpené, C., André, M., Caspar-Bauguil, S., ... & Casteilla, L. Adipose tissue proadipogenic redox changes in obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 2006; 281: 12682-687.
31. Faber, P., Johnstone, A. M., Gibney, E. R., Elia, M., Stubbs, R. J., Duthie, G. G., ... & Lobley, G. E. The effect of rate of weight loss on erythrocyte glutathione concentration and synthesis in healthy obese men. *Clinical Science*, 2002;102: 569-77.
32. Picklo, M. J., Long, E. K., & Vomhof-DeKrey, E. E. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutrition reviews*, 2015; 73: 858-68.
33. Brown, L. A., Kerr, C. J., Whiting, P., Finer, N., McEneny, J., & Ashton, T. (). Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity*, 2009;17: 460-66.
34. Di Renzo, L., Galvano, F., Orlandi, C., Bianchi, A., Di Giacomo, C., La Fauci, L., ... & De Lorenzo, A. (). Oxidative stress in normal-weight obese syndrome. *Obesity*, 2010;18: 2125-30.
35. Alkazemi, D., Rahman, A., & Habra, B. Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia. *Scientific Reports*, 2021;11: 1-12.
36. Forcina, G. C., & Dixon, S. J. . GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. *Proteomics*, 2019;19: 1800311.
37. Kobayashi, H., Matsuda, M., Fukuhara, A., Komuro, R., & Shimomura, I. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2009;296: E1326-E1334.
38. Costa-Urrutia, P., Flores-Buendía, A. M., Ascencio-Montiel, I., Solares-Tlapechco, J., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., ... & Rodríguez-Arellano, M. E. Antioxidant Enzymes Haplotypes and Polymorphisms Associated with Obesity in Mexican Children. *Antioxidants*, 2020;9: 684
39. Forcina, G. C., & Dixon, S. J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis. *Proteomics*, 2019;19: 1800311.
40. Dixon, S. J., Winter, G. E., Musavi, L. S., Lee, E. D., Snijder, B., Rebsamen, M., ... & Stockwell, B. R. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS chemical biology*, 2015;10: 1604-09.
41. Kagan, V. E., Mao, G., Qu, F., Angeli, J. P. F., Doll, S., St Croix, C., ... & Bayır, H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature chemical biology*, 2017;13: 81-90.
42. Killion, E. A., Reeves, A. R., El Azzouny, M. A., Yan, Q. W., Surujon, D., Griffin, J. D., ... & Greenberg, A. S. A role for long-chain acyl-CoA synthetase-4 (ACSL4) in diet-induced phospholipid remodeling and obesity-associated adipocyte dysfunction. *Molecular metabolism*, 2018;9:43-56.

Severity of Depression and Anxiety, and Quality of Sleep And Life in Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisi Sırasında Sağlık Çalışanlarının Depresyon ve Anksiyete Şiddeti İle Uyku ve Yaşam Kaliteleri

¹Onur Serdar Gençler, ²Ozgur Demirhan, ³Ece Cicek, ⁴Tuba Ertunc, ⁵Asli Enez Darçın,

⁶Hava Donmez Keklikoglu,

¹Yuksekk İhtisas University Faculty of Medicine, Medical Park Ankara Batikent Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey

²Private Practice, Internal Medicine, Batikent, Ankara, Turkey

³Medical Park Ankara Batikent Hospital, Ankara, Turkey,

⁴Yuksekk İhtisas University, Department of Psychology, Medical Park Ankara Batikent Hospital, Ankara, Turkey

⁵Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

⁶Yuksekk İhtisas University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey

Abstract

The COVID-19 pandemic is having an adverse effect on healthcare workers (HCWs), both physically and mentally, due to the increased workload. The present study evaluates the effects of the COVID-19 pandemic on the level of depression and anxiety, and on quality of sleep and life among HCWs. In this cross-sectional study, an online questionnaire was used to garner data on mental health parameters and quality of sleep in HCWs and non-HCWs. The participants were evaluated with the "Patient Health Questionnaire-9" (PHQ-9) for depressive symptoms, the "Beck Anxiety Inventory" (BAI) for anxiety symptoms, the "Pittsburgh Sleep Quality Index" (PSQI) for sleep quality and the "Professional Quality of Life" (ProQol) scale for quality of life. Included in the study were 543 respondents, comprising 335 HCWs and 208 non-HCWs. The PHQ-9, BAI and PSQI scores were found to be significantly higher in the HCWs than in the non-HCWs. Among the HCW, the PHQ-9, BAI, PSQI and ProQol-compassion satisfaction scores were significantly higher for nurses than for physicians; the BAI, PSQI and ProQol-burnout scores of the nurses were higher than those of non-medical hospital personnel; and the BAI scores of the allied healthcare professionals were higher than those of physicians. The study found HCWs, especially nurses, to be more affected by the COVID-19 pandemic than the public in terms of mental health and sleep quality. During the COVID-19 pandemic, psychological support programs should be provided for HCWs to ensure the maintenance of quality of life among these key personnel.

Keywords: COVID-19 pandemic; healthcare workers; mental health; quality of sleep and life

Özet

COVID-19 pandemisi, artan iş yükü nedeni ile hem fiziksel hem de zihinsel olarak sağlık çalışanları üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin, sağlık çalışanlarının depresyon ve anksiyete düzeyi ile uyku ve yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektedir. Bu kesitsel çalışmada sağlık çalışanları ve sağlık çalışanı olmayanlarda mental sağlık parametreleri ve uyku kaliteleri ile ilgili verileri elde etmek için çevrimiçi bir anket kullanılmıştır. Katılımcılar, depresyon için "Hasta Sağlığı Anketi-9" (PHQ-9), anksiyete semptomları için "Beck Anksiyete Envanteri" (BAE), uyku kalitesi için "Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksi" (PUKİ) ve yaşam kalitesi için "Çalışanlar için Yaşam Kalitesi Ölçeği" (ProQol) ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya 335'i sağlık çalışanı ve 208'i sağlık çalışanı olmayan toplam 543 kişi dahil edildi. PHQ-9, BAE ve PUKİ skorları sağlık çalışanlarında, sağlık çalışanı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sağlık çalışanları arasında PHQ-9, BAE, PUKİ ve ProQol-mesleki tatmin skorları, hemşirelerde doktorlara göre anlamlı derecede daha yüksekti; hemşirelerin BAE, PUKİ ve ProQol-tükenmişlik skorları tıbbi olmayan hastane personeline göre daha yüksekti ve yardımcı sağlık personellerinin BAE skorları ise doktorlardan daha yüksekti. Bu çalışmada, sağlık çalışanlarının, özellikle de hemşirelerin, COVID-19 pandemisinden mental sağlık ve uyku kalitesi yönünden topluma göre daha çok etkilendiği saptanmıştır. COVID-19 pandemisi esnasında, bu kilit personelin yaşam kalitesinin sürdürülmesini temin etmek için, sağlık çalışanlarına psikolojik destek programları sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi; sağlık çalışanları; mental sağlık; uyku ve yaşam kalitesi

Correspondence:

Onur Serdar GENÇLER
Yuksekk İhtisas University Faculty of Medicine, Medical Park Ankara Batikent Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey
e-mail: trserdargencler@gmail.com

Received 03.07.2021 Accepted 24.08.2021 Online published 24.08.2021

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) began in the city of Wuhan in the Hubei Province of China, and spread rapidly around the world in a short time. The causative agent was named severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (1,2) and on March 11, 2020, the outbreak was declared a pandemic by World Health Organization (3).

In such outbreaks of disease in recent years, such as SARS and Ebola, numerous psychiatric symptoms were observed among the public (4,5). Similarly, the increased threat of infection associated with COVID-19 has led to a rise in anxiety and depression around the world (6), and the development of these symptoms is likely to lead to posttraumatic stress disorder (PTSD) (7). It is known from previous experience that infectious disease outbreaks can affect the mental health of societies, and can impair sleep quality in individuals (8).

The frontline position of healthcare workers (HCWs) in the management of the COVID-19 outbreak places them at increased risk of infection (9-11). Previous studies have established that serious life-threatening outbreaks, such as SARS and Ebola, place considerable pressure on HCWs (12), increasing the likelihood of development of psychological stress and other mental health problems, as well as sleep disorders (9). During the COVID-19 pandemic, various factors, such as risk of nosocomial infection and even mortality due to constant contact with patients, excessive workload, fatigue, lack of personal protective equipment and uncertainties during working hours, were found to have a negative physical and mental impact on healthcare personnel. Personal isolation, reduced social support, the risk of infecting relatives, expectations of support and the sense of responsibility towards the general public elevate the psychological stress level of HCWs and frontline workers in particular, while also increasing their susceptibility to anxiety, depression, PTSD, and sleep problems (11-13).

The primary objective in the present study is to evaluate the severity of depressive and anxiety symptoms, as well as sleep quality,

among HCWs in Turkey during the COVID-19 pandemic. To the best of our knowledge, there have been few studies to date evaluating quality of life in HCWs related to burnout, PTSD and job satisfaction. Accordingly, as a further objective of the study, HCWs are assessed also in terms of these parameters.

2. Materials and Methods

Study design and participants

This cross-sectional observational study evaluates the mental health parameters, and quality of sleep and life among HCWs during the COVID-19 pandemic in Turkey. The depression, anxiety and sleep quality scores of the HCWs were compared with those of non-HCW volunteers. The study was conducted between August 1 and September 1, 2020, with the prepared questionnaires being completed online by all participants. The HCW group in the study comprised HCWs working at Yuksek Ihtisas University Medicalpark Ankara Batikent Hospital, as a sole center. The HCWs who agreed to participate in the study were categorized into four groups: physicians, nurses, allied health professionals (AHPs) (emergency medicine - anesthesia-radiology technicians, operating room staff and laboratory personnel) and non-medical hospital personnel (NMHP) (administrative staff, medical secretaries, cleaning staff). The control group (non-HCWs) included friends of hospital employees, who themselves or their relatives were not HCWs, or relatives of patients who presented to the hospital. The inclusion criteria were: Being over the age of 18 and able to understand and fill out the questionnaires completely. The study was conducted in compliance with the principles of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki and its amendments, and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Yuksek Ihtisas University, with reference number of 2020/07/09. Online informed consent for inclusion in the study was provided by each participant in advance of the study.

Screening questionnaire

The first part of the questionnaire garnered details of such basic sociodemographic characteristics and histories of comorbidities. Among the study variables, depression was assessed using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), anxiety using the Beck Anxiety Inventory (BAI), sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and healthcare workers' quality of life using the Professional Quality of Life Scale (ProQol).

The PHQ-9 is a self-reporting questionnaire that is used to aid in the diagnosis and evaluation of the severity of depression (14). The questionnaire includes nine items and evaluates how often the individual has been disturbed by the problem specified in each item over the last two weeks, rated on a four-point Likert scale. In the present study, an accepted a cut-off value of 10 points was established, with scores of ≥ 11 being evaluated as depression. The Turkish reliability study of the questionnaire was conducted by Sari et al. in 2016 (15).

BAI is a 21-item, self-reported, valid and reliable inventory that was developed by Beck et al. in 1988 to measure the severity of anxiety in psychiatric populations (16). The respondents are asked to evaluate the level to which they have been disturbed by the symptoms specified in each item within the last one week on a four-point Likert scale. The validity and reliability study of the Turkish version of BAI was conducted by Ulusoy et al. in 1998 (17).

The PSQI is a self-administered scale that measures an individual's sleep quality within the last one month. The scale consists of 19 items for the assessment of seven parameters, being subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbance, hypnotic drugs and daytime dysfunction. Each component is scored from 0 to 3, and the total score ranges from 0 to 21 points. The higher the score, the poorer the reported sleep quality (18). The present study accepted the cut-off value for PSQI as 7,

while a score of >7 points indicated sleep disorder (19). The Turkish validity and reliability study of the PSQI was conducted in 1996 (20).

ProQol, the Turkish validity and reliability study of which was conducted by Yesil et al. in 2010, is a self-reported scale that was developed by Stamm BH. The scale consists of three subscales, each of which comprises 10 items [compassion satisfaction (CS), burnout (BO), compassion fatigue (CF - secondary traumatic stress scale)], with each subscale being evaluated separately (21).

Statistical analyses

The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp). For descriptive statistics, normal distribution was determined by a One-Sample Kolmogorov Smirnov test. Normally distributed continuous variables were expressed as medians (min-max), while categorical variables were expressed in numbers and percentages. A Student's t test was used to compare the continuous variables of two groups, a One-Way Anova was applied for more than two groups, and subgroups were compared with Bonferroni Post-Hoc analyses. The differences between categorical variables were calculated using a Chi-square test. The independent impact of factors on the scores were established with Linear Logistic Regression analyses. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Participants and sociodemographic characteristics

A total of 543 (87.0%) of the 624 people approached agreed to participate in the study, including 335 (86.1%) of the 389 HCWs and 208 (88.5%) of the 235 non-HCWs. The 81 people who refused to participate in the study or who did not complete the questionnaire in full were excluded. The sociodemographic characteristics and other variables of the HCWs, non-HCWs and HCW subgroups, are presented in Table 1.

Table 1. Comparison of the sociodemographic characteristics of the study participants

	Total 543 (%100)	Non-HCWs† 208 (38.3%)	HCWs‡ 335 (61.7%)	P-value*	Physician 87 (26%)	Nurse 107 (31.9%)	Allied health professional 52 (15.5%)	Non-medical hospital personnel 89 (26.6%)	P-value*
n (%) / median (min-max)									
Age				0.398					<0.001
18-29	229 (42.2%)	88 (42.3%)	141 (42.1%)		-	74 (69.2%)	24 (46.2%)	43 (48.3%)	
30-39	161 (29.7%)	62 (29.8%)	99 (29.6%)		28 (32.2%)	18 (16.8%)	17 (32.7%)	36 (40.4%)	
40-49	100 (18.4%)	33 (15.9%)	67 (20%)		35 (40.2%)	12 (11.2%)	10 (19.2%)	10 (11.2%)	
≥50	53 (9.8%)	25 (12%)	28 (8.4%)		24 (27.6%)	3 (2.8%)	1 (1.9%)	-	
Gender				0.596					<0.001
Female	365 (67.2%)	137 (65.9%)	228 (68.1%)		32 (36.8%)	94 (87.9%)	39 (75%)	63 (70.8%)	
Male	178 (32.8%)	71 (34.1%)	107 (31.9%)		55 (63.2%)	13 (12.1%)	13 (25%)	26 (29.2%)	
Marital status				0.976					<0.001
Unmarried/divorced/widowed	258 (47.5%)	99 (47.6%)	159 (47.5%)		15 (17.2%)	73 (68.2%)	25 (48.1%)	46 (51.7%)	
Married	285 (52.5%)	109 (52.4%)	176 (52.5%)		72 (82.8%)	34 (31.8%)	27 (51.9%)	43 (48.3%)	
Spouse being a healthcare worker									<0.001
No					27 (37.5%)	24 (70.6%)	21 (77.8%)	36 (83.7%)	
Yes					45 (62.5%)	10 (29.4%)	6 (22.2%)	7 (16.3%)	
Living with									<0.001
Alone or with a friend	91 (16.8%)	32 (15.4%)	59 (17.6%)		19 (21.8%)	24 (22.4%)	6 (11.5%)	10 (11.2%)	
Husband or wife with or without children	278 (51.2%)	114 (54.8%)	164 (49%)		65 (74.7%)	28 (26.2%)	26 (50%)	45 (50.6%)	
With elder family	174 (32%)	62 (29.8%)	112 (33.4%)		3 (3.4%)	55 (51.4%)	20 (38.5%)	34 (38.2%)	
Education level									<0.001
Primary to high school	146 (26.9%)	54 (26%)	92 (27.5%)		-	47 (43.9%)	21 (40.4%)	23 (25.8%)	
Associate degree	114 (21%)	38 (18.3%)	76 (22.7%)		-	21 (19.6%)	24 (46.2%)	31 (34.8%)	
Undergraduate	151 (27.8%)	87 (41.8%)	64 (19.1%)		-	28 (26.2%)	5 (9.6%)	31 (34.8%)	
Postgraduate	132 (24.3%)	29 (13.9%)	103 (30.7%)		87 (100%)	11 (10.3%)	2 (3.8%)	4 (4.5%)	
Work experience (years)									<0.001
1-5					2 (2.3%)	67 (62.6%)	23 (44.2%)	37 (41.6%)	
6-10					11 (12.6%)	10 (9.3%)	10 (19.2%)	30 (33.7%)	
11-15					20 (23%)	13 (12.1%)	8 (15.4%)	15 (16.9%)	
16-20					17 (19.5%)	2 (1.9%)	8 (15.4%)	3 (3.4%)	
>20					37 (42.5%)	15 (14%)	3 (5.8%)	4 (4.5%)	
Hospital department									<0.001
Hospital department					21 (24.1%)	46 (43%)	11 (21.2%)	19 (21.3%)	
COVID-19 department					64 (73.6%)	59 (55.1%)	24 (46.2%)	20 (22.5%)	
COVID-19 free department					2 (2.3%)	2 (1.9%)	17 (32.7%)	50 (56.2%)	

Direct contact with COVID-19 (+) patient	<0.001		<0.001		<0.001		
None	437 (80.5%)	203 (97.6%)	234 (69.9%)	51 (58.6%)	56 (52.3%)	42 (80.8%)	85 (95.5%)
Present	106 (19.5%)	5 (2.4%)	101 (30.1%)	36 (41.4%)	51 (47.7%)	10 (19.2%)	4 (4.5%)
COVID-19 in family members	6 (1.1%)	3 (1.4%)	3 (0.9%)	1 (1.1%)	-	1 (1.9%)	1 (1.1%)
Medical comorbidity	135 (24.9%)	47 (22.6%)	88 (26.3%)	32 (36.8%)	25 (23.4%)	16 (30.8%)	15 (16.9%)
Psychiatric disease	36 (6.6%)	13 (6.3%)	23 (6.9%)	7 (8%)	6 (5.6%)	3 (5.8%)	7 (7.9%)
Smoking	223 (41.1%)	85 (40.9%)	138 (41.2%)	24 (27.6%)	47 (43.9%)	20 (38.5%)	47 (52.8%)

[†]Healthcare workers, *Chi-square test

Comparison of the severity of depression and anxiety and sleep quality between HCWs and non-HCWs

The PHQ-9, BAI and PSQI scores were significantly higher in the HCWs than in the non-HCWs ($p<0.001$, $p=0.012$ and $p<0.001$ respectively). Based on the cut-off value, the prevalence of depression was significantly higher in the HCWs ($p<0.001$). The levels of depressive symptoms were significantly higher in the HCWs ($p<0.001$). The moderate and severe anxiety symptoms in HCWs were found to be higher than in the non-HCWs ($p=0.012$). Based on the cut-off value, 142 (42.4%) of the HCW participants had sleep disturbance, compared to 50 (24%) in the other group ($p<0.001$) (Table 2).

Evaluation of depression, anxiety, quality of sleep and life among HCW subgroups

The median PHQ-9 score was significantly higher among the nurses and AHPs ($p<0.001$). Depression was most common among the nurses and AHPs (n:53, 49.5% and n:24, 46.2%, respectively) ($p=0.002$). The median BAI score was higher among the nurses and AHPs ($p<0.001$), and a greater prevalence of moderate and severe anxiety was also observed in these two HCW subgroups ($p<0.001$). The highest median PSQI score was recorded in the nurses, while the physicians had the lowest score ($p<0.001$). The

prevalence of sleep disturbance was also the highest among nurses (n:57, 53.3%) and lowest among physicians (n:22, 25.3%) ($p=0.001$). The median score of the ProQol-CS subscale was highest in the nurses and lowest in the physicians ($p=0.010$). The median score in the burnout subscale was significantly higher in the nurses ($p=0.008$). A moderate level of CF was found in 38.3% of nurses, suggesting that posttraumatic stress secondary to COVID-19 is significantly higher among nurses ($p=0.024$) (Table 3).

Comparison of study variables among HCW subgroups

The study variables of depression, anxiety, sleep quality and workers' quality of life among the HCW subgroups were compared with a Bonferroni Post-Hoc analysis, and the PHQ-9, BAI, PSQI and ProQol-CS scores of nurses were found to be significantly higher than those of physicians ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.008$, respectively). Furthermore, the BAI, PSQI and ProQol-BO scores of nurses were significantly higher than those of NMHP ($p=0.020$, $p=0.006$, $p=0.007$, respectively), while AHPs also had higher BAI scores than physicians ($p=0.039$) (Table 4).

Table 2. Scores and severity of depression, anxiety and sleep quality of HCWs and non-HCWs

	Total 543 (100%)	Non-HCWs [†] 208 (38.3%)	HCWs [‡] 335 (61.7%)	P-value
	n(%) / median (min-max)			
PHQ-9[‡] score	8 (0-27)	6 (0-25)	9 (0-27)	< 0.001*
Depression				< 0.001**
Not available (≤10 point)	373 (68.7%)	162 (77.9%)	211 (63%)	
Available (≥11 point)	170 (31.3%)	46 (22.1%)	124 (37%)	
Depression level				< 0.001**
Minimal depression (1-4 point)	133 (24.5%)	74 (35.6%)	59 (17.6%)	
Mild depression (5-9 point)	213 (39.2%)	77 (37%)	136 (40.6%)	
Moderate depression (10-14 point)	103 (19%)	39 (18.8%)	64 (19.1%)	
Moderate-severe depression (15-19 point)	56 (10.3%)	10 (4.8%)	46 (13.7%)	
Severe depression (20-27 point)	38 (7%)	8 (3.8%)	30 (9%)	
BAI[§] score	7 (0-61)	6 (0-61)	8 (0-52)	0.001**
Anxiety level				0.012**
Very low anxiety (≤7 point)	280 (51.6%)	118 (56.7%)	162 (48.4%)	
Mild anxiety (8-15 point)	130 (23.9%)	54 (26%)	76 (22.7%)	
Moderate anxiety (16-25 point)	76 (14%)	24 (11.5%)	52 (15.5%)	
Severe anxiety (26-63 point)	57 (10.5%)	12 (5.8%)	45 (13.4%)	
PSQI[¶] score	6 (0-20)	5 (0-20)	6 (0-20)	< 0.001*
Sleep disturbance				< 0.001**
Not available (≤7 point)	351 (64.6%)	158 (76%)	193 (57.6%)	
Available (≥8 point)	192 (35.4%)	50 (24%)	142 (42.4%)	

[†]Healthcare workers, [‡]Patient Health Questionnaire-9, [§]Beck Anxiety Inventory, [¶]Pittsburgh Sleep Quality Index
*Student's t test, **Chi-square test

Table 3. Scores and severity of depression, anxiety, quality of sleep and life among HCW subgroups

	Physician	Nurse	Allied health professional	Non-medical hospital personnel	P-value
	87 (26%)	107 (31.9%)	52 (15.5%)	89 (26.6%)	
	n (%) / median (min-max)				
PHQ-9[†] score	7 (0-27)	10 (0-27)	10 (0-26)	8 (0-27)	< 0.001*
Depression					0.002**
Not available (≤10 point)	68 (78.2%)	54 (50.5%)	28 (53.8%)	61 (68.5%)	
Available (≥11 point)	19 (21.8%)	53 (49.5%)	24 (46.2%)	28 (31.5%)	
Depression level					< 0.001**
Minimal depression (1-4 point)	25 (28.7%)	9 (8.4%)	8 (15.4%)	17 (19.1%)	
Mild depression (5-9 point)	40 (46%)	39 (36.4%)	18 (34.6%)	39 (43.8%)	
Moderate depression (10-14 point)	13 (14.9%)	24 (22.4%)	13 (25%)	14 (15.7%)	
Moderate-severe depression (15-19 point)	2 (2.3%)	22 (20.6%)	10 (19.2%)	12 (13.5%)	
Severe depression (20-27 point)	7 (8%)	13 (12.1%)	3 (5.8%)	7 (7.9%)	

BAI[‡] score	5 (0-31)	12 (0-52)	10 (0-44)	7 (0-41)	< 0.001*
Anxiety level					< 0.001**
Very low anxiety (≤7 point)	61 (70.1%)	34 (31.8%)	22 (42.3%)	45 (50.6%)	
Mild anxiety (8-15 point)	13 (14.9%)	30 (28%)	12 (23.1%)	21 (23.6%)	
Moderate anxiety (16-25 point)	8 (9.2%)	21 (19.6%)	10 (19.2%)	13 (14.6%)	
Severe anxiety (26-63 point)	5 (5.7%)	22 (20.6%)	8 (15.4%)	10 (11.2%)	
PSQI[§] score	5 (0-19)	8 (0-20)	7 (0-17)	6 (0-15)	< 0.001*
Sleep disturbance					0.001**
Not available (≤7 point)	65 (74.7%)	50 (46.7%)	27 (51.9%)	51 (57.3%)	
Available (≥8 point)	22 (25.3%)	57 (53.3%)	25 (48.1%)	38 (42.7%)	
ProQol[¶] - CS[‡] score	35 (12-50)	41 (11-50)	39 (18-50)	39 (11-50)	0.010*
CS[‡] level					0.073**
Mild (≤22 point)	12 (13.8%)	5 (4.7%)	3 (5.8%)	5 (5.6%)	
Moderate (23-4 point)	51 (58.6%)	53 (49.5%)	27 (51.9%)	49 (55.1%)	
Severe (≥42 point)	24 (27.6%)	49 (45.8%)	22 (42.3%)	35 (39.3%)	
ProQol[¶] - BO[¶] score	23 (10-46)	25 (10-47)	23 (12-37)	23 (10-40)	0.008*
BO[¶] level					0.106**
Mild (≤22 point)	39 (44.8%)	37 (34.6%)	25 (48.1%)	44 (49.4%)	
Moderate (23-41 point)	46 (52.9%)	65 (60.7%)	27 (51.9%)	45 (50.6%)	
Severe (≥42 point)	2 (2.3%)	5 (4.7%)	-	-	
ProQol[¶] - CF[‡] score	15 (10-42)	19 (10-40)	18 (10-43)	16 (10-41)	0.063*
CF[‡] level					0.024**
Mild (≤22 point)	68 (78.2%)	66 (61.7%)	42 (80.8%)	68 (76.4%)	
Moderate (23-41 point)	18 (20.7%)	41 (38.3%)	9 (17.3%)	21 (23.6%)	
Severe (≥42 point)	1 (1.1%)	-	1 (1.9%)	-	

[†]Patient Health Questionnaire-9, [‡]Beck Anxiety Inventory, [§]Pittsburgh Sleep Quality Index, [¶]Professional Quality of Life, [‡]Compassion satisfaction, [¶]Burnout, [‡]Compassion fatigue, *Student's t test, **Chi-square test

Table 4. Comparison of depression, anxiety, quality of sleep and life among HCW subgroups

	Nurse	Allied health professional	Non-medical hospital personnel
	P-value*		
PHQ-9[†] score			
Physician	<0.001	0.052	0.290
Nurse		1.000	0.075
Allied health professional			1.000
BAI[‡] score			
Physician	<0.001	0.039	0.134
Nurse		0.514	0.020
Allied health professional			1.000
PSQI[§] score			
Physician	<0.001	0.427	1.000
Nurse		0.194	0.006
Allied health Professional			1.000
ProQol[¶] - compassion satisfaction score			
Physician	0.008	0.135	0.142
Nurse		1.000	1.000

Allied health professional			1.000
ProQol[§] – burn-out score			
Physician	0.148	1.000	1.000
Nurse		0.297	0.007
Allied health professional			1.000
ProQol[§] – compassion fatigue score			
Physician	0.066	1.000	1.000
Nurse		0.625	0.431
Allied health professional			1.000

[†]Patient Health Questionnaire-9, [‡]Beck Anxiety Inventory, [§]Pittsburgh Sleep Quality Index, [¶]Professional Quality of Life, ^{*}Bonferroni Post-Hoc analyses

Independent factors for depression, anxiety, sleep disturbance, CS, BO and CF

The study results revealed that younger age, female gender, lower education level, working in units with COVID-19 patients, presence of COVID-19 in family members and history of psychiatric disease to be independent factors for depression. Female gender, lower education level, working in COVID-19 departments and history of psychiatric disease were independent factors for anxiety. Additionally, female gender, working in units with COVID-19 patients, presence of COVID-19 symptoms and history of asthma were found to be independent factors for sleep disturbance. In an examination of quality of life, female gender, direct contact with a SARS-CoV-2 positive patient and a history of psychiatric disease were independent factors for BO. Finally, female gender; being single, divorced or widowed; and working in COVID-19 departments were independent factors for PTSD (Table 5).

4. Discussion

HCWs working on the frontline are at the highest risk of infection during disease outbreaks (12). Studies during the SARS outbreak in 2003 found healthcare personnel to be afraid of transmitting the infection to their families and colleagues, resulting in increased stress, anxiety and depressive symptoms (22,23).

The findings of the present study reveal significantly higher levels of depression and anxiety and disturbed sleep among HCWs during the COVID-19 pandemic than among non-HCWs. The present study identified depression in 37% and severe anxiety in

13.4% of HCWs. While the depression and anxiety levels (50.4% and 44.6% respectively) were quite high in a multi-center study conducted in China at the beginning of the pandemic (9), Korkmaz et al. observed severe anxiety in 13% of HCWs during the current pandemic (24). Another study from China with a large number of participants identified high levels of anxiety and sleep disturbance among HCWs, while HCWs had lower depressive symptoms than non-HCWs (25). The determination of mental health parameters at different rates in the studies conducted during the pandemic may be due to the fact that these studies were carried out in different periods of the pandemic, and the information about COVID-19 was increased in time.

The present study identified disturbed sleep in more than one-third (35.4%) of the all participants, which may be due to impaired cortisol secretion, decreased melatonin synthesis and increased cortisol levels in the blood as a result of increased anxiety, leading to a reduction in sleep quality in the individual (8). During the COVID-19 outbreak, Lai et al. reported a rate of insomnia of 34.0% among HCWs (9). In the present study, we observed sleep disturbance (42.4%) higher in HCWs. Besides sleep disturbance was markedly lower in non-HCW group (24%) compared to HCWs. This difference can be explained by the limited opportunities for rest associated with increased working hours and the heavier workloads of HCWs, and the elevated psychological distress, as was seen also in the SARS and MERS outbreaks (26,27).

Table 5. Independent factors for depression, anxiety, quality of sleep and life identified by linear regression analysis

Variables	PHQ-9 [†] score		BAI [‡] score		PSQI [§] score		ProQol - BO Score		ProQol - CF [¶] Score	
	OR [†]	P-value	OR [‡]	P-value	OR [§]	P-value	OR	P-value	OR	P-value
Age	-0.926	0.046								
Gender	-2.125	0.003	-5.293	<0.001	-1.335	0.008	-2.592	0.002	-2.869	0.001
Marital status	-1.296	0.176							-1.304	0.040
Education level	-0.701	0.029	-1.668	0.002						
Hospital department	-1.465	0.006	-2.699	0.004	-0.911	0.017			-1.304	0.040
Direct contact with COVID-19 (+) patient	0.543	0.489	-0.399	0.775	0.779	0.178	1.897	0.027	0.538	0.583
COVID-19 (+) in family members	12.584	<0.001	9.910	0.089						
Asthma (+)			2.848	0.195	1.701	0.020				

[†]Patient Health Questionnaire-9, [‡]Beck Anxiety Inventory, [§]Pittsburgh Sleep Quality Index, ^{||}Professional Quality of Life, [¶]Burnout, [¶]Compassion fatigue, ⁺Odds ratio

The present study also analyzed the mental health parameters severity and sleep disturbance levels of the HCW subgroups. The depression and anxiety levels of nurses were found to be significantly higher than those of physicians, which may be due to the fact that women, who account for the majority of nurses, are more prone to mental health problems (22), and that nurses are at greater risk of infection, being in close contact with COVID-19 patients for longer periods than other HCWs (9,12). Furthermore, the anxiety associated with the fear of transmission of COVID-19 to family members should be considered among the causes of the increased stress levels, especially among nurses (28). The ProQol-CF score, indicating

PTSD, was highest in the nurses among the HCWs in the present study. Studies have reported various rates of prevalence of PTSD associated with COVID-19, and it has been highlighted that COVID-19 is likely to cause PTSD by causing fear, social isolation and restrictions in communities (7). In the present study, sleep disturbance among nurses was significantly higher than in physicians. Since nurses spend most of their time, and communicate most, with patients and their relatives, they may be exposed to extra pressure, which is likely to contribute to sleep disturbances (24).

Within the ongoing pandemic, the long working hours of HCWs, the prolonged use of personal protective equipment, dehydration and lack of sleep can cause burnout (29). As expected, burnout was found to be higher among nurses, who usually spend longer periods of time with SARS-CoV-2-positive patients (24) than non-medical personnel, who have no direct contact with the virus. This difference in the level of burnout may be attributable to the fact that non-medical personnel have the option of working less and working remotely (30). Zerbini et al. found that nurses working in COVID-19 wards were more psychologically affected by the pandemic than physicians working under the same conditions, which was attributed to the increased workload of nurses and their prolonged contact with COVID-19 patients (31). Despite these negative factors, it was interesting to note that CS was found to be higher among nurses in the present study. The fact that nurses have been working hard and risking their lives for COVID-19 patients for so long may be appreciated by their relatives and society, resulting in enhanced job satisfaction among nurses (32).

According to the linear regression analysis, young age and COVID-19 positivity among family members were independent factors for depression in this study. This finding can be explained by the fact that young people use social media much more effectively, making them more prone to stress and, having a friend or relative infected with COVID-19 was found to be associated with higher levels of stress, depression and anxiety (33,34). In the present study, the female gender was an independent factor for all scales except CS. The prevalence of depression, anxiety, distress is known to be higher in women than in men (9,12,35), and the female gender is in fact the leading contributory factor to PTSD (33,35). Lower education level was another independent factor for depression and anxiety; and working in units with COVID-19 patients was an independent factor for depression, anxiety, disturbed sleep and CF. A high level of education is believed to have a preventive effect on negative moods, based on autosuggestion, having greater access to information about COVID-19, and in the light of scientific data (35). This may explain why

physicians are better able to mentally tolerate the COVID-19 pandemic than other HCWs. PTSD symptoms were more common among the HCWs working in high-risk areas during the SARS outbreak, and negative psychological effects were also detected more in these individuals during the ongoing pandemic (36). Another reason for the higher levels of depression, anxiety, sleep disturbance and PTSD among nurses may be that they spend more time working at the frontline than other HCWs (9,12). People with chronic diseases are more prone to anxiety and insomnia (37). Hence, we found asthma to be associated with sleep disorders. A recent study reported contact with COVID-19 patients to be independently associated with disturbed sleep, and to have the potential to trigger neuropsychiatric symptoms (19), while similarly, contact with SARS-CoV-2 (+) patients was found to be associated with BO in the study. Living alone was identified as an independent factor for PTSD. Most of the nurses included in this study were single, suggesting that they may feel lonely. The understanding that discrimination and loneliness can have negative psychological effects during the current pandemic (34) supports this view.

Limitations

The present study has several limitations. First, the single-center design of the study and the relatively small sample size limit the generalization of the results to Turkey. Second, the cross-sectional design makes it difficult to predict to what extent the mental health parameters and sleep quality of HCWs, who work under great pressure, will change in the long term. Third, the interviews with most of the study participants were not conducted face-to-face, so as to minimize the risk of COVID-19 infection, with the questionnaires being completed online in a self-administered manner. Finally, the socioeconomic levels of the participants, which could affect the study results, were not taken into account.

5. Conclusion

The findings of the present study show that HCWs, and especially nurses, are more affected by the COVID-19 pandemic than the general public in terms of mental health and

sleep quality. The female gender and working in COVID-19 departments in particular were identified as independent factors for most of the study variables. The ongoing COVID-19 pandemic is seeing increased numbers of patients admitted to hospitals, which, in turn, leads to physical and mental exhaustion in HCWs. This prolonged process can lead to despair, and depression, anxiety, disturbed sleep, burnout and PTSD in HCWs. As can be understood from previous outbreaks, the current outbreak will keep HCWs under its

influence for a long time, and so measures should be taken to enhance the motivation and morale of these workers, while non-HCWs should support HCWs through empathy. In order to prevent such negative situations, psychological support programs may be planned for HCWs, and especially for those working at the frontline during the COVID-19 pandemic. This will aid them in maintaining a good quality life, in both the near and distant future.

REFERENCES

1. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1011-19.
2. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30:313-24.
3. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*. 2020;95:77-84.
4. Shuja KH, Aqeel M, Jaffar A, et al. COVID-19 Pandemic and Impending Global Mental Health Implications. *Psychiatr Danub*. 2020;32:32-5.
5. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924609.
6. Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of COVID-19 Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49(3):155-60.
7. Forte G, Favieri F, Tambelli R, et al. COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:4151.
8. Xiao H, Zhang Y, Kong D, et al. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e923921.
9. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e203976.
10. Lu W, Wang H, Lin Y, et al. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020;288:112936.
11. Zhang WR, Wang K, Yin L, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;89:242-50.
12. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:901-7.
13. Kang L, Ma S, Chen M, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. 2020;87:11-7.
14. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-13.
15. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, et al. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomed Res*. 2016;Special Issue:S460-S462.
16. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.
17. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *J Cogn Psychother*. 1998;12:163-72.
18. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
19. Wang S, Xie L, Xu Y, et al. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occup Med (Lond)*. 2020;70:364-9.
20. Agargun MY, Kara H, Anlar O. Validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index in Turkish sample. *Turk Psikiyatri Derg*. 1996;7:107-15.
21. Yesil A, Ergun U, Amasyali C, et al. Validity and Reliability of the Turkish Version of the Professional Quality of Life Scale. *Noro Psikiyatr Ars*. 2010;47:111-7.

22. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*. 2003;168:1245-51.
23. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52:233-40.
24. Korkmaz S, Kazgan A, Çekiş S, et al. The anxiety levels, quality of sleep and life and problem-solving skills in healthcare workers employed in COVID-19 services. *J Clin Neurosci*. 2020;80:131-6.
25. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954.
26. Lu YC, Shu BC, Chang YY, et al. The mental health of hospital workers dealing with severe acute respiratory syndrome. *Psychother Psychosom*. 2006;75:370-5.
27. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry*. 2007;52:241-7.
28. Que J, Shi L, Deng J, et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: a cross-sectional study in China. *Gen Psychiatr*. 2020;33:e100259.
29. Dimitriu MCT, Pantea-Stoian A, Smaranda AC, et al. Burnout syndrome in Romanian medical residents in time of the COVID-19 pandemic. *Med Hypotheses*. 2020;144:109972.
30. Kannampallil TG, Goss CW, Evanoff BA, et al. Exposure to COVID-19 patients increases physician trainee stress and burnout. *PLoS One*. 2020;15:e0237301.
31. Zerbini G, Ebigbo A, Reicherts P, et al. Psychosocial burden of healthcare professionals in times of COVID-19 - a survey conducted at the University Hospital Augsburg. *Ger Med Sci*. 2020;18:Doc05.
32. Ruiz-Fernández MD, Ramos-Pichardo JD, Ibáñez-Masero O, et al. Compassion fatigue, burnout, compassion satisfaction and perceived stress in healthcare professionals during the COVID-19 health crisis in Spain. *J Clin Nurs*. 2020;29:4321-30.
33. Mazza C, Ricci E, Biondi S, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3165.
34. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun*. 2020;87:172-6.
35. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(5):504-11.
36. Hall H. The effect of the COVID-19 pandemic on healthcare workers' mental health. *JAAPA*. 2020;33:45-8.
37. Janati Idrissi A, Lamkaddem A, Benouajjit A, et al. Sleep quality and mental health in the context of COVID-19 pandemic and lockdown in Morocco. *Sleep Med*. 2020;74:248-53.

Surgical Treatment of Mild Hip Dysplasia in Combination with Pembersal and Femoral Osteotomy

Hafif Kalça Displazisinin Pembersal ve Femoral Osteotomi Kombinasyonlu Cerrahi Tedavisi

¹Cuneyd Gunay, ²Hakan Atalar, ²Coskun Ulucakoy, ²Elshan Najafov, ²Sacit Turanli



¹Department of Orthopaedics and Traumatology, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey

²Department of Orthopaedics and Traumatology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

The aim of this study was to show the clinical and radiographic mid-term results of Pembersal and femoral osteotomy without open reduction in patients with mild dysplasia of the hip joint. This case series included 13 Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) patients (13 hips), who underwent a combination of Pembersal and femoral osteotomy without open reduction between January 2014 and June 2020. The patients comprised 12 females (93%) and 1 male (8%), with a mean age at surgery of 24.2±9.40 months (range: 17-51 months) and the average follow-up was 31.4±13.2 months (range: 12-49 months). The mean acetabular index decreased significantly from 36.6°±4.87° (range: 30°- 46°) preoperatively, to 18°±1.41° (range: 15°-21°) at the final follow-up examination (p<0.001). Avascular necrosis (AVN) was not seen in any patient. The results showed that this kind of surgical procedure seems to be successful at the mid-term follow-up in mild hip dysplasia patients. The most important point was that avascular necrosis was not seen in any of the patients with this technique.

Keywords: Developmental hip dysplasia; Pelvic osteotomy; Avascular necrosis; Hip joint; Reduction

Özet

Bu çalışmanın amacı kalça eklemine hafif displazisi olan hastalarda açık redüksiyon olmadan Pembersal ve femoral osteotominin orta dönem klinik ve radyografik sonuçlarını göstermektir. Bu vaka serisi Ocak 2014 ve Haziran 2020 tarihleri arasında açık redüksiyon olmadan Pembersal ve femoral osteotomi uygulanan 13 Gelişimsel Kalça Displazisi (GKD) hastasını (13 kalça) içermektedir. Hastaların 12'si kız (%93) ve 1'i erkek (%8), cerrahi sırasındaki ortalama yaş 24.2±9.40 ay (aralık: 17-51 ay) ve ortalama takip süresi ise 31.4±13.2 ay idi (aralık: 12-49 ay). Ortalama asetabular indeks son takipte 36.6°±4.87° (aralık: 30°- 46°) den önemli derecede düşerek 18°±1.41° (aralık: 15°-21°) geriledi (p<0.001). Hiçbir hastada avasküler nekroz görülmedi. Elde edilen bu sonuçlar bu tarz cerrahi girişimin hafif kalça displazili hastalarda orta dönem takiplerde başarılı olduğunu göstermektedir. En önemli nokta ise bu teknikte hiçbir hastada avasküler nekroz görülmemiş olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Gelişimsel kalça displazisi; Pelvik osteotomi; Avasküler nekroz; Kalça eklemi; Redüksiyon

Correspondence:

Cuneyd GUNAY
Department of Orthopaedics and Traumatology, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, Turkey
e-mail: cunganay@hotmail.com

Received 08.11.2021 Accepted 10.12.2021 Online published 10.12.2021

1. Introduction

Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) is one of the most important diseases that can cause devastating complications if not treated early. At a young age the treatment is conservative, but if the DDH is diagnosed late, surgical treatment will be most appropriate for successful results. Surgical options include the release of soft tissues (eg: adductor tenotomies, iliopsoas tenotomies, and etc.) acetabular and/or femoral osteotomies, or both procedures (combined bone and soft tissue procedures). The goal in the treatment of DDH is to achieve and maintain stable and concentric reduction of the hip joint. Once the reduction is maintained, the acetabular development will improve over time (1). Many treatment methods have been reported in the literature for DDH patients aged 1 - 3 years, including closed reduction alone, open reduction alone, and open reduction with acetabular and/or pelvic osteotomies (2,3). To be able to achieve concentric reduction in surgical treatment of DDH, the hip joint should be opened and the obstacles to reduction, which are the hypertrophic ligamentum teres, transverse acetabular ligament, and pulvinar, must be removed, then the elongated hip capsule should be plicated. The aim of this study was to investigate the effectiveness of a surgical procedure, which was without open reduction while performing bony procedures, and the results of those patients at the midterm follow-up.

2. Materials and Methods

Institutional review board approval for this study was obtained from the Institution Ethics Committee (Number:2020-12-899). This retrospective case control study included a total of 13 patients (13 hips) (Table 1), who were treated for DDH at our university hospital between January 2014 and June 2020. The inclusion criteria were as follows; patients with an interrupted Shenton-Menard line and high acetabular index (above double standard deviation/ according to Tönnis criteria) values on pelvis anterior-posterior radiograph (4). Exclusion criteria were as follows; completely dislocated DDH patients,

patients with known neuromuscular disease, genetic and chromosomal disorders, and patients who had previous interventions such as closed reduction under anaesthesia or any kind of surgery for DDH. Pembersal and femoral osteotomy were performed in patients, whose preoperative radiographs showed an improved Shenton-Menard line and concentric reduction achieved with abduction and internal rotation manoeuvre of the hip joint. The same bony procedure was performed with open reduction in patients who did not meet the criteria mentioned above. The surgical intervention was made with the Smith Peterson approach in all patients. In all surgeries, first a femoral derotational osteotomy was performed, followed by Pembersal osteotomy. Initially, the femoral osteotomy was performed through a separate direct lateral approach. All patients had a 10-15 degree derotation procedure and varus osteotomy. Derotation was performed in the same way in all patients but varus degree correction was performed according to the preoperative radiograph for each patient. The osteotomy was then fixed with a Harris Muller plate and screws. The Pembersal pelvic osteotomy was then performed using an osteotome under image intensifier control. A tri-cortical iliac graft was harvested for the osteotomy area, and no internal fixation device was used to fix the graft on the osteotomy side (Fig. 1- 3). The affected hip joint capsule was not opened and adductor and iliopsoas tenotomies were not performed in any of the cases. After surgery, a hip spica cast was applied to all patients for 6 weeks with the hip positioned in 90⁰ flexion, 60⁰ abduction, and 10⁰ internal rotation. The cast was replaced with a Denis Brown splint for an additional 6 weeks. Weight-bearing was not permitted on the affected extremity during that time. The acetabular index values were measured on pelvis radiography preoperatively and at the final follow-up examination. The pelvis radiographs were evaluated according to the presence or absence of avascular necrosis of the hip joint. The acetabular index results were statistically analyzed.

Table 1. The demographic information of patients

Number of patient	Sex	Side of procedure	Age of the patients at initial surgery (months)	Acetabular angle ($^{\circ}$) at initial surgery	Acetabular angle ($^{\circ}$) at final follow-up	Follow-up time (months)
1	Female	L	20	34	18	33
2	Female	R	17	36	19	48
3	Female	R	34	33	17	18
4	Female	R	19	37	18	43
5	Female	R	28	41	15	34
6	Female	L	22	45	17	20
7	Female	L	17	46	18	46
8	Female	R	21	38	18	24
9	Female	L	19	37	17	49
10	Male	L	51	34	19	27
11	Female	L	19	30	21	14
12	Female	L	26	32	19	40
13	Female	R	21	33	18	12

**Figure 1.** Preoperative anterior-posterior pelvis radiograph (patient number: 9). Bilateral hip dysplasia is shown on x-ray image. Acetabular dysplasia was more on the left side compared to right hip.**Figure 2.** The anterior-posterior pelvis radiograph in a cast at immediate post-operative time period is shown. The acetabular osteotomy line on the left side is shown. Left hip underwent to surgery (Pemberton osteotomy+ varus derotational osteotomy) at 19 months of age. Varus derotational osteotomy performed at the same time for the right hip.

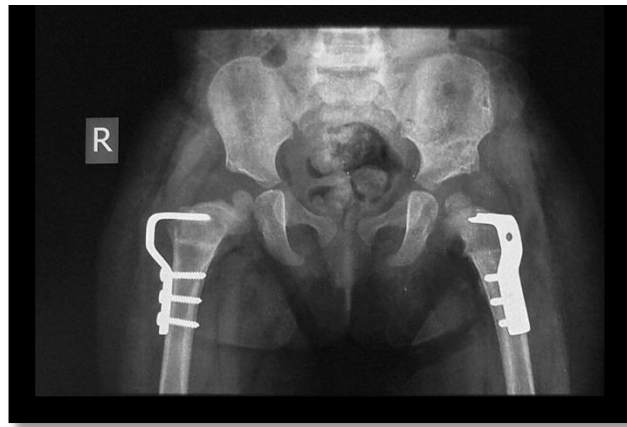


Figure 3. Postoperative radiograph at 10 months.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using IBM SPSS vn. 21.0 software. Continuous data were given as mean \pm standard deviation (SD) values and categorical data as number(n) and percentage (%). Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Shapiro Wilk test. The Student's t-test was used in groups showing normal distribution to compare the changes over time. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

Evaluation was made of 13 patients, comprising 12 females (92%) and 1 male (8%) with mean age at the time of surgery of 24.2 ± 9.40 months (range: 17-51 months). All the patients underwent one stage hip surgery for DDH without open reduction. The right hip was affected in 6 patients (46%), and the left hip in 7 (54%). Bilateral hip involvement present in 4 patients, all of whom had the same procedure on one side only, and open surgery was performed on the other side. All patients had a minimum of one year of follow-up. The mean follow-up period was 31.4 ± 13.2 months (range: 12-49 months). A statistically significant decrease was determined in the mean acetabular index from $36.6^{\circ} \pm 4.87^{\circ}$ (range: 30° - 46°) preoperatively to $18^{\circ} \pm 1.41^{\circ}$ (range: 15° - 21°) at the final follow-up examination ($p < 0.001$). No postoperative complications developed in any of the patient,

such as surgical site infection, wound infection, neurovascular impairment, or recurrence of DDH.

4. Discussion

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is a devastating problem worldwide. Failure to treat DDH patients may lead to gait abnormalities, limitation of range of motion of the hip, pain and osteoarthritis at an early age. If it is diagnosed and treated early, many future complications will be prevented. DDH can be treated effectively before walking age using conservative treatment methods or soft tissue procedures (5). However, with increasing age, additional bony interventions are needed to maintain a concentric and stable reduction. The goal in the treatment of DDH is to achieve concentric reduction and to maintain it throughout the lifetime of the patient. However, many complications can occur after surgical procedures. Avascular necrosis (AVN) and residual acetabular dysplasia are the two main complications of DDH treatment. Of these, AVN of the hip joint is encountered most often after performing DDH treatment with conservative or surgical methods (6-9). It is thought that open reduction could increase the AVN risk (6). Hence, in this series surgical intervention without open reduction was performed. Treatment of DDH varies depending on the age of patient. As the patient reaches walking

age and older, treatment becomes problematic and controversial (10). Many authors have reported success with a single-stage procedure consisting of open reduction, capsulorrhaphy, femoral shortening and pelvic osteotomy (11-14). In this series the surgeries were performed as in the past, but without open reduction and femoral shortening. In older children with DDH, a pelvic or femoral osteotomy may be necessary in addition to open reduction to solve the problem of acetabular dysplasia. In the past, the debate was about whether concomitant osteotomies should be performed in children after walking age (15-17). As the DDH patient becomes older, contractures of the capsule and musculotendinous structures surrounding the hip joint prevent reduction of the femoral head into the acetabulum, and may produce pressure on the femoral head during or after reduction, leading to ischaemia. Consequently, AVN can occur because of ischaemia. It is well known that AVN of the femoral head is a major devastating and severe complication associated with treatment of DDH. In the current patients, there were no fully dislocated hips. Therefore, open reduction was not performed, but only reduction with Pemberton and femoral osteotomy, as concentric reduction had been observed to have been achieved with abduction and internal rotation manoeuvre on the preoperative pelvis radiograph. It can be considered that AVN was not observed in this study group in the mid-term period as the reduction had been applied without an open procedure. Open reduction might be related with AVN. Roposch et al. (7) reported that hips with AVN had abnormal indices of acetabular remodelling at follow-up, and AVN of the femoral head was found to inhibit the acetabular remodelling. Another study stated that patients who underwent open reduction combined with osteotomies, redislocation, or required secondary reconstructive procedures after initial surgery were at higher risk of the development of AVN. The rate of AVN was reported as 40% in that study (6). AVN has been reported at very high rates in the literature, whereas in the current study, although a small number of patients were evaluated, the AVN rate was zero, at least in the mid-term. That AVN did

not develop following this kind of procedure can be considered of the greatest importance. To the best of our knowledge, this is the first report in the English literature to have evaluated the results of DDH patients who have undergone combined acetabular and femoral osteotomy without open reduction.

Carvalho Filho et al. (Salter osteotomy) found the Acetabular Index (AI) angle to be mean 39° preoperatively and 22° postoperatively (18). In another study, Rocha et al. (Salter + femoral shortening) reported the preoperative values as right side 43.3° and left side 42.1° , and the postoperative values regressed to 31.57° and 30.36° , respectively (19). Yagmurlu et al. (Salter or Triple osteotomy+ femoral shortening) found that AI values decreased from 37.8° preoperatively to 21.2° after the surgery (20). Abdullah et al. (Salter or Dega osteotomy+ femoral shortening) showed decreasing AI values from 44° to 23° (21). Chang et al. (Salter osteotomy) reported a mean preoperative AI of 35.4° , and at 10 years postoperatively, this value was 12.6° (22). Kotzias et al. (Salter+ femoral shortening) reported mean AI angle of 38° and mean late postoperative value of 18.2° (23). The average AI correction has been reported to be approximately 18° after surgery (Salter, Dega osteotomy+ femoral shortening) (24). Of these studies, femoral shortening was not performed in addition to pelvic osteotomy in only two studies and between 12° and 23° AI correction was achieved at the most recent follow-up. In all the above-mentioned studies, the decrease in AI values postoperatively was found to be statistically significant. Although concomitant open reduction and performing more complex bony procedures than those of the current study, these AI (approximately 18° correction) values were the same as in the current study group. It can be considered that increased stripping of the soft tissue during surgery, and forceful positioning of the hip joint to maintain hip reduction may also have contributed to AVN of the femoral head. Although some authors have advocated open reduction in patients older than 24 months (25,26), it has been reported that open surgery is a risk factor for AVN (6,27,28). El-sayed et al. (24) reported success in neglected DDH

patients at walking age, with open reduction with either Salter or Dega osteotomies. However, the procedure applied to those patients was different from that of the current study, such as adductor tenotomy, capsulorrhaphy and opening the hip capsule. In addition, AVN was found in 9 of 87 patients at the final follow-up examination (24). Kotzias et al. (23) reported AVN in 15 of 42 hips. In a review by Kothari et al. (29), open reduction was reported to have a lower risk of AVN than open reduction combined with pelvic and femoral osteotomy (4% versus 24%). However, no significant difference was seen in the comparisons of open reduction with either pelvic (17%) or femoral osteotomy (18%). It was concluded that open reduction with concomitant pelvic osteotomy is the most appropriate option to provide durable results with the lowest risk of AVN, although other studies (20,22) in the literature have reported AVN during the follow-up period. In contrast to these results with open surgery, in a recent study, closed reduction and hip spica cast were used for DDH patients (age: 24-36 months). However, but 5% AVN was seen to have developed at the latest follow-up examination (8). An important study in the literature by Roposch reported dramatic results of AVN in 86 of 118 patients (73%) treated with open or closed reduction with a mean follow-up period of 8 years (range: 1-19 years). This was a huge rate of AVN and it can be considered that AVN might be related with open reduction. The AVN results in the current study were zero in the mid-term period, and these results might be related with

not performing open reduction. Although the radiographic appearance of AVN in the femoral head occurs within the first or the second year following surgery, lateral physeal growth disturbance can appear at any time until maturity (30). Therefore, these results must be considered as preliminary results as they are only the mid-term results.

Limitations of this study included the following; 1) the retrospective design of the study, 2) the small sample size, 3) the follow-up period was not long enough to provide an adequate long-term evaluation of this procedure, 4) because of the given mid-term results, all the patients were not able to be followed until skeletal maturity, which is of clinical importance and radiographic changes, especially for the AVN, tend to vary over time 5) follow-up of the patients until maturity is needed to determine the permanent effects of the surgical procedure.

5. Conclusions

According to our experience, we strongly recommend this surgical procedure, which was femoral and Pembersal osteotomy without open reduction for the treatment of DDH patients in the walking age group. A longer follow-up time is certainly necessary to determine AVN of the femoral head in the long-term following this kind of surgical procedure. Therefore, there is a need for further multi-centre studies with a larger number of patients to clarify and follow the long-term results of this procedure.

REFERENCES

1. Akagi S, Tanabe T, Ogawa R. Acetabular development after open reduction for developmental dislocation of the hip: 15-year follow-up of 22 hips without additional surgery. *Acta Orthop Scand.* 1998;69:17-20.
2. Huang S-C, Wang J-H. A comparative study of nonoperative versus operative treatment of developmental dysplasia of the hip in patients of walking age. *J Pediatr Orthop.* 1997;17:181-8.
3. Berkeley ME, Dickson JH, Cain TE, Donovan MM. Surgical therapy for congenital dysplasia of the hip in patients who are twelve to thirty-six months old. *J Bone Joint Surg (Am).* 1984;66-A:412-20.
4. Tönnis D. Normal values of the hip joint for the evaluation of X-rays in children and adults. *Clin Orthop Relat Res.* 1976;119:39-47.
5. Herring J. Developmental dysplasia of the hip. In: Herring J (editor). *Tachdjian's pediatric orthopaedics.* Philadelphia, WB Saunders, 2008, pp 637-770.
6. Pospischill R, Weninger J, Ganger R, Altenhuber J, Grill F. Does open reduction of the developmental dislocated hip increase the risk of osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:250-60.
7. Roposch A, Ridout D, Protopapa E, Nicolaou N, Gelfer Y. Osteonecrosis complicating developmental dysplasia of the hip compromises

- subsequent acetabular remodeling. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:2318-26.
8. Li Y, Guo Y, Shen X, Liu H, Mei H, Xu H, Canavese F; Chinese Multi-center Pediatric Orthopedic Study Group (CMPOS). Radiographic outcome of children older than twenty-four months with developmental dysplasia of the hip treated by closed reduction and spica cast immobilization in human position: a review of fifty-one hips. *Int Orthop.* 2019;43:1405-11.
 9. Roposch A, Liu LQ, Offiah AC, Wedge JH. Functional outcomes in children with osteonecrosis secondary to developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:e145.
 10. Schoenecker PL, Strecker WB. Congenital dislocation of hip in the children. Comparison of the effects of femoral shortening and of skeletal traction in the treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:21-7.
 11. Karakaş ES, Baktir A, Argün M, Türk CY. One-stage treatment of congenital dislocation of the hip in older children. *J Pediatric Orthop.* 1995;15:330-6.
 12. Klisic P, Jankovic L, Basara V. Long-term results of combined operative reduction of the hip in older children. *J Pediatric Orthop.* 1988;8:532-4.
 13. Agarwal A, Rastogi P. Clinoradiological outcomes following pembersal acetabular osteotomy for developmental dysplasia of hip in young children: A series of 16 cases followed minimum 2 years. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;23:101669.
 14. Stuart L, Weinstein, Scott J, Mubarak and Dennis R. Wenger. Developmental Hip Dysplasia and Dislocation: Part I *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:1824-32.
 15. Lindstrom JR, Ponseti IV, Wenger DR. Acetabular development after reduction in congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:112-8.
 16. Salter RB. Role of innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip in the older child. *J Bone Joint Surg Am.* 1966;48:1413-39.
 17. Salter RB. The classic: innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip by Robert B. Salter, *J Bone Joint Surg (Brit)* 43B:3:518, 1961. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;137:2-14.
 18. Carvalho Filho G, Chueire AG, Ignácio H, Carneiro MO, Neto JF, Canesin AC. Tratamento cirúrgico da luxação congênita do quadril pós marcha: redução aberta e osteotomia de Salter. *Acta Ortop Bras.* 2003;11:42-7.
 19. Rocha VL, Thomé AL, Castro DL, Oliveria LZ, Moraes FB. Avaliação clínica e radiológica após procedimento de Salter e Ombredanne na displasia de desenvolvimento do quadril. *Rev Bras Ortop.* 2011;46:650-5.
 20. Yagmurlu MF, Bayhan IA, Tuhanioglu U, Kilinc AS, Karakas ES. Clinical and radiological outcomes are correlated with the age of the child in single-stage surgical treatment of developmental dysplasia of the hip. *Acta Orthop Belg.* 2013;79:159-65.
 21. Abdullah ES, Razzak MY, Hussein HT, El-Adwar KL, Youssef AA. Evaluation of the results of operative treatment of hip dysplasia in children after the walking age. *Alexandria J Med.* 2012;48:115-22.
 22. Chang CH, Kao HK, Yang WE, Shih CH. Surgical results and complications of developmental dysplasia of the hip – one stage open reduction and Salter’s osteotomy for patients between 1 and 3 years old. *Chang Gung Med J.* 2011;34:84-92.
 23. Kotzias Neto A, Ferraz A, Bayer Foresti F, Barreiros Hoffmann R. Bilateral developmental dysplasia of the hip treated with open reduction and Salter osteotomy: analysis on the radiographic results. *Rev Bras Ortop.* 2014;49:350-8.
 24. El-Sayed M, Ahmed T, Fathy S, Zyton H. The effect of Dega acetabuloplasty and Salter innominate osteotomy on acetabular remodeling monitored by the acetabular index in walking DDH patients between 2 and 6 years of age: short- to middle-term follow-up. *J Child Orthop.* 2012;6:471-7.
 25. Arrest NA, Ramachandran M, Paterson MJMH, Barry M. *Paediatric orthopaedics in clinical practice.* London, Springer-Verlag, 2016.
 26. Kelly DM. Congenital and developmental anomalies of the hip and pelvis. In: Canale ST, Beaty JH (ed). 12th edn. *Campbell’s operative orthopaedics.* Elsevier Mosby, Philadelphia, 2013, pp 1079-117.
 27. Firth GB, Robertson AJ, Schepers A, Fatti L. Developmental dysplasia of the hip: open reduction as a risk factor for substantial osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2485-94.
 28. Wang YJ, Yang F, Wu QJ, Pan SN, Li LY. Association between open or closed reduction and avascular necrosis in developmental dysplasia of the hip: a PRISMA-compliant meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 2016;95:e4276.
 29. Kothari A, Grammatopoulos G, Hopewell S, Theologis T. How Does Bony Surgery Affect Results of Anterior Open Reduction in Walking-age Children With Developmental Hip Dysplasia? *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:1199-208.
 30. Kim HW, Morcuende JA, Dolan LA, Weinstein SL. Acetabular development in developmental dysplasia of the hip complicated by lateral growth disturbance of the capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82-A:1692-700.

Evaluation of Early Maladaptive Schemas in Female Fibromyalgia Patients

Kadın Fibromyalji Hastalarında Erken Dönem Uyumsuz Şemaların Değerlendirilmesi

¹Fatih Yigman, ²Zeynep Aykin Yigman, ³Damla Cankurtaran

¹Department of Psychiatry, Ufuk University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Ankara Polatlı Duatepe State Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Ankara, Turkey

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Correspondence:

Fatih YIGMAN
Department of Psychiatry, Ufuk University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey
e-mail: dr.yigman@gmail.com

Abstract

Fibromyalgia is a condition characterized by widespread musculoskeletal pain and tenderness without an underlying organic cause. Relationships with psychological factors and personality traits have been reported in many studies. In this study, we aimed to examine the relationship between early maladaptive schemas (EMS) and fibromyalgia severity from the perspective of schema theory. For the study, 73 patients with fibromyalgia who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic and were diagnosed with fibromyalgia were included. In addition, 78 healthy control patients (without additional psychiatric disease and chronic pain) were included. A sociodemographic data form, Young Schema Questionnaire – Short Form 3 (YSQ -SF3) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) self-report scale was administered to the participants. We found significantly higher scores on emotional deprivation, failure to achieve, dependence/incompetence, vulnerability to harm, enmeshment, subjugation, self-sacrifice, and pessimism/negativity schemas in the patient group. We also found positive correlations with FIQ scores, emotional deprivation, and vulnerability to harm schemas. Finally, we found that age was a positive predictor on FIQ scores. After controlling for age, we found that emotional deprivation and vulnerability to harm schemas predicted FIQ scores. Fibromyalgia is a disease of unknown etiology. Psychological factors should be considered in the holistic treatment approach. In this sense, schema theory-oriented perspective can contribute to the treatment process.

Keywords: Fibromyalgia; psychological factors; chronic pain; psychology

Özet

Fibromyalji, altta yatan organik bir neden olmaksızın, yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve hassasiyeti ile karakterize bir tablodur. Psikolojik faktörler ve kişilik özellikleri ile ilişkileri birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada şema teorisi perspektifinden erken dönem uyumsuz şemalar (EMS) ile fibromyalji şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışma için Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve fibromyalji tanısı konulan 73 fibromyalji tanılı hasta dahil edilmiştir. Ek olarak 78 sağlıklı kontrol (ek psikiyatrik hastalığı olmayan ve kronik ağrısı olmayan) hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Young Şema Ölçeği – Kısa Form 3 (YSQ -SF3) ve Fibromyalji Etki Anketi (FIQ) öz bildirim ölçeği olarak uygulanmıştır. Hasta grubunda duygusal yoksunluk, başarısızlık, bağımlılık, dayanıksızlık, iç içelik, boyun eğicilik, karamsarlık şemalarında anlamlı olarak yüksek puanlar saptadık. Ayrıca FIQ puanları ile, duygusal yoksunluk ve dayanıksızlık şemaları ile pozitif korelasyonlar saptadık. Son olarak FIQ skorları üzerinde yaşın pozitif yordayıcılığını saptadık. Yaş kontrol edildikten sonra ise FIQ skorlarını duygusal yoksunluk ve dayanıksızlık şemalarının öngördüğünü saptadık. Fibromyalji, etiyojisi net olarak belirlenemeyen bir hastalıktır. Bütüncül tedavi yaklaşımında psikolojik faktörler ele alınmalıdır. Bu anlamda şema teorisi yönelimli bakış açısı, tedavi sürecine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromyalji; psikolojik faktörler; kronik ağrı; psikoloji

Received 04.10.2021 Accepted 23.11.2021 Online published 25.11.2021

1. Introduction

The typical feature of fibromyalgia is the absence of an underlying organic cause and clinical diagnosis. It is characterized by widespread musculoskeletal pain and tenderness (1). Psychological symptoms such as fatigue, sleep disorders, anxiety, and depression are frequently observed in patients, and their relationship with personality traits has been frequently emphasized (2). On the other hand, it can be said that fibromyalgia is not adequately understood by health professionals (3). The main goal in the treatment of fibromyalgia is to reduce the severity of symptoms (4). Knowing more about the psychological factors identified in the disease process can guide potential intervention targets. The effect of early negative childhood experiences on fibromyalgia has been reported in some studies before (5). It has been shown that childhood maltreatment is associated with fibromyalgia complaints in adulthood (6). In addition, previous studies have reported the importance of childhood experiences concerning pain (7, 8). Witnessing physical abuse, emotional abuse, and violence in childhood predicts pain disorders in adulthood (9). According to a meta-analysis, children who have experienced abuse or neglect during childhood are at higher risk of experiencing chronic pain in adulthood (10).

Early maladaptive schemas (EMS) according to schema theory; develop during childhood and adolescence. Early maladaptive schemas develop from childhood and form repetitive patterns throughout life. They often arise as a result of hurtful experiences with parents and play a role in the way you relate to the world. According to schema theory, failure to meet basic needs in childhood plays a role in the development of schemas. Some of these needs are secure attachment, autonomy, acceptance, and self-control. They cause lifelong repetitive patterns (11). In this respect, it can be said that schemas are personality-like models (12). The schemas are found to be more or less severe in all people and their severity may change over time (13). According to schema theory, there are 18 basic schemas; emotional deprivation, defectiveness / shame, mistrust / abuse,

abandonment / instability, social isolation / alienation, failure to achieve, self-sacrifice, dependence / incompetence, entitlement, unrelenting standards, vulnerability to harm, enmeshment, subjugation, emotional inhibition, insufficient self-control, pessimism /negativity, approval /admiration-seeking, and self-punitiveness.

Previous studies draw attention to the relationships between schemas and pain disorders (14, 15), somatization disorders (16), and migraine (17). However, as far as we know, there is only one study evaluating the relationship of EMS in fibromyalgia patients. In this study, we aimed to determine EMS relationships in fibromyalgia patients. Based on previous data between early adverse experiences and other pain disorders, we suggest that EMS will be higher in patients with a diagnosis of fibromyalgia.

2. Material and Methods

Participants and procedure

The study was organized as quantitative, cross-sectional. The patient group for the study consisted of patients who applied to Ankara Polatlı Duatepe State Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic and were diagnosed with fibromyalgia. Fibromyalgia is more common in female patients. In order to exclude the effects of the gender factor, only female patients were included in the study. As the control group, female hospital staff without any additional psychiatric or chronic pain-related disease were included. Inclusion criteria were determined as being older than 18 years, female gender, volunteering to participate in the study, and being literate. Exclusion criteria were psychotic disorder, mental retardation, addiction diagnoses, neuromuscular disease, and a history of malignancy. A total of 83 patients and 81 healthy controls participated in the study, data from 7 people due to random marking and 6 people due to missing marking were not included in the analysis. In this way, the study was completed with 151 people. For the study, the sociodemographic data form prepared by the researchers, the Young

Schema Inventory – Short Form 3 (YSQ-SF3), and the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) in addition to the patient group were applied. Patients who were thought to be clinically diagnosed with depression and anxiety were referred to the psychiatry outpatient clinic after the evaluation.

Statement of Ethics

Ethics committee approval was obtained from Ankara City Hospital No. 1 Clinical Research Ethics Committee with the number E1-20-1438 on 06.01.2021. All participants were given an informed consent form about the study. In addition, the Helsinki Declaration rules were complied with for this study.

Scales

Sociodemographic data form: It is a form created by the research team. It consists of questions such as age, years of education, and additional diseases.

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): It is a Likert-type scale consisting of ten questions. It is a self-report scale and the total score is scored between 0-100 (18). High scores indicate higher fibromyalgia complaints. The Turkish validity and reliability of the scale were established (19).

Young Schema Inventory - Short Form 3 (YSQ-SF3): The scale consists of 90 items and evaluates 18 schemas (20). Higher scores indicate that this schema is more severe. Turkish validity and reliability studies have been conducted for this Likert-type scale (21).

Data analysis

Data were evaluated with IBM SPSS 15.0 for Windows Assessment Version (Statistical Package Program for the Social Sciences). Age, years of education, and EMS scores between the patient and control groups were evaluated with an independent two-sample t-test. The relationships between EMS and FIQ in the patient group were examined with the Pearson correlation paper. Finally, the predictiveness of the relationships between FIQ and EMS was evaluated by hierarchical regression analysis. In terms of significance, $p < .05$ was considered significant in all analyzes.

3. Results

There were 73 patients and 78 control female participants. The age of the patient group was 42.15 ± 8.46 and the control group was 40.95 ± 5.76 , and there was no significant difference between the groups ($p = .313$). In terms of education year, it was determined as 15.21 ± 3.07 in the patient group and 17.36 ± 4.37 in the control group, and there was a significant difference ($p = .001$).

When the patient and control groups were compared, significantly higher scores were found in emotional deprivation, failure to achieve, dependence /incompetence, vulnerability to harm, enmeshment, subjugation, self-sacrifice, and pessimism /negativity schemas (Table-1).

Table-1. Comparison of EMS between the patient and control group

EMS (mean \pm SD)	Hasta (n=73)	Kontrol (n=78)	p
EMD	10.89(\pm 5.60)	8.46 (\pm 3.94)	.003*
ABAN	11.34 (\pm 4.20)	10.92 (\pm 2.83)	.477
MIST	11.11 (\pm 4.97)	11.63 (\pm 3.61)	.467
SOCI	11.02 (\pm 4.84)	10.49 (\pm 3.30)	.399
DEF	7.48 (\pm 2.42)	7.47 (\pm 2.63)	.990
FAIL	10.63 (\pm 5.08)	9.20 (\pm 3.02)	.040*
DEP	10.55 (\pm 3.96)	9.26 (\pm)2.16	.015*
VUL	14.77 (\pm 4.56)	13.37 (\pm 2.35)	.021*
ENM	12.23 (\pm 5.61)	10.31 (\pm 2.99)	.010*
SUB	11.29 (\pm 5.57)	9.63 (\pm 3.03)	.012*
SS	21.00 (\pm 5.15)	19.10 (\pm 3.76)	.011*
EMI	9.59 (\pm 3.76)	10.22 (\pm 3.54)	.291
USTN	15.81 (\pm 4.75)	15.88 (\pm 3.94)	.91
ENT	11.52 (\pm 5.11)	12.43 (\pm 3.93)	.222

ISC	12.60 (±5.50)	12.74 (±3.22)	.849
APPS	15.92 (±5.50)	14.51 (±3.81)	.072
PESS	14.40 (±3.89)	12.61 (±3.75)	.005*
SPUN	11.66 (±4.63)	12.68 (±2.50)	.073

SD: standard deviation, EMS: Early maladaptive schemas, EMD: Emotional Deprivation, ABAN: Abandonment / Instability, MIST: Mistrust/Abuse, SOCI: Social Isolation / Alienation, DEF: Defectiveness /Shame, FAIL: Failure to Achieve, DEP: Dependence /Incompetence, VUL: Vulnerability to Harm, ENM: Enmeshment, SUB: Subjugation, SS: Self-Sacrifice, EMI: Emotional Inhibition, USTN: Unrelenting Standards, ENT: Entitlement, ISC: Insufficient Self-Control, APPS: Approval /Admiration-Seeking, PESS: Pessimism /Negativity, SPUN: Self-Punitiveness, *: $p < 0.05$, independent samples t-test

In the second stage, Pearson correlation was applied between FIQ and EMS in the patient group. Accordingly, there were positive correlations between FIQ scores and emotional deprivation ($p = .254$) and vulnerability to harm ($p = .333$), and negative correlations between subjugation ($p = -.267$) and self-punitiveness ($p = -.363$). detected (Table-2).

Table-2. Pearson correlations between FIQ and EMS

		FIQ	EMD	VUL	SUB	SPUN
FIQ	r	1	.254*	.333**	-.267*	-.363**
	p		.030	.004	.023	.002
EMD	r	.254*	1	.017	.183*	.056
	p	.030		.834	.025	.497
VUL	r	.333**	.017	1	.023	-.086
	p	.004	.834		.777	.293
SUB	r	-.267*	.183*	.023	1	.230**
	p	.023	.025	.777		.004
SPUN	r	-.363**	.056	-.086	.230**	1
	p	.002	.497	.293	.004	

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, FIQ: Fibromyalji Impact Questionnaire, EMS: Early maladaptive schemas, EMD: Emotional Deprivation, VUL: Vulnerability to Harm, SUB: Subjugation, SPUN: Self-Punitiveness, Note: Only significant results are included in the table.

Finally, we applied a two-step regression model to determine the predictors of FIQ scores. In the first stage, we found that age was a positive predictor of the effect ($\beta = .232$, $p < 0.05$). In the second stage, after controlling for age, EMS was included in the model. Emotional deprivation ($\beta = .514$, $p < 0.05$) and vulnerability to harm ($\beta = .529$, $p < 0.05$) charts significantly predicted FIQ scores (Table-3).

Table-3. Hierarchical regression analysis to identify predictors of FIQ scores

FIQ	Adjusted R Square	B	SE	B	95%CI (LL/UL)
Step 1	.040				
Yaş		.276	.137	.232*	(.002/.550)
Step 2	.353				
EMD		.924	.264	.514*	(.394 / 1.455)
VUL		1.168	.429	.529*	(.309 / 2.028)

SE: Standardized Estimated, CI: Confidence Interval, LL: Lower Level, UL: Upper Level, FIQ: Fibromyalji Impact Questionnaire, EMD: Emotional Deprivation, VUL: Vulnerability to Harm, Note: Only significant results are included in the table.

4. Discussion and Conclusion

Our findings supported the hypothesis that there would be an association between fibromyalgia severity and EMS. We found significantly higher scores on emotional deprivation, failure to achieve, dependence /incompetence, vulnerability to harm, enmeshment, subjugation, self-sacrifice, and pessimism /negativity schemas in the group with fibromyalgia. We also found positive correlations with FIQ, emotional deprivation, and vulnerability to harm schemas and negative correlations with subjugation and self-punitiveness schemas. Finally, we found that emotional deprivation and vulnerability to harm schemas predicted FIQ scores even after controlling for age. To the best of our knowledge, this is the second article to examine the effect of EMS on fibromyalgia patients. We discuss the possible implications of our findings below.

Fibromyalgia is a common disease with a complex picture including chronic widespread pain, fatigue, sleep complaints, cognitive difficulties, and somatic symptoms. Fibromyalgia is a disease that progresses with chronic pain. Previous studies have generally focused on chronic pain patients. However, chronic pain can have more than one cause. Fibromyalgia, on the other hand, is the most associated with psychological factors. A recent study showed that in addition to biological characteristics, low endurance and high catastrophizing scores were associated with fibromyalgia complaints (22). Another study reported that fibromyalgia patients had more anxiety and depressive symptoms compared to rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. Again, in this study, it was reported that maladaptive coping strategies such as high catastrophizing and low ignoring pain were used more (23). In a previous study with fibromyalgia patients, it was reported that fibromyalgia patients scored higher on all schemes, except for insufficient self-control, compared to the control group (24).

In addition, there are important findings related to high harm avoidance, low self-directedness, and low self-esteem in

fibromyalgia patients (25). There are studies in the literature on the relationship between pain and EMS. In a study conducted with 271 people previously diagnosed with chronic pain, EMS was found to be associated with pain intensity, pain duration, and disability. In the study, unrelenting standards and self-sacrifice schemas were reported as the two most common studies (8). In a planned study compared with the control group, the chronic pain group scored higher on the vulnerability to harm, dependence /incompetence, and pessimism /negativity charts (14). Although they do not include the EMS theory, few studies addressing the relationship between negative childhood experiences and fibromyalgia point to the importance of this relationship (5, 6). Therefore, determining psychological factors in fibromyalgia may be important in terms of determining possible intervention targets.

In this study, the mean scores of fibromyalgia patients were found to be higher in 8 schemas compared to the control group. Recent work conceptualizes 18 schemas in 4 domains; Disconnection & rejection, impaired & performance, excessive responsibility & standards, and impaired limits (26). Interestingly, failure to achieve, dependence /incompetence, vulnerability to harm, enmeshment, and subjugation among the schemas that were found to be significant in the patient group; It stands out as 5 out of 6 schemas in the domain of impaired autonomy and performance (26). This area defines the lack of ability of individuals to act individually and to become independent from the environment. Typically, these families are distrustful, intrusive, or overprotective. People who cannot be individualized in life and who are dependent on others for self-realization are likely to present with complaints that have a psychological dimension, such as fibromyalgia. Our findings especially point to the importance of schemas in this area.

The traditional depressive theory of the cognitive model emphasizes the concept of the cognitive triad in depression. People see themselves, the world, and the future as

pessimistic (27). In particular, pessimism/negativity and failure to achieve schemas may play an important role in fibromyalgia patients with frequent accompanying depressive complaints. Schemas related to pessimism/negativity and failure to achieve are also associated with poor treatment success or can have negative consequences, such as being labeled as 'difficult patient, dissatisfied patient' in the healthcare system.

Subjugation refers to surrendering to the control of others to free themselves from anger, retaliation, or abandonment. People feel that their feelings and thoughts are unimportant to others and may cause anger accumulation and psychosomatic complaints. Enmeshment often involves an overly emotional attachment to important people, such as families, and the belief that without them one cannot properly manage his life. It produces symptoms such as loss of personal boundaries, disappearance in others, or suffocation. Individuals with a dependence/incompetence schema are defined as those who cannot take care of themselves or cope with life on their own (28). In summary, these three schemas point to people's dependence on others and the belief that they are not self-sufficient. People may be calling for support from their environment or health systems under their schema.

Self-sacrifice refers to people's orientation to those around them rather than their own needs. These people often take on the role of a caregiver, which may cause them to hide their aches and pains. Theoretically, schema theory stated that the self-sacrifice schema is common in psychosomatic disorders such as headache, gastrointestinal problems, and chronic pain. The self-sacrifice scheme often accompanies the emotional deprivation scheme (28). In a study conducted with chronic pain patients, it was reported that emotional deprivation in the total sample and self-sacrifice in women predicted pain severity (8). Self-sacrifice individuals are also outward-oriented patients who provide support to their environment at the expense of giving up their own needs. Turning to their own needs may even cause them to feel guilty (29). The intense existence of this schema and

the failure to receive the expected response from time to time may cause negative emotions and burnout in the long run.

Our regression analysis results indicate that the emotional deprivation and vulnerability to harm schemas predict FIQ scores. In a recent study, overall higher scores were found on the schemas in somatization disorder, but the vulnerability to harm schema was reported to be related to somatization when depressive symptoms were controlled (16).

Vulnerability to harm beliefs can cause a person to catastrophize their bodily problems and consequences. Catastrophizing pain, fear, and avoidance have an important role in chronic pain (30). Patients with this schema may experience a desperate and exaggerated fear that a disaster will come at any moment. This disaster can be a medical illness, emotional or external problem such as an earthquake. Their parents can typically be expected to be overprotective or uncaring parents (28). Patients with pronounced vulnerability to harm schemas may experience more severe fibromyalgia complaints. At the same time, especially undetected sources of pain may activate patients' beliefs that they will not recover and may activate this schema.

Emotional deprivation is the belief that one's emotional support needs will not be adequately met by others. A lack of attention is conceptualized as a lack of empathy and a lack of protection. One of the strategies for coping with this schema is to constantly focus on the needs of others, thus ignoring their own needs being met. Psychosomatic complaints such as pain, gastrointestinal problems, and fatigue are common in patients with this schema (28). Secondary gains can also serve the emotional deprivation scheme. Patients with a pronounced emotional deprivation schema have less belief that they will receive outside help. This could be another alternative explanation of the pessimism/negativity schemas.

It has been shown that childhood negative experiences can alter neural networks and their function in a developing brain (31). It is accepted that these experiences are associated with fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and psychosomatic disorders (32).

Our findings point to the importance of schemas in patients with fibromyalgia. Fibromyalgia is a disease of unclear etiology and has been associated with psychological factors in many studies. In this sense, this study from the perspective of schema theory draws attention to possible treatment targets.

In summary, patients with a diagnosis of fibromyalgia who applied to a physical therapy and rehabilitation clinic were discussed in this study. The age range typically suits fibromyalgia patients. In the light of the recommendations of previous studies, the control group was also included in this study (8). Among our limitations are that the study was designed as cross-sectional and based on self-report scales. Therefore, studies with larger participants and longitudinal planning may be beneficial. In addition, the role of anxiety and depression symptoms in this relationship should be clarified.

Nevertheless, our findings may be useful as an EMS evaluation in fibromyalgia patients compared to the control group.

5. Conclusion

According to our results, many EMS were found to be more severe in fibromyalgia patients compared to the control group. We suggest that early experiences may be important in patients with fibromyalgia, as well as other chronic pain conditions. A multidimensional approach in the treatment of fibromyalgia can contribute to the treatment process. We, therefore, draw attention to the importance of EMS from a schema theory perspective and suggest that they may be a potential target of intervention.

- ❖ *Presented as an oral presentation at the 28th National Physical Medicine and Rehabilitation Congress with International Participation.*

REFERENCES

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* 1990;33:160-72.
2. Bucourt E, Martailé V, Mulleman D, et al. Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2017;84:203-7.
3. Kool MB, van de Schoot R, García IL-C, et al. Measurement invariance of the Illness Invalidation Inventory (3* I) across language, rheumatic disease and gender. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:551-6.
4. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:318-28.
5. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain.* 2003;7:113-9.
6. Walker E, Keegan D, Gardner G, et al. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med.* 1997;59:572-7.
7. Schofferman J, Anderson D, Hines R, et al. Childhood psychological trauma and chronic refractory low-back pain. *Clin J Pain.* 1993;9:260-5.
8. Saariaho TH, Saariaho AS, Karila IA, et al. Early maladaptive schemas in Finnish adult chronic male and female pain patients. *Scand J Pain.* 2010;1:196-202.
9. Sansone RA, Pole M, Dakroub H, et al. Childhood trauma, borderline personality symptomatology, and psychophysiological and pain disorders in adulthood. *Psychosomatics.* 2006;47:158-62.
10. Davis DA, Luecken LJ, Zautra AJ. Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood?: a meta-analytic review of the literature. *Clin J Pain.* 2005;21:398-405.
11. Young JE. Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach. Professional Resource Press/Professional Resource Exchange: 1999.
12. Bach B, Bernstein DP. Schema therapy conceptualization of personality functioning and traits in ICD-11 and DSM-5. *Curr Opin Psychiatry.* 2019;32:38-49.
13. Arntz A, Van Genderen H, Drost J. Schema therapy for borderline personality disorder. Wiley Online Library: 2009.
14. Saariaho TH, Saariaho AS, Karila IA, et al. Early maladaptive schemas in Finnish adult chronic pain patients and a control sample. *Scand J Psychol.* 2011;52:146-53.
15. Saariaho T, Saariaho A, Karila I, et al. Early maladaptive schema factors, pain intensity, depressiveness and pain disability: An analysis of biopsychosocial models of pain. *Disabil Rehabil.* 2012;34:1192-201.
16. Henker J, Keller A, Reiss N, et al. Early maladaptive schemas in patients with somatoform disorders and somatization. *Clin Psychol Psychother.* 2019;26:418-29.

17. Ribas KHdS, Ribas VR, Barros SSM, et al. The participation of Early Maladaptive Schemas (EMSs) in the perception of pain in patients with migraine: A psychological profile. *Dement Neuropsychol.* 2018;12:68-74.
18. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol.* 1991;18:728-33.
19. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
20. Young JE, Brown G. Young Schema Questionnaire-Short Form; Version 3. *Psychol Assess.* 2005.
21. Soygüt G, Karaosmanoğlu A, Çakır Z. Erken Dönem Uyumsuz Şemaların Değerlendirilmesi: Young Şema Ölçeği Kısa Form-3'ün Psikometrik Özelliklerine İlişkin Bir İnceleme. *Turk Psikiyatri Derg.* 2009;20.
22. Pulido-Martos M, Luque-Reca O, Segura-Jiménez V, et al. Physical and psychological paths toward less severe fibromyalgia: A structural equation model. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63:46-52.
23. Bucourt E, Martailé V, Goupille P, et al. A comparative study of fibromyalgia, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and Sjögren's syndrome; Impact of the disease on quality of life, psychological adjustment, and use of coping strategies. *Pain Med.* 2021;22:372-81.
24. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117.
25. Arıcı, Ö. E., Karaca, B. K., & Dönmez, B. K. (2021). Fibromiyalji sendromu tanısı alan ve almayan hastaların erken dönem uyumsuz şemalar açısından karşılaştırılması. *Klinik Psikoloji Dergisi.* 2021; 128-144
26. Bach B, Lockwood G, Young JE. A new look at the schema therapy model: organization and role of early maladaptive schemas. *Cogn Behav Ther.* 2018;47:328-49.
27. Beck JS, Beck AT. Cognitive therapy: Basics and beyond. Guilford press New York: 1995.
28. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. Schema therapy: A practitioner's guide. *Guilford Press:* 2003.
29. Arntz A, Jacob G. Schema therapy in practice: An introductory guide to the schema mode approach. John Wiley & Sons: 2017.
30. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000;85:317-32.
31. Hambrick EP, Brawner TW, Perry BD. Timing of Early-Life Stress and the Development of Brain-Related Capacities. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:183.
32. Roelofs K, Spinhoven P. Trauma and medically unexplained symptoms towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. *Clin Psychol Rev.* 2007 ;27:798-820.

Türkiye’de 2009-2019 Yılları Arasındaki Ölüm Nedenlerinin TÜİK Verilerine Göre İncelenmesi

The Analysis of Causes of Death in Turkey Between 2009-2019 According to TUIK Data

Mine Tepetaş, Didem Arslantaş, Alaettin Ünsal

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet

Bu çalışma ülkemizde 2009-2019 yılları arasında gerçekleşen ölümleri inceleyerek, Türkiye’de en sık ölüm nedenlerini ve ölümlerin yaş grubunu ve cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu ve mevsime göre gösterdiği değişiklikleri belirlemek amaçlandı. Tanımlayıcı tipte planlanan çalışma 25.05.2021-07.06.2021 tarihleri arasında TÜİK internet sitesinde yer almakta olan 2009-2019 yılları arasındaki 15 yaş ve üzeri ölümlere ait istatistikler incelenerek gerçekleştirildi. Ölüm istatistikleri incelendiğinde en sık ölüm nedeninin dolaşım sistemi hastalıkları olduğu ve görülme sıklığının da giderek azaldığı saptandı. Ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubunun dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları ve endokrin beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar için 74-85 yaş olduğu gözlemlendi. Kış mevsiminde görülen ölüm oranlarının diğer mevsimlerde görülen ölüm oranlarından daha yüksek olduğu belirlendi. Ölenlerin yasal medeni durumlarına bakıldığında kadınlarda dul ya da boşanmış olanlarda erkeklerde ise evli olanlarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Öğrenim durumuna göre değerlendirme yapıldığında ise ölümlerinin çoğunun ilkökul ve altı öğrenim düzeyine sahip bireyler olduğu ve öğrenim düzeyi arttıkça ölüm oranlarının azaldığı belirlendi. Bu çalışmayla en sık ölüm nedeninin dolaşım sistemine bağlı hastalıklar olduğu, ölümlerin en sık ortalama 74-85 yaş aralığında gerçekleştiği, ölümlerin kış mevsiminde diğer mevsimlerden daha fazla olduğu, ölümlerin kadınlarda boşanmış ya da dul olanlarda daha fazla iken erkeklerde evlilerde daha fazla olduğu ve öğrenim düzeyi arttıkça ölümlerin azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler sağlık yöneticileri ve politika belirleyiciler tarafından sağlığın iyileştirilmesi ve geliştirilmesi için yardımcı olacaktır. Ölümlere en sık neden olan hastalıklara yönelik olarak halkın bilinçlendirilmesi, sağlık okuryazarlığının sağlanması, koruyucu tedbirler alınması, ölüm oranlarının artmasına neden olan risk faktörlerinin düzeltilmesi ve azaltılmasını sağlayan çalışmaların gerçekleştirilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ölüm nedenleri; ölüm oranları; TÜİK; istatistik

Abstract

In this study, it was aimed to examine the deaths that occurred in our country and to determine the most common causes of death in Turkey and the changes in deaths according to age group, gender, marital status, education level and season between 2009-2019. The study, which was planned as a descriptive study, was carried out by examining the statistics of deaths aged 15 and over between the years 2009-2019 on the TUIK website between 05.25.2021-06.07.2021. When the death statistics were examined, it was determined that the most common cause of death was diseases of the cardiovascular system and its incidence was gradually decreasing. It was observed that the most common age group with deaths was between the ages of 74-85. It was determined that the mortality rates in the winter season were higher than the death rates in other seasons. Considering the legal marital status of the deceased, it was found that the death rate was higher in women who were widowed or divorced and the death rate was higher in men who were married. When the education level was evaluated, it was determined that most of the deaths were individuals with primary school or less education level and the higher the education level, the lower the mortality rate. In this study, it was determined that the most common cause of death was cardiovascular system diseases, deaths occurred most frequently in the range of 74-85 years, deaths were higher in winter than in other seasons and higher in women who were divorced or widowed, while it was more in married people in men, the death rate decreased as the education level increased. The data will be helpful for health managers and policymakers to develop and improve health. It was concluded that it would be appropriate to raise public awareness, ensure health literacy, take preventive measures, correct and reduce the risk factors that cause increased mortality.

Keywords: ACSL4; ferroptosis; GPx4; obesity; oxidative stress; lipid peroxidation

Correspondence:

Mine TEPETAŞ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: minetepetas@gmail.com

Received 27.07.2021 Accepted 01.10.2021 Online published 01.10.2021

1. Giriş

Sağlık ile ilgili alanlarda elde edilen istatistiksel veriler ve bunlar sonucunda edinilen objektif göstergeler; toplumların sağlık düzeylerinin saptanması, sağlıkla ilgili önceliklerin belirlenebilmesi, sağlık hizmetlerinin planlanabilmesi, hizmet sunumunun başarısının değerlendirilmesi ve karşılaştırma yapılabilmesi için önemlidir. Bu amaçlar doğrultusunda genellikle doğurganlık, ölümlülük ve hastalık göstergeleri kullanılmaktadır(1). Ölümlülük, sağlık bakım hizmetlerinin etkililik derecesini ve sağlık bakım hizmetlerine olan ihtiyacın düzeyini gösterir. Ölümle ilgili çalışmalar, ölüm ile nüfus büyüklüğünü, kompozisyonunu ve dağılımını ve bunların birbiri ile ilişkileri ile ölümlerle ilgili olan kim, nasıl, neden ve ne zaman konularını işler(2). İyi işleyen sağlık sistemlerine sahip olabilmek için ülkelerin her yıl kaç kişinin doğduğunu, kaç kişinin öldüğünü ve bunların ölümlerinin ana nedenlerini doğru olarak bilmeleri gerekir. Ölümler sayılmadığında ve ölüm nedenleri belgelenmediğinde, hükümetler etkili halk sağlığı politikaları planlayamaz, doğru müdahaleleri yapamaz veya etkilerini ölçemez. Yaşa, cinsiyete ve nedene göre ölümler hakkındaki bilgiler, halk sağlığı ile ilgili tüm konuların planlamasının temel taşıdır(3).

Nüfus kayıtları, ülkelerin sürekli ve eksiksiz olarak doğum, ölüm ve insanların medeni durum kaydını tutma yöntemidir. Küresel olarak, 56 milyon yıllık ölümün üçte ikisi (38 milyon) hala kayıtlı değil ve her yıl dünyadaki doğumların neredeyse yarısının kayıt altına alınmadığı bildirilmiştir(2). Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) kaynaklarına göre Amerika'da nüfus kayıtlarının online olarak kaydedilmesi ve paylaşılması 2008 yılında başlamıştır(4). Ülkemizde ise 2009 yılına kadar ölüm istatistikleri 'Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Ölüm İstatistik Formu' isimli belgenin elle doldurulması ve yerinde fiziki olarak saklanması ile tutulurken 2009 yılından itibaren ölüm istatistikleri Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (ICD-10) kodlarıyla sınıflandırılarak TÜİK tarafından kayıt altına alınmakta yayınlanmaktadır(5-7). Bu sayede ölüm istatistiklerinin daha tutarlı ve objektif olarak değerlendirilebilmesi

sağlanmış ve olası veri kayıplarının önüne geçilmiştir. Bu kayıt sistemi değişikliği ile 2009 yılında 2008 yılına göre ölüm sayısında sadece %4,0'lık bir artış meydana gelmesine rağmen, ölüm nedenleri çeşitliliğinin %59,6 oranında artış olmuştur(8). Böylece var olan ölüm istatistik verileri ile yaşa, cinsiyete ve diğer bazı değişkenlere göre ölüm nedenleri ve bunlarda zaman içerisinde olan değişikliklerin net olarak değerlendirilebilmesi sağlanmış ve buna uygun önceliklerin ve müdahalelerin belirlenmesi kolaylaşmıştır.

Halk sağlığında öncelik belirlenirken yalnızca sağlık sorunlarının mevcut boyutundan değil, bunlardaki eğilimlerden de haberdar olunmalıdır. Bu yönelimler bir ölüm nedeninin artıp azaldığı, mevcut hastalık kontrol çabalarının işe yarayıp yaramadığı veya yetersiz olup olmadığı konusunda önemli bilgilerdir(9). Ölüm nedeni istatistikleri; ölümlülük modellerini yer ve zaman ayırımında açıklamada, nüfus projeksiyonlarının oluşturulmasında, halk sağlığı programlarının desteklenmesinde ve araştırmalar için hipotez kurulmasında önemli bir veri kaynağıdır. Ayrıca, halk sağlığı politikalarının belirlenmesi için gerekli bir veri olup, halk sağlığı istatistikleri sisteminin temelini oluşturmaktadır(5).

Bu çalışmada ülkemizde 2009-2019 yılları arasında gerçekleşen ölümlerin nedenlerini TÜİK verilerine göre inceleyerek, Türkiye'de en sık ölüm nedenini, ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubunu ve cinsiyeti, ölüm oranlarının medeni durum, öğrenim durumu ve mevsime göre gösterdiği değişiklikleri belirlemek amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız 25.05.2021-07.06.2021 tarihleri arasında, TÜİK internet sitesinde yer almakta olan ölüm istatistikleri incelenerek gerçekleştirilmiş tanımlayıcı tipte bir araştırmadır(5). 2009 yılından beri Merkezi Nüfus İdaresi Sistemi (MERNİS) ile ölüm kayıtları online olarak tek bir çatı altında toplanmaya başlanmıştır(10). Bu nedenle TÜİK internet sitesinde bulunan veriler 2009 yılı itibari ile başlamaktadır. Çalışmamıza

2009-2019 yılları arasındaki ölüm istatistiklerine göre Türkiye'deki 15 yaş ve üzeri ölümler alınmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır (25.05.2021-07).

Kullanılan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak Microsoft Office Excel programında ve IBM SPSS (Versiyon 15.0) istatistik paket programında değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Araştırmamızda ölümler; seçilmiş ölüm nedenleri, yaş grupları, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu, seçilmiş bölge birimleri ve mevsim açısından incelenmiştir. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde ve ortalama değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile test edildikten sonra karşılaştırmalarda tek değişkenli Ki-kare testi kullanılmıştır.

3. Bulgular

TÜİK internet sitesinde yer alan 2009-2019 yılları arasındaki ölüm istatistikleri seçilmiş ölüm nedenlerine göre incelendiğinde ölümlere en çok yol açan nedenin dolaşım sistemi hastalıkları olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla iyi ve kötü huylu tümörler ve solunum sistemi hastalıkları izlemektedir. İncelediğimiz zaman dilimi içerisinde geçen sürede dolaşım sistemi hastalıkları, iyi ve kötü huylu tümörler ve endokrin, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklarda azalma gözlenirken; solunum sistemi ve sinir sistemi ve duyu organları hastalıklarında artma gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Seçilmiş ölüm nedenleri ve yaş gruplarına göre 2009-2019 yıllarında olan ölümleri incelediğimizde; dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları ve endokrin beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklara bağlı ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubunun 75-84 yaş olduğu gözlemlendi. Ancak sinir sistemi ve duyu organları hastalıklarının en sık görüldüğü yaş grubunun 2017, 2018 ve 2019 yılları için 85 yaş ve üstü yaş grubu ile yer değiştirdiği izlendi. İyi ve kötü huylu tümörlerde incelediğimiz yılların

tamamı için ölümlerin en sık gözlemlendiği yaş grubu 65-74 yaş grubunda olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmelere bağlı ölümlerde ise oranların 2009 ve 2011 yılları hariç diğer yıllarda 35 yaş ve altında daha yüksek olduğu belirlendi (2009 ve 2011 yıllarında ise ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubu 75-84 yaştır).

Ölümlerin mevsimlere göre incelenmesi yapıldığında kış aylarında (Aralık, Ocak, Şubat) gerçekleşen ölümlerin 2010 ve 2015 yılları hariç ele alınan tüm yıllarda oransal olarak daha fazla olduğu saptandı (Tablo 3), (2010 yılında en çok ölüm yaz mevsiminde ve 2015 yılında en çok ölüm ilkbahar mevsiminde gerçekleşmiştir).

2009-2019 yılları arasında gerçekleşen ölümler yasal medeni durum ve cinsiyete göre incelendiğinde, yasal medeni durumu evli olanlarda ölümlerin erkek cinsiyette, yasal medeni durumu dul ya da boşanmış olanlarda ise ölümlerin kadın cinsiyette oldukları gözlemlendi (Tablo 4).

TÜİK internet sitesinde verilmiş olan öğrenim durumuna göre ölüm verileri 2015-2019 yıllarını kapsıyordu. Bu veriler incelendiği zaman gerçekleşmiş olan ölümleri büyük oranda ilköğretim ve altı öğrenim düzeyine sahip bireylerin oluşturduğu görüldü (%78,37). Ayrıca öğrenim düzeyleri arttıkça ölümlerinde oransal olarak azaldığı tespit edildi (Tablo 5).

4. Tartışma

Dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı ölümler Türkiye'de ilk sırada yer almaktadır. 2009 yılından 2019 yılına kadar geçen süreye bakıldığında bu hastalık grubu ilk sıradaki yerini korumaktadır. Bununla beraber ülkemizde dolaşım sistemi hastalıkları nedenli ölümlerin oranları azalma göstermektedir (Tablo 1). Dolaşım sistemi hastalıkları, tüm dünyada 1 numaralı ölüm nedenidir ve yılda tahmini olarak 17,9 milyon kişinin hayatını kaybetmesine neden olmaktadır. Bu da dünyada gerçekleşen ölümlerin her yıl ortalama %31,0'inin bu nedenlere bağlı olduğunu göstermektedir (11). Son 20 yılda dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanan mortalite gelir düzeyi yüksek

ülkelerde azalmaktadır. Nüfusun tamamını kapsayan birincil önleme ve kişisel müdahalelerin birlikte etkili olduğu görülmektedir(12). İngiltere’de 1981’den 2000 yılına kadar koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerde belirgin bir azalma olmuştur. Bu azalmanın yaklaşık %42.0’si tedaviyle ilişkiliyken geri kalan yaklaşık %58.0’i nüfusun tamamını kapsayan risk faktörlerini azaltmaya yönelik çalışmalara bağlı olduğu belirtilmektedir(13).

Yapılan çalışmada dolaşım sistemi hastalıkları nedeni ölümlerle beraber iyi ve kötü huylu tümörler ve endokrin, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklara bağlı ölümlerin oranlarında da azalma görülmektedir ($p<0,001$) (Tablo1). Dünyada her 5 kişiden biri yaşamları boyunca kansere yakalanmakta ve 8 erkekte 1’i ve 11 kadından 1’i kanser nedeniyle yaşamını kaybetmektedir(14). Ayrıca 2017’de yapılan bir araştırmayla Dünya’da diyet risklerine bağlı 11 milyon ölümün (yetişkinler arasındaki tüm ölümlerin% 22.0’si) gerçekleştiği rapor edilmiştir(15). Kanser insidansında tüm dünyada artış gözlenmesine rağmen, kanserlere bağlı ölüm oranlarında azalma görülmektedir(16). Amerika’da yapılan bir çalışmada 1990’ların başından bu yana kanser ölüm oranlarında düşüş olduğu belirtilmiştir(17).

Bu değişimlerin gerçekleşmesindeki nedenler arasında iyi ve kötü huylu tümörler ve endokrin, beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklar için yeni tanı yöntemleri geliştirilmesi ve tedavi yöntemlerinin gelişmesinin payı sayılabilir. Ancak bu oranlarda gerçekleşen düşüşlerde asıl etkili olan müdahalelerin hasta olan daha az sayıdaki bireyle ilgili müdahalelerden ziyade sağlıklı bireyleri de kapsayacak şekilde daha büyük topluluklara ulaşılması ile mümkün olabileceği unutulmamalıdır. Bu noktadan yola çıkarak bireylere yönelik yapılan sağlık eğitimleri, bilinçlendirme çalışmaları, sağlıklı yaşamı ve sağlıklı beslenmeyi teşvik edici faaliyetler, fiziksel aktivitenin öneminin anlatılması, kanser önleyici ve erken tanıya yönelik alınan önlemler gibi koruyucu halk sağlığı uygulamalarının etkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmada dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları ve endokrin beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklara bağlı ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubunun 75-84 yaş olduğu görülmektedir(Tablo 2). Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de doğuştan beklenen yaşam süresi artmıştır. Bu durum yaşa bağlı hastalık oranlarında meydana gelebilecek artışı ve yaşlılar için gerekebilecek sağlık bakım ihtiyacının daha fazla olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır(18). Bunun doğal bir sonucu olarak sağlıklı yaşlanma gibi kavramların önemi daha da artmaktadır.

İyi ve kötü huylu tümörlere bağlı ölümlerin en sık gözlemlendiği yaş grubu 65-74 yaş olarak izlenmiştir(Tablo 2). Diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi iyi ve kötü huylu tümörlerin yaşlı popülasyonu daha çok etkilemesine rağmen bu hastalık grubuna bağlı ölümler daha genç yaş gruplarında yüksek olarak görülmektedir.

Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmelere bağlı ölümlerde ise oranların 35 yaş ve altında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu yaş grubundaki bireyler orta ve ileri yaş grubundaki bireylere göre yaşam tarzları ve dış ortamlarda daha çok bulunmaları nedeniyle daha yatkın olabilirler. Oysa bu ölümler alınacak tedbirlerle engellenebilir ölümlerdir. Ülkemizde dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmelere bağlı ölümler genç bireylerde ve çocuklarda daha fazla görülmektedir(5). Dünya geneline bakıldığında da çocuklarda ve genç bireylerde en sık ölüm nedeni olarak dışsal yaralanmalar ve zehirlenmeler görülmektedir(19). Bu durum konunun önemini daha da artırmaktadır. Topluma yönelik yapılacak sağlık eğitimi faaliyetleri, bilinçlendirme çalışmaları başta olmak üzere konuyla ilgili tüm koruyucu ve önleyici çalışmaların yapılması önerilebilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre ölüm oranları genel olarak kış aylarında daha yüksektir(Tablo 3). Becker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ölüm nedenleri toplumlar arasında mevsimsel farklılıklar göstermekle birlikte toplam ölümlerin kış aylarında daha yüksek oranda görüldüğü rapor edilmiştir(20). Kış aylarında, özellikle kronik

solunum yolu hastalıklarındaki ve akut solunum yolu enfeksiyonlarındaki artışlar ölümlerin en sık nedenlerindedir(21). Yaz aylarında ise özellikle sıcak havaya bağlı nedenlerden dolayı meydana gelen hastalıklar konusunda dikkatli olmak gerekir(22). Halkın bu konularda bilgilendirilmesi ve korunmaya yönelik tedbirlerin alınması önem arz etmektedir.

Ölümler yasal medeni durum ve cinsiyete göre incelendiğinde, ölen erkeklerin daha fazla oranda evli oldukları, ölen kadınların ise daha fazla oranda dul ya da boşanmış oldukları gözlemlenmiştir(Tablo 4). Kadınların erkeklere oranla daha uzun yaşıyor olması bu durumu desteklemektedir. Ayrıca eşi ölen ya da eşinden boşanmış kadınlar genelde yalnız yaşamayı tercih ederken, eşi ölen ya da eşinden boşanmış erkekler kadınlara göre daha sık tekrar evlenebilmektedir(23). Erkeklerde risk alma davranışlarının daha fazla olması, stres faktörleriyle daha sık karşılaşabilmeleri gibi faktörler de erkeklerde daha erken yaşta ölümün nedenleri olabilir(24).

İlkokul ve altı öğrenim düzeyine sahip bireylerin ölüm oranları (%78,37) diğer öğrenim düzeylerine sahip bireylerin ölüm oranlarından (%21,63) yüksektir. Öğrenim durumuna göre ölüm oranları yıllara göre incelendiği zaman her geçen yıl ilkökul ve altı öğrenim düzeyine sahip bireylerin ölüm oranları azalırken, diğer tüm öğrenim düzeylerindeki bireylerin ölüm oranları artmaktadır(Tablo 5). Bu da ülkemizde eğitim öğretimin yaygınlaştırılması ile ilgili çalışmaların etkili olmuş olabileceğini düşündürmektedir. İlkokul ve altı öğrenim düzeyine sahip bireylerin ölüm oranlarının diğer öğrenim düzeylerine sahip bireylere göre yüksek olmasının nedenleri olarak; bu kişilerin çoğunlukla ileri yaş gruplarına dahil bireyler olmaları, sosyoekonomik durumlarının çok iyi olmayabileceği ve buna bağlı ağır işlerde çalışma, yeterli beslenememe, sağlık hizmetlerinden yeterince yararlanamama, barınma ve hijyen koşullarıyla ilgili sorunlar yaşama gibi ölüm oranlarının daha fazla olmasına neden olabilecek etkenlere maruz kalmaları düşünülebilir(25). Her geçen yıl bireylerin öğrenim düzeylerinin artmasıyla ilkökul ve

altı öğrenim düzeyine sahip birey sayısı da azalmaktadır. Ayrıca öğrenim düzeyleri arttıkça ölümlerinde oransal olarak azaldığı tespit edilmiştir(Tablo 5). Öğrenim düzeyi arttıkça kişilerin sağlıklı yaşam, sağlık okuryazarlığı, hastalık, koruyucu tedbirler, önleme, tarama programları gibi konularda bilinç seviyelerinde artış olduğu; gerek duydukları zaman sağlıkları ve kendileriyle ilgili bilgiye, sağlık hizmetine ve sağlık profesyoneline ulaşma becerilerini etkilediği düşünülebilir(25).

5. Sonuç

Yapılan bu çalışma sonucunda Türkiye’de de dünyada olduğu gibi en sık ölüm nedeni dolaşım sistemi hastalıklarıdır ve bu nedenin görülme sıklığı yıllara göre azalma eğilimindedir. Ölümlerin en sık görüldüğü yaş grubunun genel olarak 74-85 yaş olduğu gözlemlendi. Kış mevsiminde görülen ölüm oranlarının diğer mevsimlerde görülen ölüm oranlarından daha yüksek olduğu belirlendi. Ölenlerin yasal medeni durumlarına bakıldığında kadınlarda dul ya da boşanmış olanlarda erkeklerde ise evli olanlarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Öğrenim durumuna göre değerlendirme yapıldığında ise ölümlerin çoğunun ilkökul ve altı öğrenim düzeyine sahip bireyler olduğu ve öğrenim düzeyi arttıkça ölüm oranlarının azaldığı belirlendi.

Bu çalışmayla Türkiye’de 2009-2019 yılları arasında gerçekleşen ölümlerin sayı-oran, neden, sosyodemografik özellikler gibi faktörlere göre incelemesi yapılmıştır. Sağlıkla ilgili hizmetlerin planlanması ve düzenlenmesi için kullanılan verilerin en önemlisi ölüm istatistikleridir. Bu çalışmadan elde edilen veriler sağlık yöneticileri ve politika belirleyiciler tarafından sağlığın iyileştirilmesi ve geliştirilmesi için yardımcı olacaktır. Ölümlere en sık neden olan hastalıklara yönelik olarak halkın bilinçlendirilmesi, sağlık okuryazarlığının sağlanması, koruyucu tedbirler alınması, ölüm oranlarının artmasına neden olan risk faktörlerinin düzeltilmesi ve azaltılmasını sağlayan çalışmaların gerçekleştirilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

TÜİK 2009-2019 Yılı Ölüm Nedenleri

Tablo 1. Ölüm nedenlerinin yıllara göre dağılımı (%)

Ölüm Nedeni	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dolaşım Sistemi Hastalıkları	111330	116087	120467	121113	142583	153068	158704	165507	166719	160743	159826
	42,22	41,66	40,60	39,65	41,71	42,17	42,10	41,45	41,29	39,23	38,04
İyi Hüyü ve Kötü Hüyü Tümörler	58660	63237	66804	68608	75776	77350	78476	80918	81171	81725	79603
	22,25	22,70	22,51	22,46	22,17	21,31	20,82	20,27	20,10	19,95	18,95
Solunum Sistemi Hastalıkları	24062	23787	30748	30491	34599	39895	43085	48465	49383	51690	55874
	9,13	8,54	10,36	9,98	10,12	10,99	11,43	12,14	12,23	12,62	13,30
Sinir Sistemi ve Duyu Organları Hastalıkları	7457	9971	10753	12844	13655	15518	18039	19077	19531	19741	19141
	2,83	3,58	3,62	4,21	3,99	4,27	4,79	4,78	4,84	4,82	4,56
Endokrin, Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları	17386	18520	19155	18819	19619	18917	19398	20272	19799	19552	18724
	6,59	6,65	6,46	6,16	5,74	5,21	5,15	5,08	4,90	4,77	4,46
Dışsal Yaralanma Nedenleri ve Zehirlenmeler	10292	11696	11607	12050	18491	18295	17315	19783	20016	18539	15063
	3,90	4,20	3,91	3,95	5,41	5,04	4,59	4,95	4,96	4,52	3,59
Diğer	34492	35335	37200	41509	37096	39952	41912	45260	47172	49254	48327
	13,08	12,68	12,54	13,59	10,85	11,01	11,12	11,34	11,68	12,02	11,50
Toplam	263679	278633	296734	305434	341819	362995	376929	399282	403791	409735	420117
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Dolaşım Sistemi Hastalıkları $X^2=32999,84$, $P<0,001$; *İyi Hüyü ve Kötü Hüyü Tümörler* $X^2=8890,182$, $P<0,001$; *Solunum Sistemi Hastalıkları* $X^2=32439,84$, $P<0,001$; *Sinir Sistemi ve Duyu Organları Hastalıkları* $X^2=12804,56$, $P<0,001$; *Endokrin, Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları* $X^2=311,707739$, $P<0,001$ (Tek değişkenli Ki-Kare analizi)

Tablo 2. Seçilmiş ölüm nedenlerinin 65 yaş ve üstü yaş gruplarına göre dağılımı

Ölüm Nedeni	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Dolaşım Sistemi Hastalıkları											
65-74	24983	25836	26429	26250	29508	31047	32345	33493	33280	31764	32176
%	29,10	28,47	27,75	27,32	25,71	25,10	25,10	25,03	24,73	24,39	24,66
75-84	43228	44509	45796	45187	52661	55687	56358	57113	55704	49529	51464
%	50,36	49,05	48,08	47,03	45,87	45,02	43,73	42,69	41,40	38,02	39,45
85+	17631	20391	23031	24640	32625	36947	40166	43184	45568	48967	46816
%	20,54	22,47	24,18	25,65	28,42	29,87	31,17	32,28	33,87	37,59	35,89
İyi Huylu ve Kötü Huylu Tümörler											
65-74	15523	16896	18102	18721	20620	20971	21728	22740	23060	23386	23587
%	48,89	48,47	48,52	48,18	47,50	47,08	47,30	47,62	47,92	48,56	48,08
75-84	13713	14992	15644	16025	17933	18355	18375	18888	18749	17641	18493
%	43,19	43,01	41,93	41,24	41,31	41,20	40,00	39,56	38,96	36,63	37,70
85+	2515	2968	3562	4110	4853	5222	5829	6123	6317	7131	6976
%	7,92	8,52	9,55	10,58	11,18	11,72	12,69	12,82	13,13	14,81	14,22
Solunum Sistemi Hastalıkları											
65-74	6026	5878	7641	7339	7981	8752	9436	10410	10442	11561	10861
%	31,66	29,90	29,93	28,74	27,70	25,87	25,99	25,59	24,70	24,09	24,52
75-84	9766	10004	12588	12419	13746	16041	16829	18470	18535	19145	18491
%	51,31	50,88	49,31	48,63	47,70	47,42	46,35	45,41	43,84	39,89	41,75
85+	3240	3779	5300	5780	7090	9033	10046	11798	13301	17293	14934
%	17,02	19,22	20,76	22,63	24,60	26,70	27,67	29,00	31,46	36,03	33,72
Sinir Sistemi ve Duyu Organları Hastalıkları											
65-74	1250	1645	1663	1906	1712	1982	2261	2187	2191	2185	2285
%	21,96	20,67	18,94	18,02	15,08	15,09	14,49	13,29	12,96	13,15	13,25
75-84	3148	4347	4553	5366	5528	6063	7035	7239	7053	6033	6663
%	55,30	54,62	51,86	50,73	48,70	46,17	45,10	44,01	41,72	36,31	38,63
85+	1295	1966	2564	3305	4110	5086	6303	7024	7660	8399	8299
%	22,75	24,70	29,20	31,25	36,21	38,73	40,41	42,70	45,31	50,54	48,12
Endokrin, Beslenme ve Metabolizmayla İlgili											
65-74	4887	5165	5240	5139	5193	4707	4926	5066	4887	4608	4679
%	37,28	36,35	35,63	35,33	34,26	31,97	32,07	31,72	31,19	30,69	30,02

Hastalıklar	75-84	6460	6974	7128	6890	6888	6670	6713	6819	6589	5708	6284
%		49,28	49,07	48,46	47,36	45,44	45,30	43,71	42,70	42,05	38,02	40,31
85+		1761	2072	2340	2518	3076	3347	3720	4086	4192	4697	4625
%		13,43	14,58	15,91	17,31	20,29	22,73	24,22	25,58	26,76	31,29	29,67
Dışal Yaralanma Nedenleri	65-74	1069	1150	1126	1208	1816	1783	1728	1872	1866	1655	1916
%		28,82	30,14	28,42	30,14	32,69	30,20	29,33	31,66	32,02	32,96	33,54
ve Zehirlenmeler	75-84	1774	1717	1792	1707	2270	2456	2387	2242	2210	1752	2008
%		47,83	45,01	45,23	42,59	40,86	41,60	40,51	37,92	37,92	34,89	35,15
85+		866	948	1044	1093	1469	1665	1777	1798	1752	1614	1788
%		23,35	24,85	26,35	27,27	26,44	28,20	30,16	30,41	30,06	32,14	31,30

Tablo 3. Ölümlerin mevsimlere göre dağılımı(%)

Mevsim	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
İlkbahar	95456	90216	92928	92876	91567	97050	106405	100377	105330	104782	107546
	25,82	24,62	24,70	24,67	24,55	24,82	26,24	23,73	24,69	24,57	24,67
Yaz	87514	95316	89307	93169	90496	96168	98729	103016	103066	105224	104293
	23,67	26,01	23,74	24,74	24,26	24,59	24,35	24,36	24,16	24,67	23,92
Sonbahar	87875	89617	90798	88027	91861	94762	97013	101299	101994	103904	100587
	23,77	24,45	24,14	23,38	24,62	24,23	23,92	23,95	23,91	24,36	23,07
Kış	98858	91322	103129	102448	99117	103111	103381	118272	116272	112539	123515
	26,74	24,92	27,42	27,21	26,57	26,36	25,49	27,96	27,25	26,39	28,33
Toplam	369703	366471	376162	376520	373041	391091	405528	422964	426662	426449	435941
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tablo 4. Ölümlerin yasal medeni durum ve cinsiyete göre dağılımı(%)

Yasal Medeni Durum	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Evli											
Toplam	183297	184754	190640	191554	191844	199008	206133	213906	215715	216568	221276
Erkek	55,49	55,07	54,63	54,64	54,79	53,79	53,40	52,91	52,71	52,86	52,67
Kadın	133805	134658	139300	140376	140524	145141	150669	156813	158569	159027	162676
	40,51	40,14	39,92	40,04	40,13	39,23	39,03	38,79	38,75	38,81	38,72
Dul/Boşandı	49492	50096	51340	51178	51320	53867	55464	57093	57146	57541	58600
	14,98	14,93	14,71	14,60	14,66	14,56	14,37	14,12	13,96	14,04	13,95
Toplam	126205	129886	136664	138217	138217	150145	158097	166648	170434	170385	176074
Erkek	38,21	38,71	39,16	39,42	39,47	40,59	40,95	41,22	41,65	41,59	41,91
Kadın	37125	37616	40641	41032	41032	44091	47150	49517	50909	50658	52769
	11,24	11,21	11,65	11,70	11,72	11,92	12,21	12,25	12,44	12,36	12,56
Toplam	89080	92270	96023	97185	97185	106054	110947	117131	119525	119727	123305
	26,97	27,50	27,52	27,72	27,75	28,67	28,74	28,98	29,21	29,22	29,35

Tablo 5. Ölümler oranlarının öğrenim durumuna göre dağılımı(%)

Eğitim durumu	2015	2016	2017	2018	2019
İlkokul ve altı	297917	313644	314636	311319	314965
	80,10	79,13	78,50	77,57	76,55
Ortaokul	32571	35785	38032	39288	42421
	8,76	9,03	9,49	9,79	10,31
Lise	25672	28640	29560	31119	33060
	6,90	7,23	7,37	7,75	8,03
Üniversite ve üstü	15786	18301	18599	19632	21021
	4,24	4,62	4,64	4,89	5,11
Toplam	371946	396370	400827	401358	411467
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

KAYNAKLAR

1. Tezcan S. Türkiye'de bebek ve çocuk ölümleri: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı; 1985.
2. WHO. Civil registration: Why counting births and deaths is important: World Health Organization; [cited 09.04.2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/civil-registration-why-counting-births-and-deaths-is-important>.
3. Güler Ç AL. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Palme Yayınları. Ankara2004 2004.
4. CDC. National Health Statistics Reports 2021 [09.04.2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/nhsr.htm>.
5. TÜİK. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019 2020 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>].
6. Akturan S, Gümüş B, Ömer Ö, Balandız H, Erenler AK. TÜİK verilerine göre Türkiye'de 2009 ve 2016 yılları arasındaki ölüm oranları ve nedenleri. Konuralp Tıp Dergisi. 2019;11:9-16.
7. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. British medical bulletin. 2009;92:7-32.
8. Okyay P, Bilgen MA, Dirlik M, Barutca S. Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi 2008-2009 yılı ölüm nedenleri istatistiklerinde değişim: bir müdahale çalışması. 2011.
9. Foreman KJ, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ. Modeling causes of death: an integrated approach using CODEm. Population health metrics. 2012;10:1-23.
10. Merkezi Nüfus İdaresi Sistemi (MERNİS). 2020 [Available from: <https://www.nvi.gov.tr/mernis>].
11. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) 2017 [Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))].
12. Şencan I, Keskinçilç B, Ekinci B, Öztemel A, Sarıoğlu G, Çobanoğlu N, et al. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2015-2020). TC Türkiye halk Sağlığı Kurumu, TC Sağlık Bakanlığı Yayın. 2015:1-63.
13. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. Bmj. 2005;331:614.
14. WHO. Global cancer observatory 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
15. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2019;393:1958-72.
16. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA oncology. 2019;5:1749-68.
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69:7-34.
18. Kahveci R, Aydın RM, Özşarı H, Dilmaç E. Sağlıklı yaşlanma ve kronik hastalıklar farkındalık projesi 2013.
19. WHO. WHO calls for stronger focus on adolescent health 2014 [Available from: <https://www.who.int/news/item/14-05-2014-who-calls-for-stronger-focus-on-adolescent-health>].
20. Becker S, Weng S. Seasonal patterns of deaths in Matlab, Bangladesh. International journal of epidemiology. 1998;27:814-23.
21. Dereköy S, Güçlü O. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. Klinik Tıp Aile Hekimliği.8:33-43.
22. Can G, Şahin Ü, Sayılı U, Dubé M, Kara B, Acar HC, et al., editors. 2013-2017 Yılları arasındaki aşırı sıcak hava dalgaları sırasında İstanbul'da mortalite artışı. 3 International 21 National Public Health Congress; 2019.
23. Demir A. Aile kalıplarındaki değişim ve farklılıkların çözümlenmesi.
24. Karahan TF, Sardoğan ME, Gençoğlu C, Yılan G. Lise öğrencilerinde trafik, madde kullanımı ve toplumsal konumla ilgili risk alma davranışı. Eğitim ve Bilim. 2010;31.
25. Toprakçı E, Meşe ÖF. Türkiye'de Bireylerin Eğitim Düzeyi ile Sağlığı Arasındaki İlişkisi: Ulusal Veriler Işığında Bir Analiz. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2019:118-43.

D Vitamini Düzeyleri ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Relationship Between Vitamin D Levels and Inflammation Markers

Eren Vurgun 

Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Özet

25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit (N/L) oranı parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Ek olarak, D vitamini eksikliği olan popülasyondaki inflamasyon belirteçlerinin yüksekliğinin ve eş zamanlı olarak inflamasyon belirteçleri yüksek olan popülasyondaki D vitamini eksikliğinin araştırılması amaçlandı. Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerindeki 49166 erişkin hastaya ait eş zamanlı olarak istenmiş olan 25(OH)D, CRP, ESR, lökosit sayısı ve N/L oranı sonuçları retrospektif olarak incelendi. Parameteler arasındaki korelasyonlar ve 25(OH)D eksikliği ve inflamasyon belirteçleri yükseklikleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi. İnflamasyon belirteçleri olan CRP, ESR, lökosit sayısı ve NLR ile 25(OH)D arasında zayıf düzeyde ters yönlü korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla; $r=-0,077$, $p<0,01$; $r=-0,036$, $p<0,01$; $r=-0,074$, $p<0,01$ ve $r=-0,074$, $p<0,01$). D vitamini eksiklik sınırı olarak 30 ng/mL kabul edildiğinde, 25(OH)D eksikliği olanların %63,2'sinde CRP düzeyleri normal iken, CRP yüksekliği olanların %85,6'sında 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$). Benzer olarak 25(OH)D eksikliği olanların %85,3'ünde lökosit sayısı normal iken, lökosit yüksekliği olanların %86,6'sında 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$). Ek olarak, 25(OH)D eksikliği olanların %42,7'sinde ESR düzeyleri normal iken, ESR yüksekliği olanların %84,1'inde 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$). Çalışmanın bulguları, D vitamini düşüklüğünün inflamasyona neden olmasından ziyade D vitamini düzeylerinin inflamasyonun sonucu olarak düşük olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, inflamasyon, inflamasyon belirteçleri, C-reaktif protein

Abstract

The aim of this study was to investigate the relationships between 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and inflammation markers such as C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count and neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio parameters. In addition, it was aimed to investigate the frequency of elevation of inflammation markers in vitamin D deficient population and thus frequency of vitamin D deficiency in the population with elevated inflammation markers. Simultaneously requested 25(OH)D, CRP, ESR, leukocyte count and N/L ratio results of 49166 adult patients between September 2017 and March 2020 were retrospectively analyzed. The correlations between parameters and the frequencies of 25(OH)D deficiency and elevated inflammation markers were evaluated. Weak inverse correlations were observed between 25(OH)D and inflammation markers such as CRP, ESR, leukocyte count and NLR ($r=-0,077$, $p<0,01$; $r=-0,036$, $p<0,01$; $r=-0,074$, $p<0,01$ and $r=-0,074$, $p<0,01$, respectively). When <30 ng/mL considered as the cut-off value for vitamin D deficiency; CRP levels were normal in 63.2% of those with 25(OH)D deficiency, while 85.6% of those with elevated CRP levels had 25(OH)D deficiency ($p<0,001$). Similarly, while the leukocyte count was normal in 85.3% of those with 25(OH)D deficiency, 86.6% of those with elevated leukocyte deficiency had 25(OH)D deficiency ($p<0,001$). In addition, while ESR levels were normal in 42.7% of those with 25(OH)D deficiency, it was found that 84.1% of those with elevated ESR had 25(OH)D deficiency ($p<0,001$). The findings of this study support the hypothesis that vitamin D levels are low as a result of inflammation rather than the lower vitamin D levels causes inflammation.

Keywords: vitamin D, inflammation, inflammation markers, C-reactive protein

Correspondence:

Eren VURGUN
Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir
Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul,
Türkiye
e-mail:eren_vurgun@hotmail.com

Received 20.04.2021 Accepted 20.09.2021 Online published 22.09.2021

Vurgun E, Evaluation of the Relationship Between Vitamin D Levels and Inflammation Markers,
Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(2): 268 - 274, Doi: 10.20515/otd.922247

1. Giriş

Depresyondan kardiyovasküler hastalıklara, kansere ve otoimmün hastalıklara kadar pek çok hastalığın temelinde teoride etiyolojik bir faktör olarak inflamasyonun olduğu düşünülmektedir (1-4). İnflamasyonun ölçümünde C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve sitokinler gibi inflamasyon belirteçleri kullanılmaktadır (5). Lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit (N/L) oranının da kronik hastalıkların inflamasyon sürecini göstermede faydalı olabileceği bildirilmiştir (6).

D vitamini ölçümü son yıllarda tüm dünyada katlanarak artmıştır (7). Ancak D vitamini eksikliğinin tanımı ve sınır değerleri halen tartışılmaktadır. 25(OH)D düzeyleri için olmak üzere; Endokrin Cemiyeti <20 ng/mL'yi eksiklik, 20-30 ng/mL arasını yetersizlik ve ≥ 30 ng/mL'yi yeterli olarak tanımlarken (8), Amerika Tıp Enstitüsü <12 ng/mL'yi eksiklik, 12-20 ng/mL arasını yetersizlik ve ≥ 20 ng/mL'yi yeterli olarak tanımlamaktadır (9).

İnflamasyon ve D vitamini arasındaki ilişki ise çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmekle beraber tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar inflamasyonun 25(OH)D konsantrasyonunu azalttığını öne sürerken (10-12), bazı araştırmacılar ise artan 25(OH)D düzeylerinin inflamasyonu azalttığını öne sürmektedir (13-15).

Bu çalışmada, kesitsel olarak 2,5 yıllık süre zarfında hastanemize başvurmuş olan tüm erişkin popülasyonun 25(OH)D düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri olarak CRP, ESR, lökosit sayısı ve N/L oranı parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Ek olarak, D vitamini eksikliği olan popülasyondaki inflamasyon belirteçlerinin yüksekliğinin ve eş zamanlı olarak inflamasyon belirteçleri yüksek olan popülasyondaki D vitamini eksikliğinin araştırılması amaçlandı.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Veriler

Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 18 yaş ve üzerindeki erişkinlerden İstanbul

Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi kliniklerinden eş zamanlı olarak istenmiş olan 25(OH)D, CRP, ESR, lökosit sayısı ve N/L oranı tetkiklerinin sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi yazılım sisteminden (LBYS) tarandı. Kesitsel olan bu çalışma için herhangi bir dışlama kriteri kullanılmayarak yukarıda belirtilen tetkiklerin eş zamanlı istenmiş olduğu tüm kliniklerdeki tüm erişkinlerin sonuçları çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için İstanbul Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.01.2021 tarihli 29 sayılı etik kurul izni alındı.

CRP düzeyleri CRP Latex (Beckman Coulter, USA) kiti kullanılarak AU5800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizöründe; 25(OH)D düzeyleri Access 25(OH)D Total kiti kullanılarak DXI800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizöründe; ESR düzeyleri Westergren metodu ile THERMA NE (Linear Chemicals, Montgat, Spain) analizöründe; lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları ise BC-6800 (Shenzhen Mindray Biomedical Electronics, Nanshan, PR China) otomatik tam kan sayım analizöründe ölçülmüş idi.

Sınır değerleri olarak; CRP yüksekliği için >5 mg/L, ESR yüksekliği için erkeklerde >15 mm/saat ve kadınlarda >20 mm/saat, lökosit yüksekliği için $>10 \times 10^3/\mu\text{L}$ kullanıldı. 25(OH)D düzeyinin yeterli olup olmadığı incelenirken ise <20 ve <30 ng/mL olmak üzere iki farklı sınır değeri de kullanılarak ayrı ayrı değerlendirildi.

2.2. İstatistiksel Analiz

Veriler normal dağılım göstermediği için tüm parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile incelendi. 25(OH)D eksikliğine göre CRP, ESR ve lökosit yüksekliklerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmanın verileri, yaş ortalamaları 51 ± 18 olan 35593'si kadın ve 13573'u erkek olmak üzere toplam 49166 kişinin sonuçlarından oluşmakta idi.

İnflamasyon belirteçleri olan CRP, ESR, lökosit sayısı ve NLR ile 25(OH)D arasında

zayıf düzeyde ters yönlü korelasyonlar tespit edildi (sırasıyla; $r=-0,077$, $p<0.01$; $r=-0,036$, $p<0.01$; $r=-0,074$, $p<0.01$ ve $r=-0,074$, $p<0.01$). İnflamasyon parametrelerinin kendi aralarındaki korelasyonlar ise Tablo 1'de verildi.

Tablo 1: Parametreler arasındaki korelasyonlar

	25(OH)D	CRP	ESR	Lökosit sayısı	N/L oranı
25(OH)D	1	-0,077*	-0,036*	-0,074*	-0,074*
CRP		1	0,544*	0,288*	0,310*
ESR			1	0,127*	0,203*
Lökosit sayısı				1	0,297*
N/L oranı					1

* $p<0,01$

İki farklı 25(OH)D sınır değerine göre CRP, ESR ve lökosit yüksekliklerindeki 25(OH)D eksiklik yüzdeleri karşılaştırmalı olarak Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 2. Vitamin D eksikliği (<20 ng/mL) ile CRP, ESR ve lökosit yüksekliklerinin karşılaştırılması

			25(OH)D (ng/mL)		p
			Eksik (<20)	Yeterli (≥ 20)	
CRP (mg/L)	Normal (≤ 5)	Sayı	16651	14650	$<0,001$
		CRP normal içerisindeki %	% 53,2	% 46,8	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 61,5	% 66,4	
	Yüksek (>5)	Sayı	10442	7423	
		CRP yüksek içerisindeki %	% 58,4	% 41,6	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 38,5	% 33,6	
ESR (mm/saat)	Normal (K: ≤ 20 , E: ≤ 15)	Sayı	11409	9427	0,18
		ESR normal içerisindeki %	% 54,8	% 45,2	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 42,1	% 42,7	
	Yüksek (K: >20 , E: >15)	Sayı	15684	12646	
		ESR yüksek içerisindeki %	% 55,4	% 44,6	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 57,9	% 57,3	
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Normal (≤ 10)	Sayı	22835	19283	$<0,001$
		Lökosit sayısı normal içerisindeki %	% 54,2	% 45,8	

	25(OH)D durumu içerisindeki %	% 84,3	% 87,4
Yüksek (>10)	Sayı	4258	2790
	Lökosit sayısı yüksek içerisindeki %	% 60,4	% 39,6
	25(OH)D durumu içerisindeki %	% 15,7	% 12,6

K:Kadın, E:Erkek

Eksiklik sınır değeri olarak 20 ng/mL kabul edildiğinde, 25(OH)D eksikliği olanların %61,5'inde CRP düzeyleri normal iken, CRP yüksekliği olanların %58,4'ünde 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı (p<0,001). Benzer

olarak 25(OH)D eksikliği olanların %84,3'ünde lökosit sayısı normal iken, lökosit yüksekliği olanların %60,4'ünde 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 3. Vitamin D eksikliği (<30 ng/mL) ile CRP, ESR ve WBC yüksekliklerinin karşılaştırılması

		25(OH)D (ng/mL)		p	
		Eksik (<30)	Yeterli (≥30)		
CRP (mg/L)	Normal (≤5)	Sayı	26294	5007	<0,001
		CRP normal içerisindeki %	% 84,0	% 16,0	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 63,2	% 66,1	
	Yüksek (>5)	Sayı	15292	2573	
		CRP yüksek içerisindeki %	% 85,6	% 14,4	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 36,8	% 33,9	
ESR (mm/saat)	Normal (K:≤20, E:≤15)	Sayı	17770	3066	<0,001
		ESR normal içerisindeki %	% 85,3	% 14,7	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 42,7	% 40,4	
	Yüksek (K:>20, E:>15)	Sayı	23816	4514	
		ESR yüksek içerisindeki %	% 84,1	% 15,9	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 57,3	% 59,6	
Lökosit sayısı (x10 ³ /µL)	Normal (≤10)	Sayı	35485	6633	<0,001
		Lökosit sayısı normal içerisindeki %	% 84,3	% 15,7	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 85,3	% 87,5	
	Yüksek (>10)	Sayı	6101	947	
		Lökosit sayısı yüksek içerisindeki %	% 86,6	% 13,4	
		25(OH)D durumu içerisindeki %	% 14,7	% 12,5	

K:Kadın, E:Erkek

Eksiklik sınır değeri olarak 30 ng/mL kabul edildiğinde ise, 25(OH)D eksikliği olanların

%63,2'sinde CRP düzeyleri normal iken, CRP yüksekliği olanların %85,6'sında 25(OH)D

eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$). Benzer olarak 25(OH)D eksikliği olanların %85,3'ünde lökosit sayısı normal iken, lökosit yüksekliği olanların %86,6'sında 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$). Ek olarak, 25(OH)D eksikliği olanların %42,7'sinde ESR düzeyleri normal iken, ESR yüksekliği olanların %84,1'inde 25(OH)D eksikliği olduğu saptandı ($p<0,001$).

4. Tartışma

İnflamasyon birçok kronik hastalığın patogenezinde yer almaktadır. Özellikle gözlemsel çalışmalarda inflamatuvar hastalıklar ve düşük serum 25(OH)D düzeyleri arasında ilişki tespit edilmesi, D vitamini eksikliğinin inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi konusundaki şüpheyi artırmıştır. Ancak ileri araştırmaların genel popülasyonun büyük bir kısmında D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu ortaya koyması, bazı otoritelerin D vitamini eksikliğini dünya çapında epidemik olarak tanımlamasına yol açmıştır (16).

Son dönemlerde pek çok hastalıkta D vitamini düzeyleri ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmakla birlikte bu çalışmaların çok büyük bir çoğunluğu vaka-kontrol şeklinde araştırmalar olup hastalık spesifik çalışmalardır. Kesitsel olarak geniş kapsamlı olarak genel popülasyonda bu durumu araştıran daha az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (17-20).

Örnekleme olarak 49166 erişkini içeren bu kesitsel çalışmada; 25(OH)D düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri olan CRP, ESR, lökosit sayısı ve NLR parametreleri arasında ters yönlü korelasyonlar olduğu tespit edildi. Tüm korelasyonlar istatistiksel olarak $p<0,01$ düzeyinde anlamlı olmasına rağmen korelasyon katsayılarının zayıf düzeylerde olduğu gözlemlendi.

Literatüre baktığımızda; 25(OH)D düzeyleri ile CRP arasında ters yönlü bir korelasyonun bazı çalışmalarda bulunduğu (17,19-22) ancak tüm çalışmalarda bulunmadığı (18) görüldü. Son dönemde yapılmış olan ve 24 farklı hastalıkta 25(OH)D ile CRP arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka kesitsel çalışmada da pek çok hastalık grubunda

25(OH)D ile CRP arasında ters yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (23). Bu çalışmadaki bulguya benzer olarak, 25(OH)D ile CRP gibi inflamasyon belirteçleri arasında ters yönlü ilişki tespit edilen çalışmaların büyük çoğunluğundaki korelasyonların zayıf düzeylerde olması, CRP düzeylerindeki değişimin yalnızca bir kısmını açıklamaktadır. Kruit ve ark. (24) inflamatuvar olan ve inflamatuvar olmayan hastalıklar olarak iki grupta 25(OH)D ve CRP düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, her iki grupta da 25(OH)D düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında ters yönlü bir korelasyon saptamışlardır. Ek olarak, çalışmalarında her iki grubun 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında bir fark bulunmamış olup, bu durumu da verilerinin düşük 25(OH)D düzeylerinin inflamasyona yatkınlığa katkıda bulunduğu fikrini desteklemediği yönünde değerlendirmişlerdir (24).

Bu çalışmada incelenmiş olan diğer inflamasyon parametrelerine baktığımızda, 25(OH)D düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkilerin araştırıldığı geniş popülasyonlu kesitsel çalışmalarda ESR düzeylerinin incelenmediği görüldü. Bunun nedeninin ESR'nin akut faz reaksiyonuna yavaş yanıtı dolayısı ile inflamatuvar bir sürecin erken safhalarında yanlış negatif sonuçlar alınmasına yol açabileceğinin (25) bilinmesi olabileceği düşünüldü. Bu durum, çalışmamızda D vitamini eksikliği olarak <20 ng/mL kabul edildiğinde D vitamini grupları arasında ESR yüksekliği açısından bir farklılık yok iken (Tablo 2), D vitamini eksikliği olarak <30 ng/mL kabul edildiğinde ise D vitamini grupları arasında ESR yüksekliği açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmasının (Tablo 3) sebebini de açıklayabilir.

Mellenthin ve ark. (20) yapmış oldukları çalışmada, 25(OH)D düzeyleri ve lökosit sayısı arasındaki ilişki lökosit sayısını etkilediği bilinen sigara içme değişkenine göre incelenmiş olup; 25(OH)D ile lökosit sayısı arasında sigara içmeyenlerde bir ilişki saptanmamış iken sigara içenlerde ters yönlü korelasyon olduğu saptanmıştır. Ek olarak, sigara içenler arasında 25(OH)D düzeyi düşük olanların lökosit sayılarının 25(OH)D düzeyi yüksek olanlara göre daha da artmış olduğunu

tespit etmişlerdir (20). Bu bulgu, çalışmamızda tespit edilen lökosit yüksekliği olanların çoğunluğunda D vitamini eksikliği olması bulgusunu desteklemektedir. Diğer inflamasyon parametrelerine göre nispeten daha yeni araştırılmaya ve kullanılmaya başlanan N/L oranına baktığımızda, kesitsel olarak yine Türkiye’de yapılan bir diğer çalışmada da 25(OH)D düzeyleri ile N/L oranı arasında çalışmamıza benzer olarak ters yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir (26).

Bu çalışmanın kısıtlılığı olarak; incelenen parametreleri etkileyebilecek olan karıştırıcı değişkenlerin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ancak bu yüzden yanlış değerlendirmelerin önüne geçebilmek adına incelenen parametrelerin düzeylerinin karşılaştırılmasından kaçınılmış olup, eksiklik ve yükseklik olarak değerlendirilmelerine gidilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilmiş olan vakaların D vitamini takviyesi alıp almadıkları da bilinmemektedir ancak 49166 erişkini kapsayan bu çalışmadaki D vitamini eksikliği prevalansının eksiklik sınırı <20 ng/mL kabul edildiğinde %55,1, eksiklik sınırı <30 ng/mL kabul edildiğinde ise %84,6 olarak yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir. Bu bulgudan yola çıkarak D vitamini takviyesi alınıp alınmadığının çalışmanın sonuçları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Ek olarak

çalışmanın örneklem büyüklüğü de karıştırıcı değişkenlerin etkisini azaltabilecek hatta yok sayılabilir düzeye getirebilecek yüksekliktedir.

Bu çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalardan önemli farkı ise; henüz cevaplandırılmamış olan D vitamini düzeyleri ile inflamasyon arasındaki neden-sonuç ilişkisine (tavuk-yumurta sorusu) kısmi bir yanıt getirmesidir. Bu çalışmada inflamasyon belirteci olarak incelenmiş olan CRP ve lökosit sayısı için geçerli olmak üzere; D vitamini eksikliği olanların çoğunluğunda inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği yok iken, tam tersi olarak inflamasyon belirteçleri yüksek olanların çoğunluğunda ise D vitamini eksikliği olduğu tespit edildi (Tablo 2-3). D vitamini eksiklik sınırı 20’den 30 ng/mL’ye çekildiğinde ise ek olarak ESR yüksekliği olanlarda da D vitamini eksikliğinin anlamlı düzeye geldiği ve her üç belirteç için de tespit edilen oranların her iki yönde de aynı kalmak üzere daha da arttıkları görülmektedir (Tablo 2-3).

5. Sonuç

Tüm bu bulgular, D vitamini düşüklüğünün inflamasyona neden olmasından ziyade D vitamini düzeylerinin inflamasyonun sonucu olarak düşük olduğu hipotezini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Han QQ, Yu J. Inflammation: a mechanism of depression? *Neurosci Bull.* 2014;30:515-23.
2. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, et al. Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev.* 2014;22:279-88.
3. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol.* 2014;26:54-74.
4. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, et al. The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(Suppl 2):S4-14.
5. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol.* 2015;6:e983401.
6. Núñez J, Núñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101:747-52.
7. Crowe FL, Jolly K, MacArthur C, et al. Trends in the incidence of testing for vitamin D deficiency in primary care in the UK: a retrospective analysis of The Health Improvement Network (THIN), 2005–2015. *BMJ Open.* 2019;9:e028355.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153–8.
9. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: *National Academy of Sciences.* 2010. 0-309-16394-3.
10. Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:76-89.
11. Henriksen VT, Rogers VE, Rasmussen GL, et al. Proinflammatory cytokines mediate the decrease in serum 25(OH)D concentrations after total knee arthroplasty? *Med Hypotheses.* 2014;82:134-7.
12. Mangge H, Weghuber D, Prassl R, et al. The role of vitamin D in atherosclerosis inflammation revisited: more a bystander than a player? *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13:392-8.

13. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, et al. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2010;77:552-7.
14. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:404-12.
15. Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:1771-82.
16. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014;63:803-19.
17. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol*. 2012;109:226-230.
18. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, et al. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort. *PLoS One*. 2010;5:e10801.
19. Ghashut RA, Talwar D, Kinsella J, et al. The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25(OH)D concentrations adjusted for albumin. *PLoS One*. 2014;9:e92614.
20. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, et al. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism*. 2014;63:1056-62.
21. Murr C, Pilz S, Grammer TB, et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:2205-12.
22. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, et al. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci*. 2017;6:e1.
23. Yang F, Sun M, Sun C, et al. Associations of C-reactive Protein with 25-hydroxyvitamin D in 24 Specific Diseases: A Cross-sectional Study from NHANES. *Sci Rep*. 2020;10:5883.
24. Kruit A, Zanen P. The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases. *Clin Biochem*. 2016;49:534-7.
25. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*. 2007;12:353-7.
26. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, et al. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*. 2016;12:721-7.

Co-Existence of Polyneuropathy, Osteoporosis and Limb Girdle Muscular Dystrophy in a Patient with Ankylosing Spondylitis

Limb-Girdle Muskuler Distrofi, Polinöropati ve Osteoporozun Birlikte Görüldüğü Ankilozan Spondilit

¹Hasan Armağan Uysal, ²Filiz Meryem Sertpoyraz, ³Bedile İrem Tiftikcioglu

¹University of Economy, Medical Park İzmir Hospital, Department of Neurology, İzmir, Turkey

²University of Health Sciences, Tepecik Education and Research Hospital, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Istanbul, Turkey

³University of Bakırçay, Cigli Education and Research Hospital, Department of Neurology, İzmir, Turkey

Abstract

In this paper, we aimed to report a case of limb-girdle muscular dystrophy with diabetes mellitus who admitted to our outpatient clinic with paresthesia in all four limbs and swelling and pain in both ankles and waist. Nerve conduction study affirmed peripheral sensory polyneuropathy and osteoporosis was detected by bone mineral density analysis. A detailed evaluation revealed bilateral sacroiliitis, HLA-B 27 positivity, and elevation of erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels. Thus, the diagnose of ankylosing spondylitis was confirmed. It is worth presenting because the diagnoses of limb-girdle muscular dystrophy, diabetic polyneuropathy, osteoporosis, and ankylosing spondylitis were observed together in the same patient.

Keywords: Limb-girdle muscular dystrophy, Ankylosing spondylitis, Osteoporosis, Polyneuropathy

Özet

Bu yazıda, önceden Limb-girdle muskuler distrofi tanısı olan, polikliniğimize dört ekstremitede parestezi ve şişlik, hem bel hemde ayak bileğinde ağrı olması nedeniyle başvuran diyabetik bir hastayı sunmayı amaçladık. Sinir iletim çalışmasında periferik duysal nöpolinöropati olduğu doğrulandı ve kemik mineral yoğunluk analizi ile osteoporoz saptandı. Yapılan ayrıntılı değerlendirme ile bilateral sakroileit, HLA B27 pozitifliği, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein yüksekliği ortaya koyuldu. Böylece, ankilozan spondilit tanısı kesinleştirildi. Hastada, Limb girdle muskuler distrofi, diyabetik polinöropati, osteoporoz ve ankilozan spondilit tanılarının birarada gözlenmiş olması nedeniyle sunulma değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Limb-girdle muskuler distrofi, Ankilozan spondilit, Osteoporoz, Polinöropati

Correspondence:

Hasan Armağan UYSAL
University of Economy, Medical Park İzmir Hospital, Department of Neurology, İzmir, Turkey
e-mail: druysalararmagan@yahoo.com

Received 22.04.2021 Accepted 09.08.2021 Online published 18.08.2021

Cite this article as:
Uysal HA, Sertpoyraz FM, Tiftikcioglu BI, Co-Existence of Polyneuropathy, Osteoporosis and Limb Girdle Muscular Dystrophy in a Patient with Ankylosing Spondylitis, Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(2): 275 - 278 Doi: 10.20515/otd.925826

1. Introduction

Limb-girdle muscular dystrophies (LGMD) are a heterogeneous group of autosomal recessive and dominant disorders characterized by progressive weakness of the shoulder and pelvic-girdle muscles.

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, systemic, autoimmune, and inflammatory rheumatic disease, which primarily affects the vertebral and sacroiliac joints of the body.

Peripheral neuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus that micro inflammatory changes have also been proposed in the highly complex disease pathogenesis. Painful paresthesia in distal limbs and symptoms due to the involvement of the autonomic nervous system is frequently seen in those patients.

Osteoporosis is a skeletal disorder characterized with decreased bone mineral density and disruption in the structural integrity of bones that increases the risk of fractures, significantly. Ageing has been defined as an important risk factor for osteoporosis; however, immobilization, inflammatory rheumatic disorders, and various endocrine diseases might also precipitate osteoporosis by decreasing the load on the bones.

We described a patient diagnosed with limb-girdle muscular dystrophy and multiple autoimmune diseases (namely, AS and DM) and discuss the possible pathogenesis in line with the literature.

2. Case Report

A 46-year-old man was admitted with the complaint of painful and swollen ankles, stiffness in neck and limb joints, and paresthesia in distal limbs. He was diagnosed with limb-girdle muscular dystrophy 20 years ago, with the symptoms of slowly progressive weakness in proximal limb muscles, which started during his early twenties, increased levels of serum creatinine kinase (CK), myopathic changes in electromyography, and dystrophic changes in muscle biopsy. LGMD-dystroglycanopathy was diagnosed and in sequence analysis of the genes homozygote fukutin-related protein gene mutation was

detected. He was diagnosed with Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM) 10 years ago. His daughter was diagnosed with ankylosing spondylitis and was using non-steroid anti-inflammatory medications, besides regular physiotherapy. Ten years ago, he was operated due to right femur fracture after a fall and was unable to walk after a one-year period of postoperative immobilization.

He was using a wheelchair and his modified Rankin score was 4. Examination revealed severe atrophy in the shoulder and pelvic-girdle muscles. Cervical mobility was painful and restricted in all directions. Dorsal kyphosis was increased. There were flexion contractures in both hip joints and right knee. Bilateral sacroiliac joints were painful with palpation. Lumbar motility could not be evaluated. Right ankle was swollen and warm with arthralgia. Muscle strength was 2/5 in proximal and 3/5 in distal muscles in upper limbs, and 2/5 in both the lower limbs. He had distal symmetric hypoesthesia in stocking and glove distribution. He was severely dependent with Barthel index score as 25.

Serum and urine biochemical tests were within normal limits except erythrocyte sedimentation rate (53mm/h), serum C-reactive protein (1.97 U/dL), creatinine kinase (459 U/dL), and lactic dehydrogenase (601 U/dL). HLA-B 27 was positive. Sacroiliac joint magnetic resonance imaging (MRI) revealed bilateral ankylosis. There was edema in the right ankle and epin formation in right calcaneus and syndesmosis in C3-4-5-6 cervical vertebral corpuses in direct X-ray graphy. Total Z-score in hip was -2.6 in bone mineral density. Distal symmetrical sensory polyneuropathy was detected in electrodiagnostic studies.

He was treated with indomethacine 75mg/d, salazopyrin 2000mg/d, pregabalin 150mg/d and dalendronate 70mg/w with cholecalciferol 2800IU/w. He was enrolled in a personalized physiotherapy program. CRP level and sedimentation rate were decreased 3 months later. Total Z-score in hips was increased to -1.6 one year later.

3. Discussion

We present a patient with limb-girdle muscular dystrophy accompanied by ankylosing spondylitis, and diabetes mellitus. LGMD is a heterogeneous group of disorders characterized by progressive weakness and atrophy in shoulder and pelvic girdle muscles with autosomal recessive or autosomal dominant traits. Clinical and pathological symptoms might involve the nervous and gastrointestinal systems as well as the musculo-skeletal, respiratory and cardiovascular systems (1). LGMD-dystroglycanopathies are a group of rare, progressive genetic disorders which is associated with FKRP gene mutations. A wide spectrum of clinical severity based on the age of onset, the degree of myogenic atrophy are reported (2-Kanagawa M). Homozigote gene mutation in FKRP has been detected in our patient. He was diagnosed in his 20s'.

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory rheumatic disorder with autoimmune nature, which mainly affects vertebral and sacroiliac joints. Although inflammatory low back pain is a characteristic feature, peripheral articular or non-articular involvement could also be seen. Axial skeletal involvement leads to progressive deformation of vertebral column due to spondylitis, enthesitis, syndesmophyte, and sacroiliitis (3). HLA-B27 allele is common in spondyloarthropathies, particularly in AS (4). Diagnosis of AS is mainly based on New York criteria (5). Our patient was diagnosed with AS due to inflammatory low back pain, bilateral grade 4 sacroiliitis, HLA-B27 (+), and family history.

The co-existence of AS with various neurological symptoms and disorders such as arachnoiditis, cauda equina syndrome, multiple sclerosis, and complications due to spinal stenosis and vertebral fractures has been reported. Neurological complications such as cervical myelopathy, radiculopathy, myopathic features in supraspinatus and trapezius muscles have been reported in a study of 24 patients with AS (6). Ozturk et al reported that patients with AS have more fatty degeneration and denervation in paraspinal

muscles in sonographic, electrophysiological and magnetic resonance imaging (7). Type 1 and 2 fiber atrophy was detected besides small, dispersed, sharp angular fiber changes. It is concluded that AS patients with dorsal kyphosis might present with myopathy. In another study carried out on 30 AS patients, although, 46.4% of patients with higher levels of CK had myopathic features in electrodiagnostic studies, these findings were not in association with clinical symptoms in 66% of them. Authors have suggested that muscular symptoms were a consequence of inflammatory status (8). Recently, two mechanisms have been proposed in the muscular atrophy and function loss in patients with AS; (a) radiculitis with paravertebral muscle involvement or (b) non-specific, diffuse muscular involvement. Myopathic changes in electromyography, and dystrophic muscle fibre changes in muscle biopsy is shown in our patient.

Akgul et al have argued that lipodegeneration in lumbar paravertebral muscles (i.e. m. erector spina, m. multifidus and m. psoas) was secondary to the chronicity and loss of function in those muscles (9). In a case report of a patient with fascioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHMD) and AS, authors reported that FSHMD could be secondary to immune inflammation in which the same mechanisms were accused in etiopathogenesis of AS (10).

Diabetic peripheral neuropathy, particularly associated with extended hyperglycemia, usually presents with paresthesia, hyperalgesia, and autonomic dysfunction. Our patient was diagnosed with diabetic peripheral neuropathy with similar symptoms, confirmed with electrodiagnostic studies. T2DM was the second most frequent co-morbid disease after thyroid diseases in Turkish patients with AS, in accordance with a cohort study, which reported that prevalence of T2DM and its related complications were highly frequent among Asian AS patients (11-14). Routine screening for the presence of DM should be a part of evaluation of these patients during the follow up period for early detection of this comorbidity (12). In addition, several other reports emphasize the co-incidence of various

muscular diseases with polyneuropathies. It has been reported that mild peripheral neuropathy could be seen in patients with muscular or myotonic dystrophy due to the genetic defect in peripheral myelin protein (14, 15). Chan et al have reported axonal sensorimotor polyneuropathy in a 10-year-old girl with LGMD, who had elevated CK and laminin-2 deficiency with dystrophic changes in muscle biopsy (15).

Osteoporosis, characterized with decreased bone mineral density and destruction of microarchitecture of bone structure, is usually related with advanced age; however, immobilization, a decrease of load on bones due to muscle weakness, and other secondary etiologies could amend osteoporosis to earlier ages. Steroids used for muscular dystrophies significantly increase the risk together with

immobilization (16). Our patient had almost all of these risk factors (muscle weakness, immobilization, low levels of vitamin D due to decreased contact with sun, inflammatory mediators of AS, and endocrinopathy (i.e. T2DM)), which have accelerated the development of osteoporosis. Unfortunately, our patient had had an operation due to pathological femur fracture secondary to osteoporosis. Early interventions immediately after the diagnosis have been proposed to prevent fractures.

4. Conclusion

There is need for comprehensive studies in regard with muscular involvement in patients with AS. Moreover, it should be kept in mind that various co-morbidities such as polyneuropathy could occur in patients with muscular dystrophy.

REFERENCES

1. Angelini C. LGMD. Identification, description and classification. *Acta Myol.* 2020;39:207-17
2. Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a Post-translational Modification with Ribitol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy. *Cell Reports* 2016; 14:2209-23
3. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374:2563-74.
4. Parameswaran P, Lucke M. HLA B27 Syndromes. 2021 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 31855367.
5. Braun J, Baraliakos X, Buehring B, et al. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;114:35-42.
6. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, et al. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int.* 2009;29:1031-40.
7. Ozturk EC, Yagci I. The structural, functional and electrophysiological assessment of paraspinal musculature of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthropathy. *Rheumatol Int.* 2021 Mar;41:595-603
8. Faus-Riera S, Martínez-Pardo S. Muscle pathology in ankylosing spondylitis: clinical, enzymatic, electromyographic and histologic correlation. *J Rheumatol.* 1991;18:1368-71.
9. Akgul O, Gulkesen A. MR-defined fat infiltration of the lumbarparavertebral muscles differs between non-radiographic axial spondyloarthritis and established ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2013;23:811-6.
10. Alagoz AN, Öztürk Ş. Fasioskapulohumeral Musküler Distrofi ve Ankilozan Spondilit Birlikteği. *F.Ü.Sağ.Bil.TıpDerg.* 2010;24:51-4
11. Chen HH, Yeh SY, Chen HY, Lin CL, Sung FC, Kao CH. Ankylosing spondylitis and other inflammatory spondyloarthritis increase the risk of developing type 2 diabetes in an Asian population. *Rheumatol Int.* 2014;34:265-70.
12. Hasan ATMT, AbdulAlim M. Prediabetes & Diabetes Among Patients with Axial Spondyloarthritis, *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences* 2020; 6:116-19
13. *Serda Em, Mehtap Bozkur.* Ankilozan spondilitli hastalarda komorbid hastalıkların değerlendirilmesi, *Dicle tıp dergisi* 2014;41:662-6
14. Madej-Pilarczyk A, Kotruchow K. Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 2 associated with mild peripheral polyneuropathy. *Folia Neuropathol.* 2015;53:270-4.
15. Chan SH, Foley AR, Phadke R, et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:677-83
16. Bell JM, Shields MD, Watters J. et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 24:1:CD010899.

Post Covid-19 Hiponatremi Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A Case of Post Covid-19 Hyponatremia and Review of the Literature

¹Selin Meşeli, ²Pınar Yıldız

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

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

2019 yılı aralık ayında başlayan Covid 19 enfeksiyonu, dünya genelindeki yaygınlığı, akut ve kronik dönem etkileri, artmış morbidite ve mortalitesi nedeniyle günümüzde de önemini korumaktadır. Seyri sırasında klinikte en sık gözlenen elektrolit bozukluğu olarak hiponatremi dikkat çekmektedir. Literatürde hiponatreminin Covid 19 enfeksiyonunda kötü prognostik sonuçlarla ilişkisi tartışılmaktadır. Biz de kliniğimizde Covid 19 enfeksiyonu sonrası erken dönemde şikayetleri devam eden, yapılan tetkiklerinde hiponatremi saptanan, adrenal yetmezlik ve hipofizermakroadenom tanısına ulaşılan bir olguyu sunmak istedik. Bu olguyla birlikte Covid 19 ve hiponatremi ilişkisi de tartışılmaya çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19 enfeksiyonu, Hiponatremi, Uygunsuz ADH sendromu

Abstract

Covid 19 infection, which started in December 2019, maintains its importance today due to its worldwide prevalence, acute and chronic effects, increased morbidity and mortality. During its course, hyponatremia is the most common electrolyte disorder observed in the clinic. The relationship between hyponatremia and poor prognostic outcomes in Covid 19 infection is discussed in the literature. We present a case in the clinic, in the case of Covid 19, whose clinical examinations are still ongoing and hyponatremia is a macroadenoma was diagnosed in the examinations. With this case, the relationship between Covid 19 and hyponatremia will also be discussed.

Keywords: Covid 19 infection, Hyponatremia, Inappropriate Antidiuretic Syndrome

Correspondence:

Pınar YILDIZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: pinarsogu@gmail.com

Received 09.07.2021 Accepted 15.09.2021 Online published 17.09.2021

Meseli S, Yıldız P, A Case of Post Covid-19 Hyponatremia and Review of the Literature, Osmangazi Journal of Medicine, 2022;44(2): 279 - 283 Doi: 10.20515/ojdm.968842

1. Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde başlayan, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak kabul edilen Covid 19 hastalığı SARS-COV2 tarafından oluşmaktadır. Kliniği asemptomatikten, ağır solunum yetmezliği sendromuna kadar geniş bir spektrumda görülmektedir (1,2). Covid 19 hastalığında; baş ağrısı, boğaz ağrısı, karın ağrısı, eklem ağrıları, ateş, öksürük, nefes darlığı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi çok farklı semptomlar görülebilir. Hastalığın akut enfeksiyonu uzayabilmekte ve post covid dönemi denilen uzamış bir etkiden bahsedilmektedir. Covid 19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların on iki haftadan daha uzun sürmesi ve bu durumu açıklayacak başka nedenlerin dışlanması halinde post covid sendromu tanısı konulmaktadır (3). 50 yaş üzerinde, ağır Covid 19 enfeksiyonu olan kişilerde görülme ihtimali yüksek olan bu sendromun; yetersiz antikor yanıtı, uzamış etki, persistan inflamatuvar yanıt nedeni gelişebildiği düşünülmektedir (4). Bu dönemde yorgunluk, nefes darlığı, kas ve eklem ağrıları ve uyku bozuklukları sık görülen yakınmalardır (5). Covid 19 enfeksiyonunun akut döneminde hiponatremi sık görülen elektrolit bozukluklarından. Gerek tanı anında gerekse tedavi sürecinde hiponatremi görülebilmektedir (6). İnflamasyonun ciddiyetinde, Interlökin-6(IL-6) artışında, solunum yetmezliğinin gelişmesinde ve yoğun bakıma gidişte hiponatreminin erken dönem bir belirteç olup olmadığı tartışılmaktadır (7). Bu olgu sunumunda, Covid 19 enfeksiyonu sonrası semptomları tam olarak geçmemiş bir hastada gelişen ani başlangıçlı bulantı, kusma ve hiponatremi ayırıcı tanısı değerlendirilmiştir. Hastanın laboratuvar tetkikleri ilk başta uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı olarak yorumlanmış, sonrasında ayırıcı tanısında adrenal bez değerlendirilmiş, adrenal yetmezlik ve hipofizer makroadenom tanısına ulaşılmıştır. Bu yazı; literatürde post covid erken dönemde hiponatreminin tartışıldığı ilk olgu sunumudur.

2. Olgu Sunumu

63 yaşında erkek hasta, 1 haftadır devam eden bulantı ve kusma şikayetiyle başvurdu. Bulantısının günde 3-4 kez, yediklerini içerir

tarzda olduğu, iştahsızlık ve yorgunlukla birlikte seyrettiği öğrenildi. Özgeçmişinde hipotiroidi ve hipertansiyon tanıları mevcuttu. Başvurusundan 1 ay önce Covid 19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış öyküsü vardı. Taburcu olduktan sonra kas ağrısı ve halsizlik yakınmalarının devam ettiği öğrenildi. Acil servise başvurduğunda kan basıncı:134/74mmHg, nabız:65atım/dk, solunum sayısı: 20/dk SpO2:98 idi. Fizik muayanesinde; genel durum orta, bilinci açık olup uykuya meyilli, deri turgor tonusu azalmış ve mukozalar kuruydu. Şiddetli hiponatremi ile saptanan hastanın nörolojik muayenesi detaylı değerlendirilmiş olup bilincin uykuya meyilli olması dışında patoloji saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde de patoloji saptanmadı. İlk başvuru tetkiklerinde hemogloblin:12,2 gr/dl, beyaz küre sayısı: 4310 /ul absölu nötrofil sayısı(ANS):2530 /ul, absölu lenfosit sayısı(ALS): 1310 /ul, platelet: 203000 /ul, glukoz: 163 mg/dl, sodyum:115 meq/l, potasyum: 3,59 meq/l, kalsiyum:8,06 meq/l, albumin:3,64 g/dl , kreatin:0,57 mg /dl, kan üre azotu: 4,6mg /dl, aspartataminotransferaz(AST):23 u/l, alaninamiotransferaz (ALT):10u/l, gamaglutamiltransferaz (GGT):12u/l, laktatdehidrogenaz (LDH):166u/l, alkalenfosfotaz(ALP):39u/l, c-reaktif protein (CRP):7,9 mg /l olarak görüldü. Tam idrar tetkikinde pH:6 dansite:1014, protein: negatif, glukoz: negatif, keton: +1, bilirubin:negatif, wbc<1, rbc:2, spot idrar sodyum:87 mEq/L, serum osmolalitesi 240mOsm/kg olarak saptandı. İdrar osmolalitesi teknik nedenlerden bakılamadı. Hastanın ilk değerlendirmesinin ardından hipovolemik hiponatremi düşünülerek İç Hastalıkları servisine yatışı verildi. İndapamid tedavisi kesildi. Öncelikle hastaya sodyum açığı hesaplanarak 100cc/saatten izotonik sodyum klorür infüzyonu başlandı. Yakın hemodinamik takip ve Na takibi yapıldı. Dehidratasyonu düzelen, bulantı ve kusması kesilen hasta övolemik haldeyken spot idrar sodyumu: 45mEq/L olarak serum osmolalitesi 250mOsm/kg olarak sonuçlandı. Bu süreçte uygunsuz ADH salınımı ön planda düşünüldüğünden günlük sıvı alımı kısıtlı takip edilip, oral tuz tedavisi başlandı. Uygunsuz ADH kliniğini açıklayabilecek

diğer nedenler değerlendirildi. Hastanın Covid enfeksiyonunu yakın dönemde geçirmiş olması; halsizlik, iştahsızlık şikayetleri, eklenen bulantı ve kusma yakınması nedeniyle bazal kortizolü çalışıldı. Sabah 08:00 kortizolü: 9,3 ug / dL, tekrarı 2 gün sonra 9,63 ug /dL olarak ölçüldü ACTH:26,5pg/mL ve ACTH uyarı testi planlandı. Eş zamanlı kranial ve hipofizer görüntüleme istendi. ACTH uyarısına cevap yetersiz olarak saptandı. Hipofiz MR'da sellayı sağ lateral kısmı haricinde tama yakın dolduran, suprasellar sisterne kadar uzanan 2x 1,7 cm boyutta makroadenom tespit edildi. Hipofizde saptanan kitle ile ilişkili istenen hormon tetkikleri düşük kortizol düzeyi dışında normal sınırlarda saptandı. Hasta endokrinoloji ve beyin cerrahisi bölümlerine yönlendirildi. Hastanın operasyonuna karar verildi.

3. Tartışma ve Sonuç

Hiponatremi, yatan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Klinik belirtileri büyük ölçüde gelişme hızına bağlıdır ve akut, semptomatik hiponatremi ciddi bir klinik durumdur. Patogenezindeki temel mekanizmalardan birinin ADH'ın non ozmotik ve uygunsuz salgılanması olduğu saptanmıştır (8). Olgumuzun; Covid 19 enfeksiyonu sonrası birinci ayında halsizlik ve kas ağrısı yakınmaları sürerken bulantı ve kusma şikayeti başlamış ve yapılan tetkiklerinde hiponatremi tespit edilmiştir. Hastanın başlangıç verileri uygunsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremi olarak değerlendirilmiştir. Ayırıcı tanısında adrenal ve tiroid bezi değerlendirilen olguda adrenal yetmezlik ile uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Literatürde Covid 19 hastalarının %12-30 arasında değişen oranda hiponatremi varlığı bildirilmiştir (9). Bu olgulardaki hiponatremi gelişiminde; sıvı elektrolit kaybı, renal hasar, oral tuz alımındaki yetersizlik ve uygunsuz ADH sendromu önemli nedenler arasındadır. Covid- 19 enfeksiyonunun akut döneminde gelişen uygunsuz ADH sendromunda; viral enfeksiyonun kendisi, inflamasyon, IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin artmış sekresyonunun etkisinin olabileceği düşünülmüştür (6). IL-6; direk olarak serum osmolalitesinden bağımsız olarak ADH

salınımını uyarabildiği gibi inflamatuvar süreçte alveolar bazal membrandaki hasarlanma ile hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu tetikleyerek ADH düzeyini artabilir (10). Literatürde ilk olarak Ho ve arkadaşları, yeni başlayan nöbetlerle kendini gösteren uygunsuz ADH salınımı ile ilişkili hiponatremi ve COVID-19 vakasını bildirdikten sonra benzer birlikteliğin tartışıldığı farklı olgu örnekleri sunulmuştur (10,11). Hiponatremi, COVID-19 enfeksiyonunda en sık görülen elektrolit bozukluğu olduğu gibi kötü prognostik faktör olarak da tartışılmaktadır. Özellikle hastane yatışı olan ve yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda hiponatreminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (12). Berni ve ark.'ları çalışmalarında sodyum düzeyindeki düşüşün IL-6 düzeyindeki artıştan önce gösterilebileceğini ve bunun respiratuvar performans göstergesi olarak da kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bu durum aynı zamanda antisitokin tedavinin zamanlaması konusunda da yol gösterici olabilmesi açısından önemlidir (7). Olgumuz Covid 19 enfeksiyonunu hastanede yatırılarak ve orta şiddette Covid 19 pnömonisi ile geçirmiştir. Hastaneden çıktıktan sonra da iştahsızlık, bulantı ve konstitüsyonel yakınmaları devam etmiş sonrasında da bulantı, kusma ve takip eden dönemde hiponatremi saptanmıştır. Hastane çıkış verilerinde de sodyum düzeyi normalin alt sınırında görülmektedir. Merino ve ark.'ları 59 yaşında kuru öksürük, nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı ve baş ağrısı ile başvuran Covid 19 tanısı almış ve akut enfeksiyon tedavisi süren bir olguda, hiponatremi, hipokortizolizm ve hipofizer makroadenom saptamıştır (13). Hasta takibi sürerken uygunsuz ADH salınımına neden olabilecek durumlar eş zamanlı araştırıldığında bazal kortizol değeri düşük saptandı uyarı testlerine yanıt alınmadı, adrenal yetmezlik ve hipofiz görüntülemesi sonucunda da hipofizer makroadenom tespit edilmiştir. Klinikte hiponatremi etyolojisini araştırdığımız tüm hastalar adrenal yetmezlik açısından da incelenmelidir. Bu olguda hastanın uzamış bulantı, kusmaları oluşu ve hiponatreminin düzelmesine rağmen yakınmalarının tamamen geçmemesi ve bazal kortizol değerinin düşük oluşu adrenal yetmezlik açısından uyarı testi

yapılmasını gerektirdi. SARS-COV-2 enfeksiyonu sırasında ACE-2 reseptörü bulunan her organ ve sistemde etkilenme olabilir, nitekim adrenal bezde hasarlanma ve buna bağlı adrenal yetmezlik vakaları bildirilmiştir. Hipotalamik hipofizer aksta da fonksiyonel bozukluk gelişebilir (14). Burada hem direkt sitopatik etki hem de viral antikörlerin ACTH üzerine baskılayıcı etkisine bağlı kortizol yetersizliği gelişebilir. Hashim ve ark.'ları olgu sunumlarında bulantı yakınması ile başvuran, Covid 19 tanısı alan ve takipte adrenal yetmezlik tespit ettikleri 51 yaşındaki kadın hastayı tartışmıştır (15). Leow ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada da SARS enfeksiyonu sonrası 3. ayda çalışma grubundaki hastaların yaklaşık yarısında hipokortizolizm tespit ettiklerini ve bu durumun geri dönüşümlü hipofizit veya direkt olarak hipotalamik etki ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (16). Çin sağlık bakanlığı tarafından yapılan bir başka klinik çalışmada ise ciddi Covid-19 enfeksiyonu

geçirenlerde ACTH değişikliği vurgulanmıştır (17).

Olgumuzda her ne kadar adrenal yetmezlik etyolojisinde hipofizer makroadenom tespit edilmiş olsa da hiponatreminin gelişmesinde ve hastanın semptomatik oluşunda yakın dönemde orta- ağır geçirdiği Covid 19 enfeksiyon sürecinin steroid dekompanasyon sürecine etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Gerek enfeksiyon sürecinde gerek ise post Covid-19 dönemde adrenal bez ve hipotalamik hipofizer aks ile ilişkili sorunlarla karşılaşılabilmesi unutulmamalıdır. Deneyimlerimiz bize; Covid 19 enfeksiyonunu semptomatik, orta-ağır pnömoni ile atlatmış, steroid kullanımı ve hastane yatışı olan hastaların post covid polikliniklerde diğer sistemik muayenelerinin yanında sıvı elektrolit bozuklukları açısından da değerlendirilmesini ve gelişebilecek sorunlar açısından dikkatli olunmasının gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerpidemiyolojiyetanipdf.pdf>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Online Erişim: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
4. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/09/confronting-the-pathophysiology-of-long-covid/>
5. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>
6. Gheorghe G., Ilie M., Bungau S., Stoian AMP., Bacalbasa N., Diaconu CC. Is There a Relationship between COVID-19 and Hyponatremia? *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57: 55.
7. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1137-39.
8. <https://turkjnephrol.org/Content/files/sayilar/335/115-131.pdf>.
9. Butt I., Sawlani V., Geberhiwot T. Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:1450-52.
10. Yousaf Z., Al-Shokri SD., Al-soub H., F. H. Mohamed M. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;1: 318: E882–885.
11. Ho KS, Narasimhan B, Kumar A, Flynn E, Salonia J, El-Hachem K, Mathew JP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone as the initial presentation of COVID-19: A novel case report. *Nefrologia*. 2021;41:218-20.
12. De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, Desvaux G, Caillon H, Papuchon E, Bentoumi-Loaec M, Benaouicha N, Canet E, Chapelet G, Le Turnier P, Montassier E, Rouhani A, Goffinet N, Figueres L. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *J Nephrol*. 2021;34:991-98.
13. De La Flor Merino JC, Mola Reyes L, Linares Gravalos T, Roel Conde A, Rodeles Del Pozo M. An usual case of severe acute hyponatremia in patient with Covid 19 infection. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:356-58.
14. Sezer H., Deyneli O. COVID-19 ve Adrenal Hastalıkların Yönetimi. *Endokrinoloji ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.5-11.
15. Hashim M., Athar S., Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021 18;14: e237690.
16. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute

respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol* 2005; 63:197–202.

17. Chinese Clinical Trial Register. Wuhan (Hubei): Ministry of Health (China) Identifier ChiCTR2000030115. A clinical research for the changes of blood cortisol ACTH level and adrenal morphology in blood cortisol to guide the application of individualized hormone in

severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients, 2020.

Total Diz Artroplastisi Ameliyatının Nadir Bir Komplikasyonu: Femur Boyun Kırığı

A Rare Complication of Total Knee Arthroplasty Surgery: Femoral Neck Fracture A Case Report

¹Ebru Atalar, ²Tolga Tolunay



¹Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Tüm dünyada yaşlı popülasyonun artmasına bağlı olarak gonartroz gibi dejeneratif eklem hastalıkları önemli bir toplum sağlığı problemi haline gelmiştir. Bu hastalığın son basamak tedavi metodu diz artroplastisi ameliyatıdır. Femur boyun kırıkları bu ameliyatların nadir görülen ve geç teşhis edilen komplikasyonlarından biridir. Hastaların başlıca şikâyetleri, uzamış ameliyat sonrası ağrı ve yürüme zorluğudur. Erken tanı koyulması durumunda vida ile kırık sabitlenerek kemik deplasmanı önenebilir. Fakat, bu hastalar sıklıkla geç tanı alırlar ve kalça artroplastisi ameliyatı ile tedavi edilirler. Erken tanıda en etkili yöntem kalça eklemine manyetik rezonans görüntülemesidir. Bu olgu sunumunda total diz artroplastisi ameliyatı sonrası ipsilateral femur boyun kırığı gelişen hasta tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Femur boyun kırıkları; total diz artroplastisi; ameliyat sonrası komplikasyonlar; kronik ağrı

Abstract

Degenerative joint diseases such as gonarthrosis have become an important public health problem due to the increase in the elderly population all over the world. The last step treatment method of this disease is knee arthroplasty surgery. Femoral neck fractures are one of the rare and late diagnosed complications of these surgeries. The main complaints of the patients are prolonged postoperative pain and difficulty in walking. In case of early diagnosis, bone displacement can be prevented by fixing the fracture with screws. However, these patients are often diagnosed late and are treated with hip arthroplasty surgery. The most effective method in early diagnosis is magnetic resonance imaging of the hip joint. In this case report, a patient who developed an ipsilateral femoral neck fracture after total knee arthroplasty surgery is discussed.

Keywords: Femoral neck fractures; total knee arthroplasty; postoperative complications; chronic pain

Correspondence:

Ebru ATALAR
Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
e-mail: atalarebrudr@yahoo.com

Received 15.05.2021 Accepted 11.08.2021 Online published 19.08.2021

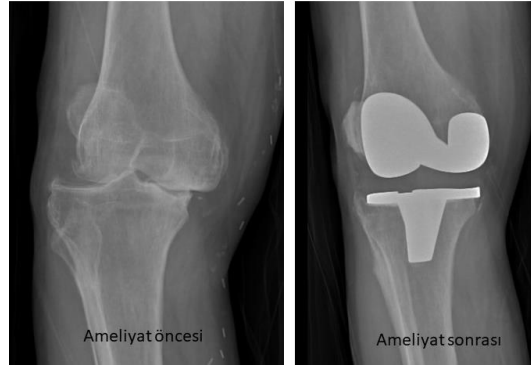
1. Giriş

Gonartroz ileri yaşlarda oldukça sık görülen morbidite sebeplerinden olup, ileri evre gonartrozda cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Bu amaçla yapılan total diz artroplastisi ameliyatlarının sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Bununla birlikte bu ameliyatların enfeksiyon, tromboemboli, refleks sempatik distrofi, periprostetik kırık, aseptik gevşeme gibi komplikasyonları olabilmektedir (1). Ameliyat sonrası zamanla azalmayan ağrı olması durumunda, ameliyat bölgesi ile alakalı olarak, enfeksiyon, aseptik gevşeme gibi durumlar öncelikle araştırılmalı ayrıca da yansıyan ağrılar akılda tutulmalıdır. Diz artroplastisi ameliyatı ile ilişkili femur boyun kırığı oldukça nadir görülen komplikasyonlardan olup ameliyat sonrası uzamış kasık ve inguinal bölge ağrısı ile kendini gösterir (2). Bu olgu sunumunda diz artroplastisi ameliyatı sonrası gecikmiş tanı alan ve ameliyat komplikasyonu olarak femur boyun kırığı gelişen hasta tartışılmıştır.

2. Olgunun sunumu

80 yaşında erkek hasta sağ total diz artroplastisi sonrası başlayıp devam eden aynı taraf uyluk ağrısı ve ekstremitelere üzerine basamama şikayeti ile başvurdu. Ameliyat sonrası dönemde hasta koltuk değneği ile yürümek zorunda kaldığını, hiçbir şekilde yardımsız yürüyemediğini ifade etti. Hastanın öyküsünden uzamış ağrılarının cerrahi işleme bağlı normal ameliyat sonrası ağrı olarak değerlendirildiği öğrenildi. Uzamış ağrı etiolojisini araştırmak üzere başka hastaneye başvuran hastanın pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde sağ kalça ekleminde deformasyon dışında patolojik bulgu saptanmamış ve 3. basamak sağlık merkezine sevk edilmiş. Ameliyat sonrası 18. ayda tarafımıza başvuran hastanın ameliyattan sonra düzelmeyen ağrısının ve yürüme güçlüğüne olduğu, son 6 aydır yürümesinin iyice zorlaştığı öğrenildi. Hastanın ameliyatı takip eden ikinci günde koltuk değneği yardımı ile mobilize edildiği yürürken tam ağırlık vermesine izin verildiği öğrenildi. Fakat hastanın ameliyat sonrası dönemde koltuk değneği yardımı olmadan ve sağ alt ekstremitesine tam ağırlık vererek yürüyemediği, son aylarda koltuk değneği yardımına rağmen yürümesinin iyice ağırlı ve zorlu olduğu öğrenildi. Hastanın bilinen steroid kullanım öyküsü yoktu. Romatolojik yönden

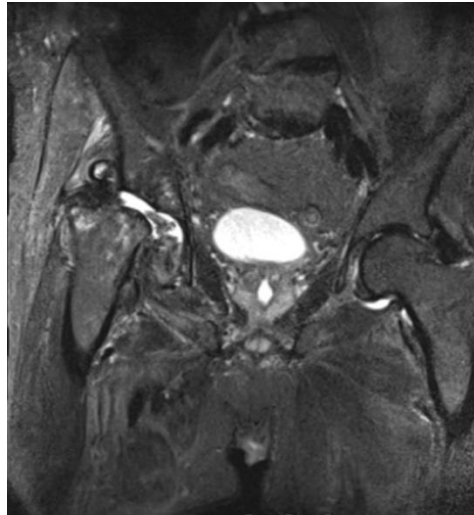
değerlendirilen hastada romatizmal hastalık saptanmadı. Fizik muayenesinde diz eklem hareket açıklığının normal ve hareketlerin hafif ağrılı olduğu, kalça eklemi hareketlerinin ağrı nedeniyle kısıtlı olduğu tespit edildi. Hastanın ameliyat öncesi radyolojik görüntülerinin incelenmesinde, varus deformitesinin eşlik ettiği gonartroz görüldü. Bununla birlikte ameliyat öncesi döneme ait uygun aks grafisi olmadığı için sağlıklı bir şekilde varus derecesi ölçümü yapılmadı. Diz artroplastisi ameliyatı sonrası 18. ayda hastanemizde çekilmiş olan AP diz grafisinde ise protezi ile alakalı sorun olmadığı (Şekil 1), pelvis ön arka grafisinde ise femur başının izlenmediği ve asetabulum superolateralinin deforme olduğu görüldü (Şekil 2). Rutin kan tetkiklerinde Alkalen fosfataz 60 U/L (43-115) CRP: 8.90 mg/L (0-5) Sedimentasyon 15 mm/h (0-15), RF: 10.73 türbidimetrik (0-14) olarak saptandı. Kalça eklemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde femur başının fragmente halde olduğu, asetabulumun içinde yumuşak doku varlığı, femur boynunun basısı ile asetabulum superolateralinin deforme olduğu görüldü (Şekil 3). Hastanın başvuru sırasında getirdiği tetkiklerin incelenmesi sonucunda başka merkezde ameliyatını takiben 7. ayda çekilmiş olan AP lomber grafisinde sağ femur başının skleroze olduğu görüldü (Şekil 4). Diz artroplastisi ameliyatını takip eden 18. ayda hasta tanı ve tedavi amacı ile ameliyata alındı. Ameliyat sırasında, kalça ekleminde efüzyon olduğu, femur başının ayrı ve küçük bir parça olarak kaldığı (Şekil 5), femur boyun basısına bağlı olarak asetabulum superolateralinin yeniden şekillendiği görüldü (neoasetabulum) (Şekil 6). Bununla birlikte femur başı ve femur boynunda tümör veya enfeksiyon görüntüsü olmadığı görüldü. Parsiyel kalça artroplastisi yapılması planlanan hastanın asetabulumundaki deformasyon sebebiyle bu işlemi yapılamadı. Kırılmış ve ayrı parça olarak kalan femur başının greft kullanımı için uygun olduğu gözlemlendi. Serbest olan femur başı şekillendirildikten sonra asetabulum superolateraline greft olarak yerleştirilerek vidalar ile sabitlendi. Daha sonra femoral komponent hazırlık aşamasına geçildi. Bu sırada trokanterik ayrılma meydana geldi. Femoral komponent yerleştirilip kalça eklemi redükte edildikten sonra ayrılan trokanter majör kablolar ile sabitlendi. (Şekil7).



Şekil 1. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası diz ön arka grafileri



Şekil 2. Pelvis ön arka grafisinde sağ femur başının izlenmediği ve asetabulumun superolateralinin aynı zamanda femur boynunun deforme olduğu görülüyor.



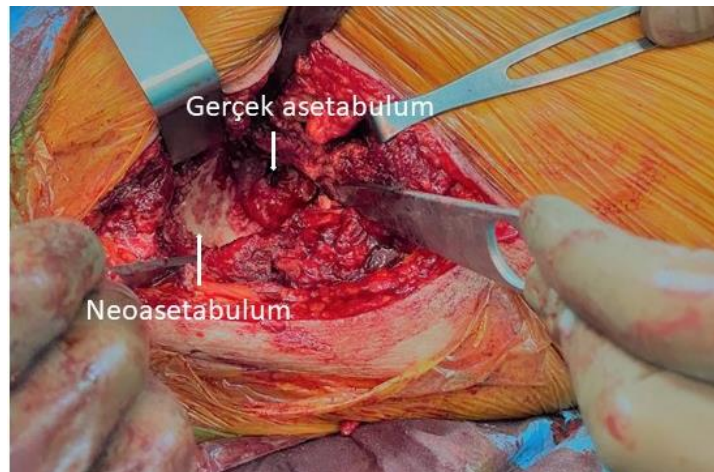
Şekil 3. Çekilmiş olan koronal MRG kesitinde femur başının fragmente halde olduğu, asetabulumun içinde yumuşak doku varlığı, femur boynunun basısı ile asetabulum superolateralinin deforme olduğu görülüyor.



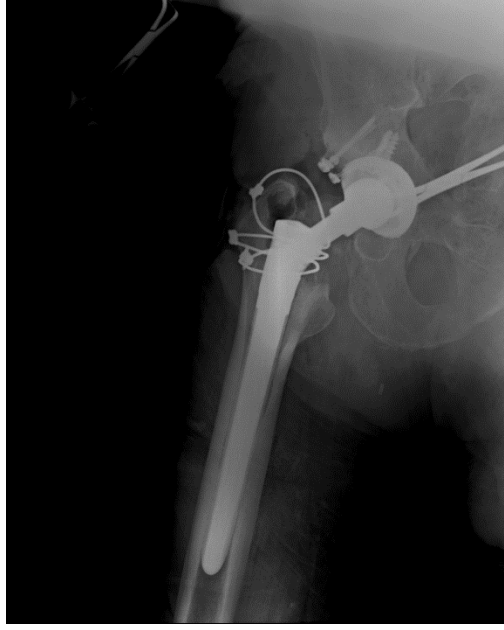
Şekil 4. Merkezimize başvurmadan 7 ay önce çekilmiş olan AP lomber grafinin görüntüleme alanına giren sağ femur başında belirgin skleroz görülüyor.



Şekil 5. Ameliyat sırasında femur başının kalça eklemi içinde serbest ve atrofiye uğramış halde olduğu görüldü.



Şekil 6. Asetabulum superolateralinin femur boyununun baskısına bağlı olarak deforme olduğu ve yeniden şekillendiği görüldü.



Şekil 7. Serbest olan femur başı greft olarak kullanılarak hastaya total kalça artroplastisi ameliyatı yapıldı.

3. Tartışma ve sonuç

Femur boyun stres kırıkları, normal kemik fizyolojisine sahip olan bireylerde tekrarlayan yorucu aktiviteler sonucu veya osteoporotik bireylerde normal fizyolojik yüklenmeler sonucunda meydana gelebilir. Bu durumlarda kemiğin tamir mekanizmaları mikrokırıkları tamir etmekte yetersiz kalır ve zamanla tam kırık meydana gelir (2,3).

Diz artroplastisi ameliyatını takip eden dönemde görülebilen femur boyun stres kırıkları bu ameliyatlarda oldukça nadir ve geç tanı alan komplikasyonlarından. Femur boynu haricinde, pubik ramus, tibia, fibula ve femur proksimalinde de bu tarz stres kırıkları görülebilir (4-8). Bu tarz kırıkların oluşum mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen altta yatan immobilite ilişkili osteoporoz ve diz artroplastisi ameliyatı sonrasında, alt ekstremitte aksının değişmesinin etkili olduğu kabul edilmektedir. Bu şekilde proksimal femur korteksinde yoğunlaşan gerilme ve kompresif kuvvetleri, yetmezlik kırığına yol açabilir (8,9). Varus deformitesinin belirgin olduğu, ileri gonartroz olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde yük aksının değişmesi sonucu, distraksiyon kuvvetleri femur boyununun superior korteksinde yoğunlaşır ve bu bölgede varus yüklenmesine neden olur. Tekrarlayıcı varus yüklenmeleri ise stres / yetmezlik kırığına sebep olur. Bizim hastamızın ameliyat öncesi diz grafisinde de varus deformitesinin olması dikkat çekicidir. Diz protezi ameliyatları öncesinde ve

sonrasında uygun aks grafilerinin çekilerek varus derecesinin ve sonrasında elde edilen düzeltme derecesinin tespit edilmesi bu tarz komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olabilir. Bizim hastamızda ameliyat öncesi ve sonrasında ait aks grafilerinin olmaması sebebiyle diz varus derecesinde elde edilen düzeltme miktarı tespit edilememiştir. Bunun haricinde romatoid artrit, steroid kullanımı, menteşeli protez kullanımı da risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (9).

Hastaların geç tanı almasının sebebi, henüz instabilite gelişmemiş ve deplase olmamış kırığı bağlı kasık ve uyluk ağrısının, uzamış ameliyat sonrası ağrı olarak yorumlanması ve hastaların ameliyat sonrası dönem ile alakalı travma öyküsünün olmamasıdır (8-10). Stres kırığı tanısı bu sebeple geç koyulmakta (ortalama 9 ay) bazen bu süre 33 aya kadar uzayabilmektedir (9). Bizim olgumuza olduğu gibi, ameliyatı takip eden erken dönemde femur proksimaline yönelik çekilmiş olan AP pelvis grafilerinde kırık hattı görülemeyebilir. Şüpheli durumlarda kemik sintigrafisi tanıyı doğrulamada yardımcı olur. Bununla birlikte bazı olguları teşhis etmekte kemik sintigrafisi yetersiz kalabilmekte, erken tanıyı koymada en hassas yöntemin MRG olduğu bildirilmektedir (11,12). Bizim olgumuzda da MRG ile tanı doğrulandı. Fakat MRG çekilme sebebi kırık tanısını doğrulamaktan ziyade ön arka grafide asetabulum ve femur başında

görülen deforme görüntünün enfeksiyon, romatizmal hastalık veya tümöral bir oluşumla alakalı olup olmadığını değerlendirmek içindi. MRG görüntüleri, belirtilen değişikliklerin enfeksiyon veya tümör ile alakalı olmayıp travmaya sekonder olduğunu düşündürdü. Hastaya tanı ve tedavi amacı ile cerrahi girişim uygulandı. Ameliyat içi görüntülerde kemik kalitesinin iyi olduğu, kitle, enfeksiyon bulgusu veya sinovial inflamasyon bulgusu olmadığı ve femur boynunun asetabulum kronik basısı sonrası neoasetabulum geliştiği görüldü. Bizim hastamızın ilginç tarafı ameliyat sonrası dönemde fiziksel aktivitesinin devamlı düşük düzeyde kalması ve devamlı olarak koltuk değneği kullanması idi. Hastamızın bildirdiği travma öyküsü de yoktu. Hastanın tıbbi öyküsünden diz ameliyatı öncesi desteksiz yürüdüğü, ameliyat öncesine ait travma öyküsünün ve kasık ağrısının olmadığı öğrenildi. Her ne kadar varus deformitesindeki düzeltmeye bağlı olarak femur boynunda stresin arttığı bilirse de, hastanın koltuk değneğini bırakmadan mobilize olması bu stresin fazla olmadığını düşünmemize sebep

olabilir. Bu durumda, ameliyat sırasında diz protezine ait femoral komponentin çakılarak yerleştirilmesi sırasında femur boynunda mikrokırıklar meydana gelip zamanla kırığın deplase olma ihtimalini göz ardı etmememiz gerekir. Her ne kadar literatür incelenmesinde bu durum net olarak belirtilmemiş olsa da, daha önce revizyon diz artroplastisi ameliyat sonrası gelişmiş olan femur boyun stres kırığı olgusunda, ilk ameliyatta varus deformitesinin düzeltilmiş olduğu kabul edilirse, ameliyat sırasında femoral komponentin çakılarak yerleştirilmesi, bizim düşüncemize göre de femur boynunda mikrokırık gelişebileceği hipotezini destekler (8).

Diz artroplastisi ameliyatı sonrasında meydana gelebilen femur boyun kırıklarında, özellikle stres / yetmezlik kırıklarında ağrı uyluktan ziyade kasık / ingunal bölgededir. Şüpheli durumlarda yapılacak muayene ile kalça hareketlerinde kısıtlılık ve kalça hareketi ile artan kasık ağrısı saptanabilir. Erken tanı ile kırık deplase hale gelmeden cerrahi olarak sabitlenebilir. Erken tanı ise en güvenilir yöntem MRG tetkikidir.

KAYNAKLAR

1. Passias PG, Bono OJ, Bono JV. Total Knee Arthroplasty in Patients of Advanced Age: A Look at Outcomes and Complications. *J Knee Surg* 2020;33:1-7.
2. Robinson PG, Campbell VB, Murray AD, et al. Stress fractures: diagnosis and management in the primary care setting. *Br J Gen Pract* 2019;69:209-300.
3. Bhatnagar A, Kumar M, Shivanna D, et al. High Incidence of Stress Fractures in Military Cadets During Training: A Point of Concern. *J Clin Diagn Res* 2015;9:RC01-3.
4. Smith MD, Henke JA. Pubic ramus fatigue fractures after total knee arthroplasty. *A case report. Orthopedics* 1988;11:315-7.
5. Kumm DA, Rack C, Rütt J. Subtrochanteric stress fracture of the femur following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12:580-3.
6. Takai H, Kii S, Murayama M, et al. Ipsilateral stress fracture of the proximal fibula after total knee arthroplasty in a patient with severe valgus knee deformity on a background of Rheumatoid arthritis. *Int J Surg Case Rep* 2018;45:17-21.
7. Ozdemir G, Azboy I, Yilmaz B. Bilateral periprosthetic tibial stress fracture after total knee arthroplasty: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2016;24:175-8.
8. Atalar H, Aytakin MN, Gunay C, et al. Stress fracture of the femoral neck as a complication of revision arthroplasty of the knee: a case report. *Acta Orthop Belg* 2008;74:418-20.
9. Cakmak S, Mahiroğulları M, Kürklü M, et al. Bilateral femoral neck stress fracture following bilateral total knee arthroplasty: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2012;46:312-5.
10. Morinaga S, Ueshima K, Maruhashi Y, et al. Bilateral Stress Fractures of the Femoral Neck after Total Knee Arthroplasty: Importance of Early Diagnosis. *Case Rep Orthop* 2020 6;2020:3091693.
11. Keene JS, Lash EG. Negative bone scan in a femoral neck stress fracture. A case report. *Am J Sports Med* 1992;20:234-6.
12. Wen DY, Propeck T, Singh A. Femoral neck stress injury with negative bone scan. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:170-4.

Koronavirüs Hastalığı'nın (COVID-19) Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulgularına Genel Bakış

An Overview of the Chest Computed Tomography Manifestations for Coronavirus Disease (COVID-19)

Büşra Yavuz, Nevin Aydın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ilk vakanın çıkmasının ardından hızla kıtalar arasında yayılarak pandemi haline gelmiş ve ciddi bir halk sağlığı aciline neden olmuştur. Hastalığın standart tanı yöntemi olarak reversetranscriptionpolymerasechainreaction (RT-PCR) testi kullanılmasına rağmen, duyarlılığının değişkenlik göstermesi nedeniyle Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) tanıda önemli bir yer edinmiştir. Bu derlemeyle COVID-19 pnömonisinin tipik ve atipik Toraks BT bulgularını kendi kliniğimizden örneklerle tanımlamayı ve böylece daha hızlı ve doğru tanı koymak adına radyoloji deneyimini arttırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; koronavirüs; toraks bilgisayarlı tomografi

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) rapidly spread around the world after the first case detected in Wuhan, China, in December 2019 and caused a serious public health emergency. Although the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) is the standard diagnostic method of the disease, Chest Computed Tomography (CT) has gained an important role in the diagnosis due to RT-PCR assay has variable sensitivity. In this review, we aimed to describe the typical and atypical Chest CT manifestations of COVID-19 pneumonia with cases at our hospital and thus increase the radiology experience in order to make a quick and accurate diagnosis.

Keywords: COVID-19; coronavirus; thorax computed tomography

Correspondence:

Büşra YAVUZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
e-mail: drbusrayavuz@gmail.com

Received 28.12.2021 Accepted 11.08.2021 Online published 24.08.2021

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu hızla yayılan bir enfeksiyondur. Aralık 2019 tarihinde Çin' in Wuhan kentinde ilk vakanın çıkmasının ardından hızla kıtalar arasında yayılarak pandemi haline gelmiş ve ciddi bir halk sağlığı aciline neden olmuştur (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 22 Kasım 2020 tarihine kadar toplam 57.882.183 vaka bildirilmiş olup hastalık nedeniyle 1.377.395 ölüm saptanmıştır (2). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik bulguları; asemptomatik hastalık ile ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından organ yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş bir aralıkta tanımlanmaktadır.

COVID-19 tanısında referans tanı testi virüsün nükleid asidini saptayan RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)' dir. Literatürde RT-PCR için örneklerin nasofaringeal-orofaringeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve balgam örneklerinden elde edildiği bildirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının 205 hastadan oluşan bir çalışmada RT-PCR testinin pozitiflik oranları nazal aspirat, faringeal aspirat, BAL ve balgam örnekleri için sırasıyla; 63%, 32%, 93% ve 72% olarak bildirilmiştir (3). Buna rağmen kolay ve hızlı erişimi nedeniyle kendi kliniğimizde olduğu gibi genel olarak tanıda kombine nazal-faringeal (nazofaringeal) aspirat tercih edilmektedir. RT-PCR sonucunun alınan numunenin kalitesi, saklama koşulları, viral replikasyon hızından yüksek oranda etkilenmesi nedeniyle tanı koymada testin sensitivitesi düşmektedir (4). Bu durum, acil serviste ve COVID-19 polikliniklerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi bulunan olguların hızlı ve doğru yönetiminde Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanımının önemini arttırmaktadır.

COVID-19 pnömonisi için tipik olarak tanımlanan tomografi bulguları olmakla beraber ayırıcı tanıda organize pnömoni ve diğer viral enfeksiyonlar geniş bir spektrumu oluşturmaktadır. Ayrıca COVID-19

pnömonisinde Toraks BT' nin yüksek sensitivitesine rağmen spesifitesinin oldukça düşük olduğu bilinmektedir (1,5). Ancak hızlı sonuç vermesi, kolay erişim ve tanı koyma duyarlılığının yüksek olması nedeniyle Toraks BT COVID-19 hastalarının triajında önemli bir yer edinmiştir (6).

Çin' de 1014 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada Toraks BT' nin sensitivitesi %97 olarak belirtilmiştir (7). Bununla birlikte, European Society of Radiology (ESR) ve European Society of Thoracic Imaging (ESTI) yalnızca dispne, saturasyon düşüklüğü gibi semptomatik olgularda veya komplikasyon şüphesinde Toraks BT tetkiki ile değerlendirmeyi önermektedir (8). İlk tercih edilecek tetkik kontrastsız Toraks BT' dir. Ancak pulmoner tromboemboli (PTE) gibi komplikasyon şüphesi varlığında intravenöz kontrast madde enjeksiyonu gerekmektedir.

COVID-19 pnömonisi tanısında akciğer grafisi ve ultrasonografi (USG)' nin yeri sınırlıdır ve ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir. Toraks BT' de COVID-19 pnömonisi açısından en sık saptanan bulgu buzlu cam opasitesi (BCO) olduğundan tanıda grafi ve ultrasonografinin sensitivitesi oldukça azalmaktadır. Özellikle yoğun bakım servislerinde plevral efüzyon, pnömotoraksın tanı ve takibinde, entübe ve immobil hastaların radyolojik izleminde direkt grafi ve USG incelemeleri ön plana çıkabilir (8).

SARS-CoV-2' nin zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsü olduğu bilinmektedir ve kalp, böbrek ve akciğer gibi pek çok organda daha önceden tanımlanmış anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü hedef aldığı gösterilmiştir. Akciğer epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen ACE-2 reseptörü pulmoner tutulum ve parankimal değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (5).

Bilateral, periferik yerleşimli multifokal buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinin kardinal görüntüleme bulgusudur. Kaldırım taşı görünümü, konsolidasyon ve retiküler patern literatürde COVID-19 pnömonisi açısından tanımlanan diğer tipik bulgulardır. Bununla birlikte COVID-19 hastalarında daha

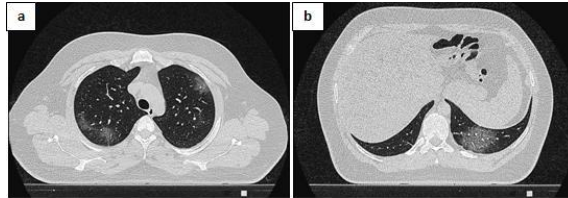
az sıklıkla bildirilen mediastinal lenf nodu, tomurcuklanmış dal paterni, plevral efüzyon gibi atipik bulgular mevcuttur (5,9,10). Bai ve arkadaşlarının bir çalışmasında BCO, periferik dağılım ve retiküler paternin COVID-19 pnömonili olgularda COVID-19 dışı pnömonili olgulara kıyasla daha fazla görülürken; santral ve periferik dağılım, plevral bulgular ve mediastinal lenfadenopatinin daha az sıklıkta görüldüğü istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (1).

Görüntüleme bulgularının radyolog ve klinisyenler tarafından daha iyi anlaşılması, tipik ve atipik görüntüleme bulgularının tanımlanmasıyla yanlış negatif olgularda Toraks BT ile tanısal doğruluğun artırılması ve komplikasyonların yönetiminde doğru görüntülemenin tercih edilmesi ile mortalitenin azaltılması bu derlemenin temel amacını oluşturmaktadır. Bu derlemede tüm şekiller, kendi kliniğimizde COVID-19 tanısı ile görüntüleme yapılan olguların Toraks BT bulguları incelenerek elde edilmiş ve tipik/atipik görüntüleme bulguları şeklinde sınıflandırılmıştır.

2. Bulgular

1- COVID-19 Pnömonisinin Toraks BT' de Tipik Görüntüleme Bulguları:

COVID-19 pnömonisinde pandemi dönemi boyunca literatürde sık ve spesifik olarak tanımlanan bulgulardır. Bunlardan en sık görülen bulgu buzlu cam opasiteleri olup bunu kaldırım taşı görünümü, interlobuler septal kalınlık artışı, retiküler patern ve konsolidasyon takip etmektedir (11,12). Ayrıca göreceli olarak daha az sıklıkta olmakla birlikte hava bronkogramı, hava baloncuğu, bronşiektazi ve peribronkovasküler interstisyumda kalınlaşma gibi COVID-19 hastalarında tanımlanmış diğer bulgular da mevcuttur (5).

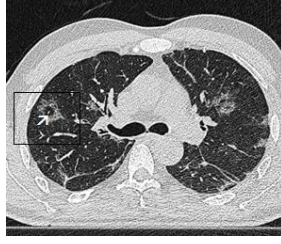


Şekil 1. 27 yaşında SARS-CoV-2 pozitif erkek hastanın kontrastsız Toraks BT incelemesinde bilateral, multifokal , posterior ağırlıklı yuvarlak buzlu cam opasiteleri izlenmektedir.

Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BCO' nun sensitivitesi %98 olarak saptanmıştır (13). Ancak Ai ve arkadaşlarının yaptığı daha büyük popülasyonu içeren başka bir çalışmada sensitivite %46' ya kadar düşmektedir (7). Bu bağlamda akciğer grafisi en sık görülen bulgunun BCO olması nedeniyle efektif kabul edilmemektedir. Önerilen tetkik, SARS-Cov-2 pozitif bir hastada nefes darlığı, saturasyon düşüklüğü, ek hastalık varlığında eğer komplikasyon şüphesi yoksa ince kesitli, kontrastsız yüksek rezolüsyonlu Toraks BT ' dir. Daha genç popülasyonda, pediatrik yaş grubunda ya da takip hastalarında düşük dozlu Toraks BT tercih edilebilir.

1.a Buzlu cam opasitesi

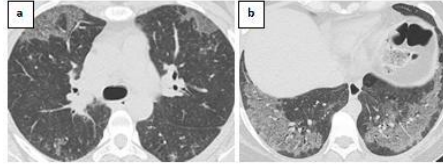
Alveollerin sıvı, hücre ya da madde ile dolması sonucu alveollerin havalanmasında azalma, alveolar kollaps ve interstisyumda kalınlaşma sonucu parankimde damar ve bronşların seçilebildiği yoğunluk artımlarına buzlu cam opasitesi adı verilmektedir (14). Genellikle tomografi çözünürlüğünün altında kalan anormallikleri temsil eder. COVID-19 pnömonisinde tipik olarak bilateral, multifokal, periferik ağırlıklı posterior ve bazal yerleşimli yuvarlak buzlu cam opasiteleri görülür ve BCO en sık ve en erken saptanan görüntüleme bulgusu olarak bilinmektedir (Şekil 1). BCO tek başına görülebileceği gibi retiküler patern, kaldırım taşı görünümü, ters halo işareti ve konsolidasyon bulguları buzlu cam opasitelerine eşlik edebilir. Sık olmamakla birlikte bazı hastalarda lezyon içerisinde veya komşuluğundaki pulmoner vasküler yapılarda olasılıkla inflamasyona ikincil genişleme tanımlanmıştır (5,9) (Şekil 2).



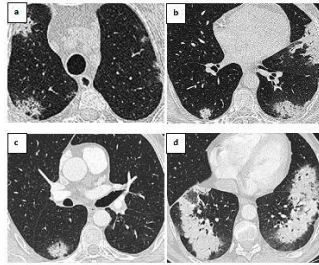
Şekil 2. 58 yaşında erkek COVID-19 hastası, kontrastsız Toraks BT' de vasküler genişleme (beyaz ok) ve ters halo bulgusu (siyah çerçeve) gösterilmektedir.

Bilateral multifokal buzlu cam opasiteleri varlığında ayırıcı tanıda pulmoner ödem, alveolar hemoraji, non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP), diğer viral enfeksiyonlar; yaygın buzlu cam, konsolidasyon ve ters halo bulguları varlığında ilaç toksisitesi ya da bağ doku hastalıkları gibi diğer organize pnömoni etkenleri ön planda düşünülmelidir (15).

Ayrıca hastanın malignite, interstisyel akciğer hastalığı, bağ doku hastalığı öyküsü sorgulanmalı; doğru tanı koymak ve ayırıcı tanı yapabilmek adına gereklilik halinde tetkikler eski tarihli incelemeler ile kıyaslamalı değerlendirilmelidir (Şekil 3)(Şekil 4).



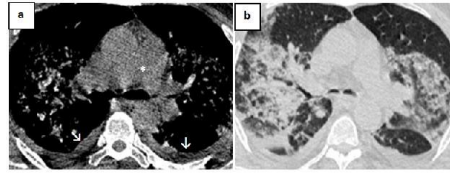
Şekil 3. 39 yaşında patolojik olarak NSIP tanısı almış kadın hastanın HRCT tetkikinde; bilateral, alt lob ve periferik ağırlıklı buzlu cam opasiteleri (a,b) izleniyor. Bulguların COVID-19 pnömonisinin tipik görünümüne oldukça benzediğine dikkat ediniz.



Şekil 4. COVID-19 polikliniğine başvuran 52 yaşında erkek hastanın çekilen kontrastsız Toraks BT incelemesinde; (a,b) bilateral , multifokal, periferik ağırlıklı BCO ve konsolidasyonlar izlenmektedir. Olgunun sistemde kayıtlı 1 yıl önceki görüntüleri incelendiğinde (c,d) bilateral alt lob ve periferik ağırlıklı BCO, konsolidasyon, hava bronkogramları izlenirken patolojik olarak organize pnömoni tanısı aldığı dikkati çekmektedir. Hastanın takiplerinde SARS-CoV-2 PCR testleri negatif gelmiştir.

BCO pulmoner ödemin sık görülen bulgularındadır ve COVID-19 pnömonisinin aksine bilateral santral dağılım paterni gösterir. Ek olarak bu hastalarda plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, interlobuler septal kalınlık artışı buzlu cam opasitelerine sıklıkla eşlik eder (Şekil 5). İntraalveolar

hemoraji genellikle Good Pasture ve Churg Strauss hastalıkları gibi vaskülitik süreçlere ikincil oluşur ve periferik ağırlıklı dağılım paterni göstermez. Ayrıca bu olgularda vaskülitin diğer organ tutulumuna bağlı bulgular da eşlik eder (15).

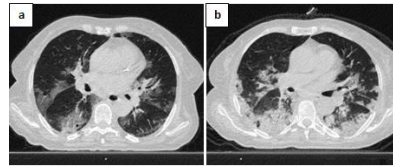


Şekil 5. 70 yaşında SARS-CoV-2 PCR testi negatif erkek hastanın kontrastsız Toraks BT incelemesinde; mediasten penceresinde (a) bilateral plevral efüzyon (beyaz oklar), pulmoner arter çapında artış (yıldız) ve parankim penceresinde (b) bilateral santral ağırlıklı BCO ve konsolidasyonlar izlenmektedir. Bulgular radyolojik olarak pulmoner ödem açısından anlamlıdır.

1.b Konsolidasyon

Konsolidasyon alveollerin sıvı, hücre vb içerikler ile dolması sonucu parankimde vasküler işaretlerde silinmeye yol açan homojen atenüasyon artışı ile karakterizedir ve beraberinde sıklıkla hava bronkogramları da görülür (16). COVID-19 pnömonili olgularda subplevral ağırlıklı, unifokal/multifokal, yamasal tarzda veya segmental konsolidasyon görülmesi beklenilmektedir (Şekil 6). Yapılan çalışmalarda konsolidasyonun BCO' ya kıyasla

daha geç dönemde ortaya çıktığı bilinmektedir. Pan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hastalığın başlangıcından 0-4 gün sonra olguların %42' sinde, 9-13 gün sonra ise olguların %91' inde konsolidasyon saptanmıştır (17). Toraks BT' de BCO ve konsolidasyona bazı olgularda inflamasyona ikincil hafif düzeyli bronşiolektazi ve hava bronkogramı da eşlik edebilir. Ek olarak BCO ve konsolidasyon birlikteliği varlığında influenza pnömonisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1).

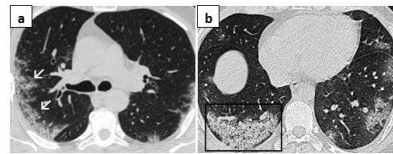


Şekil 6. 68 yaş erkek COVID-19 hastası, (a) olgunun ilk başvurusundaki kontrastsız Toraks BT incelemesinde periferik ağırlıklı buzlu cam opasiteleri izlenirken; (b) 1 hafta sonraki görüntülemesinde BCO'ların yerini multifokal, yamasal-segmental konsolidasyonların aldığı dikkati çekmektedir.

1.c Kaldırım Taşı (Crazy paving) Bulgusu

Aynı akciğer bölgesinde buzlu cam opasitesi ile interlobuler ve intralobulerseptal kalınlaşmanın beraber bulunduğu yüksek rezolüsyonlu Toraks BT bulgusu "Kaldırım taşı (crazy paving) bulgusu" olarak

isimlendirilmektedir. COVID-19 pnömonili olgularda BCO ve konsolidasyona göre daha az sıklıkla bildirilen bir bulgudur. Kaldırım taşı bulgusu özellikle BCO ve konsolidasyon ile birlikte bulunduğu progresif hastalık açısından anlamlı olabilir (13) (Şekil 7).

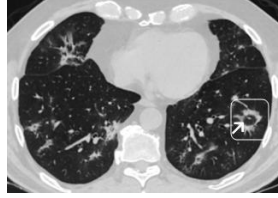


Şekil 7. SARS-CoV-2 pozitif (a) 57 yaş erkek hastada sağ akciğer üst lob posterior segmentte (beyaz oklar) ve (b) 60 yaş erkek hastada sağ akciğer alt lob posterior segmentte buzlu cam opasiteleri ile inter-intralobüler septal kalınlık artışlarının süperimpozisyonu sonucu oluşan kaldırım taşı bulgusu gösterilmektedir (siyah çerçeve).

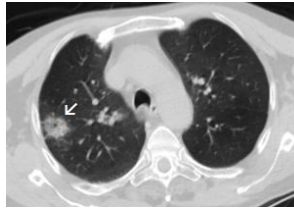
1.d Ters Halo Bulgusu (Atol işareti)

Ters halo bulgusu santralde BCO ve onu çevreleyen konsolidasyon halkasını temsil eder ve organize pnömoni için spesifik bir bulgu olarak kabul edilir. Ancak COVID-19 olgularında sık olmamakla birlikte; progrese

hastalıkta BCO etrafında konsolidasyon oluşması ile ya da var olan lezyonun santral kesimden regresyonu sonucu görülebilir (18) (Şekil 8,9).



Şekil 8. 58 yaş erkek COVID-19 hastası, kontrastsız Toraks BT' de sol akciğer alt lob lateral segmentte ters halo (beyaz çerçeve) ve vasküler genişleme (beyaz ok) bulgusu izleniyor.

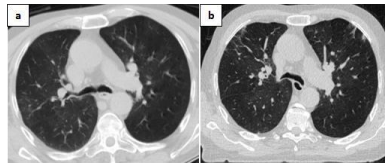


Şekil 9. 71 yaşında erkek COVID-19 hastasının kontrastsız Toraks BT incelemesinde sağ akciğer üst lob apikal segmentte ters halo bulgusu izlenmektedir (beyaz ok).

1.e Retiküler patern

Pulmoner interstisyel yapılarda kalınlaşma olarak tanımlanan retiküler patern, geniş bir spektrumu oluştursa da COVID-19 olgularında daha çok subplevral alanlarda lineer opasiteler veya interlobuler septal

kalınlık artışı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. COVID-19 pnömonili olgularda retiküler patern erken dönemde nadir görülmekle birlikte hastalığın süresi uzadıkça prevalansı artmaktadır (13,17) (Şekil 10).



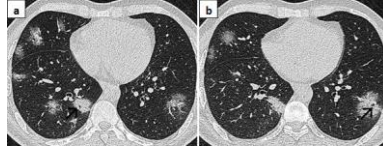
Şekil 10. 64 yaşında erkek COVID-19 hastasının tanı anında çekilen kontrastsız Toraks BT incelemesinde yalnızca mozaik atenuasyon görülürken (a), 2 hafta sonraki görüntülemesinde bilateral üst lob anterior segmenlerde yeni gelişimli subplevral retiküler patern dikkati çekmektedir.

1.f Hava Bronkogramı-Hava Baloncuğu Bulgusu

Akciğer parankiminde konsolidasyon ya da buzlu cam alanı içerisinde baloncuk benzeri küçük hava dolu boşuklar hava baloncuğu bulgusu olarak tanımlanırken (Şekil 11); hava ile dolu bronş veya bronşiyoller ise hava

bronkogramı olarak isimlendirilmiştir (5) (Şekil 12). Hava bronkogramları genellikle bronşiektazi ve/veya bronşiolektazi ile beraberdir. Hava baloncuğu bulgusu farklı

çalışmalarda kistik değişiklik veya kavite bulgusu olarak belirtilmiştir (11,19).



Şekil 11. 40 yaşında SARS-CoV-2 PCR pozitif erkek hastanın farklı kesitlerden oluşan kontrastsız Toraks BT görüntülerinde, sağ akciğer alt lob medial segmentte (a) ve sol akciğer alt lob lateral segmentte (b) konsolidasyon ve içerisinde hava baloncuğu bulgusu (siyah oklar) izleniyor.



Şekil 12. 58 yaşında kadın COVID-19 hasta, kontrastsız Toraks BT incelemede; sol akciğer üst lobda konsolidasyon ve hava bronkogramı (siyah çerçeve) bulguları izlenmektedir.

2. Toraks BT' de COVID-19 Pnömonisi için Atipik Görüntüleme Bulguları

SARS-CoV-2 virüsü saptanan bir olguda Toraks BT ile görüntüleme yapıldığında görece daha nadir görülen ya da öncelikle diğer ayırıcı tanıları telkin eden bulgular COVID-19 pnömonisi açısından atipik görüntüleme bulguları olarak sınıflandırılmaktadır. Bu durumda olgunun ek hastalıkları, ilaç kullanımı açısından klinik olarak sorgulanması ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirme ön plana çıkmaktadır.

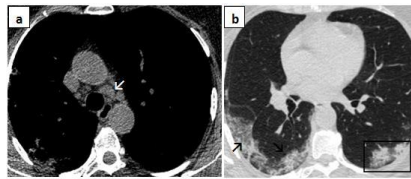
2.a Nodüler Yoğunluk Artımları:

Akciğer parankiminde 3 cm' den daha küçük opasiteler nodül olarak isimlendirilmektedir. Nodüllerin şekil ve sayısına, dağılım paternine göre ayırıcı tanı yelpazesi oldukça geniş olmakla birlikte; nodüler yoğunluk artımları viral enfeksiyonlar ile ilişkili olabilir. Mutlaka hastanın primer malignite, interstisyel akciğer

veya bağ doku hastalığı varlığı sorgulanmalı, mümkünse eski tarihli incelemeler ile kıyaslamalı değerlendirme yapılmalıdır. Metastaz, primer akciğer malignitesi ve diğer ayırıcı tanıları dışlandıktan sonra yeni gelişimli nodül varlığında viral enfeksiyonlar düşünülmelidir.

2.b Mediastinal Lenf Nodu

Mediastinal lenf nodu için eşik sınır 1 cm olarak kabul edilmektedir ve mediastende kısa aksı 1 cm' nin üzerinde lenf nodu bulunması COVID-19 pnömonisinde nadir görülen BT bulgularındandır. Literatürde görülme sıklığı %4-8 arasında değişmektedir (5,13). Yine aynı çalışmada mediastinal lenf nodu, plevral-perikardiyal efüzyon varlığının kritik hastalarda normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. SARS-CoV-2 PCR pozitif 54 yaşında kadın hastanın kontrastsız Toraks BT görüntülemesinde (a) mediasten penceresinde level IVL düzeyinde kısa aksı 1 cm'nin üzerinde olan mediastinal lenf nodu (beyaz ok) izlenirken, (b) parankim penceresinde BCO ve kaldırım taşı bulgusu (siyah oklar) ile konsolidasyon (siyah çerçeve) izlenmektedir.

2.c Plevral Değişiklikler

Plevral kalınlaşma, efüzyon ve retraksiyonlar COVID-19 olgularında bildirilen plevral değişikliklerdir ve ileri dönem-kritik olgularda

daha sık bildirilmiştir (9,13). Plevral değişikliklerin varlığı pulmoner ödem ya da fibrozis ile ilişkili olabilir (5) (Şekil 14).



Şekil 14. 49 yaşında SARS-CoV-2 pozitif, ciddi semptomları olan ve yataklı serviste takip edilen kadın hastanın kontrastsız Toraks BT incelemesinde (a) mediasten penceresinde bilateral plevral efüzyon (siyah oklar), (b) parankim penceresinde sağ akciğer alt lob lateral segmentte periferik buzlu cam opasitesi (siyah çerçeve) ve sol akciğer alt lob posterior segmentte peribronkovasküler dağılımlı yamasal konsolidasyonlar (kırmızı ok) izlenmektedir.

2.d Tomurcuklanmış Ağaç Paterni

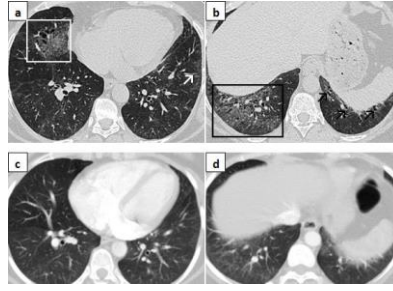
Tomurcuklanmış ağaç paterni sıklıkla 1-2 cm kalınlıkta dallanan opasiteler ile bu dalların ucunda küçük nodüller ile karakterizedir ve sıklıkla küçük hava yolu hastalığını telkin eder (16). COVID-19 pnömonisi için atipik bir bulgudur ve öncelikle diğer enfeksiyöz süreçleri düşündürmelidir (11,15).

3-COVID-19 Pnömonisi ve Fibrozis

Pulmoner fibrozis, akciğer parankiminde akut ya da kronik inflamatuvar süreçler sonucu hasarlı alveolar epitelin başarısız rekonstruksiyonu ve fibroblast proliferasyonu ile karakterize patolojik bir durumdur ve SARS (Severe acute respiratory syndrome) ve MERS (Middle East respiratory syndrome) epidemilerinden sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da tanımlanmıştır (20).

Bazı COVID-19 olgularında sırasıyla atipik pnömoni, akut akciğer hasarı ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)

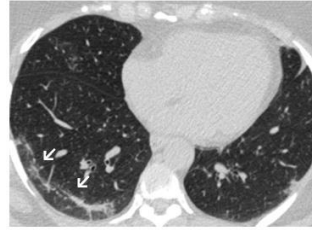
gelişmektedir ve genellikle yaygın akciğer hasarı, fibrozis ile sonuçlanmaktadır (20). Bu olgularda antifibrotik ajanlar gibi terapötik rejimlerin erken dönemde kullanılabilmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılması için pulmoner fibrozisin erken dönemde tanınması önem kazanmaktadır (Şekil 15). Ayrıca SARS-CoV-2 ile enfekte bir hastanın öyküsünde idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi bilinen fibrotik akciğer hastalığı öyküsü olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir ve enfeksiyon sonrası fibrozisin şiddeti artabilmektedir (21). Koronavirüs hastalığında akciğerde fibrozis gelişiminin mekanizması hala net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte COVID-19 pandemisinin dünya çapında milyonlarca kişiyi etkilediği düşünüldüğünde enfeksiyonunu takiben fibrotik akciğer hastalığı yükü muhtemelen yüksek olacaktır. Bu bağlamda daha uzun bir takip dönemi ve daha büyük popülasyonları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 15. 52 yaşında COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan kadın hastanın kontrastsız Toraks BT' sinde (a) sağ akciğer orta lobda traksiyon bronşiektazisi, BCO (beyaz çerçeve) ve sol akciğer alt lob lateral segmentte retiküler patern (beyaz ok); (b) sağ akciğer alt lob posterior segmentte traksiyon bronşiektazisi ve BCO (siyah çerçeve) ile sol alt akciğer alt lob posterior segmentte bronşiolektazik değişiklikler (siyah oklar) izlenmektedir. Hastanın benzer kesitlerden geçen önceki incelemeleri ile karşılaştırıldığında (c,d) bulgular yeni gelişimli olarak değerlendirilmiştir.

Subplevral çizgilenme, plevral retraksiyon, traksiyon bronşiektazisi, retiküler patern ve ARDS COVID-19 olgularında fibrozis gelişimini telkin edebilecek bulgulardandır.

Tanımlanan bulguların Toraks BT' de tanınması ve raporlanması bu hastaların antifibrotik tedavi rejimleri alması ve takibi açısından önem taşımaktadır (Şekil 16).



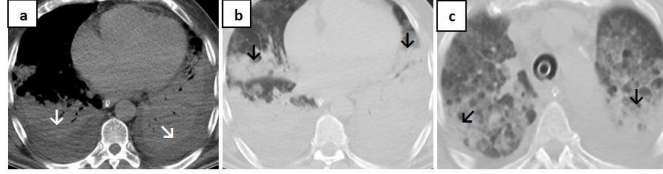
Şekil 16. 47 yaşında kadın COVID-19 hastası, kontrastsız Toraks BT' de sağ akciğer alt lob lateral ve posterior segmentlerde subplevral çizgilenme ve retiküler patern (beyaz oklar) izlenmektedir.

4-Pulmoner Komplikasyonlar

Akut akciğer hasarı, ARDS, pulmoner tromboemboli ve bakteriyel süperenfeksiyon koronavirüs hastalığının başlıca pulmoner komplikasyonları arasında sayılmaktadır.

COVID-19 hastalarında yeni gelişimli lobar-segmental konsolidasyon, plevral efüzyon veya mediastinal lenf nodu varlığında bakteriyel süperenfeksiyondan şüphelenilmeli ve buna yönelik tedavi planı uygulanmalıdır (22).

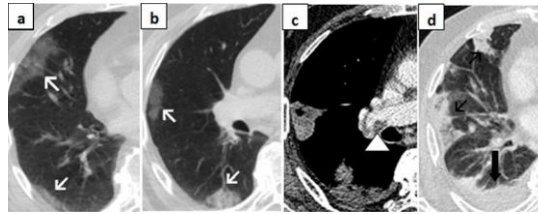
SARS-CoV-2 enfeksiyonunda mortalitenin temel nedenlerinden olan ARDS, sanılanın aksine nadir değildir ve Huang ve arkadaşlarının 138 olgu ile yaptığı bir çalışmada yaklaşık %29 oranında bildirilmiştir (23). ARDS' nin Toraks BT' de tipik görüntüleme bulguları; bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar olmakla birlikte periferik ve dependan alanların daha ağırlıklı tutulduğu bilinmektedir (16) (Şekil 17).



Şekil 17. 62 yaşında, yoğun bakım şartlarında entübe olarak ARDS klinik ön tanısı ile takip edilen SARS-CoV-2 PCR pozitif erkek hastanın kontrastsız Toraks BT incelemesinde; mediasten penceresinde (a) bilateral plevral efüzyon (beyaz oklar) ve konşuluğunda atelektazi-konsolidasyon ile uyumlu yoğunluk artımları, parankim penceresinde (b,c) periferik ve dependan ağırlıklı konsolidasyonlar (siyah oklar) ve (c) bilateral üst loblarda peribronkovasküler dağılımlı buzlu cam opasiteleri izlenmektedir.

COVID-19 hastalarında tanımlanan diğer bir komplikasyon ise sistemik inflamatuvar yanıt sonucu oluştuğu bilinen hiperkoagülasyon durumu ve hiperkoagülasyona ikincil pulmoner tromboembolidir. (22). COVID-19 hastasında, ani gelişen veya klinik ile uyumsuz nefes darlığı varlığında PTE' den şüphelenilmeli; bu olgularda D-Dimer serum seviyelerine mutlaka bakılmalı ve gereklilik halinde intravenöz kontrast madde enjeksiyonu ile Toraks BT Anjiyografi çalışılmalıdır. Serum D-Dimer seviyesi yüksekliği artmış mortalite ile ilişkilendirilmesine rağmen PTE için spesifik

değildir ve D-dimer yüksekliği bulunan bir olguda Dinamik Toraks BT Anjiyografi tanı için gerekmektedir (24). Tomografide pulmoner arter ve dallarında hipodens emboli ile uyumlu dolun defektleri görmeyi beklerken; parankimde her olguda saptanmamakla birlikte pulmoner enfarkt bulguları izlenmektedir. Pulmoner enfarkt tipik olarak periferik kama şeklinde buzlu cam opasitesi veya konsolidasyon ile presente olduğundan rahatlıkla COVID-19 pnömonisinin tipik görüntüleme bulguları ile karışabilmektedir (22) (Şekil 18).



Şekil 18. Ateş ve öksürük şikayetleri ile COVID-19 polikliniğine başvuran 65 yaşındaki erkek hastanın ilk tomografisinde COVID-19 pnömonisi için (a,b) tipik sağ akciğer orta ve alt loblarda periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri (beyaz oklar) izlenmektedir. Aynı hastanın nefes darlığının artması üzerine 1 ay sonra çekilen Toraks BT Anjiyografi incelemesinde (c) mediasten penceresinde sağ ana pulmoner arter distal kesimde pulmoner tromboemboli (ok başı) ile uyumlu dolun defekti ile (d) parankim penceresinde ise sağ orta ve alt lobdaki lezyonların progrese olduğu (siyah oklar) ve yeni gelişimli plevral efüzyon (siyah kalın ok) dikkati çekmektedir.

3. Sonuç

Koronavirüs hastalığının (COVID-19) temel tanı yöntemi RT-PCR testi olmasına rağmen duyarlılığının değişkenlik göstermesi, komplikasyonların tanısında ve COVID-19 hastalarının triajında etkin olması Toraks BT incelemenin önemini arttırmaktadır. Ayrıca SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olan hastalarda, ilerleyen dönemde pulmoner

fibrozis gelişebilmekte veya var olan interstisyel akciğer hastalıkları progresyon gösterebilmektedir. COVID-19 pnömonisi için Toraks BT' de tipik ve atipik görüntüleme bulguları tanımlanmıştır. Bu bulguların radyolog ve klinisyenler tarafından daha iyi anlaşılması ile yanlış negatif olgularda Toraks BT ile tanısal doğruluğun artırılması ve

komplikasyonların tanınması ile mortalitenin azaltılması sağlanacaktır. Görüntüleme bulgularını değerlendirirken hastanın klinik durumunu ve ek hastalıklarını sorgulamak,

ayırıcı tanıyı akılda tutmak ve gerekirse önceki incelemeler ile karşılaştırmalı değerlendirme yapmak önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296:E46-E54.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Published November 24,2020. Accessed November 24,2020.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323:1843-1844.
- Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19), centers for disease control and prevention, updated 30, Nov, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30:4381-4389.
- Ducray V, Vlachomitrou AS, Bouscambert-Duchamp M, et al. Chest CT for rapid triage of patients in multiple emergency departments during COVID-19 epidemic: experience report from a large French university hospital. *Eur Radiol*. 2021;31:795-803.
- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.
- Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020;30:4903-4909.
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1287-1294.
- Wan S, Li M, Ye Z, et al. CT manifestations and clinical characteristics of 1115 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*. 2020;27:910-921.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-434.
- Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT Findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol*. 2020;55:257-261.
- Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55:327-331.
- Özkan R. Yaygın akciğer hastalıklarında radyografi, *Türk Radyoloji Seminerleri*, 2017; 5: 82-97
- Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101:263-268.
- Webb WR, Elicker BM. (2013), Fundamentals of high resolution lung CT: Common findings, common patterns, common disease and differential diagnosis. First edition, By Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins business.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295:715-21.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;295:200463.
- Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200028. Published 2020 Feb 13.
- Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, et al. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med*. 2020;9:1917. Published 2020 Jun 19.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8:807-15.
- Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, et al. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101:431-37.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Casey K, Iteen A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1544.e1-1544.e3.